



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA-TRABALHO FINAL

ANA BEATRIZ MATOS RODRIGUES

***Terapêutica hormonal de substituição em jovens do sexo feminino com  
anorexia nervosa***

Artigo de Revisão narrativa

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sobre a orientação de:

MARIA DEL CARMEN BENTO TEIXEIRA

PAULO ALEXANDRE DA SILVA FONSECA

fevereiro/2024



# TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO EM JOVENS DO SEXO FEMININO COM ANOREXIA NERVOSA

Artigo de revisão narrativa

Ana Beatriz Matos Rodrigues<sup>1</sup>, Maria Del Carmen Bento Teixeira<sup>1</sup>, Paulo Alexandre Da Silva Fonseca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Contacto: [anabeatrizmr22@gmail.com](mailto:anabeatrizmr22@gmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Pediatria

## ÍNDICE

<b>Resumo</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>2</b>
<b>Abreviaturas e acrónimos</b> .....	<b>3</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>4</b>
<b>Metodologia</b> .....	<b>6</b>
Critérios de elegibilidade.....	6
Estratégia de busca .....	6
Flow chart .....	7
<b>Resultados</b> .....	<b>8</b>
Distúrbios alimentares .....	8
Anorexia nervosa.....	8
Subtipos da anorexia nervosa.....	9
Impacto hormonal da anorexia nervosa.....	9
Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal .....	9
Eixo da hormona de crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) .....	10
Hormonas reguladoras do apetite e adipocinas.....	11
Homeostase da glicose .....	12
Impacto ósseo .....	12
Alterações da microestrutura óssea .....	12
Biomarcadores de turnover ósseo.....	13
Patogénese da perda óssea.....	14
Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal .....	14
Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal .....	14
Eixo hipotálamo-hipófise-tiroide .....	15
Eixo da hormona de crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) .....	15
Hormonas reguladoras do apetite e adipocinas .....	16
Estratégias de tratamento para otimizar a DMO .....	18
Restauração do peso corporal e da função menstrual.....	18
Exercício físico .....	18
Cálcio e suplementação com vitamina D.....	19
Terapêutica hormonal de substituição.....	19
Substituição das hormonas gonadais .....	19

Desidroepiandrosterona (DHEA).....	20
Leptina recombinante humana.....	21
IGF1 recombinante humano (rhIGF-1) .....	21
GH recombinante humana .....	22
<b>Discussão .....</b>	<b>23</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>26</b>
<b>Referências bibliográficas .....</b>	<b>27</b>

## RESUMO

A anorexia nervosa é um distúrbio do comportamento alimentar que afeta com grande prevalência a população adolescente e jovem adulta, nomeadamente do sexo feminino. A diminuição do aporte calórico contribui para a alteração de múltiplos eixos endócrinos, levando a alterações hormonais diversas, nomeadamente ao nível ósseo. Encontrar uma abordagem terapêutica eficaz neste contexto torna-se crucial, sendo sugerido o uso da terapia hormonal de substituição.

Com este artigo de revisão temos por objetivo fornecer uma visão geral do impacto da anorexia nervosa nos diversos eixos hormonais, focando posteriormente nas consequências que estas alterações despoletam a nível ósseo, uma vez que são das poucas consideradas irreversíveis mesmo após a recuperação do peso. Adicionalmente fornece informação sobre as terapêuticas já instituídas para tentativa de otimização da DMO, explorando o contributo que a terapêutica hormonal de substituição tem nestas jovens.

Com o objetivo de avaliar o impacto que esta terapêutica hormonal de substituição tem na DMO destas jovens com anorexia nervosa, foi feita uma revisão narrativa. Recorrendo a motores de busca científica extraíram-se artigos científicos originais, revisões narrativas e sistemáticas e meta-análises, publicados a partir de 2013. Adicionalmente foi tido em consideração o *Diagnostic and Statistical Manual-5* (DSM-5).

Este artigo de revisão visa rever as repercussões que a anorexia nervosa apresenta em termos hormonais, centrando-se nas consequências ósseas e procurando verificar qual o efeito que a adoção de terapêuticas hormonais apresentam na saúde óssea destas adolescentes. Ter consciência do impacto que estas novas terapêuticas apresentam em jovens com AN pode contribuir para um desenvolvimento retificado, particularmente no que diz respeito ao crescimento, maturação do eixo reprodutivo e acumulação de densidade óssea.

**Palavras-chave:** “terapêutica hormonal de substituição”, “densidade mineral óssea”, “anorexia nervosa”, “estrogénio”, “hormona do crescimento” e “hormona paratireoide”

## **ABSTRACT**

Anorexia nervosa is an eating behavior disorder that generally affects adolescents and young adults, especially female. The decrease in caloric intake contributes to the alteration of multiple endocrine axes, leading to hormonal changes, more precisely at the bone level. Finding an effective therapeutic approach in this context becomes crucial, and the most suggested according to literature is the use of hormone replacement therapy.

The objective of this review article is to provide an overview of the impact of anorexia nervosa on several hormonal axes, subsequently focusing on the consequences that these alterations trigger at the bone level, as they are among the few considered irreversible even after weight recovery. Additionally, it provides information on established therapies aimed at optimizing bone mineral density (BMD), exploring the contribution that hormonal replacement therapy has in these young individuals.

With the aim of assessing the impact of hormonal replacement therapy on bone mineral density (BMD) in young individuals with anorexia nervosa, a narrative review was conducted. Scientific search engines were utilized to extract original scientific articles, narrative and systematic reviews, and meta-analyses published from 2013 onwards. Additionally, consideration was given to the Diagnostic and Statistical Manual-5.

This review article aims to examine the repercussions of anorexia nervosa in hormonal terms, focusing on bone consequences and seeking to determine the effect of adopting hormonal therapies on the bone health of these adolescents. Being aware of the impact that these new therapies have on young individuals with AN can contribute to a corrected development, particularly concerning growth, maturation of the reproductive axis, and the accumulation of bone density.

**Keywords:** "hormone replacement therapy," "bone mineral density," "anorexia nervosa," "estrogen," "growth hormone," and "parathyroid hormone."

## ABEVIATURAS E ACRÓNIMOS

- DAs: Distúrbios alimentares
- AN: Anorexia nervosa
- GnRH: Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
- LH: Hormona Luteinizante
- FSH: Hormona Folículo estimulante
- DHEA: Desidroepiandrosterona
- GH: Hormona do crescimento
- IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina I
- DMO: Densidade mineral óssea
- TSH: Terapêutica hormonal de substituição
- DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual-5*
- FGF-21: Fator de crescimento de fibroblastos 21
- LepR: Recetores de leptina
- DEXA: Absorciometria de raios X de dupla energia
- OC: Osteocalcina
- BSAP: Fosfatase alcalina específica para osso
- P1NP: N-terminal propeptídeo do procolagénio tipo 1
- ICTP: Telopectídeo C-terminal de colagénio tipo I
- CTX: Telopectídeo C reticulado
- NTX: N-telopectídeos reticulados
- OPG: Osteoprotegerina
- RANKL: Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B
- RANK: Recetor ativador do fator nuclear kappa B
- Pref-1: Fator pré-adipócito 1
- CMO: Conteúdo mineral ósseo total do corpo
- PYY: Peptídeo YY
- COCs: Contraceptivos orais combinados
- rhIGF-1: IGF1 recombinante humano

## INTRODUÇÃO

Os distúrbios alimentares (DAs) são caracterizados por uma perturbação do comportamento relacionada com a alimentação que resultam na alteração do consumo ou absorção de alimentos e que prejudicam significativamente a saúde física ou o funcionamento psicossocial (2). Nos últimos anos, a incidência de DAs em todo o mundo aumentou e a faixa etária atingida por sua vez ampliou, passando a incluir crianças em idade pré pubertária, adolescentes e jovens adultos. Os DAs podem ser agrupados em diversas entidades clínicas, como por exemplo a anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa, transtorno alimentar compulsivo e DAs sem outra especificação (EDNOS; parcial / subclínico) (1).

AAN é considerada o distúrbio alimentar mais estudado (3), com prevalência ao longo da vida em cerca de 2,2% em mulheres (4). As três características essenciais da anorexia nervosa são a restrição persistente da ingestão alimentar; medo intenso de ganhar peso ou de engordar ou comportamento persistente que interfira no ganho de peso; e uma perturbação na autopercepção de peso ou forma (1).

A desnutrição associada à restrição alimentar e perda ponderal irá ter repercussões quer a curto prazo (hipoglicemia, distúrbios eletrolíticos, hipotermia, entre outros), quer a longo prazo (atrofia cerebral, osteoporose, entre outros) (5). As repercussões a nível ósseo são das poucas consideradas irreversíveis mesmo após a recuperação do peso, desencadeadas especialmente por alterações do meio hormonal e perda de peso corporal (6). Existem várias anormalidades hormonais nessas jovens, como a supressão da pulsatilidade da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH) que por sua consequência resulta na diminuição das gonadotrofinas (LH e FSH) e do estrogénio, que no sexo feminino se traduz por uma amenorreia hipotalâmica funcional (7). Além disso, cursa também com níveis subnormais de desidroepiandrosterona (DHEA) e hormona do crescimento (GH) que levam a baixas concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I). Também pode ser observado a diminuições da leptina, insulina, amilina e incretinas juntamente com o aumento de grelina, peptídeo YY e adiponectina (8).

Estas hormonas contribuem para a regulação do metabolismo ósseo e influenciam o equilíbrio fisiológico da formação e reabsorção óssea que são importantes para a aquisição e manutenção do pico de massa óssea, nomeadamente os estrogénios que apresentam potentes inibidores da reabsorção óssea e por outro lado os níveis de DHEA correlacionam-se positivamente com a densidade mineral óssea (DMO) (6).

Dessa forma, as alterações poderão causar efeitos nocivos sobre o osso, condicionando uma baixa DMO e alterações da microestrutura óssea, as quais poderão ser responsáveis pela sua menor resistência e eventuais fraturas futuras (9).

Ao que parece a melhor estratégia para melhorar a densidade óssea passa pela recuperação do peso e da função menstrual (10). Por outro lado, no sexo feminino, a recuperação do normal ciclo ovárico e a reprodução fisiológica da produção cíclica de estradiol e progesterona parecem aumentar as taxas de massa ósseas em jovens com AN, levando à manutenção do z-score da DMO e, conseqüentemente, mostra o potencial de interromper a perda de massa óssea (11).

A adolescência é um momento crítico do desenvolvimento fisiológico, particularmente no que diz respeito ao crescimento, maturação do eixo reprodutivo e a acumulação de densidade óssea. Em contrapartida, as terapêuticas consideradas eficazes para impedir a perda óssea em pacientes com AN não estão bem definidas na literatura atual (12). Sendo assim, o objetivo desta revisão narrativa é esclarecer o efeito da terapêutica hormonal de substituição (THS) na DMO em jovens com anorexia nervosa.

## **METODOLOGIA**

A metodologia deste estudo foi baseada no modelo de revisão narrativa. Foram analisados estudos focados no impacto que a anorexia nervosa apresenta na DMO em jovens. Além disso, também foi verificado o efeito que a THS possui no tratamento desse problema. No que diz respeito a esta temática, foram selecionados diversos tipos de estudos: artigos científicos originais, revisões narrativas e sistemáticas e meta-análises. Adicionalmente foi tido em consideração o *Diagnostic and Statistical Manual-5* (DSM-5).

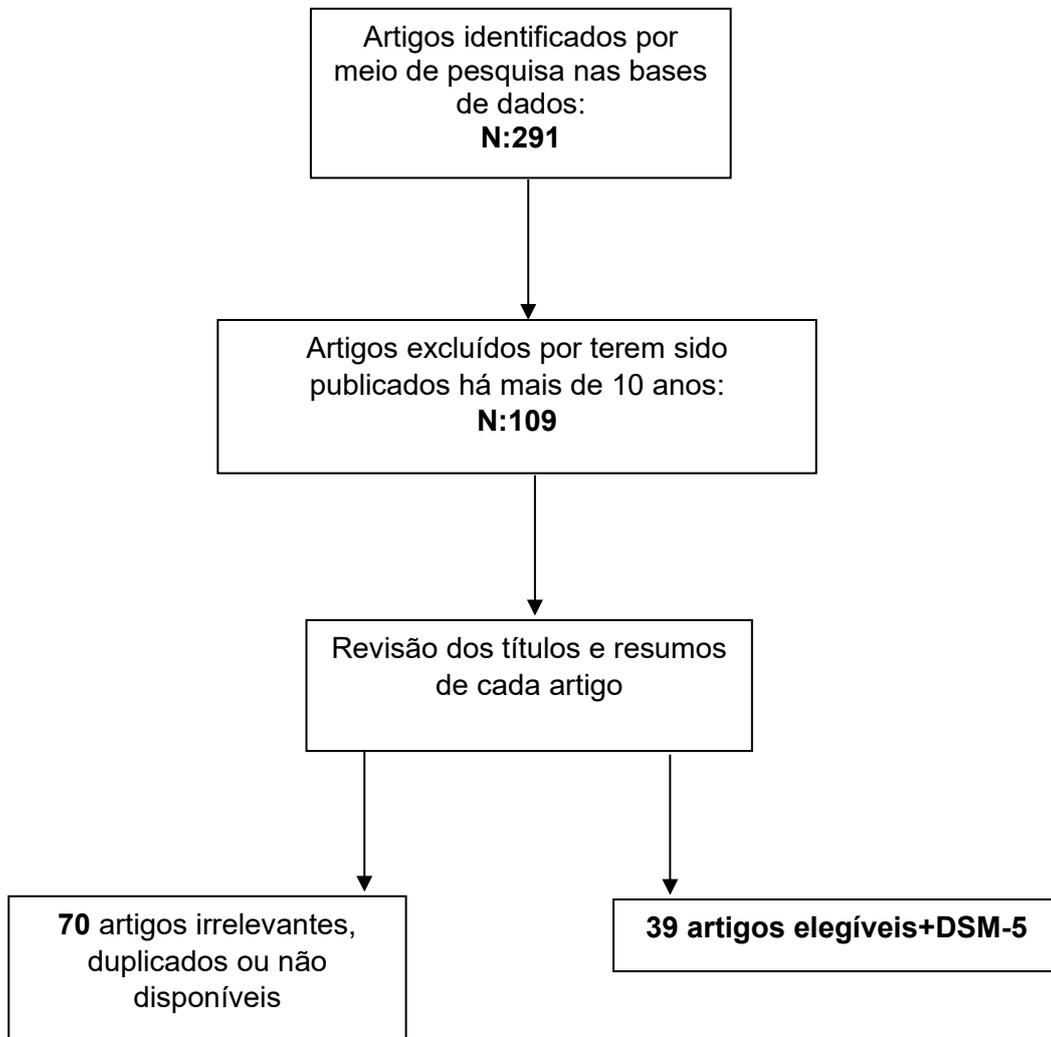
## **CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE**

Os estudos selecionados cumpriram como critérios de inclusão: adolescentes e jovens adultos do sexo feminino (idade entre os 11 – 25 anos); artigos publicados em inglês, francês ou espanhol; estudos experimentais ou de revisão que verificam tanto o impacto da anorexia nervosa na DMO quanto o efeito da THS. Para a identificação dos estudos, foram utilizadas bases de dados eletrônicas como a PubMed/MEDLINE® e Epistemonikos®.

## **ESTRATÉGIA DE BUSCA**

A busca foi conduzida usando os seguintes termos (MeSH terms): “hormone replacement therapy”, “bone mineral density”, “anorexia nervosa”, “estrogen”, “growth hormone” e “parathyroid hormone”. Para garantir que as uniões dos termos fossem inclusas, foram utilizadas diversas conjunções: (“anorexia nervosa” AND “hormone replacement therapy” AND “bone mineral density”; “anorexia nervosa” AND “estrogen” AND “bone mineral density”; “anorexia nervosa” AND “bone mineral density” AND “growth hormone”; “anorexia nervosa” AND “bone mineral density” AND “parathyroide hormone”) foi utilizado o operador “OR” para sinónimos e o operador “AND” para associar os termos. Foram selecionados somente artigos publicado nos últimos 10 anos (2013 – 2023), sendo a última busca realizada no mês de novembro de 2023 para assegurar que toda a evidencia seja recolhida.

## FLOW CHART



**Esquema 1:** Ilustração do método de pesquisa e seleção dos artigos selecionados

## **RESULTADOS**

### **DISTURBIOS ALIMENTARES**

São definidos pela *Diagnostic and Statistical Manual-5* (DSM-5) como uma perturbação alimentar caracterizada por uma alteração do consumo ou absorção dos alimentos, levando a complicações em termos de saúde física ou psicossocial (10). Apesar de uma série de características psicológicas e comportamentais comuns, os transtornos diferem substancialmente no curso clínico, nos resultados e nas necessidades de tratamento (1).

Existem diversos DA, no entanto para a realização deste trabalho iremos destacar a anorexia nervosa e a bulimia nervosa.

### **ANOREXIA NERVOSA**

O diagnóstico de anorexia nervosa assenta em três grandes pilares.

O primeiro passa pela ocorrência de uma restrição alimentar significativa, associada ou não ao aumento do gasto energético despendido em exercício físico, o que leva a que a ingestão calórica seja insuficiente para atender às necessidades energéticas (5). Indivíduos com anorexia nervosa apresentam uma menor ingestão calórica total devido a reduções substanciais na ingestão de hidratos de carbono, mas também em parte pela redução do aporte de gordura saturada/insaturada e proteica. Ocorre um mecanismo adaptativo que leva a que estas jovens apresentem um menor gasto energético em repouso do que jovens com peso normal, de modo a preservar a energia para funções vitais (13).

O segundo grande pilar passa pela existência de um medo intenso de ganhar peso e a prática de ações que impeçam que isso aconteça (5).

E por fim o terceiro grande pilar é caracterizado pela perceção errónea do peso e forma corporal. Algumas jovens têm a sensação de que se encontram acima do peso. Outras adolescentes apesar de conseguirem ter a perceção de que se encontram magras, apresentam uma grande variedade de técnicas para o controlo do seu peso, tais como medições obsessivas de certas partes do corpo ou pesagens frequentes (1).

### **SUBTIPOS DE ANOREXIA NERVOSA**

Os dois subtipos de anorexia são o subtipo restritivo e o subtipo compulsão alimentar/purgativo. (Tabela 1)

**Tabela 1:** Subtipos da anorexia nervosa

<b>Subtipo restritivo</b>	<b>Subtipo purgativo</b>
- Perda de peso conseguida através de dieta, jejum e/ou exercício excessivo; - Ausência de episódios recorrentes de compulsão alimentar ou comportamentos purgativos.	- Episódios recorrentes de compulsão alimentar ou comportamentos purgativos, durante os últimos 3 meses (nomeadamente vômito autoinduzido ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas).

### **IMPACTO HORMONAL/ENDÓCRINO DA ANOREXIA NERVOSA**

Em pacientes com anorexia nervosa ou em recuperação ocorrem alterações em múltiplos eixos endócrinos (14). A gravidade destas alterações está relacionada com o grau de desnutrição e a maioria é reversível com a recuperação ponderal, contudo algumas anomalias podem persistir apesar do tratamento da doença subjacente. Dado isto passa a ser importante discutir a fisiopatologia e as implicações clínicas dos efeitos da AN nos diferentes eixos apresentados a *posteriori* (14).

#### **EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL**

A complicação endócrina mais conhecida e investigada da AN é a amenorreia, que pode ser primária ou secundária (15). Apesar da amenorreia já não ser um critério de diagnóstico para AN segundo o *Diagnostic and Statistical Manual-5* (DSM-5), 66–84% das mulheres com AN têm amenorreia (definida como ausência de menstruação por mais de três meses) e 6–11% das mulheres com AN têm oligomenorreia (definida como menos de nove ciclos menstruais durante um período de 12 meses ou duração do ciclo superior a 35 dias) (14).

Acredita-se que a diminuição da disponibilidade de energia na anorexia nervosa seja a responsável por esta amenorreia hipotalâmica (5). Na AN, os níveis séricos de leptina (uma adipocina) são reduzidos devido à existência de baixa massa gorda, o que resulta na diminuição da sinalização dos neurónios responsáveis pela libertação da hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH) pela kisspeptina. Esta pulsatilidade reduzida da GnRH resulta na pulsatilidade reduzida da LH e da FSH pela hipófise anterior e, conseqüentemente, na secreção reduzida de estradiol pelos ovários nas mulheres. Esta condição é denominada de hipogonadismo hipogonadotrófico funcional. Para além disto ao que parece, níveis

aumentados de grelina e cortisol em mulheres com AN também podem contribuir para este hipogonadismo hipogonadotrófico funcional (14).

Este hipogonadismo em mulheres com AN, tem sido associado a depressão e ansiedade mais graves, independentemente do peso corporal (14). Felizmente com o aumento de peso e o aumento da massa gorda, a função menstrual é retomada na grande maioria das jovens com AN. Em adolescentes com AN foi relatado que todas as jovens com gordura corporal superior a 24% retomaram a menstruação, em comparação com aquelas com gordura corporal inferior a 18%. Alguns estudos sugeriram que a amenorreia persistente após recuperação de peso em jovens com anorexia nervosa pode indicar uma certa predisposição subjacente para a síndrome dos ovários poliquísticos (5).

Apesar de estas jovens apresentarem uma fertilidade reduzida, há relatos de que gestações não planejadas são mais comuns em mulheres com AN. Riscos aumentados de aborto espontâneo, parto prematuro e morte perinatal são relatados em mulheres com historial de AN, o que indica a necessidade de uma vigilância apertada durante a gravidez e mesmo após o nascimento (5).

### **EIXO DA HORMONA DE CRESCIMENTO (GH) E FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA (IGF-1):**

A pulsatilidade e secreção da hormona de crescimento hipofisária (GH) são maiores em estados de restrição energética, como na AN. Contudo na AN existe um mecanismo, mediado nutricionalmente, de resistência à GH, com níveis séricos mais baixos de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), apesar de um nível sérico mais alto de GH (14,15). Um mecanismo potencial para a resistência à GH poderia ser níveis elevados de fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF-21). Estes correlacionam-se positivamente com os níveis da GH e negativamente com o IGF-1. O FGF-21 é produzido pelos hepatócitos e é induzido pelo jejum, reduzindo o IGF-1 pela inibição do transdutor de sinal e ativador de transcrição 5 (STAT-5), um mediador dos efeitos da hormona de crescimento intracelular. Por outro lado, esta resistência também pode ser mediada em parte por baixos níveis de insulina na desnutrição crónica. Níveis elevados de GH podem ser uma resposta adaptativa para manter alguma estabilidade dos níveis de glicose, quer através da gliconeogénese, como pela mobilização das reservas de gordura através da lipólise. Além disso, níveis baixos de IGF-1 podem também preservar energia, através da diminuição do crescimento ósseo linear em adolescentes (14,16,17).

Atrofia muscular, falha de crescimento e perda óssea são possíveis consequências da resistência à GH. A GH estimula os precursores dos osteoblastos e os

osteoblastos maduros, tanto direta quanto indiretamente, através da ação do IGF-1. Além disso, baixas concentrações de IGF-1 estão associadas à baixa densidade mineral óssea em condições de hipogonadismo hipotalâmico funcional (5).

Felizmente, com a recuperação do peso, as alterações na secreção sérica de GH e nos níveis de IGF-1 são reversíveis (14).

## **HORMONAS REGULADORAS DO APETITE E ADIPOCINAS**

As hormonas reguladoras do apetite, como a leptina, insulina, PYY, a oxitocina (anorexígenas) e a grelina (orexígena), bem como as adipocinas, como a adiponectina, são moduladoras da disponibilidade de energia e desempenham um papel crítico na regulação hipotalâmica e no metabolismo ósseo nas jovens com AN (13).

Quanto à leptina, concentrações adequadas desta permitem que o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal funcione normalmente e níveis reduzidos de leptina na AN podem levar à produção inadequada de gonadotrofinas. Isto porque é um polipeptídeo anorexígeno que atua como molécula sinalizadora via recetores de leptina (LepR). Os LepR são altamente expressos nos neurónios do núcleo arqueado. Níveis baixos de leptina estão associados à supressão de GnRH. Para além disto, a leptina sistémica promove o crescimento ósseo, especialmente o osso apendicular e cortical, enquanto a leptina central afeta o osso trabecular axial devido aos seus efeitos no sistema nervoso simpático. A diminuição dos níveis de leptina tem sido associada a menores indicadores de formação óssea e DMO em jovens com AN (7,15).

Relativamente ao peptídeo YY, este é libertado das células L do intestino distal em resposta à ingestão de alimentos, os níveis de PYY aumentam 15-30 minutos após a ingestão de alimentos e induzem saciedade pós-prandial (7). Dado isto, os níveis de PYY devem ser baixos na restrição alimentar. No entanto, os níveis plasmáticos de PYY em jejum são paradoxalmente elevados em mulheres com AN em alguns estudos, sugerindo que o aumento exagerado de PYY após a alimentação possa resultar num aumento da saciedade em jovens com AN (14). O PYY pode influenciar a secreção de gonadotrofinas e é prejudicial à função dos osteoblastos. Níveis mais elevados de PYY estão associados a marcadores de renovação óssea mais baixos em adolescentes com AN e uma menor DMO (7).

Por fim a grelina, secretada principalmente pelas células gástricas, é orexígena (um estimulante do apetite). A grelina estimula a libertação de GH e ACTH e inibe a secreção das gonadotrofinas (LH e FSH) (15). Os níveis séricos de grelina são mais elevados em mulheres com AN e a falta de resposta ao aumento dos níveis de grelina sugere que a desregulação do apetite e da alimentação, e talvez a resistência à grelina, podem contribuir

para a patogênese da AN. Estes dados sugerem que uma supressão exagerada da grelina pela hiperinsulinemia (isto é, como ocorre com a alimentação) pode resultar num aumento da saciedade em jovens com AN. Para além disto, a grelina também pode ter efeitos anabólicos nos ossos, níveis aumentados de grelina predizem DMO mais alta em adolescentes saudáveis, mas não com AN, sugerindo resistência à grelina na AN. A grelina circulante está presente nas formas acilada (ativa) e desacilada (inativa). Após o ganho de peso a curto prazo, a concentração de grelina acilada, bem como a proporção de grelina acilada em relação à grelina total aumentam, enquanto os níveis de grelina desacilada diminuem (5,16).

## **HOMEOSTASE DA GLICOSE**

A hipoglicemia sintomática (glicemia plasmática < 55 mg/dL com sintomas consistentes com hipoglicemia) é uma manifestação incomum de anorexia nervosa. Está mais frequentemente presente nas formas mais graves da doença em pacientes com IMC < 15 kg/m<sup>2</sup> e pode ser exacerbada por uma resposta robusta à insulina durante a realimentação. A hipoglicemia indicia um mau prognóstico na AN, pois implica que as reservas hepáticas de glicogénio e os substratos para a gliconeogénese hepática estejam esgotados (14).

A insulina e a amilina são hormonas peptídicas anabólicas libertadas pelas células beta das ilhotas pancreáticas, permitindo a utilização da glicose. Baixos níveis de insulina caracterizam um estado de balanço energético negativo e a diminuição dos níveis de insulina associados à alimentação são observados em jovens com AN. Concentrações reduzidas de insulina e amilina em jovens com AN, por sua vez, contribuem para declínios na DMO uma vez que tanto a insulina quanto a amilina são hormonas anabólicas ósseas (5,7).

## **IMPACTO ÓSSEO**

### **ALTERAÇÕES DA MICROESTRUTURA ÓSSEA**

Ao longo da adolescência, espera-se o ganho de 40-60% da previsível massa óssea do adulto. Uma falha nesta etapa do crescimento tem implicações na saúde óssea para o resto da vida. Estudos indicam que mulheres que desenvolveram AN durante a adolescência tendem a ter menor densidade óssea do que aquelas que desenvolvem esta condição na vida adulta, apesar de uma duração semelhante de amenorreia (18,19). A redução da DMO ocorre em aproximadamente 50% das mulheres adolescentes com AN, e esta perda torna-se mais evidente na doença de início precoce, associada à maior perda de peso e/ou à maior duração da doença (20,21).

Propõe-se que em adolescentes, ao contrário dos adultos, não se use o termo osteopenia (Z-Score entre -1 e -1,9 DP) e osteoporose (Z-Score < -2,0 DP), mas sim risco de baixa DMO e baixa DMO (22).

A etiologia da doença óssea na AN é complexa e multifatorial. A AN é caracterizada por uma perda significativa e baixa renovação óssea devido ao facto da atividade osteoclástica (reabsorção óssea) ser maior que a atividade osteoblástica (formação óssea) (3). Em estudos de biópsia óssea em jovens com AN verificou-se a presença de trabéculas com atividade mínima de osteoblastos e osteoclastos ou aumento da superfície de reabsorção com um número ligeiramente aumentado de osteoclastos (8), para além disto, apresentam reduções no número de trabéculas, diminuição da espessura de trabéculas e um aumento paradoxal do tecido adiposo da medula, em comparação com indivíduos saudáveis (19). Tanto o osso trabecular como o cortical são afetados na AN, embora os dados gerais sugiram que os locais de osso trabecular (como a coluna lombar) são afetados mais gravemente que locais de osso predominantemente cortical (como o fémur) (23), uma vez que o osso trabecular é metabolicamente mais ativo e tem uma maior taxa de rotatividade (19). A DMO em pacientes com AN demonstra não só que existe uma diminuição do conteúdo mineral do osso, mas também que o tamanho do osso é reduzido, associadamente a uma resistência óssea prejudicada (3). Isto foi atribuído à profunda deficiência de estrogénios que habitualmente se constata neste transtorno (24). Os estrogénios previnem a reabsorção óssea e, portanto, será de esperar que baixos níveis de estrogénio levem a um aumento da reabsorção óssea e reduções na área cortical, exatamente o que é observado na AN. Como a espessura da cortical é um determinante importante da resistência óssea, provavelmente reduções na espessura cortical contribuem para o aumento do risco de fraturas.

O método preferido de avaliação da saúde óssea na prática clínica é a absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) devido à sua precisão, disponibilidade, reprodutibilidade, qualidade, velocidade, facilidade, baixa exposição à radiação e relativo baixo custo (19).

### **BIOMARCADORES DE TURNOVER ÓSSEO**

Medições de marcadores de formação óssea e reabsorção fornecem evidências da taxa de formação óssea e reabsorção sendo assim úteis para entender a fisiopatologia dos distúrbios na saúde óssea e para avaliar respostas dinâmicas a intervenções específicas (19).

Adolescentes com AN apresentam formação óssea prejudicada, evidenciando por isso uma redução nos marcadores de formação óssea (3), contudo um estudo evidenciou

que ambos os marcadores de formação e reabsorção se apresentam reduzidos, sugerindo supressão da renovação óssea. Marcadores de formação óssea incluem osteocalcina (OC), fosfatase alcalina específica para osso (BSAP) e o N-terminal propeptídeo do procologénio tipo 1 (P1NP), enquanto marcadores de reabsorção óssea incluem o telopeptídeo C-terminal de colagénio tipo I (ICTP), telopeptídeo C reticulado (CTX) e N-telopeptídeos reticulados (NTX) que podem por sua vez serem medidos na urina e/ou no soro (25).

A somar a isto, adolescentes com AN apresentam uma menor proporção de osteoprotegerina (OPG) para o ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) e por isso maior será o impulso para a reabsorção óssea. A proteína RANKL e os seus dois recetores RANK (recetor ativador do fator nuclear kappa B) e OPG apresentam papéis fundamentais na biologia dos osteoclastos, sendo que a interação RANKL/RANK é essencial para a estimulação da osteoclastogénese e promoção da reabsorção óssea. Pelo contrário ao aumentar a concentração de OPG, existe um aumento da ligação desta ao RANKL impedindo que se ligue ao RANK e, assim, reduzir a ativação e função dos osteoclastos e aumentar a apoptose destes, levando à diminuição da reabsorção (25). Na AN ao existir uma diminuição da OPG irá acontecer o contrário.

### **PATOGÉNESE DA PERDA ÓSSEA**

Todas as alterações dos eixos hormonais que foram abordadas anteriormente apresentam repercussões a nível ósseo, contribuindo para a diminuição da DMO e aumento do número de fraturas em jovens com anorexia nervosa.

### **EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL**

Relativamente à associação deste eixo hormonal com o osso, os esteróides gonadais, incluindo o estrogénio, testosterona e a desidroepiandrosterona (DHEA) (um andrógeno ovárico, adrenal e precursor do estrogénio), têm efeitos importantes nos ossos. Os estrogénios (estradiol e estrona) não só inibem a reabsorção óssea osteoclástica aumentando a osteoprotegerina, como diminuem o ativador do recetor do ligante do fator nuclear kappa-B (RANKL) pelos osteoblastos. Associadamente apresentam a capacidade de aumentar a formação óssea ao inibir a secreção de esclerostina e fator pré-adipócito 1 (Pref-1), que de outra forma inibem a diferenciação dos osteoblastos. DHEA é claramente um anabólico ósseo e também um anti-reabsortivo, através da sua aromatização em estrogénio, podendo apresentar também a capacidade de estimular a expressão do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). A duração da amenorreia, consistente com a duração do hipogonadismo, e a idade da menarca predizem a extensão do comprometimento da saúde

óssea (13,26). Quanto mais cedo e por um período mais prolongado os défices hormonais persistirem, maior será o impacto ósseo (20,21).

### **EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL**

Adolescentes com AN apresentam níveis séricos e urinários de cortisol mais elevados em comparação com controlos de peso normais (10). Níveis relativamente altos de cortisol podem ter efeito imediatos e efeitos a longo prazo na saúde óssea. Estes efeitos deletérios da hipercortisolemia nos ossos são mediados por diversos mecanismos, incluindo a redução da atividade osteoblástica, o aumento da atividade osteoclástica, a inibição da absorção intestinal de cálcio, o comprometimento da reabsorção renal do cálcio e a redução da secreção de GH e IGF-1. Níveis mais elevados de cortisol predizem menor percentagem de massa magra nas extremidades e menor densidade mineral óssea. Em suma, níveis elevados de cortisol em jovens com AN estão inversamente relacionados com marcadores de remodelação óssea e podem contribuir para uma diminuição da DMO através da supressão da formação óssea (13).

### **EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREOIDE**

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide desempenha um papel fundamental no desenvolvimento esquelético, aumento do pico de massa óssea e regulação da remodelação óssea. As hormonas tiroideias exercem um efeito anabólico no osso e regulam a sinalização do IGF1, um importante estimulador da formação óssea (3). No entanto, apesar de existirem algumas evidências que sugerem que níveis baixos da hormona tiroideia podem contribuir para uma baixa massa óssea na AN, o tratamento com hormona tiroideia não está preconizado, uma vez que aumentaria o gasto energético, agravando ainda mais o estado nutricional desses indivíduos (27).

### **EIXO DA HORMONA DE CRESCIMENTO (GH) E FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA (IGF-1):**

A GH e o IGF-1 são importantes reguladores da homeostase óssea, e são fatores essenciais para alcançar o normal crescimento ósseo, área óssea transversal e cortical, massa óssea, maturação esquelética e remodelação (27). A puberdade, tal como foi abordado anteriormente, é caracterizada pelo aumento destas hormonas, ambas anabólicas ósseas. Contudo na AN ocorrem reduções acentuadas nos níveis de IGF-1 e níveis baixos de IGF-1 correlacionam-se com níveis mais baixos de marcadores de formação óssea e menor DMO (10), isto porque estimula a atividade dos osteoblastos regulando positivamente os processos que aumentam a síntese de colágeno, diminuindo ainda a degradação do mesmo

(19). É importante ressaltar que na AN, os níveis de GH são normais ou elevados, no entanto existe uma resistência adquirida a esta hormona associada à desnutrição crônica sendo caracterizada por níveis aumentados de GH com níveis relativamente diminuídos de IGF-1 (27).

Em suma, juntamente com os efeitos do estrogênio, a GH e o IGF-1 desempenham papéis importantes na maturação esquelética, no crescimento pubertário e na acumulação de massa óssea durante os primeiros anos da adolescência, verificando-se, no entanto, uma resistência adquirida à ação da GH nas jovens com NA, contribuindo para níveis baixos de IGF-1 (19).

### **HORMONAS REGULADORAS DO APETITE E ADIPOCINAS**

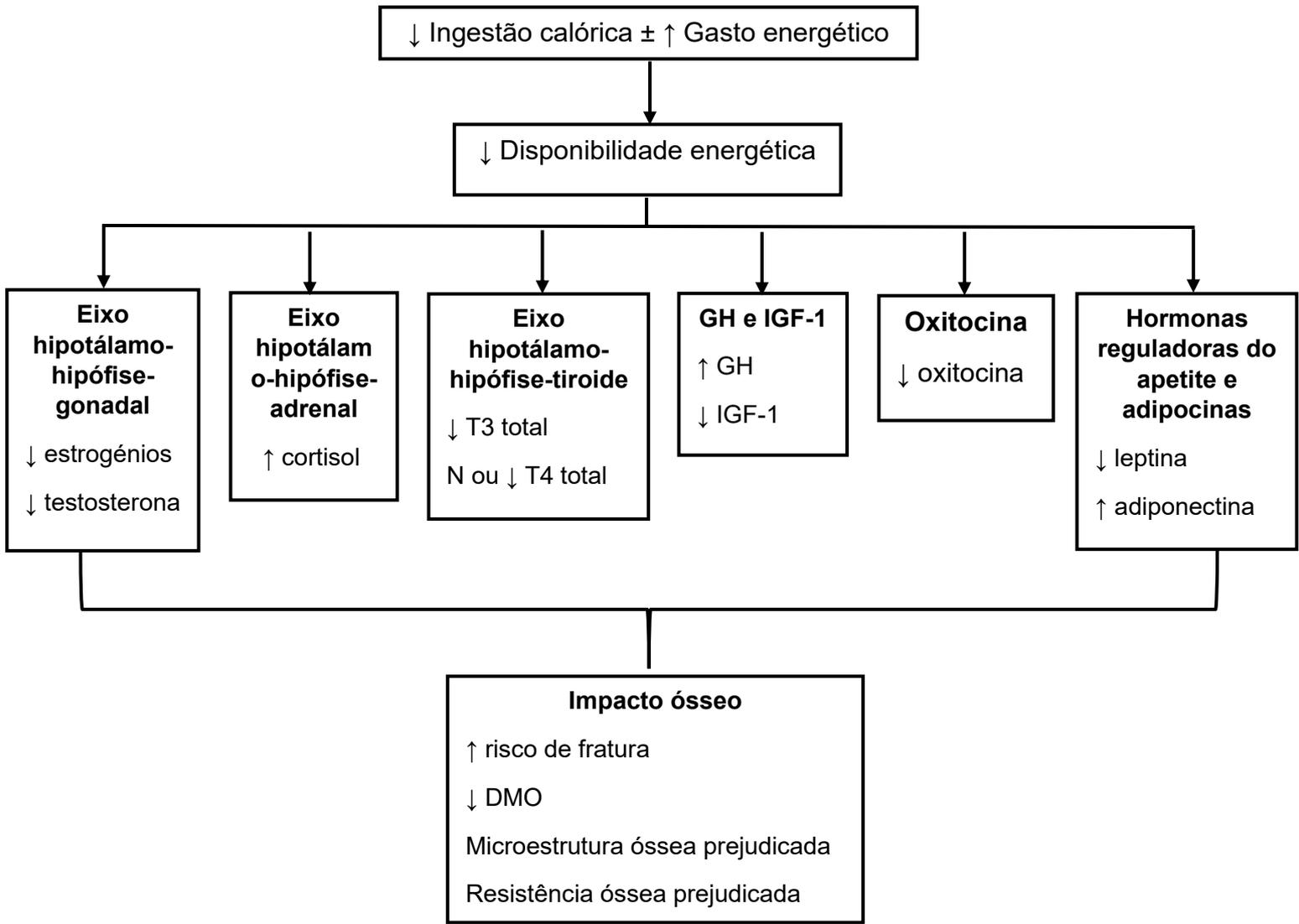
A leptina é uma adipocina anorexigénica, com efeitos nos ossos. Foi demonstrado que a leptina tem funções centrais e efeitos anabólicos periféricos nos ossos e por isto baixo teor de leptina está associado a baixa massa óssea. De facto, esta hormona regula os processos de remodelação óssea através de um efeito estimulador direto na diferenciação dos osteoblastos e formação óssea, bem como um efeito inibitório indireto através do hipotálamo (núcleo ventromedial) no sistema nervoso simpático (4)

Quanto à adiponectina, em adolescentes e mulheres jovens com AN, parece ter um efeito ósseo negativo (10). Os níveis de adiponectina foram independentemente e inversamente associados com o conteúdo mineral ósseo total do corpo (CMO) e scores Z de densidade mineral óssea (DMO), sugerindo que níveis aumentados de adiponectina estão associados à redução do CMO e DMO (27). Esta hormona estimula o ligante RANK, um ativador de osteoclastos, e também diminui a osteoprotegrina – um receptor para o ligante RANK que inibe os osteoclastos (22).

A grelina, por sua vez, constitui um anabólico ósseo, promovendo diretamente a formação óssea, aumentando a proliferação e diferenciação de osteoblastos (27). Em adolescentes saudáveis, concentrações mais altas de grelina prevêm maior DMO. Contudo, esta associação não é observada na anorexia nervosa, sugerindo uma resistência à grelina (7).

Finalmente, o peptídeo YY (PYY) que inibe a atividade dos osteoblastos é, portanto, deletério para os ossos. Em adolescentes com AN, níveis mais elevados de PYY são um preditor de baixa DMO independente dos baixos níveis de marcadores de renovação óssea (10). Um pequeno estudo transversal que incluiu um grupo de jovens do sexo feminino com AN demonstrou uma relação inversa entre os níveis médios de PYY durante a noite e a DMO da coluna vertebral, anca, colo femoral, rádio total e 1/3 distal do rádio (27).

**Esquema 2:** Efeitos hormonais da anorexia nervosa e o seu impacto ósseo



**Legenda:** GH, hormona do crescimento; IGF-1, Fator de crescimento semelhante à insulina I; DMO, densidade mineral óssea.

**Fontes:** (32); (19); (13)

## **ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA OTIMIZAR A DMO**

Os principais obstáculos no tratamento da perda de DMO na AN incluem a cronicidade da doença, a escassez de opções terapêuticas para longo prazo e a persistência de baixa DMO e aumento do risco de fratura mesmo após a recuperação. Dado isto estratégias farmacológicas para serem aplicadas a longo prazo são essenciais, apesar de ainda estarem a decorrer estudos nesse sentido (11).

### **RECUPERAÇÃO DO PESO CORPORAL E RESTAURAÇÃO DA FUNÇÃO MENSTRUAL**

Evidências sugerem que a estratégia mais segura e eficaz para melhorar a DMO na AN é a normalização do peso (obter um peso corporal que corresponda a mais de 90% do IMC mediano para a idade) e restauração da função menstrual (19). Um estudo sugeriu que metade das jovens retomam o seu ciclo menstrual quando obtiverem um IMC superior a 19 Kg/ m<sup>2</sup> e  $\geq 23\%$  de gordura corporal. Existe uma forte correlação entre o ganho de peso após 1 ano e um aumento da DMO na anca e após 2 anos na região lombar (30). Estima-se que estas jovens apresentam um aumento médio anual da DMO de 1,8% na anca e 3,1% na coluna (4). Aquelas que permanecem com baixo peso e amenorreicas, a taxa anual de declínio é de cerca de -2,4% na anca e -2,6% na coluna (28).

No que se refere à recuperação de peso, este permite um aumento da formação óssea e uma diminuição da reabsorção óssea a curto e médio prazo (23). Estudos recomendam a necessidade de um aumento de peso de pelo menos 2 kg acima do peso no qual a menstruação foi perdida, no entanto existe uma grande variabilidade no ponto de ajuste para a recuperação menstrual de um indivíduo para outro e por isso estabelecer a meta de peso a alcançar pode ser desafiante (13).

Todavia, estudos referem que a DMO não é completamente reversível e que défices residuais podem persistir mesmo após a recuperação do peso e restauração da função menstrual (27).

### **EXERCÍCIO FÍSICO**

O exercício físico, principalmente de impacto, é importante para a saúde óssea na AN. No entanto, recomendar atividade física para pacientes com AN é algo que por vezes ainda gera uma certa controvérsia e deve ser discutido com cada paciente porque a atividade física excessiva em combinação com desnutrição pode agravar a perda de peso (3).

Por um lado, um estudo recente concluiu que os efeitos do exercício na DMO na AN dependem do tipo de carga mecânica e do estágio da doença. Durante e após a recuperação da AN (com IMC >18 kg/m<sup>2</sup> e recuperação dos ciclos menstruais), atividades com alto impacto ósseo, podem contribuir para a acumulação de massa óssea. Neste estudo, exercícios de impacto ósseo moderado incluem caminhar, subir escadas, patinagem em linha, passeios a cavalo, dança, entre outros. Exercício de alto impacto ósseo incluem corrida, vôlei, ginástica, entre outros (27). Por outro lado, novos estudos destacam que exercícios de carga óssea moderada enquanto ainda não foi atingida a recuperação podem diminuir a DMO, enquanto exercícios de alta carga óssea após recuperação podem ajudar a aumentar a DMO, particularmente femoral (24).

### **CÁLCIO E SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D**

Até ao momento, não há estudos randomizados controlados que documentem que o cálcio e a vitamina D por si só sejam eficazes em aumentar a DMO na AN. No entanto, dado os efeitos benéficos conhecidos do cálcio e da vitamina D na mineralização óssea em jovens saudáveis é importante otimizar a ingestão destes micronutrientes na AN se estiverem abaixo do ideal (considerando deficiência de vitamina D valores inferiores a 20 ng/mL e de cálcio valores inferiores a 600 mg diários). Portanto, são recomendados suplementos vitamínicos, para garantir quantidades adequadas de cálcio (1000–1200 mg/dia de cálcio elementar) e vitamina D (400-800 IU diariamente) (19,29). No entanto as concentrações de vitamina D devem ser medidas a cada 6-12 meses, de modo a evitar uma reposição excessiva e com o objetivo de manter concentrações que rondem os 30-50 ng/mL (4).

### **TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO**

Apesar do longo período de recuperação, o sucesso das terapêuticas anteriormente abordadas é variável. Cerca de metade dos pacientes com AN tem uma recuperação completa, um terço melhora e um quinto sofre um curso crônico. Por isso, é fundamental a existência de abordagens farmacológicas direcionadas à saúde óssea (28).

### **SUBSTITUIÇÃO DAS HORMONAS GONADAIS**

No que diz respeito à terapêutica de reposição de estrogênio as terapêuticas orais (nomeadamente na forma de contraceptivos orais combinados (COCs)) têm como principal objetivo melhorar a DMO em jovens com AN (19). Contudo estudos evidenciam que estas não são recomendadas, pois não corrigem as anormalidades nutricionais e endócrinas que causam o hipogonadismo hipogonadotrófico convencional. Além disso, o estrogênio oral suprime ainda mais a secreção hepática de IGF-1, um importante agente anabólico ósseo,

devido ao efeito de primeira passagem hepático, o que pode piorar a DMO (5,30). Um estudo também mostrou que jovens com AN que tomavam anticoncepcionais orais apresentavam proteína C reativa mais alta e um risco de cerca 20% de desenvolver doença cardiovascular futura (31).

Em contraste com o estrogénio oral, o estradiol transdérmico pode ser benéfico para estas jovens(14). Diversos estudos demonstraram que a combinação de estradiol transdérmico com progesterona oral cíclica levou a aumentos significativos na DMO do quadril e da coluna vertebral (2,6% após 18 meses de tratamento) (32). Isto porque deixa de existir o efeito de primeira passagem hepática observada na via oral (33). Pesquisas destacaram que a dosagem a ser utilizada a fim de se obter a curto e longo prazo benefícios ósseos, passa pela administração de estradiol transdérmico (100 µg aplicado duas vezes semanalmente) associado a uma administração oral de acetato de medroxiprogesterona oral (2,5 mg por dia, durante 10 dias todos os meses), durante cerca de 18 meses (14,25). No entanto, esta terapêutica não resulta numa “recuperação” completa da DMO, provavelmente porque outras alterações hormonais persistem (19).

Já no que diz respeito à terapêutica de reposição de testosterona, ainda que tenha sido demonstrado que a produção de testosterona estimula a formação óssea, a administração de um adesivo de baixa dose de testosterona não foi eficaz no aumento da DMO em jovens com AN, apesar do aumento da massa corporal magra e de um aumento inicial dos marcadores de formação óssea (13).

### **DESIDROEPIANDROSTERONA (DHEA)**

Um das possíveis terapêuticas passa pela utilização da DHEA em monoterapia, no entanto apesar de se ter demonstrado aumentar transitoriamente os marcadores de formação óssea e diminuir os marcadores de reabsorção óssea, estas alterações não são significativas o suficiente para aumentar a DMO global dos pacientes com AN (28,34). No entanto, a retomada da menstruação ocorreu em mais da metade dos indivíduos, o que indica que a terapêutica com DHEA resulta no aumento dos níveis de estradiol que estimulam o endométrio. Para além disto, mostraram melhorias em parâmetros, como IMC e questões psicológicas, medidos através do teste *Eating Disorders Inventory*, do *score Spielberger State* e no Inventário de Depressão de Beck (34).

Já no que diz respeito à terapêutica combinada de DHEA com COC oral, pensa-se que esta seja segura e eficaz para preservar a DMO em adolescentes e jovens com AN (35,36). A falha do COC em melhorar a DMO é geralmente atribuída à supressão do IGF-1 pelo

estrogênio, como a DHEA pode estimular a expressão do IGF-1, o efeito benéfico observado com a terapêutica combinada DHEA + COC provavelmente vem deste efeito de contrapeso (34). Pesquisas indicaram que a abordagem mais eficaz envolve o uso diário de 50 mg de DHEA oral em associação com COC contendo 20 mg de etinilestradiol e 0,1 mg de levonorgestrel durante 18 meses (13,25). Com esta terapêutica verificou-se um aumento da resistência óssea, diminuição da perda óssea relacionada à doença e transformação da medula óssea, contudo o benefício parece ser limitado a adolescentes mais velhos e jovens com epífises fechadas (34).

### **LEPTINA RECOMBINANTE HUMANA**

Como visto anteriormente, jovens com AN apresentam uma deficiência em leptina. Dado que a leptina apresenta efeitos anabólicos ósseos, uma potencial estratégia para melhorar a DMO na AN passa pela administração da leptina recombinante humana (8).

Diversos estudos têm evidenciado que a administração de leptina subcutânea em doses fisiológicas permite restaurar o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em jovens com AN, independentemente do peso, aumentando os níveis de LH, estradiol, progesterona e restabelecimento da menstruação (15,5). Além disso demonstrou uma capacidade em reduzir os níveis de cortisol, ao mesmo tempo que promove o aumento dos níveis da hormona tiroideia e o IGF-1. Com tratamentos de curta duração, observa-se que esta eleva os marcadores de formação óssea, aumenta os níveis de osteocalcina e fosfatase alcalina específica do osso (marcadores da formação óssea), mas não altera a DMO. Esta alteração apenas é evidente após terapêutica de longa duração (cerca de dois anos de tratamento), após o qual se verifica um aumento de cerca de 4% da DMO na região lombar, mas ausência de efeito evidente na anca, rádio e corpo inteiro. Associadamente, a leptina demonstrou reduzir a relação RANKL/OPG e diminuir os níveis de PTH, possivelmente através de um efeito direto ou pela restauração do estradiol, o qual estimula a absorção de cálcio pelo intestino e reduz a excreção renal de cálcio (7,28).

No entanto, a administração de leptina, possivelmente devido aos seus efeitos anorexigênicos, leva a reduções no apetite e reduções significativas do peso corporal e da massa gorda, o que é claramente indesejável em jovens com AN (7,11).

### **IGF1 RECOMBINANTE HUMANO (rhIGF-1)**

Como abordado anteriormente, pensa-se que a deficiência de IGF-1 possa contribuir para a diminuição da taxa de formação óssea e baixa DMO observada em jovens

com AN. Portanto, o rhIGF-1 pode ser uma terapêutica útil a fim de evitar estas consequências (19).

Diversos estudos evidenciam que a monoterapia com IGF-1 está associada a aumentos, dependentes da dose, dos marcadores de formação óssea e a diminuição dos marcadores de reabsorção óssea (32). Contudo verificou-se essencialmente um aumento da DMO da coluna lombar, mas não noutros locais do esqueleto, daí se terem realizado mais estudos, os quais propõe a combinação do rhIGF-1 com um COC oral ou transdérmico (14). Estes estudos sugerem a utilização de 30µg/kg de rhIGF-1 administrado subcutaneamente duas vezes ao dia associado a COC oral contendo 35 mg de etinilestradiol e 0,4 mg de noretindrona diariamente (25,27). Esta associação parece demonstrar aumentar a DMO da coluna e da anca em jovens com AN (11). No entanto, mais estudos são indicados a fim de avaliar melhor os efeitos do rhIGF-1 e para quantificar a dosagem ideal necessária (27,37).

### **GH RECOMBINANTE HUMANA**

Estudos mais recentes evidenciaram que a administração suprafisiológica de GH recombinante humana não é capaz de superar a resistência à GH evidente em jovens com AN, uma vez que não afetou os níveis de IGF-1 ou marcadores de renovação óssea (28).

Por outro lado, demonstraram que essas altas doses de GH levam a uma redução adicional da massa gorda, provavelmente devido aos efeitos lipolíticos diretos da GH (10).

## DISCUSSÃO

A relação entre DAs, especialmente a AN, e as repercussões negativas na saúde óssea é um tema complexo e crucial. Os DAs não só afetam o comportamento alimentar, como também têm implicações sérias na saúde física e mental. Tem existido um aumento da incidência global e um atingimento de uma faixa etária mais ampla, incluindo crianças em idade pré-pubertária (14,15,38).

Adolescentes e jovens adultas (idade inferior a 25 anos) são sem dúvida o grupo de interesse a ser analisados, uma vez que é nesta população cuja prevalência de AN é mais elevada e na qual a ausência de uma terapêutica otimizada pode levar a consequências irreversíveis, nomeadamente no que diz respeito à aquisição da DMO. A adolescência é um momento crítico do desenvolvimento fisiológico, principalmente no que diz respeito ao crescimento, maturação do eixo reprodutivo e a acumulação de densidade óssea (2).

A AN, em particular, é caracterizada por uma restrição persistente da ingestão alimentar e calórica, medo intenso de ganhar peso e perturbação na autoperceção do peso ou forma. Esses comportamentos levam à desnutrição, com consequências imediatas e a longo prazo para a saúde, incluindo alterações hormonais significativas (1,3).

A desnutrição resultante da AN afeta diversas funções hormonais, como a supressão da pulsatilidade da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH), levando à diminuição das gonadotrofinas (LH e FSH) e estrogénio, resultando em amenorreia hipotalâmica funcional. Além disso, observam-se níveis subnormais de DHEA, GH, leptina, insulina, amilina e incretinas, juntamente com aumentos de grelina, peptídeo YY e adiponectina (7,18).

Estas alterações hormonais têm um impacto direto na regulação do metabolismo ósseo. Os estrogénios, por exemplo, desempenham um papel crucial na inibição da reabsorção óssea, enquanto níveis de DHEA correlacionam-se positivamente com a DMO. A interrupção desses processos pode levar a efeitos nocivos nos ossos, incluindo baixa DMO e alterações na microestrutura óssea, aumentando o risco de fraturas futuras (25,39).

A recuperação do peso e da função menstrual é apontada como a melhor estratégia para melhorar a densidade óssea. No entanto, o impacto da THS na DMO em jovens com anorexia nervosa ainda não está completamente definido na literatura atual. Apesar da importância da adolescência para o desenvolvimento ósseo, terapias eficazes para prevenir a perda óssea em jovens com AN permanecem pouco claras (32).

Diversas medidas terapêuticas já se encontram implementadas nos dias de hoje, nomeadamente um aumento de peso de pelo menos 2 kg acima do peso no qual a menstruação foi perdida, a prática de exercício físico de carga óssea e a suplementação com

cálcio e vitamina D. No entanto o sucesso destas terapêuticas é variável e existem alterações que não conseguem ser revertidas apenas com estas estratégias, nomeadamente no que diz respeito à saúde óssea (19). Depois de expostas todas as alterações hormonais que estas jovens estão sujeitas é lógico pensar no potencial terapêutico da THS (28).

A síntese dos principais resultados permite constatar que a implementação da THS em jovens com AN (nomeadamente terapêuticas como estradiol transdérmico com progesterona oral cíclica, DHEA com COC oral e rhIGF-1 com COC oral ou transdérmico) desempenha um papel importante na manutenção da DMO destas jovens, levando a um aumento da resistência óssea e diminuição da perda óssea relacionada com a doença (7,14,25,33).

No entanto é necessário ter em consideração que no que diz respeito à substituição das hormonas gonadais estudos evidenciaram que não se verifica uma recuperação completa da DMO, provavelmente porque outras alterações hormonais persistem, daí não ser considerada uma terapêutica de eleição (14,25). Já relativamente à terapêutica combinada de DHEA com COC oral, esta evidenciou em diversos estudos eficácia a preservar a DMO em adolescentes e jovens com AN, no entanto o benefício parece ser limitado a adolescentes mais velhos e jovens com epífises fechadas (13,25). Por fim a utilização de rhIGF-1 associado a COC oral demonstrou aumentar os marcadores de formação óssea, porém mais estudos são indicados a fim de avaliar melhor os efeitos do rhIGF-1 e para quantificar a dosagem ideal necessária (25,27).

Para além disto, algumas outras terapêuticas não evidenciaram efeitos benéficos suficientes que justifiquem a sua implementação, nomeadamente a terapêutica de reposição de testosterona, monoterapia com COCs, GH e rhIGF-1. É relevante ter em atenção também aos efeitos secundários que a THS pode apresentar, notadamente com a utilização de leptina recombinante humana, com a qual se verificou reduções no apetite, peso corporal e da massa gorda e com a GH recombinante humana que por sua vez também leva a diminuição da massa gorda. Alterações estas que são totalmente indesejáveis nestas jovens que se encontram no processo de restauração do peso corporal (6,10,40). Dado isto é fundamental que qualquer abordagem terapêutica seja cuidadosamente avaliada e prescrita, tendo em consideração fatores individuais, como complicações médicas relacionadas à AN.

Devido ao número reduzido de estudos encontrados sobre este tema, estudos futuros são extremamente necessários para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo destas possíveis estratégias de tratamento. Isto torna-se particularmente crucial, dada a atual escassez de evidências substanciais, que se baseiam num número limitado de ensaios clínicos randomizados de curta duração ou estudos observacionais envolvendo pequenas

coortes. Adicionalmente, embora os efeitos da THS tenham sido analisados em relação à DMO, a ausência de dados sobre a prevenção de fraturas é notável. É importante ressaltar ainda a significativa heterogeneidade na composição da amostra, uma vez que alguns estudos englobam adolescentes e jovens adultos, enquanto outros se restringem apenas a adolescentes. Para além disso, não foram abordados os eventuais efeitos secundários a curto e longo prazo associados à implementação das THS.

## **CONCLUSÃO**

Compreender o papel das alterações hormonais na AN e seu impacto na saúde óssea destaca a necessidade de abordagens terapêuticas abrangentes, que vão além da recuperação do peso, incluindo a consideração da THS como uma possível intervenção para melhorar a DMO em jovens com anorexia nervosa. Esta revisão compilou diversos dados que evidenciam que algumas opções podem ser colocadas em cima da mesa para serem implementadas, uma vez que evidenciam um impacto positivo na DMO destas jovens, sempre, no entanto, tendo em consideração fatores pessoais e potenciais eventos adversos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders . 5th edition. Arlington V, editor. 2013. 329–352 p.
2. Franzoni E, Ciccarese F, Di Pietro E, Facchini G, Moscano F, Iero L, et al. Follow-up of bone mineral density and body composition in adolescents with restrictive anorexia nervosa: Role of dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(2):247–52.
3. Zuckerman-Levin N, Hochberg Z, Latzer Y. Bone health in eating disorders. *Obesity Reviews.* 2014;15(3):215–23.
4. Fazeli PK, Klibanski A. Bone metabolism in anorexia nervosa. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(1):82–9.
5. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. Vol. 2, *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2014. p. 581–92.
6. Divasta AD, Feldman HA, Beck TJ, Leboff MS, Gordon CM. Does hormone replacement normalize bone geometry in adolescents with anorexia nervosa? *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014;29(1):151–7.
7. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(2):229–38.
8. Jagielska G, Przedlacki J, Bartoszewicz Z, Racicka E. Bone mineralization disorders as a complication of anorexia nervosa - etiology, prevalence, course and treatment. *Psychiatr Pol.* 2016;50(3):509–20.
9. Léger J, Fjellestad-Paulsen A, Bargiacchi A, Doyen C, Ecosse E, Carel JC, et al. Can growth hormone treatment improve growth in children with severe growth failure due to anorexia nervosa? A preliminary pilot study. *Endocr Connect.* 2017;6(8):839–46.
10. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *Journal of Endocrinology.* 2014;221(3):R163–76.
11. Fazeli PK. Low Bone Mineral Density in Anorexia Nervosa: Treatments and Challenges. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2019;17(2):65–76.
12. DiVasta AD, Feldman HA, O'Donnell JM, Long J, Leonard MB, Gordon CM. Impact of Adrenal Hormone Supplementation on Bone Geometry in Growing Teens With Anorexia Nervosa. *Journal of Adolescent Health.* 2019;65(4):462–8.
13. Pedreira CC, Maya J, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(July):1–16.
14. Haines MS. Endocrine complications of anorexia nervosa. *J Eat Disord.* 2023;11(1):1–12.
15. Jada K, Djossi SK, Khedr A, Neupane B, Proskuriakova E, Mostafa JA. The Pathophysiology of Anorexia Nervosa in Hypothalamic Endocrine Function and Bone Metabolism. *Cureus.* 2021;13(12):1–8.
16. Singhal V, Misra M, Klibanski A. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: Recent insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(1):64–70.

17. Bonjour JP. The dietary protein, IGF-I, skeletal health axis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;28(1):39–53.
18. Ramoz N, Versini A, Gorwood P. *Anorexia Nervosa and Estrogen Receptors*. 1st ed. Vol. 92, *Vitamins and Hormones*. Elsevier Inc.; 2013. 141–163 p.
19. Misra M, Golden NH, Katzman DK. State of the art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 2016;49(3):276–92.
20. Pehlivan Türk Kızıllıkan M, Akgül S, Derman O, Kanbur N. Bone mineral density comparison of adolescents with constitutional thinness and anorexia nervosa. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;31(5):545–50.
21. Fernández-Soto ML, González-Jiménez A, Chamorro-Fernández M, Leyva-Martínez S. Clinical and Hormonal Variables Related to Bone Mass Loss in Anorexia Nervosa Patients. *Vitam Horm*. 2013;92:259–69.
22. Idolazzi L, El Ghoch M, Dalle Grave R, Bazzani P V., Calugi S, Fassio S, et al. Bone metabolism in patients with anorexia nervosa and amenorrhoea. *Eating and Weight Disorders*. 2018;23(2):255–61.
23. Indirli R, Lanzi V, Mantovani G, Arosio M, Ferrante E. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(October):1–11.
24. Hung C, Muñoz M, Shibli-Rahhal A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2022;110(5):562–75.
25. Robinson L, Micali N, Misra M. Eating disorders and bone metabolism in women. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):488–96.
26. Deloughery EP, Dow ML. Decreased bone mineral density and reproductive axis dysfunction: More than oestrogen. *Netherlands Journal of Medicine*. 2020;78(2):50–4.
27. Howgate DJ, Graham SM, Leonidou A, Korres N, Tsiridis E, Tsapakis E. Bone metabolism in anorexia nervosa: Molecular pathways and current treatment modalities. *Osteoporosis International*. 2013;24(2):407–21.
28. Chou SH, Mantzoros C. Bone metabolism in anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *Metabolism*. 2018;80:91–104.
29. Robinson L, Aldridge V, Clark EM, Misra M, Micali N. Pharmacological treatment options for low Bone Mineral Density and secondary osteoporosis in Anorexia Nervosa: A systematic review of the literature. *J Psychosom Res [Internet]*. 2017;98(May):87–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.05.011>
30. Singhal V, Bose A, Slattery M, Haines MS, Goldstein MA, Gupta N, et al. Effect of Transdermal Estradiol and Insulin-like Growth Factor-1 on Bone Endpoints of Young Women with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(7):2021–35.
31. Bergström I, Crisby M, Engström AM, Hölcke M, Fored M, Jakobsson Kruse P, et al. Women with anorexia nervosa should not be treated with estrogen or birth control pills in a bone-sparing effect. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(8):877–80.

32. Litwie AE, Debska-Ślizień A, Dennison E. Secondary osteoporosis. *Osteoporosis Treatment: A Clinical Overview*. 2021;43(2):177–200.
33. Thavaraputta S, Fazeli PK. Estrogen for the Treatment of Low Bone Mineral Density in Anorexia Nervosa. *J Psychiatr Brain Sci*. 2022;7(3).
34. Lin J, Kao TW, Cheng YC, Fan KC, Huang YC, Liu CW. Dehydroepiandrosterone status and efficacy of dehydroepiandrosterone supplementation for bone health in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*. 2022;55(6):733–46.
35. Divasta AD, Feldman HA, Giancaterino C, Rosen CJ, Leboff MS, Gordon CM. The effect of gonadal and adrenal steroid therapy on skeletal health in adolescents and young women with anorexia nervosa. *Metabolism*. 2012;61(7):1010–20.
36. Vajapeyam S, Ecklund K, Mulkern R V., Feldman HA, O'Donnell JM, DiVasta AD, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy evidence of efficacy for adrenal and gonadal hormone replacement therapy in anorexia nervosa. *Bone* [Internet]. 2018;110(2017):335–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.02.021>
37. Bahamonde M, Misra M. Potential applications for rhIGF-I: Bone disease and IGF[sbnd]I. *Growth Hormone and IGF Research* [Internet]. 2020;52(March):101317. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101317>
38. Wells JCK. Body composition of children with moderate and severe undernutrition and after treatment: A narrative review. *BMC Med*. 2019;17(1):1–10.
39. DiVasta AD, Feldman HA, Gordon CM. Vertebral fracture assessment in adolescents and young women with anorexia nervosa: A case series. *Journal of Clinical Densitometry*. 2014;17(1):207–11.
40. Merki-Feld GS, Bitzer J. Contraception in adolescents with anorexia nervosa. Is there evidence for a negative impact of combined hormonal contraceptives on bone mineral density and the course of the disease? *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2020;25(3):213–20.