

Título: Anorexia Nervosa

Autor: Filipe Teixeira Andrade

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua Daniel Rodrigues nº 172 3030-257 Coimbra

<b>Resumo</b>	<b>4</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>Introdução</b>	<b>6</b>
<b>Epidemiologia</b>	<b>7</b>
<b>Etiopatogenia</b>	<b>7</b>
<i>Estudos de Imagem cerebral</i>	9
<i>Distorção da imagem corporal</i>	10
<i>Regulação do Apetite</i>	10
<i>Neurotransmissores</i>	11
<i>Neuropéptido Y (NPY) e Péptido YY (NPYY)</i>	11
<i>Monoaminas</i>	12
<i>Grelina, Leptina e CCK</i>	14
<i>Comportamento alimentar, energia e Anorexia Nervosa</i>	18
<b>Apresentação clínica e Diagnóstico de Anorexia Nervosa</b>	<b>21</b>
<b>Aspectos laboratoriais</b>	<b>24</b>
<b>Complicações médicas da Anorexia Nervosa</b>	<b>26</b>
<i>Alterações metabólicas</i>	28
<i>Alterações endócrinas</i>	30
<i>Amenorreia</i>	31
<i>Alterações músculo-esqueléticas</i>	32
<i>Alterações cardiovasculares</i>	35
<i>Alterações hematológicas e imunológicas</i>	38
<i>Alterações Renais</i>	38
<i>Alterações Pulmonares</i>	39
<i>Alterações Orofaciais e Gastrointestinais</i>	39
<i>Alterações cutâneas</i>	41
<b>Tratamento</b>	<b>42</b>
<i>Síndrome da realimentação</i>	47
<i>Psicoterapia</i>	48
<i>Terapia farmacológica</i>	49
<i>Critérios de Hospitalização</i>	50
<b>Prognóstico e Mortalidade</b>	<b>52</b>
<b>Conclusões</b>	<b>55</b>

<b>Abreviações e Acrónimos</b>	<b>57</b>
<b>Anexo 1 - Critérios de diagnóstico de Anorexia Nervosa</b>	<b>59</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>60</b>

## **Resumo**

Anorexia nervosa é uma doença psiquiátrica com severas consequências orgânicas, caracterizada pela recusa em manter um peso minimamente normal. Os doentes com anorexia nervosa apresentam uma imagem corporal profundamente distorcida, um medo intenso de ganhar peso, mesmo quando visivelmente desnutridos. A anorexia nervosa é o resultado de um complexo jogo de factores biológicos, sociais e psicológicos. Oitenta e cinco por cento dos doentes têm a doença entre os treze e os dezoito anos e são predominantemente mulheres. O tratamento geralmente envolve reabilitação nutricional, monitorização médica e tratamento psicológico.

As alterações físicas e médicas são em grande parte secundárias a perturbação do estado nutricional e dos hábitos alimentares, e a maioria destas alterações resolvem com a normalização dos comportamentos alimentares e do peso, com a possível excepção da densidade mineral óssea.

Recentes avanços têm sido feitos no estudo da interacção dos vários factores de risco que originam a Anorexia Nervosa. Embora tenham sido também efectuados avanços no tratamento desta doença, são necessários mais estudos para definir tratamentos eficazes.

Palavras-chave: anorexia nervosa, distúrbio alimentar, restrição alimentar, perda de peso grave, complicações médicas, síndrome de realimentação.

## **Abstract**

Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder with severe organic consequences, characterized by the inability or refusal to maintain a minimally normal weight. Patients have a profoundly disturbed body image as well as an intense fear of weight gain despite being moderately to severely underweight. Anorexia nervosa is the result of a complex interplay between genetic, biological, psychological, and social factors. Eighty-five percent of patients have onset of the disorder between the ages of thirteen and eighteen years old and are predominantly females. The treatment of anorexia nervosa generally involves nutritional rehabilitation, medical monitoring, and psychological treatment.

Physical and medical abnormalities are largely secondary to the compromised nutritional state and disturbed eating habits, and most of these resolve with restoration of sound eating behaviors, sound nutrition, and return to normal weight, with the possible exception of reduced bone density.

Recent advances have been made in defining the interplay of risk factors leading to Anorexia Nervosa. Although there have also been advances in the treatment of this disorder, much more research is needed to define effective treatments.

**Key Words:** anorexia nervosa, eating disorder, self-starvation, life-threatening weight loss, medical complications, refeeding syndrome

## **Introdução**

A nossa cultura durante as últimas décadas tem sido assolada pelo desejo e pela obsessão da magreza. As revistas femininas promovem um peso muitas vezes inatingível, técnicas de controlo de peso e de imagem. Esta cultura transmite uma mensagem errada a toda a população especialmente às jovens adolescentes.

De acordo com o 2005 Youth Risk Behaviour Survey, 32% das adolescentes acreditavam estar obesas e 61% estavam a tentar perder peso. Nos 30 dias que antecederam a colheita dos dados 6% das adolescentes admitiram ter tentado vomitar ou ter tomado laxantes para controlo do peso (Eaton, 2005).

A anorexia nervosa é uma doença debilitante, potencialmente crónica caracterizada por um medo inexplicável de ganho de peso que é acompanhado por uma obsessão com a magreza mesmo perante um quadro de clara caquexia. É uma patologia complexa cuja etiologia é o resultado de processos sociais e biológicos complexos. Apesar de os comportamentos para com os ideais de beleza terem um papel óbvio, não é crível que sejam o único factor etiológico uma vez que dietas e comportamentos que visam um corpo ideal são comuns nos países industrializados e no entanto a AN afecta somente 0,3%-0,7% das mulheres. Assim como é também interessante verificar que as primeiras descrições de casos semelhantes a anorexia nervosa surgem no fim do século XI, sugerindo que factores para além dos culturais têm um papel central na etiologia desta doença.

Com este trabalho pretende-se efectuar uma revisão da literatura existente no que diz respeito á epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico da Anorexia nervosa.

Pretende-se, com esta revisão, estudar as principais características da AN assim como qual o estado da arte no diagnóstico e tratamento desta patologia.

### **Epidemiologia**

As tendências na epidemiologia dos distúrbios alimentares são difíceis de avaliar devido às alterações que os critérios de diagnóstico sofreram com o tempo, e devido à dificuldade inerente a uma doença caracterizada pela negação e pelo secretismo. Vários estudos relatam um aumento da prevalência durante os últimos 50 anos (Lucas, 1991).

A prevalência de AN na vida de uma mulher é estimada em 0,3 a 1%. (Hoek, 2003) No entanto, outros dados têm surgido. Um estudo de cohort Finlandês sugere uma prevalência de 2.2%; no entanto, este estudo incluía casos rastreados e não tratados (Keski-Rahkonen, 2007).

Distúrbio alimentar sem outra especificação ocorre em aproximadamente 3 a 5% das mulheres entre as idades dos 15 e 30 anos nos países ocidentais (Putukian, 1994).

Cerca de 1 a 2 milhões de mulheres Norte-Americanas preenchem os critérios presentes na DSM-IV para Bulimia Nervosa, e 500.000 para Anorexia Nervosa.

Existem dois picos etários de incidência para AN: 14 e 18 anos. No entanto, o intervalo de idades varia entre a infância até à idade adulta.

### **Etiopatogenia**

Não existe um consenso no que toca as causas dos distúrbios alimentares. Uma combinação de factores psicológicos, biológicos, familiares, genéticos, ambientais e sociais aparentam estar envolvidos.

Num estudo, uma história de restrições alimentares (dieta) foi o factor mais importante para um novo distúrbio alimentar em crianças adolescentes (Patton et al. 1999).

Desportos e actividades artísticas nas quais a magreza é enfatizada, estão associados com uma maior incidência de distúrbios alimentares. Mulheres jovens com distúrbios alimentares restritivos e amenorreia têm sido referidas como tendo a “tríade da atleta feminina” que consiste num distúrbio alimentar, amenorreia e osteoporose (Nattiv et al. 1994).

O papel da genética no desenvolvimento de distúrbios alimentares é suportado por estudos que relatam um risco aumentado de 6 a 10 vezes de desenvolver um distúrbio alimentar em mulheres que tenham uma familiar em primeiro grau com distúrbio alimentar (Woodside et al. 1995). Gémeos monozigóticos têm uma maior taxa de concordância de distúrbios alimentares do que gémeos dizigóticos (Strober. 1991). Também existe uma maior prevalência de distúrbios afectivos (Herzog et al. 1996) e alcoolismo em familiares de primeiro grau (Halmid et al. 1991). *Linkage analysis studies* encontraram um *locus* de susceptibilidade para a Anorexia Nervosa no cromossoma 1p (Grice et al. 2002).

Os problemas psiquiátricos são comuns nos doentes com Anorexia Nervosa. Normalmente, encontram-se distúrbios afectivos, distúrbios de ansiedade, distúrbios obsessivo-compulsivos, distúrbios da personalidade e abuso de substâncias (Herzog et al. 1996).

O stress familiar de qualquer tipo pode ser um factor significativo no desencadear de um distúrbio alimentar. Não existe evidência que suporte um protótipo familiar típico. Algumas características familiares associadas incluem: expectativas parentais aumentadas para feitos e aparência, famílias com dificuldades em lidar com conflitos, comunicação pobre (especialmente de sentimentos), desvalorização do papel maternal e tensão marital.

Desde o início do século que se tem estudado e procurado causas orgânicas para a anorexia, hoje com o aparecimento de técnicas como a Ressonância magnética funcional, a tomografia por emissão de positrões e a descoberta de novas moléculas o estudo e conhecimento da etiopatogenia desta doença tem aumentado, aumentando também as questões decorrentes da



maior quantidade de informação que temos sobre os processos biológicos da anorexia nervosa.

### **Estudos de Imagem cerebral**

Gordon *et al.* (1991) relatou que 13 de 15 doentes com o diagnóstico de anorexia nervosa apresentavam hipoperfusão unilateral do lobo temporal que persistia mesmo depois da recuperação de peso. Um estudo posterior (Chowdhury *et al.*, 2001) relatou que adolescentes com AN apresentavam hipoperfusão unilateral do lobo frontal e do lobo temporo-parietal. (Kuroglu *et al.* 1998) estudou 2 doentes com anorexia nervosa com hipoperfusão bilateral nas regiões parietal, frontal e temporal, essa hipoperfusão normalizou ao fim de 3 meses de remissão de doença. Rastam *et al.* (2001) relatou hipoperfusão orbito-frontal e temporo-parietal em doentes que tinham recuperado de AN.

Os estudos cerebrais que documentam o metabolismo de glicose através do uso de tomografia por emissão de positrões (PET) têm sido menos utilizados. Delvenne *et al.* (1995) estudou doentes com AN que comparados com os controlos apresentavam hipometabolismo parietal e frontal, este hipometabolismo normalizava com o ganho de peso.

Estes estudos demonstram distúrbios na região temporal dos doentes com anorexia nervosa quando doentes e em diferentes períodos de recuperação. Para além disso, revelam que outras áreas como a região do cíngulo, a região frontal e o córtex parietal estão também afectadas.

Embora no que toca à região temporal exista consistência de dados estes estudos são de pequenas dimensões. No entanto, sugerem que as regiões envolvidas na modulação do humor, cognição, controlo dos impulsos e tomada de decisões podem estar alteradas na Anorexia Nervosa.

## **Distorção da imagem corporal**

Um dos sintomas mais importantes da AN é a grave distorção da imagem corporal, em que indivíduos emagrecidos se percebem como gordos. Teoricamente, a distorção da imagem corporal pode estar relacionada com o síndrome de *neglect* (Mesulam, 1981), que pode estar relacionado com as regiões que atribuem a relevância motivacional aos eventos sensoriais, nomeadamente as regiões parietal, frontal ou do cíngulo. É conhecido o facto de que lesões no córtex parietal direito podem não só manifestar-se por anosognosia e distorção da imagem corporal.

## **Regulação do Apetite**

Indivíduos com AN e aqueles que foram diagnosticados com um distúrbio alimentar têm tendência para temperamento disfórico e estados de humor negativos. Existe evidência que aponta para a capacidade da restrição alimentar ser capaz de reduzir esse carácter disfórico (Vitousek and Mank, 1994; Stober, 1995; Kaye *et al.*, 2003). Isto sugere que exista alguma interação entre a regulação do apetite e das emoções.

Estudos com Ressonância Magnética Funcional (RMf) suportam esta ideia. Quando a doentes emaciados com AN são mostradas imagens de comida, estes demonstram actividade anormal a nível da ínsula e do córtex orbitofrontal (Nozoe *et al.*, 1993;). Estudos que utilizaram SPECT, PET, ou RMf mostram que quando doentes com AN comem ou são expostos a comida têm activação da região temporal e aumento da ansiedade (Nozoe *et al.*, 1993; Naruo *et al.*, 2000).

Um estudo recente usou RMf para investigar o efeito da administração de nutrientes em doentes recuperados de AN, comparando com os controlos estes tinham um sinal significativamente mais baixo, como resposta a administração cega de água ou sacarose, na região da ínsula, região cingular anterior e região estriada. Para as mulheres que serviram de controlo, a auto-classificação de agradabilidade do sabor açucarado estava positivamente correlacionada com o

sinal de resposta na ínsula, região do cíngulo anterior, putamen dorsal e ventral. Em comparação, os doentes recuperados de AN, não demonstraram nenhuma relação entre estas zonas e a auto-classificação de agradabilidade do sabor açucarado. Existem vários estudos que demonstram que a ínsula anterior e o córtex gustatório associado, responde não só ao sabor e características físicas do alimento, mas também às suas propriedades recompensadoras (Schultz *et al.*, 2000; O'Doherty *et al.*, 2001; Small *et al.*, 2001).

Para além do gosto, a informação interoceptiva inclui as sensações de temperatura, toque, sensações viscerais e musculares, falta de ar...(Paulus e Stein, 2006). A interocepção tem sido considerada crítica para a auto-consciência dos indivíduos, uma vez que é responsável pela ligação entre os processos cognitivos, afectivos e a homeostasia corporal.

### **Neurotransmissores**

Os mecanismos que controlam a ingestão alimentar envolvem um intrincado relacionamento entre sistemas periféricos (estímulos gustativos, secreção gastrointestinal, aferências vagais) e neuropéptidos e/ou monoaminas do Sistema Nervoso Central (SNC).

Estudos em animais demonstram que neuropéptidos como a colecistocinina, opióides endógenos, (como a  $\beta$ -endorfina) e neuropéptido Y, regulam o tamanho, duração e quantidade de refeições, assim como a selecção de macronutrientes (Morley e Blundell, 1988; Schwartz *et al.*, 2000; Saper *et al.*, 2002), para além de regularem o comportamento alimentar vários neuropéptidos regulam vias neuroendócrinas.

### **Neuropéptido Y (NPY) e Péptido YY (NPYY)**

O neuropéptido Y e o péptido YY estão entre os mais potentes estimulantes endógenos da ingestão alimentar (Morley *et al.* 1985., Kalra *et al.*, 1991; Schwartz *et al.*, 2000). O péptido YY é mais potente do que o NPY na estimulação da ingestão alimentar e ambos são selectivos para alimentos ricos em hidratos de carbono. Doentes com AN têm, em alguns estudos, revelado

elevações do NPY no LCR, mas PYY normal, aparentemente a elevação de NPY não origina aumento da ingestão alimentar em doentes com anorexia nervosa, no entanto, poderá desempenhar um papel nos comportamentos obsessivos e paradoxais face à comida dos doentes com anorexia, uma hipótese que ainda necessita de ser estudada. Outros estudos têm relatado concentrações plasmáticas de NPY mais baixas em doentes com AN (Baranowska *et al.*, 2001), e outros estudos revelam níveis plasmáticos basais de PYY em doentes com AN similares aos controlos mas com variabilidade nos níveis pós-prandiais (Stock *et al.*, 2007; Misra *et al.*, 2006; Germain *et al.*, 2007; Nakahara *et al.*, 2007, Otto *et al.*, 2007).

Mais estudos são necessários para perceber qual o papel destes péptidos nos distúrbios alimentares, quais as suas implicações e aplicabilidades.

## **Monoaminas**

### Dopamina (DA)

Foram encontradas alterações da dopamina entre os doentes com AN. O ácido homovanílico (AHV), o principal metabolito da dopamina encontra-se diminuído em doentes com AN (Kaye *et al.*, 1984). A actividade dopaminérgica tem sido associada com actividade motora (Kaye *et al.*, 1999), recompensa (Salamone, 1996) e procura de novidades. Os doentes com AN têm normalmente comportamentos motores estereotipados e hiperactividade, anedonia, personalidades restritivas e reduzida procura de novidades.

### Serotonina

As vias mediadas pela serotonina (5-HT) desempenham um papel fundamental na saciedade pós-prandial. Os tratamentos que aumentam a serotonina intra-sináptica, ou que activam directamente os receptores da serotonina, levam à redução do consumo alimentar; pelo contrário, tratamentos que bloqueiam os receptores ou diminuem a serotonina, aumentam a

ingestão alimentar e promovem o ganho de peso ( Leibowitz et al. 1986). As vias mediadas pela serotonina também desempenham um papel na modulação do humor, impulso, comportamento, obsessividade, afectando vários sistemas neuroendócrinos.

O papel da serotonina nos distúrbios alimentares tem sido investigado e vários estudos relataram alterações do seu metabolismo em doentes com AN. Quando desnutridos os doentes com AN, quando comparado com controlos saudáveis, têm uma redução significativa das concentrações basais no líquido céfalo-raquídeo (LCR) do metabolito da serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), assim como uma resposta diminuída de prolactina à administração de fármacos com actividade serotoninérgica. Isto sugere uma reduzida actividade serotoninérgica que poderá ser explicada pela diminuição de ingestão do aminoácido triptofano, essencial à síntese da serotonina.

Curiosamente os níveis de 5-HIAA no LCR de doentes anorécticos estão aumentados muito tempo depois da recuperação de peso. Existe assim um relação paradoxal de níveis diminuídos durante a fase de subnutrição da doença e de níveis aumentados nas fases em que ocorreu recuperação de peso. Sabemos que a dieta pode reduzir os níveis de serotonina em mulheres saudáveis (Anderson *et al.*, 1990), pode ser possível que a restrição alimentar mascare um distúrbio do metabolismo da serotonina que só fica aparente quando ocorre a retoma de peso.

Têm sido feitos esforços para caracterizar a função das monoaminas. Em parte, este esforço deve-se ao facto de muitos dos fármacos utilizados no tratamento dos distúrbios alimentares actuarem neste sistema, pelo que, teoricamente, os distúrbios da serotonina podem e devem contribuir para a desregulação do apetite, comportamentos ansiosos, obsessivos e problemas com o controlo dos impulsos.

## **Grelina, Leptina e CCK**

### Grelina

A grelina é uma hormona orexígena libertada pelas células neuroendócrinas do fundo gástrico, que actuam em receptores localizados no núcleo arcuato hipotalâmico, levando a um aumento na produção de péptidos orexígenos e à diminuição dos anorexígenos. O aumento da concentração de péptidos orexígenos irá potenciar a activação do centro da fome, ao passo que a diminuição dos péptidos anorexígenos é responsável pela diminuição da função do centro da saciedade, ou seja, pela diminuição da inibição do centro da fome.

A grelina é actualmente aceite como um importante indicador de insuficiência energética. A grelina é segregada principalmente por células endócrinas localizadas no estômago e no trato gastrointestinal, tendo sido identificada em 1999 durante a procura pelo ligando endógeno do receptor secretagogo GH que tinha sido localizado em vários tecidos periféricos e também no SNC como no núcleo arcuato e ventromedial.

Estudos em humanos têm encontrado um aumento pré-prandial e um declínio pós-prandial nos níveis de grelina, sugerindo que a grelina tem um papel importante na fome e no início das refeições. Pensa-se que a fome aumenta os níveis de Grelina e a sua administração, quer periférica quer central, demonstrou aumentar a ingestão alimentar de humanos, quando grelina é administrada a voluntários saudáveis, ocorre um aumento da fome e da ingestão alimentar (Wren *et al.*,2001). Também tem sido relacionada com o aspecto antecipatório das refeições, uma vez que tanto em roedores como em humanos, os níveis sobem pouco antes de refeições programadas e caem pouco depois da refeição terminar. Frequentemente, níveis elevados de grelina têm sido associados à hiperfagia característica dos indivíduos com síndrome de Prader-Willi.

Por exemplo, a administração de imunoglobulina G (IgG) anti-grelina suprime alimentação em roedores, e a administração, tanto periférica como central, suprime os gastos de energia e leva a um aumento do peso corporal.

Um variado número de estudos recentes mostraram elevação no níveis de grelina circulante na AN, com o retorno ao normal depois da recuperação ponderal (Jimerson et al. 2006). Mais estudos são necessários para explorar a possibilidade da existência de resistência a grelina em estados de caquexia secundária aos distúrbios alimentares.

### Leptina

A leptina é uma hormona anorexígena libertada por adipócitos diferenciados e actua nos centros da fome e da saciedade através de alterações provocadas no núcleo arcuato. É, no entanto, antagonista funcional da grelina, por modificar o equilíbrio dos péptidos orexígenos e anorexígenos no sentido da perda de apetite. É precisamente esse aumento dos péptidos que resulta numa activação do centro da saciedade, cuja principal função é inibir o centro da fome. Este centro é inibido, também pela diminuição da produção dos péptidos orexígenos no núcleo arcuato.

No hipotálamo, a leptina interage com NPY, serotonina e melanocortinas, no sentido da diminuição da ingestão alimentar, regulando assim as reservas de adipócitos ( Zigman et al. 2003).

Um estado de abundância de energia ocorre quando a ingestão alimentar e a absorção de nutrientes excede o gasto energético. Este saldo energético positivo é representado por aumento em vários factores circulantes, incluindo a glucose, leptina, glucagon-like péptido 1 (GLP – 1), e péptido YY. Em voluntários humanos, mesmo uma modesta redução na ingestão

de energia, levou à substancial diminuição dos níveis de leptina circulantes (Wolfe *et al.*, 2004).

Entre estes, a leptina é considerada a hormona segregada normalmente num ambiente de plenitude alimentar. Vários estudos indicam que tanto os níveis de mRNA como da própria leptina estão elevados nos obesos.

A leptina vai actuar tanto a nível cerebral como a nível dos tecidos periféricos. No SNC, a leptina activa ou inibe neurónios que expressam o receptor funcional da leptina. Estes receptores estão localizados no núcleo hipotalâmico arcuato, núcleo hipotalâmico ventromedial e núcleo hipotalâmico dorsal.

Com base em estudos em animais foi sugerido que os baixos níveis de leptina possam contribuir para amenorreia e para outras alterações típicas da AN ( Holtkamp *et al.*, 2004).



A **figura 1 e 2** pretendem esclarecer as relações de antagonismo fisiológico entre a leptina e a grelina e a sua actuação a nível do hipotalamo.

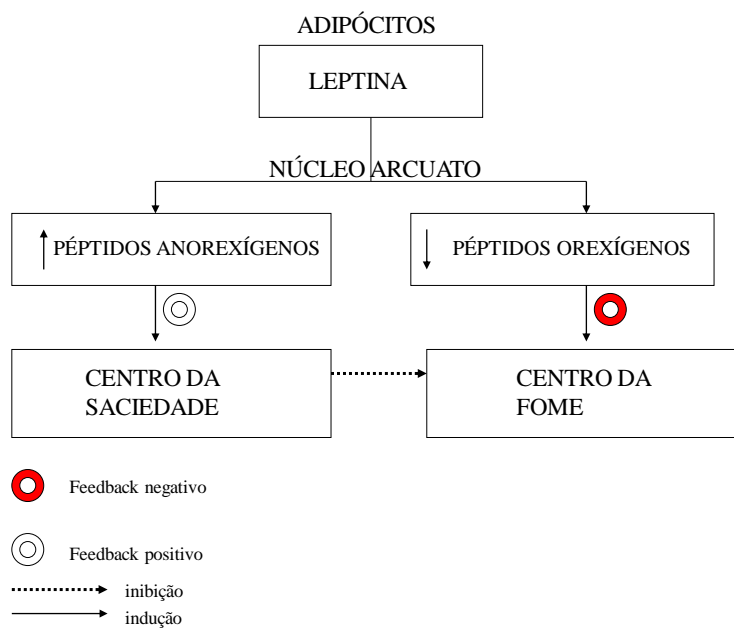


Fig1

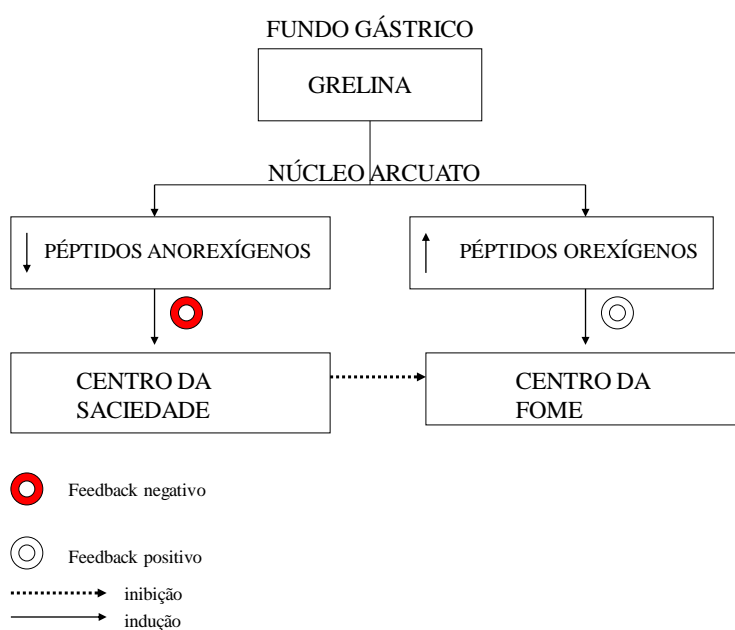


Fig 2

## Colecistoquinina (CCK)

CCK foi o primeiro composto a ser identificado como um factor de saciedade. Quando alimentos contendo lípidos ou proteínas são consumidos e entram no duodeno é segregada CCK. Esta hormona vai estimular a motilidade intestinal, a contractilidade da vesícula biliar, a secreção de enzimas pancreáticas, o esvaziamento gástrico e a secreção ácida gástrica. No entanto, também se vai difundir localmente e estimular de forma parácrina em receptores CCK-1 em ramos sensitivos do nervo vago. Através deste mecanismo, é comunicado ao hindbrain e posteriormente ao hipotálamo que estão a ser ingeridos alimentos com lípidos e proteínas, uma importante informação para um controlo da integrado da homeostase energética.

Quando um antagonista dos receptores CCK-1 é administrado antes da apresentação de comida a um humano, refeições superiores às normais são ingeridas, o que leva a pensar que a CCK endógena normalmente actua para suprimir a ingestão durante as refeições.

O bloqueio dos receptores CCK-1 afecta as respostas pós-prandiais de outras hormonas gastrointestinais, atenuando o aumento do péptido YY e abolindo a supressão de grelina

## **Comportamento alimentar, energia e Anorexia Nervosa**

A regulação do comportamento alimentar é um processo complexo que requer a integração de sinais neuroquímicos provenientes de variados órgãos e estruturas, sendo que, a nível central, o hipotálamo é uma das principais estruturas.

O hipotálamo é o responsável pela sensação de fome e de saciedade e, conseqüentemente, da ingestão energética. Além disso, através da modulação do sistema nervoso simpático está envolvido na termogénese e no gasto energético.

O balanço energético a longo prazo é regulado por um sistema do qual fazem parte hormonas como a leptina e a insulina, sendo estas hormonas secretadas em função da adiposidade corporal e vão actuar a nível do sistema nervoso central, activando vias anabólicas ou catabólicas. A primeira, irá actuar através da produção de neuropeptido Y (NPY) que estimula a ingestão alimentar, e a segunda pela via hipotalâmica da melanocortina que leva à redução da ingestão alimentar e à perda de peso.

Quando um indivíduo esteve em privação calórica durante muito tempo e perde peso, tanto a secreção de leptina como de insulina diminuem, e sinais de reduzida adiposidade chegam ao núcleo arcuato, o que leva a que a sensibilidade a factores de saciedade, como a CCK, baixe e, como consequência, mais comida seja ingerida antes que a sensação de saciedade ocorra.

De forma oposta, aqueles que comem em excesso e ganharam peso têm níveis elevados de sinais de adiposidade e sensibilidade aumentada para sinais de saciedade.

Os neurotransmissores têm um papel na patogenia da AN. Níveis diminuídos de noradrenalina são responsáveis pela bradicardia e hipotensão presentes na privação alimentar profunda. A serotonina desempenha um papel nos centros da fome e da saciedade e pode ser a responsável por alguns dos sintomas neuropsiquiátricos e pela perda de apetite.

Na anorexia nervosa partimos de um sistema de controlo do peso corporal que, em principio, é perfeitamente funcional e que não sofreu danos nem alterações. A limitação forçada da ingesta contribui de forma progressiva ao aparecimento de uma situação de malnutrição (Toro, 2001). Este processo é completado com situações de depressão, fobia social, alimentação inadequada.

A contínua negação de recursos nutricionais ao corpo provoca uma situação de malnutrição que se traduz essencialmente em dois mecanismos físicos patológicos: os derivados da

diminuição da reposição proteica e os derivados da alteração no ajuste da disponibilidade energética e da falta global de energia.

A falta de proteínas suficientes da dieta leva a uma falta de aminoácidos essenciais. A falta de energia conduz a um consumo de proteínas para fins energéticos. Este deficit proteico leva a uma diminuição do crescimento celular o que leva a que, por exemplo, os sistemas de protecção dérmicos sejam ineficazes na sua função protectora contra agressões externas. O intestino perde a sua capacidade digestiva e aumenta a sua irritabilidade e, a glia, também demonstra uma capacidade regenerativa inferior ao normal. Também a nível central se fazem sentir a diminuição de matéria-prima para a síntese de neurotransmissores, ocorrendo um quadro de malnutrição cerebral com perda paulatina de funções, irritabilidade e alteração na qualidade das suas respostas.

Estas alterações a nível hormonal, têm como marca a diminuição dos níveis de leptina e estrogéneos o que vai influenciar negativamente o eixo hipotálamo – hipófise - gónadas com o aparecimento de amenorreia ou atraso no aparecimento da menarca, assim como um manifesto desinteresse sexual. Os níveis de leptina, hormona libertadora de gonadotropinas, LH, FSH, estradiol e progesterona são baixos nas doentes com anorexia nervosa.

Na anorexia nervosa, os níveis de cortisol séricos estão elevados; no entanto, os níveis de cortisol livre urinário não variam, devendo-se em parte ao aumento dos níveis de CRH, sem alterações significativas na corticotropina. A secreção de insulina e de IGF1 está diminuída, o que em parte é compensado por níveis aumentados de hormona do crescimento e da sua hormona libertadora (StØving et al. 2001). A complexidade do ambiente hormonal que caracteriza a AN culmina com uma aparente normalidade do eixo hipotálamo – hipófise – tiróide, com níveis normais de TRH, tirotropina e tiroxina. No entanto, há uma menor actividade da 5' – desidase, que leva a níveis mais baixos de triiodotironina, o que faz com

que na realidade exista uma diminuição das hormonas tiroideias à custa da produção relativamente maior de triiodotironina reversa (Casper, 1986). Todas estas alterações estão de acordo com uma adopção de medidas conservadoras de energia que protege os sistemas fisiológicos do dispêndio de substratos metabólicos: o organismo entra numa economia de subsistência (Delvenne *et al.*, 1996).

O habitual aumento da actividade muscular que se dá na anorexia nervosa está em aberta contradição com os planos conservadores e de redução de actividade e energia referidos. Este aumento do consumo com dano adicional que se produz num músculo com menor capacidade de reparação e que está emaciado e, proteica e energeticamente empobrecido, conduz a um agravamento da situação global.

A desregulação dos neuropéptidos do sistema nervoso central contribui para a função anómala das hormonas gonadais, cortisol, tiróide e hormona do crescimento.

Estudos em animais demonstram que neuropéptidos como a CRH, a leptina, os opióides endógenos, e o NPY modulam os comportamentos alimentares e o metabolismo energético.

Existem cada vez mais evidências de que vulnerabilidades neurobiológicas contribuem de forma substancial para a patogenia da AN. No entanto, permanecem ainda dúvidas se as principais alterações são nos mecanismos do apetite, do comportamento ou do controlo dos impulsos.

### **Apresentação clínica e Diagnóstico de Anorexia Nervosa**

A anorexia nervosa começa tipicamente na adolescência, por vezes em associação com um evento stressante como por exemplo sair de casa por motivos escolares. Pode em alguns casos desenvolver-se no início da adolescência (antes da menarca), raramente se desenvolvendo depois dos 40. Apesar de estarem emagrecidos, os doentes com AN têm um medo irracional

de ganhar peso, e que a subida de peso seja incontrolável, que fique fora de controlo. Também apresentam uma distorção da imagem corporal. A persistente perda de peso é vista pelos doentes como um objectivo concretizado e bem sucedido, sendo que ganhar peso é encarado como um fracasso.

Estes doentes raramente se queixam de fome ou cansaço e, frequentemente, praticam exercício de forma exagerada. Apesar da negação da fome  $\frac{1}{4}$  a  $\frac{1}{2}$  dos doentes com AN tem episódios de ingestão compulsiva. Como consequência do distúrbio alimentar existe a tendência para o isolamento social, maior entrega ao trabalho e estudos, para as dietas e exercício. À medida que a perda de peso continua, os pensamentos ligados à alimentação dominam a actividade mental e desenvolvem actividades idiossincráticas relacionadas com a alimentação. Podem inclusivamente, de forma obsessiva, coleccionar livros de cozinha e receitas.

Os doentes com AN tipicamente têm poucas queixas físicas mas podem sentir alguma intolerância ao frio.

A motilidade gastrointestinal está diminuída, levando a um esvaziamento gástrico reduzido e a obstipação. Aquelas mulheres que iniciam quadros de AN depois da menarca podem relatar amenorreia, antes de a perda de peso ter sido significativa.

Ao exame físico podem revelar bradicardia, hipotensão e hipotermia. Pode ocorrer lanugo ou alopecia. A acrocianose dos dedos é comum e o edema periférico pode ser encontrado mesmo na ausência de hipoalbuminémia, principalmente quando o doente começa a recuperar peso.

O diagnóstico da anorexia nervosa é baseado na presença de características físicas, comportamentais e psicológicas. Os critérios globalmente aceites da American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Anexo 1) postulam: um

índice de massa corporal (IMC) inferior a  $18,5 \text{ kg/m}^2$ , o que corresponde em mulheres adultas num peso inferior a 85% o peso ideal. Em mulheres, não devem existir menstruações espontâneas, sendo que esta amenorreia deve reverter caso sejam administradas hormonas, tais como estrogéneos, o que pode acontecer no caso da contraceção hormonal. Uma vez mais, este critério não é essencial, tal como o peso não constitui um critério essencial. São referidos dois subtipos de anorexia nervosa, mutuamente exclusivos, na DSM: o subtipo restritivo, em que o peso é atingido e mantido principalmente através da restrição calórica, e o subtipo purgativo (alimentação compulsiva e exagerada) em que ocorrem manobras purgativas que podem consistir na provocação do vômito, abuso de laxantes ou de diuréticos. Os doentes com este último subtipo, têm uma maior probabilidade de desenvolverem distúrbios hidro-electrolíticos, apresentam normalmente uma maior labilidade emocional e coexistem mais frequentemente outros problemas de controlo do impulso, tais como toxicoddependência, alcoolismo ou jogo patológico. Outro critério é a distorção da imagem corporal.

O diagnóstico pode geralmente ser feito num doente com uma história de perda de peso acompanhada de dieta restritiva e exercício intenso, acompanhado por uma grande relutância em aumentar de peso. Os doentes frequentemente negam que tenham um problema sério e o caso pode ser apresentado ao médico pelos familiares e amigos.

O diagnóstico diferencial deve contemplar outras condições que podem cursar com sinais e sintomas semelhantes tais como doença inflamatória intestinal, hipertiroidismo, obstrução ao esvaziamento gástrico, diabetes mellitus tipo 1, tumores do sistema nervoso central ou neoplasias.

## **Aspectos laboratoriais**

A anemia normocítica normocrômica é frequente, tal como leucopenia moderada com uma redução desproporcional de polimorfonucleares. Devido a desidratação podem aumentar os níveis de azoto ureico e de creatinina. Durante a recuperação de peso pode ocorrer elevação das transaminases. Os níveis de proteínas estão geralmente normais, a glicémia baixa e os níveis de colesterol moderadamente elevados.

A presença de alcalose hipocaliémica sugere métodos purgativos, tais como, a indução de vômito ou o uso de diuréticos. A hiponatremia é comum e pode resultar do excesso de ingestão de fluidos e de distúrbios na secreção de hormona antidiurética.

A regulação de quase todos os sistemas endócrinos está alterada na AN, mas as alterações mais visíveis ocorrem no sistema reprodutor. A amenorreia é de origem hipotalâmica e reflecte produção diminuída de GnRH. Quando se administra GnRH de uma forma pulsátil são normalizadas as respostas hipofisárias de LH e de FSH, indicando a ausência de uma lesão ou insuficiência hipofisária primária. A consequente deficiência em gonadotropina leva à diminuição dos níveis de estrogéneo nas mulheres e de testosterona nos homens.

Os níveis séricos de leptina estão muito diminuídos como resultado da subnutrição e diminuição da gordura corporal. A redução de leptina aparenta ser a principal responsável pelas alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e um importante mediador nas anormalidades neuroendócrinas típicas desta patologia.

O cortisol sérico e o cortisol livre da urina das 24H estão geralmente aumentados, sem no entanto aparentarem clínica típica do excesso de cortisol.



O estudo analítico da tiróide apresenta uma padrão semelhante ao visto no “*eutiroides sick síndrome*”, com T<sub>4</sub> e T<sub>4</sub> livre no limite inferior da normalidade, diminuição de T<sub>3</sub> e elevação da T<sub>3</sub> reversa. O nível de TSH é normal ou está parcialmente suprimido.

A hormona do crescimento está aumentada, mas o IGF-1, produzido principalmente pelo fígado, está reduzido tal como noutras situações de restrição calórica grave.

A redução da densidade óssea é rotineiramente observada nos doentes com AN. É em parte causada pelas múltiplas carências nutricionais, mas também devido aos reduzidos níveis de esteróides gonadais e aumento do cortisol. O grau de redução da densidade óssea é proporcional à duração da doença e existe o risco de fracturas patológicas. A ocorrência de AN durante a adolescência pode levar a estagnação do crescimento linear e ao encerramento precoce das epífises.

O débito cardíaco está reduzido e a insuficiência cardíaca congestiva ocorre por vezes durante o retomar brusco da alimentação. O electrocardiograma pode apresentar bradicardia sinusal, QRS de voltagens reduzidas e anormalidades não específicas nas ondas ST-T. Alguns doentes desenvolvem um intervalo QT longo, o que pode levar a arritmias sérias, particularmente quando também estão presentes alterações electrolíticas.

## Complicações médicas da Anorexia Nervosa



Fig 3: Principais complicações médicas da anorexia nervosa

Os transtornos da conduta alimentar são, provavelmente, os distúrbios alimentares em que existe uma correlação mais estreita entre os componentes médicos e psiquiátricos. As complicações da anorexia resultam, como já foi referido, da perda de peso, da desnutrição e das condutas purgativas. No entanto, nem sempre são diagnosticadas correctamente, levando por vezes, a um consumo de recursos e de tempo superior ao necessário. É fundamental realizar um exame físico inicial sistemático e completo, o que permite não só diagnosticar como serve também de exame referência para futuras avaliações. A maior parte dos sintomas

e sinais físicos dos doentes com anorexia nervosa devem-se à própria desnutrição; no entanto, curiosamente, quando a desnutrição é muito avançada existe uma relativa escassez de sintomatologia física.

O quadro clínico dos doentes com anorexia nervosa é sobreponível ao de outros estados de desnutrição grave. No entanto, existem algumas características típicas da Anorexia Nervosa, tais como, a conservação de um bom nível de energia. A hiperactividade é mesmo uma característica muito comum, sendo que devemos pensar em anorexia quando um doente com um peso muito abaixo da normalidade e uma marcada desnutrição, tem uma vida muito activa sem sinais de aparente cansaço físico ou fadiga.

O doente com anorexia nervosa pode ser consultado em vários serviços, pode recorrer ao seu médico de família, a um psiquiatra ou a um médico de outra especialidade por uma qualquer intercorrência decorrente de uma complicação médica, pode recorrer ao serviço de urgência ou a serviços assistenciais como a estomatologia. Todas estas especialidades devem estar alerta para a presença destes doentes que, como já foi referido, tendem a esconder a sua condição, a negar a doença e a necessidade de tratamento.

Quando os doentes se apresentam com um estado de caquexia evidente o diagnóstico é fácil; no entanto, não devemos esquecer que o diagnóstico numa fase precoce é difícil.

Da história da doença actual devem fazer parte atitudes face a comida, ao peso corporal, auto percepção do aspecto físico, história pormenorizada do padrão alimentar, dados relativos à prática de exercício físico, presença de mecanismos compensatórios: vómitos, consumo de laxantes e diuréticos, antecedentes familiares de transtornos da alimentação, transtornos afectivos ou outras alterações psiquiátricas.

Às vezes, o doente mostrar-se-á renitente a fornecer estes elementos e, nesses casos, podem ser feitas algumas perguntas indirectas questionando sobre sintomas relacionados com a fragilidade peri-odontal, palpitações, alterações da diurese, ortostatismo, alopecia ou intolerância ao frio.

O exame objectivo deve avaliar os sinais vitais, a inspecção das estruturas cutâneas, cavidade oral, mucosas, exploração cardíaca, pulmonar e abdominal.

O estudo analítico deve incluir em todos os casos ionograma com potássio, magnésio e cálcio. Glicemia, hemograma, velocidade de sedimentação, proteína – C reactiva, proteínas totais e albumina, provas de função hepática, função renal, electrocardiograma e radiografia do tórax.

Em alguns doentes, dependendo do quadro que apresentem, podem ser necessários outros exames tais como o doseamento do ferro, ferritina, transferrina e capacidade de fixação de ferro (TIBC), ácido fólico, vitamina B12, tiamina, densitometria óssea, radiografia do abdómen, osmolaridade urinária e sanguínea...

Menos frequentemente LH, FSH, estrogéneos, testosterona, cortisol, função tiróide, teste de supressão da dexametasona, tomografia computadorizada, ressonância magnética.

### **Alterações metabólicas**

As alterações hidroelectrolíticas são relativamente frequentes, especialmente nos doentes com comportamentos purgativos à base de laxantes ou de diuréticos. Algumas das mortes nestes doentes é consequência da hipocaliémia condicionada pela baixa ingesta de líquidos e a grande perda de volumes secundária aos mecanismos purgativos.

A hipocaliémia pode originar graves arritmias cardíacas assim como nefropatia e miopatia. A desidratação provoca hiperaldosteronismo, que se manifesta por edemas, cuja aparição desencadeia um ciclo vicioso de aumento de comportamentos purgativos (Mitchell et al.

1988). Se a hipocaliémia se acompanha de um aumento do bicarbonato sérico, deve suspeitar-se da existência de vômitos frequentes ou da utilização de diuréticos.

A hiponatremia pode dever-se à ingestão excessiva de água ou a uma disfunção na regulação da hormona anti-diurética. É importante referir que algumas doentes descobrem que se ingerirem grandes quantidades de água antes do controlo do peso podem falsear o peso e os seus terapeutas. Este quadro pode desencadear um quadro caracterizado por grande diluição electrolítica que pode provocar convulsões e morte, e que se denomina por intoxicação aquosa (Santosato et al. 1998).

Os doentes com baixo peso apresentam frequentemente hipoglicémia que geralmente não causa sintomas com diminuição da insulina circulante. Esta deve-se à baixa ingestão de hidratos de carbono e à diminuição de tecido adiposo (Carney et al. 1996).

É frequente a elevação dos valores de colesterol, o que o distingue de outras formas de desnutrição (Mira et al. 1987), sendo esta elevação normalmente à custa da HDL (Mehler et al. 1998). Esta hipercolesterolemia é provavelmente secundária a uma diminuição da secreção biliar e a uma alteração no metabolismo do colesterol.

Com frequência existe hipercaroteninemia, uma alteração comum a outros estados de malnutrição e que dá origem a um tom alaranjado da pele, mais marcado nas palmas e plantas e que respeita as escleróticas (Gupta et al. 1987).

Os valores de leptina estão diminuídos na anorexia nervosa, e esta alteração parece directamente relacionada com a diminuição de massa gorda (Grinspoon et al. 1996). Foi referido por diversos autores que a variação diurna dos valores desta hormona também está diminuída (Stoving et al. 1998).

## **Alterações endócrinas**

O sistema endócrino é o sistema mais afectado na anorexia nervosa. Apesar de existirem opiniões divergentes, actualmente pensa-se que a maior parte das alterações endócrinas são uma reacção adaptativa face à perda de peso, excesso de exercício, tipo de alimentação e provavelmente ansiedade.

As doenças endócrinas primárias, que tanto se assemelham às que cursam com a anorexia, não se acompanham dos transtornos de conduta típicos da anorexia e que conduzem a um profundo emagrecimento. Na verdade, estas alterações podem ser reproduzidas em voluntários submetidos a restrição alimentar e regridem quando se reintroduz a alimentação (Ficher et al. 1986).

Das alterações do eixo hipotálamo – hipófise – suprarrenal próprias da anorexia nervosa, destaca-se o hipercortisolismo por aumento da produção de cortisol e diminuição da sua excreção (Laue et al. 1991). Podemos encontrar uma resposta anormal à prova de supressão de dexametasona e, em alguns casos, concentrações baixas de ACTH no líquido cefalorraquídeo, um padrão que também podemos encontrar na Depressão Major. Na anorexia, está presente independentemente da presença dessa comorbilidade psiquiátrica.

No que toca à função tiroideia, foi descrito o “*eutiroides-sick syndrome*” caracterizado por uma diminuição da conversão periférica de tiroxina em triiodotironina, e uma produção preferencial de T3 reversa que tem menos actividade metabólica do que a T3 (Thomas et al. 1990), como se o organismo diminuía a produção de uma hormona termogénica em detrimento de outra. Também existe uma resposta tardia, ainda que intacta, de TSH à administração de TRH. Estas alterações são reversíveis com a recuperação de peso, não necessitando de terapêutica substitutiva. Clinicamente, encontramos uma diminuição genérica

do metabolismo, sendo que o doente se apresenta com bradicardia, xerose, intolerância ao frio.

Considera-se que a T3 e a LH na mulher, e a testosterona no homem, constituem os índices endocrinológicos que melhor se correlacionam com a perda de peso. São também encontradas alterações na produção de somatomedinas, com concentrações elevadas de GH e alterações na secreção da hormona antidiurética, que podem levar à aparição de uma diabetes insípida (Vigersky et al. 1977).

No homem com anorexia observa-se uma diminuição dos valores de testosterona proporcional à perda ponderal, com redução do volume testicular e concentrações baixas de LH e FSH. Num trabalho publicado observou-se oligospermia e azoospermia persistente após o retomar do peso (Andersen et al. 1982).

Ao pedir doseamentos hormonais há que ser muito selectivo. O foco da nossa atenção deve ser o diagnóstico da anorexia pelo que só devem ser pedidas as hormonas tiroideias (T4 livre, TSH e T3) e nos homens a testosterona. Na fase final do restabelecimento nutricional, o valor baixo de LH, FSH e T3, e testosterona devem fazer pensar que não se normalizou o peso totalmente.

### **Amenorreia**

Amenorreia secundária afecta mais de 90% das mulheres com Anorexia Nervosa (Mehler. 2001). Amenorreia é causada por baixos níveis de FSH e de LH. A hemorragia de privação com progesterona não ocorre devido ao estado hipoestrogénico. As menstruações normalmente retornam dentro de 6 meses após o atingimento de 90% do “peso ideal” (Golden et al. 1997).

A amenorreia é uma característica nuclear da anorexia e quase sempre se atribui à perda de peso. No entanto, pode anteceder a perda de peso, o que faz pensar que a alteração da dieta poderia ser um factor importante. A amenorreia secundária é mais frequente do que a primária. Nas doentes anoréticas detectam-se níveis reduzidos de estradiol, LH, FSH.

Quando a doente recupera 90% do seu “peso ideal”, geralmente reaparecem os ciclos menstruais; no entanto, por vezes, persiste amenorreia.

Na amenorreia própria dos distúrbios alimentares, o ovário regressa a um estado pré-pubertário, sendo que histologicamente apresenta muitos e pequenos folículos em vez de um grande.

A forma de actuar perante uma amenorreia num distúrbio alimentar consiste em primeiro dosear os níveis de LH, FSH e estrogéneos, e não prescrever nenhum tratamento para além do necessário para a retoma do peso. Se depois do aumento ponderal a amenorreia persiste, repetem-se os doseamentos e realiza-se uma ecografia ovárica. Se as alterações encontradas são as esperadas, então deve elevar-se o limiar de peso desejado 3-4 kg. Só na eventualidade de esta estratégia fracassar se deve ponderar medicar com um combinado de estrogéneos com progesterona, sendo que esta não é uma prática consensual.

### **Alterações músculo-esqueléticas**

Na anorexia nervosa têm sido descritos atrasos da maturação e diminuição da densidade óssea assim como fracturas patológicas. A amenorreia, quando prolongada, pode associar-se a osteopenia capaz de progredir para osteoporose potencialmente irreversível localizada preferencialmente à coluna lombar.



A osteopenia, uma vez que as mulheres desenvolvem 40 a 60 por cento da sua massa óssea durante a adolescência, é uma das mais severas complicações da anorexia nervosa e uma das de mais difícil tratamento

A perda de massa óssea pode ocorrer num curto período de tempo. Num estudo, a densidade mineral óssea de 18 jovens com anorexia nervosa foi comparada com 25 controlos saudáveis (Bachrach et al. 1990). A densidade óssea na coluna lombar, e um pouco por todo o corpo, estava diminuída (0,830 versus 1,054 g/cm<sup>2</sup> e 0,700 versus 0,955 g/cm<sup>2</sup> respectivamente). A AN estava presente há, aproximadamente, menos de um ano em metade dos doentes. Num segundo estudo que inclui mulheres com uma maior duração da doença (média 66 meses), a densidade óssea foi reduzida em pelo menos um desvio padrão em pelo menos uma localização em 92% e pelo menos 2.5 DP em 38% (Grinspoon et al. 2000).

A perda óssea em doentes com anorexia nervosa pode traduzir-se num risco aumentado de fractura. Num estudo, o risco a longo prazo de qualquer fractura entre mulheres diagnosticadas com AN estavam aumentado em 2.9 vezes (Lucas et al. 1999).

Fracturas do colo do fémur, coluna vertebral e antebraço ocorriam em média 38, 25 e 24 anos depois do diagnóstico.

O acompanhamento a longo prazo dos adolescentes com anorexia nervosa sugere que a recuperação da massa óssea poderá ser possível, se houver um restabelecimento do estado geral de saúde. Um estudo demonstrou que os adolescentes curados não tinham deficits de massa óssea 11 anos depois (Wentz et al. 2003)

A forma como ocorre esta perda de massa óssea não está totalmente esclarecida, está associada a deficiência de estrogéneos, ingestão deficiente de vitamina D, cálcio e baixo peso

aquando da formação óssea (Grinspoon et al. 1997). Os níveis reduzidos de IGF também podem ter um papel ainda a esclarecer (Hall et al. 2008).

A osteopenia é resultante de um aumento na reabsorção óssea e de uma diminuição na formação óssea. Este mecanismo é no entanto diferente do observado na menopausa uma vez que a reposição de estrogéneos por si não resolve a osteopenia secundária a AN (Klibanski et al 1995).

Os parâmetros nutricionais, particularmente a massa magra corporal podem ser um dos factores importantes nesta patogenia. A densidade mineral óssea estava reduzida em maior grau em mulheres com anorexia nervosa, do que em mulheres com amenorreia hipotalâmica, o que sugere que a deficiência em estrogéneos não é a única responsável pela perda de massa óssea na AN (Grinspoon et al. 1999). Para além disso numa análise multivariada a perda de massa óssea estava mais relacionada com a massa magra.

Não é claro se a determinação da densidade óssea por densitometria com “Dual Energy X-ray Absorptiometry” (DEXA) oferece um benefício claro no tratamento dos doentes com anorexia (Hall et al. 2008). No entanto, uma baixa densidade mineral óssea pode incentivar ao ganho de peso, e uma densidade normal leva a uma falsa sensação de segurança e percepção de que o problema alimentar não tem relevância médica, o que é errado uma vez que a arquitectura trabecular pode ser anormal e a doente apresentar um DEXA normal (Bredella et al. 2008).

Quando realizados, os DEXA devem ser interpretados com base na idade, sexo e raça. Não devem ser repetidos com menos de um ano de intervalo e, de preferência, devem ser realizados no mesmo densitómetro.

O tratamento mais recomendado inclui a recuperação de peso, 1200 a 1500 mg/dia de cálcio, 400 UI de vitamina D, reposição estrogénica e progestativa.

Existe pouca evidência que suporte o uso de combinados de estrogéneos e progesterona para aumentar a densidade mineral óssea em mulheres jovens com amenorreia (Miller et al. 2006; Strockosh et al. 2006). O retomar da menstruação com o ganho de peso aparenta ser necessário para a recuperação óssea (Bolton et al. 2005). Apesar dos dados limitados, o uso de contraceptivos orais contendo estrogéneos e progesterona podem ser uma tentativa de controlar a DMO quando a hipótese de recuperar parece remota, especialmente naqueles com um peso 70% inferior ao ideal (Karlsson et al. 2000; Klibanski et al. 1995).

Outros tratamentos têm sido investigados, tais como factores de crescimento como IGF-I, que pode ter efeitos a curto prazo na formação de osso em mulheres com anorexia nervosa (Grinspoon et al. 1997). Bifosfonatos como o alendronato, não estão recomendados em mulheres com anorexia nervosa nas linhas orientadoras da Associação Americana de Psiquiatria (APA). Num estudo randomizado e controlado de 32 adolescentes com anorexia nervosa, o tratamento com alendronato durante um ano demonstrou um aumento não significativo da DMO comparado com o placebo (Golden et al. 2005). Os efeitos a longo prazo do alendronato não são conhecidos e sabemos que são teratogénicos.

A dehidroepiandrosterona (DHEA) é uma hormona adrenal que está diminuída na mulher com anorexia nervosa. Os estudos preliminares de follow-up de marcadores séricos e urinários ósseos em doentes tratados com esta substância sugerem um aumento da formação óssea e uma redução da reabsorção (Gordon et al. 1999; Gordon et al. 2002).

### **Alterações cardiovasculares**

Os distúrbios alimentares no geral, mas sobretudo a anorexia nervosa, produzem importantes alterações no sistema cardiovascular. De facto, a maioria das mortes em anoréticas jovens

deve-se ao colapso cardiovascular secundário a desnutrição extrema. Com a perda progressiva de peso, diminui a espessura da parede ventricular esquerda e diminui o volume de ejeção, o que conduz a uma franca diminuição da função ventricular.

Estas doentes apresentam um risco de morte súbita por desregulação autónoma, aumento do intervalo QT e arritmias secundárias aos distúrbios electrolíticos e que provocam alterações da condução nomeadamente hipocaliemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.

Os estado de desnutrição cursam muitas vezes com bradicardia e hipotensão, alterações fisiológicas benignas e que normalmente não necessitam de tratamento específico.

A anorexia nervosa também tem sido associada ao prolapso da válvula mitral (Cook et al. 1995), prolongamento do intervalo QT e insuficiência cardíaca. O prolapso da válvula mitral é um achado comum, ocorrendo em aproximadamente 32 a 60% dos doentes com anorexia nervosa, em oposição aos 6%-22% que ocorrem na população geral. Isto pode dever-se em parte à maior facilidade de diagnóstico do prolapso da válvula mitral em doentes que se encontram em depleção de volume.

Existem dados contraditórios quanto à ocorrência de prolongamento do intervalo QT em doentes com anorexia nervosa. Um intervalo QT aumentado é um marcador de arritmias e morte súbita e necessita de atenção imediata num doente desnutrido e bradicárdico. O doente com anorexia nervosa severamente desnutrido, com distúrbios electrolíticos devidos a vómitos, abuso de laxantes, hábitos alimentares bizarros, corre um maior risco de eventos cardíacos.

No ECG também pode ser encontrado bradicardia ou taquicardia sinusal, complexos QRS e ondas P de baixa voltagem, desvio direito do eixo, alterações não específicas da onda T, ondas U, depressão do segmento ST, anormalidades de condução.

O risco de insuficiência cardíaca em doentes com distúrbios alimentares é maior nas primeiras duas semanas de realimentação. A combinação de contractilidade e o edema secundário à realimentação podem ser os responsáveis. Este risco é reduzido através de uma alimentação lenta e progressiva, repleção de fósforo, moderação nas quantidades de sódio e rehidratação lenta por via endovenosa no caso de serem necessários fluidos intravenosos.

A realimentação forçada pode, por vezes, desencadear miocardiopatia, a qual deve ser diagnosticada a tempo, pois pode ter uma evolução fatal. Pensa-se estar relacionada com uma intensa hipofosfatemia e com as complicações decorrentes da própria realimentação numa pessoa gravemente desnutrida. A carência de fosfato produz importantes alterações celulares sobretudo devido à diminuição de compostos como a adenosina tri-fosfato (ATP). Como consequência ocorre a queda do volume de ejeção cardíaco, o qual perante um volume circulatório aumentado precipita uma insuficiência cardíaca congestiva.

Este quadro pode ser prevenido se a realimentação for iniciada lenta e progressivamente, aumentando o aporte calórico pouco a pouco nas primeiras 2 ou 3 semanas. O doseamento dos níveis de electrólitos e de fosfato cada 2 ou 3 dias, pode reduzir o risco destas complicações.

### **Alterações Neurológicas**

As alterações electroencefalográficas inespecíficas são frequentes, e caracterizam-se por uma lentificação generalizada da actividade de fundo e pela aparição de alguns complexos pontão-onda. Muito mais excepcional é o aparecimento de epilepsia, que frequentemente se consegue relacionar com a hipofosfatemia.

Os estudos de imagem cerebral em particular a TAC e a RMN demonstram a existência de dilatação ventricular e um incremento da fracção ventrículo-cerebral. O volume de líquido

cefalo-raquídeo e de substância branca parecem voltar à normalidade depois da recuperação de peso, pelo que se considera uma pseudo-atrofia.

Segundo alguns autores, a diminuição de substância cinzenta relacionada com os índices de massa corporal mais baixos podem persistir depois da recuperação de peso.

### **Alterações hematológicas e imunológicas**

É frequente a existência de anemia, leucopenia com linfocitose relativa, alterações da função granulocítica e trombocitopenia. Todas estas alterações podem acompanhar-se de hipoplasia da medula óssea e, inclusivamente, de necrose medular.

Também foram descritas alterações do sistema imunitário como: modificações em algumas fracções de imunoglobulinas, diminuição da capacidade bactericida granulocítica e da capacidade de aderência dos polimorfonucleares, diminuição do complemento e do factor activador do plasminogénio. Quando a perda de peso é muito intensa, podem anular-se as reacções de hipersensibilidade tardia. No entanto, as infecções importantes não são frequentes e, em relação a outras formas de malnutrição, os doentes com anorexia nervosa apresentam uma menor vulnerabilidade.

### **Alterações Renais**

Não é raro encontrar alterações na concentração e diluição da urina em doentes com mais de dois anos de evolução da doença. As alterações hidro-electrolíticas conduzem muitas vezes a insuficiências pré-renais, e são frequentes as elevações dos níveis de ureia e creatinina que se relacionam com a menor ingestão de proteínas e líquidos, diminuição da taxa de filtração glomerular e aumento do catabolismo proteico muscular. Também diminui ou desaparece a resposta normal à administração de hormona anti-diurética, compatível com uma diabetes insípida parcial. A nefrolitíase por oxalato de cálcio, que se observa com frequência, é

explicada pelo consumo excessivo de oxalatos, baixa ingestão de líquidos, vômitos autoprovocados e abuso de laxantes.

### **Alterações Pulmonares**

Anorexia nervosa tem sido associada a alterações enfisematosas na imagiologia do tórax. No entanto, as implicações clínicas destes achados não são claras. Um estudo pequeno comparou as imagens pulmonares obtidas por TAC de 21 doentes com anorexia nervosa severa e 16 controlos saudáveis (IMC 18 vs 27) (Coxson et al. 2004). Os grupos eram sobreponíveis com excepção do número de unidades maço/ano de tabaco (4 vs 19) no grupo de anorécticos. A densidade pulmonar era significativamente menor nos doentes com anorexia (0,17 vs 0,22). Outras alterações enfisematosas encontradas foram a hiperexpansão, cuja gravidade se correlaciona com o IMC.

Apesar das evidências imagiológicas de enfisema, os estudos da função respiratória não demonstram padrões obstrutivos (Pieters et al. 2000; Massaro et al. 2004). As razões para esta discrepância não são claras, sendo este enfisema secundário a restrição alimentar grave e reversível, pelo que o termo “enfisema nutricional” tem sido usado para assim o distinguir do enfisema típico dos doentes com Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

### **Alterações Orofaciais e Gastrointestinais**

Tanto na anorexia como na bulimia nervosa é muito frequente a hipertrofia das glândulas salivares, sobretudo pela inflamação das parótidas. O mecanismo fisiopatológico desta alteração não é claro, e pode estar relacionado com as próprias modificações hidroeléctricas e com o vômito. A inflamação parotídea demora muito tempo a desaparecer mesmo normalizado o peso e a conduta alimentar. Nos doentes com vômitos recorrentes podem ocorrer descalcificações na face interna dos dentes como consequência da acção do ácido

gástrico. Este sinal pode ser de grande valor diagnóstico em doentes que negam a indução de vômitos.

Os sintomas gastrointestinais são bastante frequentes e podem relacionar-se com a diminuição da ingesta, a adaptação hipometabólica, a sobrealimentação, os vômitos, o abuso de laxantes e a hipocaliémia.

Na anorexia nervosa ocorre atraso do esvaziamento gástrico e prolongamento do trânsito intestinal, originando uma sensação de plenitude gástrica, borborigmo e obstipação (Heather et al. 2002), o que aumenta a recusa alimentar e tende a perpetuar a restrição alimentar e precipitar as conductas de purga. A obstipação é também reflexa da hipofunção do cólon, consequência de uma ingesta escassa.

O abuso de laxantes especialmente os do tipo estimulante que contém fenolftalaina, também pode provocar complicações colicas, tais como obstipação grave e, em casos excepcionais, o chamado cólon catártico com interrupção da função cólica por degeneração das células do plexo de Auerbach, o que pode exigir a ressecção do cólon. À endoscopia, observa-se frequentemente uma alteração denominada “melanosis cólica”, que consiste numa coloração castanha escura da mucosa e da submucosa característica do abuso de laxantes.

Outras alterações típicas do uso de laxantes são a esteatorreia, a malabsorção e a gastroenteropatia perdedora de proteínas.

As provas de função hepática podem apresentar-se sem alterações. Tipicamente, aumentam os valores das transaminases (TGO e TGP) mais do que a gama – GT e, muito provavelmente, reflectem o dano hepatocelular da desnutrição (Fong et al. 2008).

A perda de peso própria da anorexia associa-se com o denominado síndrome da artéria mesentérica superior, uma entidade cuja existência tem sido discutida por alguns autores e



cuja etiologia e tratamento continuam incertos. O quadro clínico caracteriza-se por sintomas de obstrução intestinal na terceira porção do duodeno em pessoas muito magras.

A malnutrição e os vômitos podem provocar hemorragias gastrointestinais quase sempre por erosão esofágica e, em alguns casos, pode ocorrer ruptura do esófago ou síndrome de Boheroove, uma complicação potencialmente fatal.

Durante a fase de realimentação, pode aparecer dilatação aguda do estômago (Jennings et al. 1974), que pode necessitar de entubação nasogástrica. Não obstante, em alguns casos é necessário recorrer a descompressão cirúrgica.

Apesar de alguns doentes relatarem disfagia, existe pouca evidência de que ocorra um malfuncionamento do esófago. A ausência de anormalidades motoras do esófago consistentes apesar da frequência da queixa de disfagia, sugere que as queixas dos doentes com anorexia serão devidas a globus ou a distúrbios funcionais.

Num estudo *cross-sectional* (Porcelli et al. 1998), os distúrbios alimentares eram significativamente mais prevalentes em doentes com distúrbios gastrointestinais funcionais, do que em doentes com distúrbios gastrointestinais orgânicos. A maioria (45%) dos doentes com distúrbios gastrointestinais funcionais e que tinham previamente tido um distúrbio alimentar, tinham sido diagnosticados com Anorexia Nervosa e 80% tinham desenvolvido os sintomas do seu distúrbio funcional durante o período de distúrbio alimentar. Estes indivíduos eram também mais novos, mais instruídos e mais instáveis psicologicamente. Tinham ainda maior prevalência de dispepsia, e eram mais frequentemente mulheres.

### **Alterações cutâneas**

Muitos doentes com anorexia nervosa apresentam pele seca e por vezes com coloração alaranjada mais exuberante a nível das palmas das mãos, plantas dos pés, sulcos nasogenianos

e que poupa as escleróticas, esta coloração é devida a hiper胡萝卜素emia e não ocorre noutras formas de desnutrição (Gupta et al. 1987). O cabelo torna-se quebradiço e cai, o que contrasta com a presença de lanugo em diversas localizações. Outra alteração cutânea que se pode ver é a aparição de calosidades no dorso da mão produzidas pela erosão dentária durante os vômitos auto-provocados repetidos (sinal de Russell).

## **Tratamento**

O objectivo do tratamento na Anorexia Nervosa é a recuperação de um peso normal e a resolução dos problemas psicológicos. A hospitalização pode ser necessária. Tratamentos liderados por clínicos experientes têm sucesso em dois terços dos casos, recuperando um peso normal e revertendo amenorreia. No entanto, metade das doentes continua a ter distúrbios alimentares e outros problemas psiquiátricos. 2% a 6% morrem devido a complicações médicas associadas ou por suicídio.

Devido aos graves efeitos psicológicos e fisiológicos associados à restrição alimentar, há um amplo consenso de que a restauração de pelo menos 90% do peso previsto é o principal objectivo no tratamento da AN.

Uma vez que a maioria dos doentes tende a resistir a esse objectivo, o tratamento destes doentes é muitas vezes acompanhado de frustração para o doente, família e médico. Os doentes, geralmente, exageram a sua ingestão de alimentos e minimizam os seus sintomas. Alguns doentes recorrem a subterfúgios para obter pesagens mais altas, por exemplo através da ingestão de grandes quantidades de água antes de serem pesados. Na tentativa de envolver o doente no tratamento, pode ser útil para o médico promover a educação sobre a importância de normalizar o estado nutricional, alertando para as complicações decorrentes da doença. O médico deve tranquilizar o doente e assegurar que o ganho de peso não irá ficar "fora de

controle" mas, ao mesmo tempo, enfatizar que a recuperação de peso é clínica e psicologicamente imprescindível.

A intensidade do tratamento inicial, incluindo a necessidade de internamento, é determinada pelo peso actual do doente, a rapidez da perda de peso recente e a gravidade das complicações médicas e psicológicas. O internamento deve ser fortemente considerado para doentes com peso inferior a 75% do esperado, mesmo se os resultados dos exames complementares de diagnóstico estejam dentro da normalidade. Graves problemas médicos, tais como os desequilíbrios electrolíticos, devem ser identificados e tratados. A recuperação ponderal pode quase sempre ser realizada por via oral, sendo a via parenteral raramente necessária.

Para doentes de muito baixo peso, deve ser assegurado um aporte calórico suficiente (cerca de 1200-1800 kcal/d), inicialmente dividido em refeições com alimentos ou suplementos líquidos para manter o peso e permitir a estabilização do equilíbrio hidro-eletrolítico. O aporte calórico pode então ser aumentado gradualmente, para atingir um ganho de peso de 1-2 kg por semana, o que normalmente requer uma ingestão de 3000-4000 kcal/d.

As refeições devem ser monitorizadas com firmeza quanto à necessidade do consumo dos alimentos fornecidos. Os doentes têm uma grande dificuldade psicológica em aderir à necessidade de aumentarem o consumo de calorias, sendo importante o apoio de psiquiatras ou psicólogos com experiência no tratamento da AN.

Doentes menos graves podem ser tratados em regime de hospital de dia onde a supervisão médica e psiquiátrica está disponível e várias refeições podem ser monitorizadas.

O tratamento em ambulatório é o necessário para a maior parte dos doentes. O tratamento em ambulatório é suficiente para doentes de baixa gravidade. O peso deve ser monitorizado em

intervalos frequentes, e os objectivos quanto ao ganho de peso devem ser explícitos, com a possibilidade de um tratamento mais intensivo em caso de insucesso.

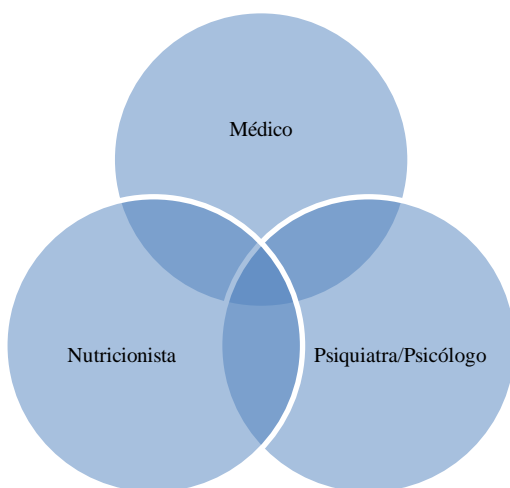
Para os doentes mais jovens, a participação activa da família no tratamento é fundamental, independentemente do local de tratamento.

O tratamento psiquiátrico aborda principalmente duas questões. Primeiro, os doentes requerem muito apoio emocional durante o período de ganho de peso. Os doentes frequentemente concordam com a necessidade de aumento de peso, mas tenazmente resistem ao aumento da ingestão calórica e, muitas vezes sub-repticiamente, recusam o alimento que é fornecido. Em segundo lugar, os doentes devem re-orientar a sua auto-estima, não para a um peso anormalmente baixo, mas para a satisfação de relações pessoais e a obtenção de objectivos académicos e profissionais. Alguns doentes com AN desenvolvem outros graves sintomas emocionais e comportamentais, tais como depressão, auto-mutilação, comportamento obsessivo-compulsivo, e ideação suicida (Paul et al. 2002). Estes sintomas podem requerer intervenções terapêuticas específicas, sob a forma de psicoterapia, medicação ou internamento hospitalar.

Podem ocorrer complicações médicas durante a realimentação. Especialmente no início do tratamento, os doentes gravemente desnutridos podem desenvolver uma síndrome de realimentação caracterizado por hipofosfatemia, hipomagnesemia e instabilidade cardiovascular. A dilatação gástrica aguda tem sido descrita quando a realimentação é rápida. Como em outras formas de desnutrição, a retenção de líquidos e os edemas periféricos podem ocorrer mas, geralmente, não exigem tratamento específico na ausência de disfunção cardíaca, renal ou hepática. Modestas elevações nos níveis séricos das enzimas hepáticas ocorrem ocasionalmente. Multivitaminas devem ser dados, e uma ingestão adequada de vitamina D (400 UI / d) e cálcio (1500 mg / d) deve ser fornecida para minimizar a perda óssea.

Os medicamentos psicotrópicos não são de valor comprovado no tratamento da AN; os antidepressivos tricíclicos são contra-indicados quando há prolongamento do intervalo QT. As alterações do metabolismo do cortisol e hormona da tiróide não requerem tratamento específico e são corrigidas pelo ganho de peso. O tratamento de estrogênio parece ter um impacto mínimo sobre a densidade óssea em doentes com baixo peso, e os benefícios do tratamento com bifosfonatos parecem ser ultrapassados pelos riscos potenciais desses agentes em mulheres jovens.

O método de tratamento mais aceite para a anorexia nervosa envolve uma equipa multidisciplinar que integra um médico, um nutricionista e um psicólogo/psiquiatra.



O médico quando confrontado com um doente com suspeita de anorexia nervosa deve sempre excluir outras causas de perda de peso, vómitos ou irregularidades menstruais. Deve ter como preocupação os problemas médicos imediatos como a estabilidade dos sinais vitais, equilíbrio electrolítico e estado de hidratação, mas também deve preocupar-se com as sequelas a longo prazo como as decorrentes da diminuição da densidade mineral óssea, menstruação e crescimento em doentes jovens. Frequentemente, são necessárias avaliações semanais do peso e dos sinais vitais para assegurar a sua evolução e estabilidade.

O nutricionista desempenha um papel importante ao realizar educação nutricional com o objectivo de alterar os padrões alimentares destes doentes, devendo também discutir com o doente as opções nutricionais e as necessidades alimentares. O nutricionista e o médico podem assim definir objectivos de peso para cada doente.

O profissional de saúde mental é uma parte indispensável da equipe de tratamento. Terapia individual, familiar e cognitivo-comportamental são os pilares do tratamento e abordam os assuntos que podem ter iniciado o distúrbio do comportamento alimentar.

A maior parte do tratamento psicológico não se deverá focar nos comportamentos alimentares em si, mas nas questões afectivas que acompanham o distúrbio alimentar. Os doentes com distúrbios alimentares parecem estar frequentemente associados a automutilação, o que deve ser rotineiramente avaliado.

As guidelines da American Psychiatric Association para o tratamento dos doentes com distúrbios alimentares postulam que um programa de reabilitação nutricional deve ser instituído para todos os doentes com anorexia nervosa com baixo peso. Os aumentos de peso desejados são de 0.9 a 1.4 Kg por semana para a maioria dos doentes internados e de 0,2 a 0.5 kg por semana para os doentes em ambulatório. A ingestão inicial deve começar em 1000 a 1600 kcal/dia) e aumentam progressivamente.

Os doentes podem aumentar de peso rapidamente no início devido à retenção de fluidos e a uma taxa metabólica baixa (Platte et al. 1994). O número de calorias necessárias aumenta com o aumento de peso.

Como já referido, a motilidade intestinal está diminuída na anorexia nervosa (Kamal et al. 1991), agentes procinéticos como a metoclorpramida podem ajudar a aliviar os sintomas de obstipação ou distensão, sendo que os sintomas também resolvem normalmente com a recuperação de peso (Mehler. 2001). No entanto, o uso prolongado da metoclorpramida também pode levar a discinésia tardia irreversível. Os agentes laxantes osmóticos têm demonstrado alguma eficácia.

## **Síndrome da realimentação**

O síndrome da realimentação é uma entidade potencialmente fatal que surge como consequência da alteração súbita de fluidos e electrólitos, quando a doentes muito malnutridos é administrada alimentação oral, enteral ou parenteral (Mehanna et al. 2008).

Doentes com anorexia nervosa severa (inferior a 75% do peso ideal) e aqueles que perderam peso de forma brusca estão em risco durante as duas a três primeiras semanas (Mehler et al. 2001). Doentes submetidos a re-alimentações bruscas estão em maior risco.

Embora o síndrome de re-alimentação tenha sido primeiramente descrito como alterações de hipofosfatemia severa (incluindo colapso cardiovascular, rabdomiólise, convulsões e *delirium*), um vasto número de anormalidades que ocorrem com a re-alimentação podem produzir estes sintomas.

Doentes mal-nutridos podem ter diminuição de reservas de fosfato intracelular (Hearing 2004). Com a re-alimentação, aumenta a metabolização de hidratos de carbono com uma diminuição da metabolização de lípidos; a hipofosfatémia pode ocorrer como parte da glicólise, devido a formação de compostos fosforilados de hidratos de carbono no fígado e no músculo estriado. A hipofosfatemia origina baixas reservas energéticas devido á depleção de ATP e a hipoxia tecidual secundária a níveis diminuídos de 2,3 DPG (Mehler. 2001).

O aumento da ingestão oral pode levar a um aumento do volume circulatório, enquanto a função miocárdica está diminuída devido à baixa massa miocárdica e à hipofosfatemia.

A hipocaliemia e a hipomagnesemia podem levar a arritmias cardíacas. A hipocaliemia resulta de secreção aumentada de insulina em resposta a carga calórica, o que leva ao aumento do potássio intracelular.

A encefalopatia de Wernicke, manifestada por *delirium* pode ocorrer no doente depletado de tiamina. A encefalopatia pode ser evitada com a suplementação de um multivitamínico contendo tiamina.

Para além da monitorização dos sinais vitais, a monitorização dos electrólitos (potássio, magnésio, fosfato) e a pesquisa de sinais de edema, insuficiência cardíaca congestiva e alterações do estado mental são importantes durante o período de realimentação. As *guidelines* de 2006 da APA sugerem doseamentos diários durante cinco dias, seguidos de três doseamentos por semana nas três semanas seguintes.

Em doentes cuja avaliação clínica revele alto risco para síndrome de re-alimentação a ingestão calórica deve ser iniciada muito lentamente 20kcal/kg com aumento de 100 a 200 kcal/dia.

Apesar de não existir evidência nesse sentido, alguns clínicos prescrevem fósforo durante a primeira fase da realimentação. Esta abordagem é aceitável desde que a função renal esteja mantida. Outros clínicos recomendam a correcção da fosfatémia somente após o diagnóstico laboratorial de hipofosfatémia (Ornstein et al. 2003).

### **Psicoterapia**

A terapia mais eficaz na bulimia nervosa é a terapia cognitivo-comportamental (TCC) (Lewandowski et al. 1997); no entanto, no que toca a anorexia nervosa a evidência é escassa. Um ensaio randomizado de 20 semanas em 56 mulheres com anorexia nervosa que comparou TCC, terapia interpessoal e terapia de suporte não especifica como controlo concluiu que para o primeiro objectivo a terapia de suporte era claramente superior à terapia interpessoal e, provavelmente, superior a TCC (McIntosh et al. 2005).



A terapia familiar tem demonstrado eficácia em adolescentes com anorexia nervosa (Lock et al. 2005). Num estudo, o aumento de peso era superior quando as doentes e a famílias eram atendidas separadas (Eisler et al. 2000). O método de Maudsley que incorpora a terapia familiar também tem demonstrado bons resultados (Lock et al. 2005).

### **Terapia farmacológica**

A Farmacoterapia da anorexia nervosa tem sido muito decepcionante (Jimerson et al. 1996). Os poucos ensaios controlados existentes demonstraram eficácia na sua maioria apenas para transtornos psiquiátricos, como depressão e transtorno obsessivo-compulsivo. Uma recente revisão sistemática identificou sete pequenos estudos randomizados controlados que comparavam antidepressivos e placebo no tratamento da anorexia nervosa: quatro estudos não demonstraram nenhuma evidência de benefício com o tratamento antidepressivo (Claudino et al. 2006).

O maior estudo randomizado, publicado na sequência da revisão sistemática, não encontrou nenhuma diferença no tempo de recidiva ou manutenção do IMC  $\geq 18,5$  quando comparavam doentes que haviam completado um programa no hospital de 52 semanas onde era administrada de forma aleatória fluoxetina ou placebo (n = 44) (Walsh et al. 2006). Ambos os grupos foram tratados concomitantemente com TCC, o que pode explicar a diferença de resultados entre este estudo e um estudo anterior de menores dimensões, que demonstrou que a fluoxetina melhorava a manutenção do peso. Os doentes do braço placebo neste estudo não receberam terapia psicossocial padronizada e tiveram uma taxa de recidiva relativamente elevada.

Estes estudos investigaram o efeito da fluoxetina sobre os comportamentos alimentares e manutenção do peso. No entanto, o uso de fluoxetina ou outros antidepressivos, na terapêutica

da depressão em doentes com transtornos alimentares não deve ser alterado, com base nestes resultados.

Os medicamentos ansiolíticos podem ser úteis antes das refeições para o doente anoréxico com sinais de ansiedade antes de comer.

Há relatos de casos bem sucedidos do uso de medicamentos antipsicóticos atípicos, como a olanzapina em doentes com anorexia nervosa grave (Dunican et al. 2007). Um pequeno estudo randomizado (n = 34) encontrou que os doentes em tratamento em regime de hospital de dia, que foram randomizados para olanzapina por 10 semanas, em comparação ao placebo, tiveram maior ganho de peso (Bissada et al. 2008), o que pode representar um efeito colateral da medicação, no entanto, este efeito é associado a um risco aumentado para doença metabólica. As orientações da APA, postulam que medicamentos psicotrópicos não devem ser usados como único ou principal tratamento para a anorexia nervosa, mas podem ser considerados para a prevenção de recaída em doentes em que houve recuperação de peso, para tratar a depressão ou para tratamento de distúrbio obsessivo-compulsivo.

### **Crítérios de Hospitalização**

Por vezes a recuperação é difícil sem um nível adicional de apoio. Até agora não há estudos controlados que tenham avaliado os critérios para internamento de doentes com transtornos alimentares. The Society for Adolescent Medicine (SAM) tem publicado orientações para internamento de adolescentes com distúrbios alimentares; sendo que postulam que uma ou mais das seguintes situações podem justificar hospitalização (Golden et al. 2003):

- Desnutrição grave - peso inferior a 75% do peso médio para a idade, sexo e altura
- Desidratação - distúrbios eletrolíticos (hipocaliemia, hiponatremia, hipofosfatemia)
- Disritmia cardíaca

- Instabilidade fisiológica - Bradicardia grave (frequência cardíaca <50 batimentos por minuto durante o dia ou <45 à noite), hipotensão (pressão arterial <80/50 mmHg)
- Hipotermia (<35 °C)
- Alterações ortostáticas do pulso (> 20 batimentos por minuto) ou da pressão arterial (> 10 mmHg)
- Atraso de crescimento e desenvolvimento
- Falha do tratamento em ambulatório
- Recusa alimentar aguda
- Ingestão alimentar compulsiva e excessiva
- Complicação médica aguda de desnutrição (síncope, convulsões, insuficiência cardíaca, pancreatite)
- Emergência psiquiátrica aguda (ideação suicida, psicose aguda)
- Diagnóstico de Comorbilidades que interfiram com o tratamento de transtornos alimentares (depressão grave, transtorno obsessivo compulsivo, disfunção familiar grave)

As mais recentes orientações da APA para internamento de adultos postulam que a decisão de internamento deve ser baseada em aspectos psiquiátricos, comportamentais e médicos, estabelecendo assim as seguintes indicações, com parâmetros específicos para adultos e crianças e adolescentes:

- Instabilidade médica: (bradicardia significativa, hipotensão, anormalidades metabólicas: glicose, eletrólitos, desidratação ou evidência de comprometimento de órgãos)
- Tentativa de suicídio ou plano de alta letalidade
- Peso <85 % do peso corporal normal ou rápido declínio com a recusa de alimentos, apesar de tratamento em ambulatório ou de internamento em hospital de dia.

- Comorbilidades psiquiátricas
- Doente pouco motivado que precise de assistência para se alimentar ou somente cooperativo em ambientes altamente estruturados.

Um doente com anorexia nervosa pode ser internado em enfermarias de medicina, psiquiatria, ou combinadas, dependendo da idade, estado de saúde e recursos locais. A unidade de internamento deve ter experiência no cuidado e na realimentação do doente anorético. O doente pode ser resistente a ser realimentado, assim, uma equipa sensível mas capaz de estabelecer limites e impor a reabilitação nutricional constitui um ponto importante para o sucesso do internamento.

### **Prognóstico e Mortalidade**

A evolução da anorexia nervosa é extremamente variável. Um quarto a metade dos doentes irá recuperar totalmente com algumas sequelas físicas e psicológicas.

Muitos dos doentes vão conservar sérias dificuldades na manutenção de um “peso ideal”, sofrer de depressão e outros distúrbios alimentares, como por exemplo Bulimia Nervosa. O desenvolvimento de obesidade a seguir a quadros de anorexia nervosa é raro. A mortalidade a longo prazo está entre as maiores associadas com patologia psiquiátrica. Aproximadamente 5% dos doentes morrem por década de *follow-up*, principalmente devido aos efeitos físicos da restrição alimentar crónica ou suicídio.

Quase todas as alterações fisiológicas encontradas na anorexia nervosa estão presentes em outras formas de restrição calórica severa e, melhoram drasticamente ou desaparecem com a realimentação. Uma excepção é a redução da massa óssea, particularmente quando ocorre durante a adolescência, altura em que o pico de massa óssea é atingido.

O ganho de peso é fundamental para o êxito, e a restauração do peso pode corrigir muitos dos efeitos fisiológicos de um transtorno alimentar. Um estudo examinou os resultados após internamento, e constatou que os doentes que foram autorizados a permanecer na unidade hospitalar até terem recuperado o peso necessário (90 por cento a 92 do peso corporal “ideal”), tiveram um resultado melhor em comparação com aqueles que não recuperaram a totalidade do seu peso e tiveram alta mais cedo. Assim, mais tempo de internamento inicial demonstrou ter uma relação custo benefício positiva (Crow et al. 2004). Estes resultados sugerem que os internamentos prolongados iniciais podem prestar com sucesso o apoio necessário para tratar doentes com transtornos alimentares.

Uma análise constatou que aproximadamente 50 por cento dos doentes têm bons resultados (definidos pelo retorno da menstruação e ganho de peso), 25 por cento têm resultados intermédios, e 25 por cento têm maus resultados (Steinhausen et al. 2002). Alguns doentes com anorexia nervosa têm uma fase bulímica durante a sua recuperação. Os maus resultados estão associados a idade mais avançada no início do transtorno alimentar, maior duração da doença, maior perda de peso (Golden et al. 2003), e menor gordura corporal após a restauração do peso (Mayer et al. 2007). Globalmente, 32 a 70 por cento recuperaram totalmente ao fim de 20 anos de *follow-up*; aqueles que não recuperaram podem ter um maior número de comorbilidades psiquiátricas (Strober et al. 1997).

As variáveis psicológicas são importantes preditoras do desfecho. Num estudo de seguimento de quatro anos, por exemplo, o medo de envelhecimento em doentes com anorexia nervosa restritiva era predictor de um mau resultado. Outros itens predictores de bom prognóstico noutra relatório em doentes com anorexia nervosa foram introspecção e um bem sucedido relacionamento interpessoal (van der Ham et al. 1998). O humor e transtornos de personalidade foram factores predictores negativos (Saccomani et al. 1998).

Focar apenas a atenção em tratar as questões de peso pode deixar que persistam problemas psicológicos em muitos doentes com anorexia nervosa. Isto foi ilustrado num estudo caso-controlo de 70 mulheres com esse distúrbio (Sullivan et al. 1998). Mesmo entre aquelas que já não preenchiam os critérios para a anorexia nervosa, o peso corporal relativamente baixo e os recursos cognitivos característicos da anorexia nervosa (perfeccionismo e contenção cognitiva) persistiam. A incidência de comorbilidades como depressão major, dependência do álcool, e um número de vários transtornos de ansiedade estavam presentes em números elevados ao longo da vida.

É significativa a mortalidade associada à anorexia nervosa. Uma meta-análise que examinou 42 estudos de desfecho entre 1920 e 1980 mostrou que a taxa de mortalidade global era de 0,56 por cento por ano (Sullivan et al. 1995). As mulheres jovens com anorexia nervosa tinham um aumento de 10 vezes na mortalidade em comparação com controlos emparelhados por idade. As causas de morte incluíram complicações do transtorno alimentar (54 por cento) e suicídio (27 por cento). A maioria dos estudos que avaliaram a mortalidade foi elaborada com dados de centros especializados em distúrbios alimentares ou hospitais diferenciados, e pode reflectir uma população mais doente. No entanto, o seguimento a longo prazo de 208 doentes (193 mulheres e 15 homens, mediana de seguimento 22 anos) com diagnóstico de anorexia nervosa no Minnesota revelou que a sobrevivência não foi pior que a esperada (taxa de mortalidade padronizada 0,71, IC 95% 0,42 -1,09), quando comparada com os residentes de mesma idade e sexo (Korndorfer et al. 2003). Embora os números sejam pequenos, uma diminuição de mortes por doenças cardiovasculares podem ter compensado mortes devido à anorexia e comorbilidades relacionadas (depressão, alcoolismo e pneumonia) (Sullivan. 2003).

Os estudos sobre estratégias de prevenção e de intervenções para prevenir distúrbios alimentares em grupos de alto risco são em grande parte observacionais.

Uma meta-análise reconheceu limitações do estudo, mas encontrou evidência que sugere que as intervenções eram mais bem sucedidas quando eram seleccionados grupos específicos de alto risco, interactivas, e sob a forma de várias sessões. As intervenções incluíam brochuras, vídeos, sessões psicoeducativas, didáticas ou interativas, exercícios de auto-estima, e programas de promoção da literacia mediática promovendo avaliação crítica (Stice et al. 2004).

Um ensaio aleatório de uma intervenção psicossocial baseada na Internet, destinado a 500 universitárias com preocupações com o peso ou da imagem corporal (Taylor et al. 2006), não teve efeito sobre o início de distúrbios alimentares sub-clínicos ou clínicos. Um subgrupo de mulheres com IMC>25 (n=68) demonstrou uma redução significativa na incidência de distúrbios alimentares em dois anos, quando comparado o grupo sujeito à intervenção com o controlo (0 por cento versus 12, IC 95% 2,7 21,1).

## **Conclusões**

A AN tem uma etiopatogenia complexa e ainda pouco clara, é necessária mais investigação uma vez que novos dados podem permitir o uso de fármacos mais eficazes no controlo desta patologia.

A AN é uma doença frequentemente crónica sendo que o seu tratamento embora possa na maior parte das vezes ser efectuado em ambulatório pode ter indicação para internamento. O tratamento requer uma abordagem multidisciplinar sendo que da equipa de tratamento devem fazer parte um médico, um nutricionista e um psiquiatra/psicólogo. A família também desempenha um papel fundamental na recuperação destes doentes.

A maioria das alterações físicas á excepção da osteopenia/osteoporose respondem á recuperação de peso não necessitando normalmente de tratamento específico. É no entanto

necessária uma vigilância apertada destes doentes uma vez que podem desenvolver quadros de grande gravidade.

Nenhuma terapêutica farmacológica tem demonstrado eficácia no tratamento da AN, os ISRS aparentam ter importância na prevenção das recaídas.



## **Abreviações e Acrónimos**

ACTH - Hormona Adrenocorticotrófica

APA - Associação Americana de Psiquiatria

AN – Anorexia Nervosa

CRH - Hormona Libertadora de Corticotrofina

DA - Dopamina

DSM – IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition*

FSH - Hormona Folículo-Estimulante

GH – Hormona do Crescimento

GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofina

IGF-1 - Insulin-like growth factor 1

LCR – Líquido Cefalo-Raquideo

LH - hormona luteinizante

NPY – Neuropeptido Y

PYY – Péptido YY

PET – Tomografia de emissão de positrões (*Positron Emission Tomography*)

POC – Perturbação obsessivo-compulsiva

RM – Ressonância Magnética

RMf – Ressonância Magnética funcional

SPECT – *Single photon emission computed tomography*

TRH - Hormona libertadora de tireotrofina

## Anexo 1 - Critérios de diagnóstico de Anorexia Nervosa

<ul style="list-style-type: none"><li>• Recusa em manter o peso corporal num nível igual ou acima do mínimo normal adequado à idade e à altura (por ex., perda de peso levando à manutenção do peso corporal abaixo de 85% do esperado; ou fracasso em ter o ganho de peso esperado durante o período de crescimento, levando a um peso corporal menor que 85% do esperado).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Medo intenso de ganhar peso ou de se tornar gordo mesmo com o peso abaixo do normal.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Perturbação no modo de viver o peso ou a forma do corpo, influência indevida do peso ou da forma do corpo sobre a autoavaliação, ou negação do baixo peso corporal actual.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nas mulheres pós-menarca, amenorréia, isto é, ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos. (Considera-se que uma mulher tem amenorréia se seus períodos ocorrem apenas após a administração hormonal, por ex., estrógeno.)</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"><li>• Tipo Restritivo: durante o episódio actual de Anorexia Nervosa, o paciente não se envolveu regularmente em comportamentos de ingestão compulsiva ou de purga (isto é, auto-indução de vômitos ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tipo Compulsão Periódica/Purgativo: durante o episódio actual de Anorexia Nervosa, o paciente envolveu-se regularmente em comportamentos de ingestão compulsiva ou de purga (isto é, auto-indução de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas).</li></ul>

Adaptado de DSM-IV-TR: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais  
Climepsi Editores

## Bibliografia

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, American Psychiatric Association, Washington, DC
- American Psychiatric Association (2006) Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders, third edition. *Am J Psychiatry*; 163 Suppl 1:1.
- Andersen, A.E. Wirth, J.B. Strahlman, E.F.(1982) Reversible weights related increase in plasma testosterone during treatment of male and female patients with anorexia nervosa *Int. J. Eat. Dis*: 1: 74.
- Anderson, I. M., Parry-Billings, M., Newsholme, E.A., Fairburn, C.g., and Cowen, P. J. (1990) Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychol. Med.* 20:785-791
- Attia, E, Walsh, BT. (2009) Behavioral management for anorexia nervosa. *N Engl J Med*; 360:500.
- Bacaltchuk, J, Hay, P, Trefiglio, R. (2001) Antidepressants versus psychological treatments and their combination for bulimia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev*; :CD003385.
- Bachrach, LK, Guido, D, Katzman, DK, et al. (1990) Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics*; 86:440.
- Baran, SA, Weltzin, TE, Kaye, WH. (1995) Low discharge weight and outcome in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*; 152:1070.
- Baranowska, B., Wolinsky-Witort, E., Wasilewska-Dziubinska, E., Roguski, K., and Chmielowska, M. (2001) Plasma leptin, neuropeptide Y (NPY) and galanin

concentrations in bulimia nervosa and in anorexia nervosa. *Neuroendocrinol. Letts.* 22:356-358.

- Bass, SL, Saxon, L, Corral, AM, et al. (2005) Near normalisation of lumbar spine bone density in young women with osteopenia recovered from adolescent onset anorexia nervosa: a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 18:897.
- Bissada, H, Tasca, GA, Barber, AM, Bradwejn, J. (2008) Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*; 165:1281.
- Bolton, JG, Patel, S, Lacey, JH, White, S. (2005) A prospective study of changes in bone turnover and bone density associated with regaining weight in women with anorexia nervosa. *Osteoporos Int*; 16:1955.
- Braun, DL, Sunday, SR, Huang, A, Halmi, KA. (1999) More males seek treatment for eating disorders. *Int J Eat Disord*; 25:415.
- Bredella, MA, Misra, M, Miller, KK, et al. (2008) Distal radius in adolescent girls with anorexia nervosa: trabecular structure analysis with high-resolution flat-panel volume CT. *Radiology*; 249:938.
- Bruni, V, Dei, M, Vicini, I, et al. (2000) Estrogen replacement therapy in the management of osteopenia related to eating disorders. *Ann N Y Acad Sci*; 900:416.
- Casper, R. C. (1986): The pathophysiology of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Annu. Rev. Nutr.* 6: 299-316
- Chowdhury, U, Gordon, I, Lask, B. (2001) Neuroimaging and anorexia nervosa. *J. Am. Acad. Child Adoles. Psychiatry* 40:738
- Claudino, A, Hay, P, Lima, M, et al. (2006) Antidepressants for anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004365.

- Cooke, RA, Chambers, JB. (1995) Anorexia nervosa and the heart. *Br J Hosp Med*; 54:313.
- Coxson, HO, Chan, IH, Mayo, JR, et al. (2004) Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med*; 170:748.
- Crow, SJ, Nyman, JA. (2004) The cost-effectiveness of anorexia nervosa treatment. *Int J Eat Disord*; 35:155.
- Delvenne, V., Goldman, S., De Maertelaer, V., Simon, Y., Luxen, A., Lostra, F. (1996). Brain hypometabolism of glucose in anorexia nervosa: normalization after weight gain. *Biol. Psychiat.*, 40: 761-768.
- Delvenne, V., Lostra, F., Goldman, S., Biver, F., De Maertelaer, V., Appelboom-Fondu, J., (1995) Brain hypometabolism of glucose in anorexia nervosa: a PET scan study. *Boil. Psychiatry* 37:161-169.
- Dunican, KC, DelDotto, D. (2007) The role of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa. *Ann Pharmacother*; 41:111.
- Eaton, EK, Kann, L, Kinchen, S, et al. (2006) Youth risk behavior surveillance--United States, 2005. *MMWR Surveill Summ*; 55:1.
- Eisler, I, Dare, C, Hodes, M, et al. (2000) Family therapy for adolescent anorexia nervosa: the results of a controlled comparison of two family interventions. *J Child Psychol Psychiatry*; 41:727.
- Ellison, Z., Foong, J., Howard, R., Bulimore, E., Williams, S., and Treasure, J. (1998) Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet* 352:1192.
- F., Bloom, S., and Estour, B. (2007) Constitutional thinness and lean anorexia nervosa display opposite concentrations of peptide YY, glucagon-like peptide 1, ghrelin, and leptin. *Am. J. Clin. Nutr.* 85:957—971.

- Faris, PL, Kim, SW, Meller, WH, et al. (2000) Effect of decreasing afferent vagal activity with ondansetron on symptoms of bulimia nervosa: a randomised, double-blind trial. *Lancet*; 355:792.
- Fichter, M.M. Pirke, K.M. Holsboer, F. (1986) Weight loss causes neuroendocrine disturbances: experimental study in healthy starvation subjects. *Psychiatry Res*; 17: 61.
- Fong, HF, Divasta, AD, Difabio, D, et al. (2008) Prevalence and predictors of abnormal liver enzymes in young women with anorexia nervosa. *J Pediatr*; 153:247.
- Germain, N., Galusca, B., Le Roux, C., Bossu, C., Ghatei, M., Lang, E., Bloom, and Estour, B. (2007) Constitutional thinness and lean anorexia nervosa display opposite concentrations of peptide YY, glucagon-like peptide 1, ghrelin, and leptin. *Am. J. Clin. Nutr.* 85:957—971.
- Germain, N., Galusca, B., Le Roux, C., Bossu, C., Ghatei, M., Lang,
- Golden, NH, Iglesias, EA, Jacobson, MS, et al. (2005) Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*; 90:3179.
- Golden, NH, Jacobson, MS, Schebendach, J, et al. (1997) Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 151:16.
- Golden, NH, Katzman, DK, Kreipe, RE, et al. (2003) Eating disorders in adolescents: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*; 33:496.
- Golden, NH, Lanzkowsky, L, Schebendach, J, et al. (2002) The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol*; 15:135.

- Gordon, C, Grace, E, Jean Emans, S, et al. (1999) Changes in bone turnover markers and menstrual function after short-term oral DHEA in young women with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res*; 14:136.
- Gordon, CM, Goodman, E, Emans, SJ, et al. (2002) Physiologic regulators of bone turnover in young women with anorexia nervosa. *J Pediatr*; 141:64.
- Gordon, CM, Grace, E, Emans, SJ, et al. (2002) Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*; 87:4935.
- Gordon, I. L.-W. (1997). Childhood-onset anorexia nervosa: towards identifying a biological substrate. *Int J. Eat. Disord.* , 22:159-165.
- Grice, DE, Halmi, KA, Fichter, MM, et al. (2002) Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *Am J Hum Genet*; 70:787.
- Grinspoon, S, Herzog, D, Klibanski, (1997) A. Mechanisms and treatment options for bone loss in anorexia nervosa. *Psychopharmacol Bull*; 33:399.
- Grinspoon, S, Herzog, D, Klibanski, A. (1997) Mechanisms and treatment options for bone loss in anorexia nervosa. *Psychopharmacol Bull*; 33:399.
- Grinspoon, S, Miller, K, Coyle, C, et al. (1999) Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*; 84:2049.
- Grinspoon, S, Thomas, E, Pitts, S, et al. (2000) Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med*; 133:790.
- Grinspoon, S, Gulick, T, Askari, H, et al. (1996) Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 3861-3863.



- Gupta MA, Gupta AK, Haberman HF. (1987) Dermatological signs in anorexia nervosa and bulimia nervosa. Arch Dermatology 123: 386-1390
- Gupta, M.A. Gupta, A.K. Haberman, H.E. (1987) Dermatological signs in anorexia nervosa and bulimia nervosa. Arch Dermatology ; 123: 586-1590.
- Hall, CH, Hewitt, G, Stevens, SL. (2008) Assessment and management of bone health in adolescents with anorexia nervosa. Part two: bone health in adolescents with anorexia nervosa. J Pediatr Adolesc Gynecol; 21:221.
- Halmi, KA, Eckert, E, Marchi, P, et al. (1991) Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. Arch Gen Psychiatry; 48:712.
- Hearing, SD. (2004) Refeeding syndrome. BMJ; 328:908.
- Heather, J. Chial, Donald E., Mcalpine, Michael Camilleri, (2002) Anorexia Nervosa: Manifestations and Management for the Gastroenterologist Am. J. Gastroenterol 97:255-269
- Heatherton, TF, Nichols, SP, Mahamedi, F, et al. (1995) Body weight, dieting, and eating disorder symptoms among college students, 1982 to 1992. Am J Psychiatry; 152:1623.
- Herzog, DB, Nussbaum, KM, Marmor, AK. (1996) Comorbidity and outcome in eating disorders. Psychiatr Clin North Am; 19:843.
- Hoek, HW, van Hoeken, D. (2003) Review of the prevalence and incidence of eating disorders. Int J Eat Disord; 34:383.
- Holtkamp, K., Hebebrand, J., Mika, C., Heer, M., Heussen, N., and Herpertz-Dahlmann, B. (2004) High serum leptin levels subsequent to weight gain predict renewed weight loss in patients with anorexia nervosa. Pschoneuroendocrinol. 29:791—797

- Hudson, JI, Hiripi, E, Pope, HG Jr, Kessler, RC. (2007) The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*; 61:348.
- Jennings, K.P., Klidjian A.M. (1974) Acute gastric dilatation in anorexia nervosa. *Br. Med. J.* 917: 477-8.
- Jimerson, D.C., and Wolfe, B. (2006). Psychobiology of eating disorders. In: Wonderlich, S.M.J., de Zwaan, M., and Steiger, H., ed. *Annual Review of Eating Disorders: Part 2—2006*. Oxford, UK: Radcliffe Publishing, pp. 1—15.
- Jimerson, DC, Wolfe, BE, Brotman, AW, Metzger, ED. (1996) Medications in the treatment of eating disorders. *Psychiatr Clin North Am*; 19:739.
- Kalkwarf, HJ, Zemel, BS, Gilsanz, V, et al. (2007) The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab*; 92:2087.
- Kalra, S.P., Dube, M.G., Sahu, A., Phelps, C.P., and Kalra, P.S. (1991) Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10931—10935.
- Kamal, N, Chami, T, Andersen, A, et al. (1991) Delayed gastrointestinal transit times in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Gastroenterology*; 101:1320.
- Karlsson, MK, Weigall, SJ, Duan, Y, Seeman, E. (2000) Bone size and volumetric density in women with anorexia nervosa receiving estrogen replacement therapy and in women recovered from anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*; 85:3177.
- Katz, MG, Vollenhoven, B. (2000) The reproductive endocrine consequences of anorexia nervosa. *BJOG*; 107:707.
- Katzman, DK, Lambe, EK, Mikulis, DJ, et al. (1996) Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr*; 129:794.

- Kaye, W.H., Barbarich, N.C., Putnam, K., Gendall, K.A., Fernstrom, J., Fernstrom, M., McConaha, C.W., and Kishore, A. (2003) Anxiolytic effects of acute tryptophan depletion in anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 33:257—267.
- Kaye, W.H., Ebert, M.H., Raleigh, M., and Lake, R. (1984) Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Arch. Gen. Psychiatry* 41:350—355.
- Kaye, W.H., Frank, G.K., and McConaha, C. (1999) Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharm.* 21:503—506.
- Kaye, WH, Gwirtsman, HE, George, DT, Ebert, MH. (1991) Altered serotonin activity in anorexia nervosa after long-term weight restoration. Does elevated cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid level correlate with rigid and obsessive behavior?. *Arch Gen Psychiatry*; 48:556.
- Kaye, WH, Nagata, T, Weltzin, TE, et al. (2001) Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*; 49:644.
- Kaye, WH. (1997) Persistent alterations in behavior and serotonin activity after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *Ann N Y Acad Sci*; 817:162.
- Keski-Rahkonen, A, Hoek, HW, Susser, ES, et al. (2007) Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry*; 164:1259.
- Klibanski, A, Biller, BM, Schoenfeld, DA, et al. (1995) The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*; 80:898.
- Klibanski, A, Biller, BM, Schoenfeld, DA, et al. (1995) The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*; 80:898.

- Korndorfer, SR, Lucas, AR, Suman, VJ, et al. (2003) Long-term survival of patients with anorexia nervosa: a population-based study in Rochester, Minn. *Mayo Clin Proc*; 78:278.
- Kuruoglu, A.C., Kapucu, O., Atasaver, T., Arikan, Z., Isik, E., Unlu, E. (1998) Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in anorexia nervosa. *J. Nucl. Med.* 39: 304-306.
- Lambe, EK, Katzman, DK, Mikulis, DJ, et al. (1997) Cerebral gray matter volume deficits after weight recovery from anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*; 54:537.
- Laue, L. Gold, P.W. Richmond, A. Chrousos, G.P. (1991) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa and bulimia nervosa: pathophysiologic implications. *Advances in Pediatrics*:38 287-316.
- Leibowitz, SF, and Shor-Posner, G. (1986) Brain serotonin and eating behavior. *Appetite* 7:1—14.
- Lock, J, Agras, WS, Bryson, S, Kraemer, HC. (2005) A comparison of short- and long-term family therapy for adolescent anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 44:632.
- Lock, J, le Grange, D. (2005) Family-based treatment of eating disorders. *Int J Eat Disord*; 37 Suppl:S64.
- Lucas, AR, Beard, CM, O'Fallon, WM, Kurland, LT. (1991) 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn: A population-based study. *Am J Psychiatry*; 148:917.
- Lucas, AR, Melton LJ, 3rd, Crowson, CS, O'Fallon, WM. (1999) Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*; 74:972.

- Mayer, LE, Roberto, CA, Glasofer, DR, et al. (2007) Does percent body fat predict outcome in anorexia nervosa?. *Am J Psychiatry*; 164:970.
- McIntosh, VV, Jordan, J, Carter, FA, et al. (2005) Three psychotherapies for anorexia nervosa: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*; 162:741.
- Mehanna, HM, Moledina, J, Travis, J. (2008) Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*; 336:1495.
- Mehler, P.S. Lezotte, D. Eckel, R. (1998) Lipid levels in anorexia nervosa. *Int. J. Eat Disord* 24: 217-221.
- Mehler, PS. (2001) Diagnosis and Care of Patients with Anorexia Nervosa in Primary Care Settings. *Ann Intern Med*; 134:1048.
- Mesulam, M. (1981) A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann. Neurol.* 10:309—325.
- Miller, KK, Grinspoon, SK, Ciampa, J, et al. (2005) Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med*; 165:561.
- Miller, KK, Lee, EE, Lawson, EA, et al. (2006) Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*; 91:2931.
- Mira, M. Stewart, P.M. Vizzarel, J. Abramam, S.(1987) Biochemical abnormalities in anorexia nervosa and bulimia *Ann Clin Biochemistry*: 24: 29-35.
- Misra, M, Miller, KK, Almazan, C, et al. (2004) Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*; 89:4972.
- Misra, M, Miller, KK, Almazan, C, et al. (2004) Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*; 89:3486.

- Misra, M., Miller, K., Tsai, P., Gallagher, K., Lin, A., Lee, N., Herzog, D., and Klibanski, A. (2006) Elevated peptide YY levels in adolescent girls with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91:1027—1033.
- Mitchell, J.F., Pomeroy, C. Huber, M. (1988) A clinicians guide to the eating disorders medicine cabinet. *Int. J. Eating Disord:* 7:211-223.
- Morley, J.E., and Blundell, J.E. (1988) The neurobiological basis of eating disorders: some formulations. *Biol. Psychiatry* 23:53—78.
- Morley, J.E., Levine, AS., Gosnell, B.A., Mitchell, J.E., Krahn, D.D., and Nizielski, SE. (1985) Peptides and feeding. *Peptides* 6:181—192.
- Morris, J, Twaddle, S. (2007) Anorexia nervosa. *BMJ*; 334:894.
- Nakahara. T., Kojima, S., Tanaka. M., Yasuhara, D., Harada, T.,
- Naruo, T., Nakabeppu, Y., Sagiya, K., Munemoto, T., Homan, N., Deguchi, D., Nakajo, M., and Nozoe, S. (2000) Characteristic regional cerebral blood flow patterns in anorexia nervosa patients with binge/purge behavior. *Am. J. Psychiatry* 157:1520-1522.
- Nattiv, A, Agostini, R, Drinkwater, B, Yeager, KK. (1994) The female athlete triad: The interrelatedness of disordered eating, amenorrhea and osteoporosis. *Clin Sports Med*; 13:405.
- Nozoe, S., Naruo, T., Nakabeppu, Y., Soejima, Y., Nakajo, M., and Tanaka, H. (1993) Changes in regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa detected through single photon emission tomography imaging. *Biol. Psychiatry* 34:578—580.
- O'Doherty, J., Rolls, E.T., Francis, S., Bowtell, R., and McGlone, E (2001) Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J. Neurophysiol.* 85:1315—1321.

- Ornstein, RM, Golden, NH, Jacobson, MS, Shenker, IR. (2003) Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health*; 32:83.
- Otto, B., Cuntz, U., Otto, C., Heldwein, W., Reiepi, R., and Tschop, M. (2007) Peptide YY release in anorectic patients after liquid meal. *Appetite* 48:30 1—304.
- Patton, GC, Selzer, R, Coffey, C, et al. (1999) Onset of adolescent eating disorders: Population based cohort study over 3 years. *BMJ*; 318:765.
- Paul, T, Schroeter, K, Dahme, B, Nutzinger, DO (2002). Self-injurious behavior in women with eating disorders. *Am J Psychiatry*; 159:408.
- Paulus, M., and Stein, M.B. (2006) An insular view of anxiety. *Biol. Psychiatry* 60:383—387.
- Pieters, T, Boland, B, Beguin, C, et al. (2000) Lung function study and diffusion capacity in anorexia nervosa. *J Intern Med*; 248:137.
- Platte, P, Pirke, KM, Trimborn, P, et al. (1994) Resting metabolic rate and total energy expenditure in acute and weight recovered patients with anorexia nervosa and in healthy young women. *Int J Eat Disord*; 16:45.
- Porcelli, P., Leandro, G., De Carne, M., (1998) Functional gastrointestinal disorders and eating disorders. Relevance of the association in clinical management. *Scand. J. Gastroenterol.* 33:577-83.
- Prabhakaran, R, Misra, M, Miller, KK, et al. (2008). Determinants of height in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics*; 121:e1517.
- Putukian, M. (1994) The female triad - eating disorders, amenorrhea and osteoporosis. *Med Clin North Am*; 78:345.

- Rastam, M., Bjure, J., Vestergren, E., Uvebrant, P., Gillberg, I.C., Wentz, E., Gillberg, C. (2001) Regional cerebral blood flow in weight-restored anorexia nervosa: a preliminary study. *Dev. Med. Child. Neurol.* 43:239-242
- Rautou, PE, Cazals-Hatem, D, Moreau, R, et al. (2008) Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy. *Gastroenterology*; 135:840.
- Russell, GF. (1991) *The prognosis of eating disorders*, Springer-Verlag, New York. p.198.
- Saccomani, L, Savoini, M, Cirrincione, M, et al. (1998) Long-term outcome of children and adolescents with anorexia nervosa: Study of comorbidity. *J Psychosom Res*; 44:565.
- Sagiya, K., Muranaga, T., Nagai, N., Nakazato, M., Nozeo, S., Naruo, T., and Inui, A. (2007) Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia nervosa. *J. Psych. Res.* 41:814—820.
- Salamone, J.D. (1996) The behavioral neurochemistry of motivation: methodological and conceptual issues in studies of the dynamic activity of nucleus accumbens dopamine. *J. Neurosci. Meth.* 64:137—149.
- Sanci, L, Coffey, C, Olsson, C, et al. (2008) Childhood sexual abuse and eating disorders in females: findings from the victorian adolescent health cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 162:261.
- Santosnato, P, Sala, A, Pavaro, A. (1998) Water intoxication in anorexia nervosa: a case report. *Int. J. Eat. Disord.* 24:-459-442.
- Saper, C.B., Chou, T.C., and Elmquist, J.K. (2002) The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 36:199—211.



- Schultz, W., Tremblay, L., and Hollerman, J.R. (2000) Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb. Cortex* 10:272—284.
- Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D., Jr., Seeley, R.J., and Baskin, D.G. (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661—671.
- Small, D., Zatorre, R., Dagher, A., Evans, A., and Jones-Gotman, M. (2001) Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 124:1720—1733.
- Soyka, LA, Grinspoon, S, Levitsky, LL, et al. (1999) The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*; 84:4489.
- Stacher, G. (2003) Gut function in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Scand J Gastroenterol*; 38:573.
- Steinhausen, HC. (2002) The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry*; 159:1284.
- Stice, E, Shaw, H. (2004) Eating disorder prevention programs: a meta-analytic review. *Psychol Bull*; 130:206.
- Stock, S., Leichner, P., Wong, A., Ghatei, M., Kieffer, T., Bloom, S., and Chanoine, J. (2005) Ghrelin, peptide YY, glucose-dependent insulintropic polypeptide, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese, and control female adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90:2161—2168.
- StØving, R. K., Hangaard, J., Hagen, C. (2001) Update on endocrine disturbances in anorexia nervosa. *J. Pediat. Endocrinol. Metab.* 14:459-480.
- Stoving, R.K. Vinten, J. Handberg, A. Ebbessen, E.N. et al.(1998) Diurnal variation of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol*; 43: 761-768.

- Strober, M, Freeman, R, Morrell, W. (1997) The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10- 15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord*; 22:339.
- Strober, M, Freeman, R, Morrell, W. (1997) The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: Survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord*; 22:339.
- Strober, M. (1991) Family-genetic studies of eating disorders. *J Clin Psychiatry*; 52:9.
- Strober, M., Pataki, C., Freeman, R., and DeAntonio, M. (1999) No effect of adjunctive fluoxetine on eating behavior or weight phobia during the inpatient treatment of anorexia nervosa: an historical case-control study, *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 9: 195—201.
- Strokosch, GR, Friedman, AJ, Wu, SC, Kamin, M. (2006) Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *J Adolesc Health*; 39:819.
- Sullivan, PF, Bulik, CM, Fear, JL, Pickering, A. (1998) Outcome of anorexia nervosa: A case-control study. *Am J Psychiatry*; 155:939.
- Sullivan, PF. (1995) Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*; 152:1073.
- Sullivan, PF. (2003) Discrepant results regarding long-term survival of patients with anorexia nervosa?. *Mayo Clin Proc*; 78:273.
- Sylvester, CJ, Forman, SF. (2008) Clinical practice guidelines for treating restrictive eating disorder patients during medical hospitalization. *Curr Opin Pediatr*; 20:390.
- Taylor, CB, Bryson, S, Luce, KH, et al. (2006) Prevention of eating disorders in at-risk college-age women. *Arch Gen Psychiatry*; 63:881

- Theander, S. Outcome and prognosis in anorexia nervosa and bulimia. (1985) *J Psychiatr Res*; 19:493.
- Thomas, M.A. Rebar, R.W. (1990) The endocrinology of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current Opin in Obstetrics and Gynecology*; 2. 63 1-836.
- Toro, J. (2001) Anorexia nerviosa, *Medicina Clínica*, 117:334-335
- Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006; 163:4.
- van der Ham, T, van Strien, DC, van Engeland, H. (1998) Personality characteristics predict outcome of eating disorders in adolescents: A 4-year prospective study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*; 7:79.
- Veverbrants E, Arky RA. (1969) Effects of fasting and refeeding. I. Studies on sodium, potassium and water excretion on a constant electrolyte and fluid intake. *J Clin Endocrinol Metab*; 29:55.
- Vigersky, R.A. Andersen, A.H. Thompson, R.H. Loriaux, D.L. (1977) Hypothalamic dysfunction in secondary ,amenorrhea ,associated with simple weight loss. *N. Engl.J. Med.* 297: 1141-1 145.
- Vitousek. K., and Manke, F. (1994) Personality variables and disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Abnorm. Psychol.* 103:137—147.
- Wakeling, A. (1996) Epidemiology of anorexia nervosa. *Psychiatry Res*; 62:3.
- Walsh B. T, "Chapter 76. Eating Disorders" (Chapter). *Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e*
- Walsh, BT, Kaplan, AS, Attia, E, et al. (2006) Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *JAMA*; 295:2605.

- Wentz, E, Mellstrom, D, Gillberg, C, et al. (2003) Bone density 11 years after anorexia nervosa onset in a controlled study of 39 cases. *Int J Eat Disord*; 34:314.
- Whittal, ML, Agras, WS, Gould, RA. (1999) Bulimia nervosa: A meta-analysis of psychosocial and pharmacological treatments. *Behav Ther*; 30:117.
- Wolfe, B., Jimerson, D., Orlova, C., and Mantzoros, C. (2004) Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 61:332—338.
- Woodside, DB. (1995) A review of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Probl Pediatr*; 25:67.
- Wren, A., Seal, L., Cohen, M., Byrnes, A., Front, G., Murphy, K., Dhillon, W., Ghatei, M., and Bloom, S. (2001) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:5992—5995.
- Zigman, J., and Elmquist, J. (2003) Minireview: From anorexia to obesity—the yin and yang of body weight control. *Endocrinol.* 144:3749—3756.