

Anorexia Nervosa: Diagnóstico e Prognóstico

*Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria
Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo
Sociedade de Medicina de Família e Comunidade
Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral
Associação Brasileira de Nutrologia
Sociedade Brasileira de Pediatria*

Elaboração Final: 7 de outubro 2011

Participantes: Claudino AM, Floresi AC, AM Pinheiro, Fleitlich-Bilik B, Nazar BP, Gomes DF, Salzano F, Lobo H, Crippa JAS, dos Santos JE, Fandino J, Kern LK, Kaio MH, Hortes M, Nunes MA, Alonso MDRZ, Freitas S, Cordas TA, Pinzon V, Lastória VA, Borjaille LMP, Cozer C, Ward L, Weiss RV, Stein AT, Rathke C, Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed), EMBASE, LILACS, DARE, PsycINFO e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *eating disorders, anorexia, anorexia nervosa, appetite, feeding behavior, behavior, nutrition, caloric restriction*, food habits, food preferences, taste*, perception, satiety response, diet, reducing/psychology; self concept*, social desirability, manifestations, signs and symptoms, psychometrics, body height, body mass index, body weight, body size/physiology, body image, interview, psychological; questionnaires, psychological tests, interviews as topic, self-assessment, reproducibility of results, sensitivity and specificity, diagnosis, diagnosis, differential; binge-purge, purgative*, laxative, cathartics*, restrictive, restrictor subtype, bulimia, bulimia nervosa, binge eating disorder, atypical, partial, residual, subclinical, subthreshold, subsyndromal, unspecified, non-specified, prevalence, incidence, amenorrhea, oligomenorrhea, hypothalamus/physiopathology*, hypothalamic diseases, hypothalamo-hypophyseal system, menarche, menstrual cycle, menstruation, ovulation, adipose tissue*, growth hormone/secretion, insulin-like growth factor binding protein 1, nutritional status, stress, physiological/complications; comorbidity, risk factors, personality, phenotype, temperament, neurotic disorders, personality disorders, cognition disorders, neuropsychological tests, genetics, genetics, behavioral; environment, social environment, parent-child relations*, culture, cultural factors, change social, body dissatisfaction, mental processes, neurotransmitter agents, neural pathways, diagnostic imaging, weight loss, neoplasm, bone diseases, metabolic; serum albumin, hematologic diseases, complications, dermatology, skin diseases, hair, neoplasm, gastrointestinal diseases, digestive, pathological conditions; vomiting, gastric emptying, lung diseases, kidney diseases, heart diseases, heart rate, bradycardia, long QT syndrome, kidney disease, kidney failure, hypothalamo-hypophyseal system, pituitary-adrenal system, complication, physiopathology, recurrence, severity of index, euthyroid sick syndromes, thyroid hormone resistance syndrome, fatal outcome, mortality.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Diante da frequente negação pelos pacientes deste transtorno alimentar objetiva-se disponibilizar para psiquiatras, médicos em assistência primária e familiares um melhor conhecimento sobre anorexia nervosa, permitindo um diagnóstico preciso e precoce, com a intenção de evitar as complicações diante do tratamento não adequado. Lembrar que anorexia nervosa, embora rara na população geral, tem prevalência elevada em adolescentes ou adultos jovens, principalmente no gênero feminino.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Na avaliação de um paciente com um provável diagnóstico de AN, alguns instrumentos psicométricos estruturados ou autorrespondíveis, geralmente utilizados em ambiente de pesquisa, podem ser incorporados na prática clínica de maneira a fornecer informações adicionais muito úteis relacionadas à psicopatologia específica e característica da AN. Estima-se que cerca de 70% dos pacientes são mulheres e que os homens procuram com menos frequência o atendimento médico; daí a constatação que 90% dos pacientes em tratamento sejam mulheres. Há cinco vezes mais quadros em adolescentes do que em mulheres.

Considera-se a avaliação um processo que pode gerar um diagnóstico e aprofundar informações com relação às características dos sintomas, auxiliando no planejamento do tratamento e na mensuração do progresso e do desfecho do tratamento. Os instrumentos têm sua utilidade clínica, porém não substituem a avaliação clínica realizada por profissional experiente no campo dos transtornos alimentares.

Geralmente indivíduos com AN apresentam alta negação da doença e baixo *insight* acerca de seus sintomas e o autorrelato da alimentação, da restrição alimentar, do peso e da altura podem então estar profundamente distorcidos. É comum associação com traços obsessivos e perfeccionistas. Os pais necessitam entender que os filhos não têm condições de cuidar de si mesmo sozinhos, uma vez que o manejo do quadro é difícil e a participação da família é fundamental. O site seguinte apresenta sugestões para os familiares: <http://www.maudsleyparents.org>.

A avaliação pela entrevista estruturada minimizaria esta negação, além de facilitar a avaliação de construtos complexos como a restrição. Entretanto, nem sempre é possível utilizá-las por várias razões: necessidade de entrevistadores treinados, tempo necessário para sua aplicação e custos envolvidos. Por sua vez, os questionários autorrespondíveis, pela facilidade de utilização, pelo pouco tempo necessário para as pessoas responderem e pela facilidade para formar os escores constituem valiosa ferramenta, especialmente para capturar mudanças clinicamente significativas

no curso do tratamento e que poderiam não se refletir na avaliação apenas clínica. Em última análise, a escolha do método para avaliar os indivíduos dependerá dos objetivos da avaliação, de recursos e de pessoal disponíveis.

A AN é caracterizada por extrema perda de peso, distorção de imagem corporal e por um medo exagerado de ganhar peso, também conhecido como fobia de peso; já a característica central da bulimia nervosa (BN) são os episódios de ingestão alimentar exagerada e os comportamentos compensatórios inadequados dentro da faixa normal de peso.

O diagnóstico correto permite realizar tratamento adequado, amenizando as complicações clínicas descritas neste texto e evitando a mortalidade em uma faixa etária não habitual, como na adolescência e adulto jovem.

Medidas preventivas são raras, como acompanhar os pares dos já portadores da AN em grupos específicos cujos padrões e regras sócio-culturais cobram a magreza. Como não praticamente não há prevenção, o diagnóstico precoce seria uma forma de medida preventiva de complicações.

Os diagnósticos diferenciais e o tratamento da AN serão abordados em diretrizes específicas. Diagnóstico e prognóstico da AN são os assuntos centrais desta diretriz.

1. COMO CONFIRMAR A SUSPEITA DIAGNÓSTICA DE AN?

O diagnóstico da AN por instrumento só pode ser realizado por meio de entrevista clínica estruturada ou semi-estruturada (EDE

ou SCID)¹(D). Os questionários autorrespondíveis são utilizados para o rastreamento e a avaliação subsequente do tratamento²(B). No caso de se conduzir um estudo de grande escala, uma solução prática é se utilizar um modelo de avaliação em dois estágios que utiliza instrumentos autorrespondíveis para o rastreamento inicial e avaliação por entrevista em um segundo estágio. O quadro 1 sumariza os instrumentos traduzidos para o português que podem ser utilizados no rastreamento, no diagnóstico e no seguimento do tratamento de indivíduos com AN.

Recomendação

Diante da suspeita de AN deve-se considerar as vantagens e desvantagens da utilização dos métodos de avaliação por entrevista estruturada ou semi-estruturada, além dos questionários autorrespondíveis²(B). Ter em mente que o indivíduo com AN nega a doença, além de ter baixo insight acerca dos sintomas e autorrelato da alimentação e restrição alimentar, portanto as respostas podem estar distorcidas ou até negadas. Desta forma, recomenda-se associar entrevistas com pais ou familiares.

2. QUAIS SÃO AS DIFERENÇAS ENTRE OS SUBTIPOS DE AN CONSIDERADOS ATUALMENTE E QUAIS AS IMPLICAÇÕES DESSA SUBDIVISÃO?

A principal diferença entre os subtipos de AN descritos está na estratégia do comportamento alimentar utilizada para perder peso: no subtipo restritivo, todo esforço para manter o peso corpóreo abaixo do ideal se caracteriza pela recusa sistemática e obsessiva da alimentação, manifestação psicopatológica típica, ou seja, restringe-se ao máximo a ingestão calórica com o intuito de diminuir ou manter o peso baixo³(C).

Quadro 1

Tipos de entrevistas clínicas estruturadas ou semi-estruturadas¹(D).

| Instrumento | Tempo de aplicação | Indicação | Comentários |
|--|---------------------|---|--|
| EAT ^{3,4} (B) (autoavaliação) | 5-10' (26 itens) | Rastreamento e resposta ao tto | Avalia sintomas e preocupações relacionadas à AN |
| EDE-Q ⁵ (B) ⁶ (A) (autoavaliação) | 8-10' | Rastreamento | Versão em questionário do EDE, desenhado para situações em que a entrevista não pode ser utilizada |
| EDE ⁶ (A) ⁷ (B) (entrevista padrão-ouro) | 30-60' | Diagnóstico | Fornece o diagnóstico de AN de acordo com o DSM-IV e também a presença e a gravidade dos aspectos a ela relacionados |
| SCID-I/P ⁸ (B) Módulo de transtornos alimentares -entrevista | 15-20' | Diagnóstico | Fornece o diagnóstico de AN de acordo com o DSM-IV |
| TFEQ - R8, ⁹ (B) (autoavaliação) | 15-20' | Avaliar padrão alimentar e resposta ao tto | Abrange 3 domínios do comportamento alimentar: restrição cognitiva, desinibição e fome |
| FRS ¹⁰ (B) (autoavaliação) | 5' | Avaliar imagem corporal e resposta ao tto | Permite avaliar insatisfação corporal e superestimativa do tamanho corporal |
| BSQ ¹¹ (B) (autoavaliação) | 5-10' | Avaliar preocupação com a forma e com o peso corporal e resposta ao tto | Fornece avaliação dimensional dos distúrbios da imagem corporal |

No subtipo purgativo, além de comportamento alimentar restritivo, a perda de peso também está diretamente relacionada à frequência e à intensidade do comportamento bulímico e/ou purgativo, quando ocorre a indução de vômitos, o consumo de laxativos e diuréticos, na tentativa de evitar qualquer ganho de peso.

Outras diferenças entre os subtipos de AN têm sido apontadas em estudos epidemiológicos. Atribui-se ao subtipo purgativo uma maior variedade de comportamen-

tos impulsivos associados como abuso de substâncias¹³(B), automutilação, comportamento suicida, mas também índices mais altos de depressão e ansiedade, se comparado ao subtipo restritivo e, por estes motivos, tende a apresentar uma evolução mais desfavorável. Por outro lado, o subtipo restritivo se caracteriza por apresentar taxas menores de comorbidades, uma tendência à recuperação mais precoce, a atingir indivíduos mais jovens e de traços de personalidade mais introvertidos, se comparado ao subtipo purgativo.

Algumas implicações surgiram a partir desta divisão em subtipos: nos estudos de seguimento clínico de médio e longo prazos (acima de 5 anos de acompanhamento) com pacientes anoréxicas do tipo restritivo e purgativo, observou-se que há frequente migração de diagnóstico¹⁴(B) entre os subtipos na evolução, sendo mais comum a migração do subtipo restritivo para o purgativo e, deste, para o diagnóstico de BN. Se, por um lado, esse fenômeno de migração diagnóstica compromete a validade preditiva sobre o curso e a evolução da doença quando da utilização de subtipos diagnósticos, por outro, é inegável que esta subdivisão tenha relevância clínica, uma vez que propicia uma melhor compreensão do quadro sintomatológico e viabiliza a formulação de um tratamento mais direcionado.

Recomendação

Sabe-se que a AN pode manifestar-se fenomenologicamente de forma variada. Diante disso, considerar a categorização em subtipo restritivo ou purgativo favorece o adequado reconhecimento de grupos de pacientes com características semelhantes¹²(C), facilitando o estudo e a identificação de fatores etiológicos comuns, bem como o desenvolvimento de planos de tratamento mais específicos e, portanto, eficazes para estes indivíduos¹⁴(B).

3. HÁ DIFERENÇAS ENTRE QUADRO PARCIAL OU ATÍPICO DE AN?

Segundo as atuais classificações diagnósticas, os Transtornos alimentares (TAs) que não preenchem todos os critérios diagnósticos e que apresentam manifestações clínicas mais leves

(subclínicas) ou incompletas são classificados de Transtornos alimentares sem outra especificação (TASOE)¹⁵(D). Dentre os TASOE encontram-se os quadros atípicos ou síndromes parciais da AN (ver Quadro 2).

Alguns pesquisadores têm relatado, de modo geral, prevalências maiores dos quadros atípicos/parciais de AN quando comparados ao quadros típicos, tanto em serviços de transtornos alimentares quanto em estudos epidemiológicos^{16,17}(B). Estima-se uma prevalência de 5% a 12% para as síndromes parciais comparadas a taxas que variaram de 0,2% a 0,5% para os quadros típicos de AN¹⁶(B). Um estudo populacional avaliou adolescentes entre 15 e 17 anos e encontrou uma prevalência de 3,8% de síndrome parcial de AN. Este estudo acompanhou esses pacientes com síndrome parcial até os 24 anos e evidenciou uma persistência do baixo peso, maior frequência de abuso de substâncias psicoativas e de sintomas depressivos/ansiosos, além de problemas sociais e dificuldades no estudo¹⁷(B).

Apesar de não preencherem todos os critérios para um quadro clássico de TA, do ponto de vista clínico, as síndromes parciais/atípicas de AN podem evoluir com complicações médicas, comprometer o funcionamento dos indivíduos de maneira geral e trazer sofrimento psíquico¹⁸(A). As apresentações subclínicas da AN podem ser observadas com maior frequência em famílias de pacientes com TAs. Parentes do sexo feminino de pacientes com AN apresentam risco 6 vezes maior de desenvolver um quadro parcial e 3,2 vezes maior de quadro típico de AN¹⁹(B).

Alguns estudos têm demonstrado que quadros típicos de AN podem evoluir para quadros parciais caso não haja uma remissão total dos sintomas²⁰(B). Por outro lado, as síndromes parciais ou atípicas de AN também podem evoluir em até 50% dos casos para os quadros típicos do transtorno¹⁶(B). Portanto, o diagnóstico e uma intervenção clínica precoce poderiam ter papel importante na prevenção do desenvolvimento de um quadro de AN. Seguimento de 3 anos de universitárias com alto risco para desenvolver AN encontrou 11,2% de casos, tanto de casos típicos como atípicos²¹(B).

Recomendação

Os quadros parciais ou atípicos de AN são quadros que apresentam as mesmas características de um quadro típico de AN, porém de forma mais leve ou de maneira incompleta¹⁵(D). Apresentam maior prevalência que os transtornos típicos tanto em amostra clínicas quanto populacionais^{16,17}(B). É importante identificar uma síndrome parcial ou atípica de AN uma vez que existe chance considerável desta evoluir para o quadro completo, de modo a se tentar prevenir o agravamento dos sintomas^{16,21}(B).

4. QUAL É A PREVALÊNCIA ESTIMADA DE AN EM LEVANTAMENTOS POPULACIONAIS?

Ao longo da vida, 0,3%- 2,6% das mulheres e 0,2%- 0,3% dos homens sofrem de AN²³⁻²⁵(A). Embora rara na população em geral, ela é relativamente comum entre adolescentes femininas e mulheres jovens^{23,26}(A), com pico entre as idades de 14,5-18 anos²⁷(D) e com aumento de início entre mulheres de 20-30 anos²⁸(B).

A prevalência de síndromes parciais da AN parece ser duas vezes mais comum com taxas que variam de 0,3% -12,0%^{23,25,29}(A)¹⁶(B), com incidência entre 15-19 anos de até 490 casos por 100.000 pessoas/ano (IC 95% 370-610)²³(A). Considerando-se todos os tipos de transtornos alimentares, em mulheres na faixa de 15-18 anos, teremos incidência de 1.641 casos por 100.000 pessoas/ano²⁵(A).

Não há estudo populacional sobre prevalência de AN no Brasil.

A incidência de AN na população em geral aumentou até a década de 70, mas permaneceu estável na década de 90, se comparada com

Quadro 2

Critérios diagnósticos para AN atípica ou parcial.

| I DSM-IV ¹⁵ (D) | CID-10 ²² (D) |
|---|---|
| Preenche critérios para AN, exceto amenorreia. | AN atípica - um ou mais aspectos/chave da AN estão ausentes. |
| Preenche critérios para AN com perda de peso, mas ainda dentro da faixa normal. | AN atípica - apresenta todos os aspectos/chave em grau mais leve. |

AN – anorexia nervosa DSM-IV- Diagnostic and statistical manual of mental disorders-text review-DSM-IV-TR¹⁵(D)
CID 10- Organização Mundial de Saúde (OMS). Classificação de transtornos mentais e de comportamento CID-10²²(D).

a década de 80. A taxa de incidência de AN aumentou no século passado até a década de 70 particularmente no sexo feminino e na faixa etária 15-24 anos. No período de 1995-1999 a incidência aumentou de 56,4 para 109/100.000 pessoas/ano na rede de atenção básica da Holanda e em 1990-1998 a incidência foi de 270/100.000 (IC 95% 180-360) pessoas/ano na população em geral na Finlândia^{23,26}(A).

Embora ocorra em homens, a incidência é menor. A proporção de AN entre homens e mulheres é de 4:10^{24,30}(A).

Recomendação

A AN, embora rara na população em geral, merece atenção entre adolescentes femininas e mulheres jovens nas quais manifesta-se com maior frequência^{23,25,26,29}(A). Neste grupo, a AN sofreu aumento de incidência no século 20 até a década de 70, com possível estabilização posterior^{23,26}(A). A síndrome parcial da AN permanece um desafio para futuros estudos, principalmente por ser sub-diagnosticada e subtratada²³(A)^{16,17}(B).

5. A FOBIA DE PESO É UM FATOR DETERMINANTE PARA O DIAGNÓSTICO DE AN? QUAL É A INFLUÊNCIA DA CULTURA PARA A EXISTÊNCIA OU NÃO DESSE SINTOMA?

Os critérios atuais para o diagnóstico de AN como uma síndrome completa incluem como um dos sintomas essenciais o medo mórbido de engordar ou a fobia de peso. Porém, há uma ressalva para a possibilidade de existirem variações culturais do sintoma referido. Tanto no CID-10, como no DSM-IV os pacientes que apresentam as demais características essenciais, porém não apresentam a fobia de peso,

recebem o diagnóstico de transtorno alimentar não especificado¹⁵(D) ou AN Atípica²²(D). Essa é uma questão discutida inicialmente por especialistas em Transtornos Alimentares dos países orientais, com uma crítica aos manuais diagnósticos utilizados no mundo inteiro, por considerarem este um critério que relaciona um aspecto cultural à importância do peso e da forma corporal presente no ocidente, principalmente nos Estados Unidos e na Europa Ocidental³¹(B). A partir desta crítica, há estudos com a proposta de avaliar a pertinência desta crítica e verificar a necessidade ou não de incluir nos manuais diagnósticos uma nova forma de AN, aquela que se apresenta sem fobia de peso³²(B).

Apesar do pequeno número de estudos que avaliaram as diferenças entre essas duas formas de apresentação da patologia em questão¹⁸(A) a análise mostra diferenças significativas entre as duas síndromes, e que os quadros sem fobia de peso têm um curso naturalístico mais benigno do que os casos com a síndrome completa. Um dado importante é que estes achados são congruentes entre estudos realizados em sociedades ocidentais e não ocidentais^{33,34}(B).

Os indivíduos sem fobia de peso também experimentam maiores taxas de remissão em longo prazo, menor migração do quadro para BN, menor gravidade psicopatológica geral (depressão, transtornos de personalidade) e menor apresentação de outros sintomas alimentares (ruminação, vômitos), a não ser a recusa alimentar³⁵(B)¹⁸(A). As duas síndromes não apresentam diferenças significativas quanto a alterações físicas dos pacientes avaliados (alterações gastrointestinais, cardíacas, renais, diminuição da densidade óssea e deficiência de vitaminas)¹⁸(A).

Além desses achados, 20% dos casos estudados têm outras justificativas para a restrição alimentar que não a fobia de peso, tais como: empachamento gástrico, alterações intestinais, náuseas, questões religiosas e até mesmo a ideia de punir familiares³⁶(B). A AN hoje não é mais considerada uma doença relacionada a países ocidentais apenas, pois existem estudos epidemiológicos que demonstram a manifestação da doença ao redor do globo. Porém indivíduos de países não ocidentais como Gana, Índia, Japão e China tem maior incidência da forma sem fobia de peso³⁷(A). As explicações culturais para isto são: a menor pressão social em relação à forma do corpo e ao peso e também porque na cultura oriental o desconforto emocional se manifesta como queixa somática. Outro tópico merece ser comentado: os indivíduos que imigraram de países de cultura não ocidental para o ocidente apresentam maior número do quadro de AN típica, ou seja, com fobia de peso, quando comparados aos indivíduos que sempre viveram no ocidente³⁸(B).

Até o momento não existem estudos que sugiram mudanças das abordagens existentes de acordo com a plasticidade do quadro. Estudos que acompanhem por um período de tempo maior os pacientes poderão colaborar no esclarecimento de que esses quadros são de fato distintos dos quadros de AN com fobia de peso³⁹(A).

Recomendação

A fobia de peso é determinante para a maioria dos pacientes com AN. No entanto, uma parcela dos pacientes pode apresentar variante “sem fobia de peso”¹⁸(A). Neste caso, outras explicações para a recusa alimentar devem ser investigadas, tais como sensação de empachamento gástrico, constipação intestinal, náusea, e até mesmo questões religiosas ou situações de conflitos

familiares³⁶(B). As influências culturais em relação à forma do corpo e ao peso parecem contribuir na incidência da fobia de peso³⁷(A)³⁸(B).

6. QUAL É A IMPORTÂNCIA DA AMENORREIA PARA O DIAGNÓSTICO DE AN?

A amenorreia é definida como ausência de, no mínimo, três menstruações consecutivas¹⁵(D). Numerosos estudos associam amenorreia com índice de massa corporal (IMC) e/ou percentual de gordura corporal⁴⁰⁻⁴²(B). Enquanto a associação com IMC é clara o mesmo não ocorre com o percentual de gordura. Comparado atletas e pacientes com AN não se observa diferenças entre o percentual de gordura corporal das pacientes ou atletas que menstruam regularmente das amenorreicas. Além disso, mulheres com baixo percentual de gordura corporal menstruam normalmente⁴³(D). Amenorreia precede em 20% a perda de peso em pacientes com AN^{44,45}(B) e pode persistir após o ganho de peso^{45,46}(B). Amenorreia pode ocorrer entre mulheres com peso normal em dieta de extrema restrição calórica, que se exercita em demasia ou ainda que sofra um stress importante⁴²(B).

Estudos biológicos associaram a amenorreia funcional hipotalâmica à deficiência do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)⁴⁷(B), estrogênios⁴⁸(B), leptina, grelina^{49,50}(B), fator de crescimento insulina-símile (IGF-1)⁵¹(B), prolactina concomitantemente ao aumento da secreção do cortisol, ACTH, CRH⁵²(B), e opioides endógenos⁵³(D). A hipótese é de que a amenorreia é consequente ao aumento da atividade dopaminérgica⁴⁷(B). O nível de LH mostra-se significativamente mais baixo nas pacientes com AN comparativamente às mulheres com ciclos menstruais regulares e com baixo

peso constitucional, sugerindo que a amenorreia pode denotar diferenças biológicas entre AN e mulheres com baixo peso constitucional sem doença^{54,55}(B).

Amenorreia hipotalâmica aliada ao percentual baixo de gordura corporal leva a níveis baixos de estradiol, testosterona total e livre justificando a importante perda de massa óssea⁵⁶(B).

Os indicadores de estado nutricional são as principais diferenças clínicas entre mulheres com sintomas de AN com e sem amenorreia, a saber: aquelas com amenorreia apresentam índice de massa corporal atual (no momento da avaliação ou apresentação para tratamento) mais baixo, índice de massa corporal mínimo atingido em algum momento da vida mais baixo, e nível de atividade física mais alto quando comparadas com aquelas sem amenorreia⁵⁷(A)^{40,55}(B)⁵⁸(C).

Em relação a achados psicopatológicos e comorbidades psiquiátricas, essas mulheres não apresentam diferenças entre si⁵⁷(A)^{40,55}(B)⁵⁸(C) e também não parece

diferir quanto aos resultados de tratamento⁵⁵(B). A presença de amenorreia é uma ocorrência comum em mulheres com AN, a qual reflete uma alteração biológica secundária ao aparecimento, à evolução e à manutenção do quadro, e fornece informação a respeito da gravidade clínica. No entanto, a amenorreia não pode ser considerada um marcador biológico relacionado à etiologia ou a algum aspecto nuclear do transtorno.

Recomendação

A presença da amenorreia na AN deve ser analisada como um dos sinais e sintomas

associados à patologia, sinalizando a gravidade da doença. Achados indicam que a maioria das diferenças entre mulheres com AN com e sem amenorreia parece refletir o estado nutricional das mesmas⁵⁷(A) e não deve ser considerado um marcador biológico na etiologia do transtorno⁴⁰(B).

7. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DE AN NA INFÂNCIA E EM PRÉ-PUBERES?

A apresentação clínica da AN na infância demonstra peculiaridades em relação à clínica de adultos. As síndromes parciais dos transtornos alimentares constituem o diagnóstico mais prevalente na infância e adolescência e causam tanto prejuízo quanto as síndromes totais. A apresentação dos sintomas modifica-se de acordo com a idade e o nível de desenvolvimento emocional e cognitivo do paciente⁵⁹(B).

Na infância, a perda de peso pode não chegar a 15% do peso requisitado para o diagnóstico de AN (DSV IV), pois a estagnação do peso e da estatura nessa etapa da vida é tão grave quanto a perda significativa de peso observada nos adultos⁵⁹(B)^{60,61}(D). Além disso, para definição de peso baixo, deve-se utilizar o percentil de IMC e não um IMC fixo, como nos adultos⁶¹(D). Os percentis pômulo-estaturais prévios ao quadro alimentar são considerados os parâmetros normais de crescimento de determinado indivíduo⁶²(D). A estagnação da curva de crescimento prévio ao início do quadro é um bom marcador de risco para a AN na infância⁶³(B).

Dentre as alterações do hábito alimentar, a restrição tende a ser a mais utilizada quanto mais jovem for o paciente. Além disso, neste grupo de pacientes é menos comum a prática de vômitos,

compulsões alimentares, o uso de inibidores de apetite e de laxantes^{59(B)}^{60(D)}. Crianças com diagnóstico de AN frequentemente apresentam queixas somáticas como justificativa para a recusa alimentar. As principais queixas descritas são: constipação crônica, sintomas dispepticos, náusea, dor abdominal, fadiga e dores de cabeça^{60(D)}. Nas pacientes pré-púberes, a avaliação de alteração do eixo hipótalamo-hipófise-ovariano deve ser feita segundo os Estágios de Tanner ou por ultrassonografia pélvica (determinação dos graus de crescimento e maturidade uterina e ovariana), visando determinar existência ou não de atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários^{64(C)}. A amenorreia geralmente será primária porque a menarca será retardada pela desnutrição^{61(D)}. Quanto mais jovens forem os pacientes, maior a prevalência de meninos^{59(B)}.

Recomendação

A AN na infância tem peculiaridades que precisam ser observadas, como maior frequência de casos de síndromes parciais do que de síndromes totais e maior prevalência de meninos, principalmente em baixa idade^{59(B)}. São sinais e sintomas de AN na infância e em pré-púberes: estagnação do peso e altura^{62(D)}, alterações do hábito intestinal, tendência a restrições seletivas^{59(B)} e apresentação de queixas somáticas como dispepsia, náuseas, vômitos, constipação intestinal, cefaleia e fadiga^{60(D)}.

8. QUAIS SÃO OS SINTOMAS DA AN DE INÍCIO TARDIO OU EM ADULTOS?

O estudo da AN em pacientes com início tardio ainda é incipiente, com poucos trabalhos publicados e com achados controversos. Deve-se ressaltar, inicialmente, que não existe consenso na literatura médica a respeito da idade conside-

rada de início tardio, com propostas para idade acima de 25 anos ou 30 anos^{65(B)}.

Comparando-se pacientes que desenvolvem AN após os 25 anos de idade com os que iniciaram o quadro no chamado “pico da doença”, não se nota diferenças marcantes na sintomatologia, porém observa-se que o primeiro grupo apresenta menor peso no início do tratamento médico. Os de início tardio também referem menor incômodo quanto à sua forma corporal e seu peso, além de maior presença de comorbidades ao longo da vida, com doenças físicas (53% para o quadro tardio e 20% para o outro grupo) e episódios depressivos (31% para o primeiro grupo e 11% para o segundo), bem como maior prescrição de uso de medicamentos hipnóticos e sedativos. Pacientes com início na idade de pico sentem maior estresse nas atividades laborativas ou nos estudos e tem maior preocupação com pensamentos relacionados à comida e ingestão de alimentos. Não há diferenças quanto a sintomas neuróticos na infância ou quanto à presença de vômitos autoinduzidos e exercícios compulsivos para perda de peso entre os dois grupos^{65(B)}.

Pacientes com AN cuja idade de início foi acima dos 40 anos apresentam menor gravidade de sintomas do transtorno alimentar avaliada por pontuação em escala específica, além disso, a depressão unipolar foi constatada em 86% da amostra e 62% apresentam algum transtorno ansioso. Quanto ao eixo II, 24% apresentam alterações de personalidade do cluster B (DSM-IV) e 20% do cluster C. A automutilação foi relatada por cerca de 25% das pacientes. Houve poucos relatos sobre o uso de substâncias estimulantes, sendo maior a ingestão de substâncias relaxantes ou calmantes como cannabis, álcool, sedativos e opioides^{66(C)}.

Há também relatos de início de transtornos alimentares em pacientes com idade acima de 50 anos de idade⁶⁷(C). O quadro clínico da AN nessa população é o mesmo observado em pacientes jovens, com exceção da amenorreia uma vez que as pacientes já atingiram a menopausa; entretanto, o diagnóstico é difícil porque a perda de peso nessa faixa etária pode ser por uma doença clínica ainda não detectada ou por algum efeito colateral farmacológico. A história clínica deve ser realizada cuidadosamente, inclusive entrevistando os familiares, para facilitar o diagnóstico. Deve-se tentar estabelecer a correlação temporal entre o início do emagrecimento com possíveis doenças físicas ou psiquiátricas ou eventos desencadeantes. O exame físico e a investigação diagnóstica devem ser minuciosos, pois não há exame laboratorial específico que diferencie a perda de peso pela AN do emagrecimento por uma doença física. Nesse estudo, 33% da amostra apresentou a primeira manifestação da anorexia após 65 anos de idade⁶⁷(C).

Os eventos desencadeantes descritos para o desenvolvimento da AN tardia foram morte do esposo, insatisfação conjugal, casamento do ex-marido, aposentadoria, doenças médicas, dificuldades com filhos⁶⁷(C).

Algumas pacientes com AN tardia referiram ainda ter grande sofrimento por causa de abuso sexual no passado e por experiências traumáticas na infância, tendo essa temática tanta importância nessa faixa etária como em sujeitos mais jovens com AN^{68,69}(C).

Estudos de seguimento de pacientes com AN apontam pior prognósticos quando o início do transtorno é tardio, com maior mortalidade e manutenção dos sintomas alimentares, inclusive

necessitando maior número de internações psiquiátricas^{65,70}(B)^{67,69}(C). Cerca de 60% a 70% dos pacientes apresenta risco de continuarem sintomáticos, com curso crônico do transtorno por um período de até 12 anos⁶⁶(C).

A mortalidade na AN tardia pode chegar a 20%, indicando necessidade de rápido início do tratamento⁶⁷(C).

Recomendação

O clínico deve estar atento para emagrecimento e restrição alimentar em adultos, inclusive em população geriátrica, pois os transtornos alimentares podem ter início tardio, não se restringindo apenas a adolescentes e a prevalência nesse primeiro grupo ainda é desconhecida^{67,68}(C). Não há diferenças relevantes no quadro clínico entre pacientes com início tardio ou na idade de pico⁶⁵(B), mas o prognóstico é pior no início tardio, com maior necessidade de internações psiquiátricas e maior mortalidade^{65,70}(B). É importante verificar se há abuso de álcool, benzodiazepínicos ou cannabis, bem como transtornos depressivos e transtornos de personalidade do cluster B e C, já que há mais comorbidades nessa população^{66,67}(C).

9. EXISTEM DIFERENÇAS NAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM HOMENS E EM MULHERES?

Publicações científicas sobre homens com transtorno alimentar são ainda raras na literatura. Muito raros também são os estudos que fizeram comparações demográficas, e de variáveis clínicas (sintomas e personalidade) entre homens e mulheres com transtorno alimentar⁷¹(B).

O quadro alimentar é muito semelhante, de modo geral, entre homens e mulheres, assim como são semelhantes as comorbidades

psiquiátricas em ambos os gêneros⁷²(B). Não se encontrou diferenças entre os sexos com relação ao índice de massa corporal (IMC). No entanto, alguns estudos sugerem um início mais tardio de AN em homens⁷¹(B).

Há mínima diferença no comportamento alimentar, mas uma diferença marcante em relação à experiência corpórea entre homens e mulheres. Homens com AN parecem apresentar maior crítica sobre a doença e menor preocupação com a imagem corporal que as mulheres. As diferenças encontradas entre os gêneros nos instrumentos (Symptom Checklist 90-R e inventário de transtorno alimentar) parecem ocorrer especificamente na área como lidam com o corpo e o significado do mesmo. Enquanto que as mulheres demoram, na média, sete anos para voltar a 85% do peso corporal ideal, esta recuperação acontece em três anos, na média, para os homens. Homens tem maior taxa de remissão que as mulheres (59% versus 39%) e menor tempo médio para remissão do quadro anorético (3 anos para homens e 6 anos para mulheres)⁷¹(B).

Razões para a substancial diferença na prevalência de TA ao longo da vida para o gênero feminino mantém-se inexplicável apesar de estudos com familiares de primeiro grau de pacientes com TA. Questiona-se o quanto o ambiente familiar pode modular a expressão genética ou como a expressão genética poderia ser modulada nos diferentes gêneros. Como se trata de uma doença rara em homens, mais estudos serão necessários para esclarecer tais aspectos⁷³(B). A importância da história familiar de pacientes psiquiátricos é ressaltada quando consideramos homens com TA. Aproximadamente metade dos casos relatados apresenta história familiar, principalmente de doenças afetivas, similarmente às mulheres. Não

sabemos ao certo como os fatores nutricionais e ambientais, nesse contexto familiar, podem interferir no curso da doença. Não é incomum os homens apresentarem na história pré-mórbida baixa estatura (comparado a mulheres, que apresentam antecedentes de alta estatura) e obesidade⁷⁴(B).

Recomendação

Na literatura há poucos estudos sobre transtorno alimentar em homens. De um modo geral não há diferenças nas manifestações clínicas de AN entre homens e mulheres⁷²(B), mas a evolução clínica é mais favorável no gênero masculino, com maior possibilidade de remissão do quadro, menor tempo para remissão, além de voltar a atingir peso ideal mais rápido⁷¹(B). Em homens o início do quadro pode ser um pouco mais tardio, estes parecem ter menor preocupação com a imagem e melhor noção de doença, além de mais antecedentes familiares de baixa estatura e obesidade^{71,74}(B).

10. EXISTEM CARACTERÍSTICAS DE PERSONALIDADE QUE PREDISPÕEM O DESENVOLVIMENTO DE AN?

Traços de personalidade são características inatas duradouras que definem a forma com que as pessoas se comportam e se relacionam. A associação entre AN e personalidade tem sido foco de muitos estudos. Limitações das pesquisas com relação à causalidade e a aferição de variáveis ainda dificultam a interpretação de resultados e consenso científico⁷⁵(D).

Características de personalidade tais como obsessividade, compulsividade, perfeccionismo e rigidez, em combinação com outros fatores de risco, parecem desempenhar um papel importante na etiologia da AN aumentando a vulnerabili-

dade dos indivíduos⁷⁶(C). Paciente portadora de transtorno de personalidade obsessivo compulsivo (ou anancástico) na infância tem aumento de chance de desenvolvimento de transtorno alimentar com OR=6,9 (IC 95% 2,9-16,4, com $p<0,001$). Há 61% de associação entre AN e transtorno anancástico ($F=24,1$, $df=2$ e $p<0,001$) e 45% de associação entre AN e transtorno obsessivo compulsivo ($F=18,33$, $df=2$ e $p<0,001$)⁷⁶(C).

Evitação de danos, baixa procura por novidades, alta persistência e dificuldade de se definir como pessoa e determinar objetivos próprios (low self-directedness) são as características de personalidade que também parecem estar relacionadas à AN⁷⁷(C).

A partir de um modelo de causalidade comum entre AN e traços de personalidade, pesquisa com gêmeas monozigóticas e dizigóticas com e sem diagnóstico de AN mostrou que a AN pode representar a expressão de uma suscetibilidade genética familiar comum que seria temperamento perfeccionista, necessidade de ordem e maior sensibilidade a elogios e recompensas⁷⁸(B).

Nos últimos anos, pesquisadores passaram a dar mais atenção às características de personalidade que estão presentes nos transtornos alimentares de uma maneira geral, ao invés de procurar por traços específicos encontrados apenas na AN ou na BN. Ao comparar um grupo de pacientes com AN, outro com BN, outro de indivíduos com outras doenças psiquiátricas e um último de controles saudáveis, observa-se que o perfeccionismo e autoavaliação negativa foram especialmente frequentes no grupo AN, comparados com controles

saudáveis, com OR=3,9 (IC 95% 2,1-7,4) e OR=8,2 (IC 95% 4,2-16,1) respectivamente e com outras doenças psiquiátricas OR=4,1 (IC 95% 2,0-8,3) e OR 3,1(1,7-6,3) (todos com significância estatística de $p<0.001$). Não houve diferença entre o grupo com AN e BN ao avaliarmos a presença de perfeccionismo e autoavaliação negativa. Há mais chances de comorbidades nos portadores de AN, do tipo depressão maior, com OR=8,5 (IC 95% 3-24) e abuso de drogas, com OR=16,7 (IC 95% 1,7-161)⁷⁹(C).

Alterações neuropsicológicas, dentre elas as funções cognitivas, também têm sido investigadas como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento e manutenção dos transtornos alimentares. Um importante componente das funções executivas é a capacidade de mudanças (*set-shifting*) que se caracteriza pela habilidade de avançar e retroceder entre múltiplas tarefas, operações ou cenários mentais conforme a demanda. Dificuldade em promover mudanças está associada com traços compulsivos, rigidez ou inflexibilidade e perfeccionismo e pode representar um endofenótipo, marcador biológico para transtornos alimentares, uma vez que está presente nas fases aguda e de recuperação dessas doenças, bem como em parentes saudáveis. Tal alteração poderia ser responsável pela grande dificuldade dos pacientes com transtornos alimentares manejarem mudanças repentinas de planos, como novas atividades solicitadas (por exemplo, engarrafamento no seu caminho ou uma prova surpresa). Uma revisão sistemática com 15 estudos que incluíam amostras de pacientes com transtornos alimentares e controles saudáveis demonstrou que houve déficit de mudança em diferentes testes neuropsicológicos na população de pacientes com transtornos alimentares⁸⁰(B).

Outra hipótese relacionada ao papel etiológico de déficits cognitivos nos transtornos alimentares relaciona-se a fraca coerência central. Este aspecto refere-se a um padrão cognitivo em que há um desvio de foco para os detalhes, acompanhado de dificuldade no processo de integrar as informações, impedindo a observação de um cenário mais amplo. Dessa forma, a cor da caneta que a colega está usando pode reter toda a atenção de uma moça com AN em detrimento da aula do professor, por exemplo. A partir da meta-análise de 16 estudos, observa-se que indivíduos com transtornos alimentares apresentam fraca coerência central. Outros estudos que avaliem diretamente essa função deverão ser realizados para obtenção de resultados mais consistentes⁸¹(A).

Recomendação

Alguns traços de personalidade como obsessividade, compulsividade, perfeccionismo, rigidez, evitação de danos, baixa procura por novidades, alta persistência, dificuldade de se definir como pessoa (*self directedness*) e de determinar objetivos próprios e autoavaliação negativa podem ser importantes fatores de risco para transtornos alimentares^{76,77}(C). Déficits cognitivos como dificuldade para mudanças⁸⁰(B) e fraca coerência central estão sendo estudados e parecem contribuir para a manifestação dos transtornos alimentares⁸¹(A).

11. QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS ATUAIS SOBRE O PAPEL DE FATORES GENÉTICOS NA ETIOLOGIA DA AN?

Estudos com famílias indicam que parentes de primeiro grau de indivíduos portadores de AN têm um risco estatisticamente signifi-

cativo de desenvolver AN ao longo da vida de 12,3¹⁹(B) a 15⁸²(A) vezes mais alto quando comparados com parentes de primeiro grau de indivíduos não afetados pela doença. O risco é ainda maior, de 20,3 vezes, se o indivíduo afetado for do sexo masculino⁷³(B) e de 11,3 vezes se o indivíduo afetado for do sexo feminino¹⁹(B). Os dados ainda apontam para o risco aumentado de ocorrer qualquer outro tipo de transtorno alimentar em parentes de indivíduos portadores de AN¹⁹(B).

Estudos com gêmeos idênticos acometidos demonstram que uma proporção significativa da agregação familiar observada na AN é devida a efeitos genéticos aditivos (herdabilidade). Estima-se herdabilidade da AN em torno de 50%, ou seja, a porcentagem da vulnerabilidade de desenvolver a doença na população estudada é 50% explicada pelo fator genético (ou o motivo pelo qual a ocorrência doença varia na população estudada é 50% devido aos genes)³⁰(A)⁸³(B). Herdabilidade de AN é estimada em $h^2 = 0,56$ (IC 95% 0,00-0,87), com variações atribuíveis ao ambiente compartilhado $c^2 = 0,005$ (IC 95% 0,00-0,64) e ambiente único $e^2 = 0,38$ (IC 95% 0,13-0,84)³⁰(A). Os estudos de genética molecular (estudos de ligação e estudos de associação) falharam em elucidar as variantes genéticas específicas envolvidas na etiologia da AN até o momento⁸⁴(C). Novas técnicas de genética molecular (estudo de associação de varredura genômica, análise de variação no número de cópias, sequenciamento genético) em amostras maiores reunidas por consórcio parecem promissoras⁸⁴(C). No entanto, todos esses estudos têm sido conduzidos com populações caucasianas e a herdabilidade da AN pode ser diferente em populações com ancestralidade distinta.

Recomendação

Em conjunto, as pesquisas corroboram a existência de uma vulnerabilidade genética na AN^{30,82}(A), embora as variantes genéticas causais específicas ainda não tenham sido identificadas⁸³(B). Estudos com famílias demonstram que há risco estatisticamente significativo de desenvolvimento de AN e de qualquer outro tipo de transtorno alimentar entre familiares de primeiro grau de indivíduos portadores de AN. Este conhecimento de antecedentes familiares pode contribuir quando há suspeita clínica de AN, BN e transtorno alimentar não específico (TANE)¹⁹(B).

12. QUAL É O IMPACTO DO AMBIENTE FAMILIAR NA PRESENÇA E DIAGNÓSTICO DE AN EM ADULTOS JOVENS?

Diversos fatores têm sido implicados na etiologia da AN. O impacto do ambiente familiar tem sido sistematicamente investigado como uma das possíveis causas no desenvolvimento e presença do diagnóstico de AN em adultos jovens.

Comparando-se pacientes com AN e saudáveis a associação entre comentários sobre o peso e a forma durante o desenvolvimento e a presença de NA foi significativo ($F=6,55$; $p<0,001$). Além disso, a super proteção paterna também se associou ao diagnóstico de AN ($F=3,23$; $p=0,02$)⁸⁵(B).

Outro estudo avaliou a invalidação parental das experiências emocionais durante a infância de pacientes com transtornos alimentares, incluindo AN e BN. A presença de invalidação paterna associou-se com maior frequência de vômitos em pacientes com transtornos alimentares ($F=3,84$, $p<0,05$). Por outro lado, a invalidação materna

foi associada com menos episódios de compulsão alimentar ($F=5,92$, $p<0,05$), portanto pode-se supor que a invalidação materna pode estar relacionada à restrição alimentar. Exercícios excessivos foram associados com um padrão familiar típico, descrito como emocionalmente controlado ($F=8,12$, $p<0,01$)⁸⁶(C).

Da mesma forma, comparou-se o padrão de regras implícitas entre famílias com um integrante com transtorno alimentar e famílias sem um integrante com transtorno alimentar. As regras familiares implícitas foram avaliadas por um instrumento de autoavaliação que mensurava regras facilitadoras ou funcionais, que permitem a comunicação e respeito às diferenças, e regras de constrangimento ou disfuncionais, que dificultam a comunicação, criam distância emocional e impedem o crescimento pessoal. Verificou-se que mais regras disfuncionais e menos regras funcionais ou facilitadoras estavam presentes nas famílias com um integrante com transtorno alimentar ($p<0,001$)⁸⁷(C).

Há risco aumentado de transtornos alimentares, exceto o tipo “binge eating” em classes sociais mais favorecidas⁸⁸(B)⁸⁹(C), provavelmente relacionados com pressão em conseguir sucesso do ponto de vista da sociedade inserida⁹⁰(C).

Recomendação

Investigar o ambiente familiar atual e passado em busca de comportamentos e regras familiares disfuncionais, as quais podem representar fatores de risco tanto para o desenvolvimento quanto para a manutenção de sintomas da AN⁸⁵(B).

13. QUAL É O IMPACTO DOS FATORES CULTURAIS NA PRESENÇA E DIAGNÓSTICO DE AN EM ADULTOS JOVENS?

O impacto de padrões e regras sócio-culturais vem sendo estudado na gênese da AN. A exposição à mídia e a globalização da cultura ocidental parece estar associadas a um aumento da frequência de sintomas presentes nos transtornos alimentares⁹¹(B), além disso, alguns grupos ocupacionais (modelos e bailarinas) constituem grupos de risco possivelmente pela pressão profissional, desempenho físico e cultura da magreza. Comparando-se a prevalência de AN na população feminina no Ocidente em relação ao Oriente há diferenças significativas, com variação de 0,1% à 5,7% no Ocidente e 0,002% à 0,9% no Oriente⁹²(B). Entretanto, diante de mudança cultural, os imigrantes transferidos para culturas com influência ocidentais passam a ter prevalência mais elevada do transtorno alimentar³⁸(B)⁹³(D).

Estudo comparativo de modelos com mulheres saudáveis encontrou um IMC menor que 18 em 54,8% nas modelos e em 12,7% do grupo do controle, sendo que três modelos tinham diagnóstico de AN enquanto nenhum diagnóstico foi feito no grupo controle⁹⁴(B). Resultados semelhantes foram encontrados para bailarinas com transtornos alimentares, que apresentam diferenças estatisticamente significativas quanto à distorção da imagem e presença de perfeccionismo⁹⁵(B).

A exposição à mídia e a globalização, medida por um questionário, foi correlacionada a sintomas cognitivos dos transtornos alimentares e sintomas de compulsão/purgação ($p < 0,001$)⁹¹(B). Da mesma forma, a pressão social por uma aparência ideal, preferência pela magreza e preocupações sobre estar gordo foram mais associadas a sintomas de transtornos alimentares⁹⁶(A).

Comparando a satisfação corporal após a exposição a imagens de mulheres magras e após a exposição a estímulos neutros (mulheres de tamanho médio, carros ou casas) notou-se que a satisfação corporal das mulheres é significativamente menor depois da exposição a imagens de mulheres magras. Pessoas mais jovens (que não estavam na universidade) foram mais adversamente afetadas pela exposição a imagens magras que pessoas mais velhas, assim como amostras com pessoas que tinham mais preocupações com o corpo foram mais adversamente afetadas pela exposição a imagens magras que amostras sem estas preocupações⁹⁷(A).

Recomendação

Fatores sócio-culturais parecem implicados no desenvolvimento de AN⁹⁷(A)^{38,91}(B). Deve-se ficar atento ao possível diagnóstico de AN em grupos de riscos como em modelos⁹⁴(B) e bailarinas⁸⁵(B).

14. AS ALTERAÇÕES NEUROBIOLÓGICAS SÃO FATORES DE RISCO PARA AN?

Estudos longitudinais prospectivos são difíceis de serem realizados na AN pela raridade do transtorno, pela precocidade da idade da amostra potencial e pelo longo período de acompanhamento necessário. Assim, os estudos realizados em AN disponíveis não conseguem definir se os achados neurobiológicos podem representar fatores de risco na AN (envolvidos na etiologia) ou se representam consequências da mesma. Tais estudos, no entanto, demonstram achados que sugerem o comprometimento das vias de neurotransmissão, em especial dos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico na AN^{98,99}(B)^{100,101}(C)¹⁰²(D).

Encontrou-se menor concentração de metabólitos da dopamina (DOPA) no líquido cefalorraquidiano (LCR) e aumento do potencial de ligação dos receptores D2 e D3 no corpo do estriado ventral (envolvido no sistema de recompensa) de indivíduos com AN. A dopamina está ligada ao prejuízo na aprendizagem discriminatória visual, com significado clínico na tomada de decisões, controle executivo e afeto⁹⁸(B).

Observou-se, também, evidência de atividade funcional anormal do sistema serotoninérgico (5-HT) em pacientes com AN: em indivíduos abaixo do peso ou desnutridos, o LCR apresenta quantidades diminuídas de 5-ácido-hidroxiindolacético (5-HIAA), o maior metabólito cerebral da serotonina (5-HT)⁹⁹(B)¹⁰⁰(C). Em contraste, os níveis de metabólitos de 5-HT estão elevados no LCR de indivíduos recuperados de AN¹⁰⁰(B). Vale ressaltar que a serotonina está ligada ao humor, à ansiedade, à saciedade e ao controle de impulsos, portanto estes achados podem, potencialmente, estar associados aos achados clínicos de inflexibilidade, inibição e ansiedade.

Estudos de imagem em AN reportam achados que sugerem que o córtex cingulado anterior está alterado, com respeito à estrutura e função. Do ponto de vista anatômico, a massa cinzenta apresenta-se diminuída no córtex cingulado anterior, o que demonstra uma maior vulnerabilidade dessa região comparada com o resto do cérebro¹⁰¹(C). Dada a complexidade clínica do quadro de AN, parece concebível que a estrutura heterogênea funcional do córtex cingulado anterior tenha um papel importante na fisiopatologia dos transtornos alimentares. Um estudo de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) encontrou uma hipoper-

usão do córtex cingulado anterior em pacientes com AN, indicando um prejuízo ou atividade inibitória nesta região¹⁰³(B). A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com radioligantes específicos evidenciou alterações localizadas no sistema 5-HT e, notadamente, identificada no córtex cingulado anterior⁹⁹(B). Além disso, estudos de ressonância magnética funcional (fMRI) indicaram ativação alterada no córtex cingulado anterior em pacientes com AN, a qual é específica ao estímulo por alimentos¹⁰⁴(B). No entanto, ainda não é possível se descrever um modelo “único” de fisiopatologia para a AN envolvendo tais achados, considerando-se que o córtex cingulado anterior constitui uma região multifuncional que envolve fenômenos complexos, tais como emoção, impulsos, busca por recompensa, atenção, função cognitiva e aprendizado, aspectos que estão funcionalmente integrados¹⁰⁴(B). Estes achados são considerados marcadores de vulnerabilidade¹⁰⁵(D).

Recomendação

Embora as pesquisas na área tenham identificado achados neurobiológicos alterados na AN^{98,99,103,104}(B), permanece incerto se tais achados representam um marcador de vulnerabilidade, um fator preditor de recaída ou cronicidade, ou apenas consequências da patologia¹⁰⁵(D). Assim, não se recomenda, no momento, a realização de investigação de neuroimagem com finalidade diagnóstica ou terapêutica na AN.

15. QUE SINAIS E SINTOMAS PODEM LEVAR O CLÍNICO A CONSIDERAR QUE PODE ESTAR DIANTE DE UM CASO DE AN?

A maioria dos indivíduos não costuma apresentar sinais ou sintomas característicos de AN. No entanto, podem se associar a sérias compli-

cações clínicas, comprometendo qualquer dos sistemas orgânicos. A presença e as repercussões iniciais podem passar despercebidas mesmo por um clínico experiente. O quadro é extremamente variável. As queixas físicas mais comuns à avaliação inicial incluem fadiga, tontura, mal-estar, fraqueza muscular, amenorreia, alterações do trato gastrointestinal (constipação, diarreia, distensão ou desconforto abdominais, azia, pirose, hemorroidas, prolapso retal), alteração do peso corporal (perda ou ganho), polidipsia, poliúria, palpitações, dor de garganta, alterações no sono e comportamentais¹⁰⁶(D).

Também é preciso cogitar AN naqueles que apresentem algum dos seguintes achados: perda acentuada de peso; flutuações marcantes no peso; perda de peso ou dificuldade para alcançar e manter o peso esperado para a idade e a altura em crianças e adolescentes; irregularidade menstrual, infertilidade inexplicada; bradicardia, palpitações, falta de fôlego; hipoglicemia/tolerância alterada à glicose, constipação em cenário de comportamentos alimentares inapropriados; perda de cabelo, pele seca com descoloração amarelada, lanugo, má cicatrização de pele, intolerância ao frio; exercícios físicos excessivos, engajamento em atividades extenuantes – principalmente se escondidos da família; diabetes mellitus dependente de insulina com perda de peso inexplicável, mau controle metabólico e/ou cetoacidose diabética, pois o ganho ponderal induzido pela insulino-terapia pode levar à diminuição das doses aplicadas (por vezes omitida), com conseqüente piora do controle metabólico. Distúrbios eletrolíticos (com ou sem alterações eletrocardiográficas), principalmente hipocalcemia, hipocloremia e elevação do CO_2 , onde o CO_2 aumentado em associação com cloro baixo e/ou urina alcalina (pH 8,0-8,5) pode indicar vômitos frequentes¹⁰⁷⁻¹¹¹(D). Pesquisar uso

de comportamentos compensatórios para perder peso após alimentação ou percepção de excesso alimentar, como práticas purgativas, dietas, jejuns e exercícios excessivos; uso/abuso de: moderadores de apetite sacietógenos (sibutramina) ou anorexígenos (anfetaminas), sedativos, diuréticos, laxantes, enemas, eméticos, adoçantes, balas e doces sem açúcar, psicoestimulantes, drogas recreativas, líquidos demasiadamente quentes ou frios, cafeína, variados suplementos e ervas para perda de peso. Podem ser evidenciadas alterações no esmalte dentário (pela acidez dos vômitos provocados), aumento das glândulas parótidas, calosidades/úlceras no dorso da mão pela prática do vômito autoinduzido (sinal de Russel); sintomas neuropsiquiátricos (convulsões, déficits de memória, insônia, falta de concentração, automutilação, manifestações suicidas, depressão/ansiedade, sintomas obsessivos e dependência química¹⁰⁷⁻¹¹¹(D).

Diante de uma suspeita de AN deve-se sempre avaliar a antropometria com cálculo do IMC; tipo, magnitude e frequência das oscilações de peso; estado nutricional, dieta, prática de exercícios e métodos para controle do peso (procurar uso de métodos compensatórios); história menstrual e métodos contraceptivos utilizados; história do desenvolvimento, avaliação do funcionamento e dos traços de personalidade, história psiquiátrica¹⁰⁶(D). Na história familiar é importante pesquisar transtornos alimentares, obesidade, doenças mentais, uso/abuso de drogas lícitas e ilícitas e a dinâmica familiar. É imprescindível ao médico investigar e reconhecer as ansiedades e temores que o indivíduo tem diante do possível aumento de peso com os antidepressivos prescritos, e estar ciente de que muitas pessoas podem omitir informações sobre seus comportamentos por se

sentirem envergonhadas. As pessoas acometidas de anorexia apresentam falhas na comunicação e verbalização dos afetos, na interpretação de estados emocionais e na percepção das sensações corporais¹⁰⁹(D)

Uma sólida relação médico-doente-família é, portanto, o aspecto-chave já na avaliação da AN. O profissional precisa obter algum entendimento da dinâmica familiar, de como a família influi no quadro e, principalmente, compreender quão difícil é para o doente ver de forma abrangente sua situação e modificar crenças e pensamentos disfuncionais relacionados à alimentação, ao peso e à imagem corporal.

Recomendação

O quadro de AN é extremamente variável sem apresentar sinais ou sintomas característicos. Queixas frequentes são inespecíficas como fadiga, tontura, mal estar, fraqueza muscular¹⁰⁶(D). Importante investigar e reconhecer as ansiedades e temores decorrentes da fobia do peso e lembrar que pessoas acometidas de AN têm falhas na comunicação e verbalização dos afetos, na interpretação de estados emocionais e na percepção das sensações corporais¹⁰⁹(D).

16. QUAL É O COMPORTAMENTO ALIMENTAR ADOTADO PELOS PACIENTES COM AN?

Diferenciar comportamentos alimentares e preferências individuais de crianças e adolescentes dos transtornos alimentares é uma tarefa difícil¹¹²(D), pois muitos quadros de transtornos alimentares são mascarados pela justificativa de controle para peso saudável. Familiares e pediatras e/ou hebiatras devem estar atentos a sinais e sintomas, para possibilidade de diagnóstico precoce¹¹³(D), uma vez que quanto

menor o tempo em AN, melhor o prognóstico do tratamento^{114,115}(D).

Os pacientes com AN podem até conhecer bem o valor nutricional e calórico dos alimentos, mas adotam comportamentos seletivos ao comer¹¹⁶(B) e crenças inadequadas ligadas à alimentação. Dentre essas condutas podemos citar: evitar comer na presença de outras pessoas, esconder alimentos no armário, banheiros e roupas; dividir as refeições em pequenas porções, preparar alimentos para os outros, mastigar lentamente pequenas quantidades de comida, ruminar o alimento, interessar-se por tudo o que está relacionado à culinária e dietas¹¹⁷(D), mas escolher somente alguns poucos alimentos, comendo em uma ordem rígida ou fazendo combinações inusitadas dos alimentos¹¹³(D). Mastigar gelo, goma de mascar ou tomar água, todos em excesso, podem ser pistas para o diagnóstico precoce de AN¹¹⁸(D). Abuso de cafeína é maior entre os portadores de transtornos alimentares em relação aos não portadores do transtorno ($p < 0,001$), sem diferenças significativas entre anorexia, bulimia ou transtorno alimentar inespecífico. Há maior aumento no uso da cafeína diante da associação de transtorno de ansiedade e AN purgativa, enquanto que pode existir redução do consumo na AN com depressão comórbida¹¹⁹(C).

Possuem assim uma visão perfeccionista e distorcida sobre o que é uma alimentação saudável, têm medo da comida e definem os alimentos como “bons/permitidos” ou “ruins/proibidos”. Ao estudar este comportamento seletivo na AN avaliou-se a presença da diminuição do prazer sensorial dos alimentos, nível de desejo de querer alimentar-se, em função da relação fome versus saciedade e cuidado com o valor energético dos alimentos (alto ou baixo). Os anoréticos, em relação ao controles

saudáveis, mantêm prazer sensorial dos alimentos; a relação de fome x saciedade é preservada e não diferem em preferir alimentos com menor valor energético; apresentam somente diminuição do prazer visual e olfativo antes das refeições. Os resultados reforçam a influência do medo de ganhar peso no quadro de AN em relação à perda do prazer com a comida^{120,121}(C). Daí a necessidade de sempre investigar o medo de ganhar peso ou fobia de peso diante da suspeita de AN¹¹²(D).

Ter grande conhecimento sobre calorias dos alimentos e nutrição não impede de imaginar que alimentos consumidos se transformem imediatamente em gordura corporal, evitando grupos alimentares específicos (muitas vezes com justificativas ideológicas, ex. vegetarianos), mantendo crenças rígidas e perfeccionismo em relação a modelos estéticos e “saudáveis”¹¹⁷(D). O consumo alimentar fornece aporte calórico baixo, variando na maioria dos casos, entre 700 a 1.000 kcal por dia, o que ocasiona comprometimento da ingestão de macro e micro nutrientes, levando a complicações clínicas nutricionais, gastrointestinais, cardiovasculares, renais e no metabolismo ósseo. Em relação ao padrão alimentar são observadas refeições irregulares, com menos de três refeições por dia, seguidas por períodos de jejuns. Transtornos da cognição também devem ser procurados¹²²(B), assim como presença de impulsividade¹²³(A).

Avaliar com cuidado essas características nos ajudam no diagnóstico precoce deste transtorno¹¹²⁻¹¹⁴(D), modificando o prognóstico do tratamento^{114,115}(D).

Recomendação

O comportamento alimentar adotado pelos pacientes com anorexia é de comportamento seletivo¹¹⁶(B), com várias formas de apresentaçã

o¹¹⁶(B)¹¹⁹(C)^{113,117,118}(D). É comum e devem ser investigados os transtornos da cognição¹²²(B) e impulsividade¹²³(A). Estas várias apresentações clínicas do comportamento alimentar precisam ser conhecidas por familiares, pediatras e hebiatras, pois levantam a suspeita clínica de AN^{112,113}(D) e diante do diagnóstico precoce haverá melhor resultados no tratamento^{114,115}(D). O consumo alimentar seletivo fornece baixo aporte calórico, comprometendo a ingestão de macro e micronutrientes e levando a complicações clínicas nutricionais, gastrointestinais, cardiovasculares, renais e do metabolismo ósseo.

17. COMO DIFERENCIAR PERDA DE PESO DECORRENTE DE CONDIÇÕES CLÍNICAS, DA PERDA DE PESO POR AN?

A redução de peso pode ser causada, além da AN, por outras condições médicas gerais como doenças gastrointestinais, tumores cerebrais, doenças malignas ocultas e síndrome da imunodeficiência adquirida¹²⁴(D). Citamos, a seguir, algumas destas patologias, descrevendo seus principais sintomas brevemente.

A acalasia, um segundo diagnóstico diferencial, caracteriza-se por uma disfunção motora do esôfago por alteração neuromuscular na qual o paciente normalmente tem queixas de longa história de vômitos e regurgitação com emagrecimento que pode ser confundido com AN¹²⁵(C).

Já a síndrome da artéria mesentérica superior é uma doença gastrointestinal caracterizada por compressão da terceira porção do duodeno pela artéria mesentérica superior e a aorta abdominal, resultando em obstrução deste segmento de forma aguda, crônica, parcial ou intermi-

tente. Esta síndrome deve ser investigada nos pacientes emagrecidos com náuseas e vômitos que apresentem quadro sugestivo de obstrução alta queixando-se de plenitude pós-prandial e mal estar epigástrico antes de se suspeitar de transtorno alimentar¹²⁶(C).

Na doença celíaca, uma inflamação desencadeada por peptídeos do trigo ou de grãos similares causam uma reação imune intestinal levando a uma intolerância permanente ao glúten, caracterizada por atrofia total ou subtotal da mucosa do intestino delgado proximal e conseqüente má absorção de alimentos, em indivíduos geneticamente susceptíveis. Redução de peso, diarreia e sintomas depressivos podem ser sintomas que se confundem com AN¹²⁷(C).

A doença de Crohn é uma doença crônica inflamatória intestinal que pode apresentar diarreia, náuseas, vômitos e perda de peso, devendo também ser realizado diagnóstico diferencial entre a mesma e a AN¹²⁸(C).

Dentre as endocrinopatias, a doença de Addison é decorrente da destruição do córtex adrenal que leva à redução dos níveis de cortisol e conseqüente aumento de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Tal doença evolui lentamente e pode causar perda de peso, náuseas e vômitos além de sintomas depressivos, coincidindo assim com alguns sintomas de AN¹²⁹(C).

Doenças da tireoide apresentam sintomas que podem coincidir com critérios para transtornos alimentares. O hipertireoidismo geralmente leva a redução de peso e hiperatividade, assim como observado na AN, mas no primeiro caso a alimentação está aumentada, a agitação não tem o objetivo de emagrecer e

geralmente se acompanha de tremores finos das extremidades, sudorese intensa e outros sintomas de hipertireoidismo descompensado¹³⁰(C). Existe possibilidade de associação de hipertireoidismo com AN¹³¹(C), mas é mais comum a queda dos níveis de TSH decorrente da anorexia, levando a um diagnóstico incorreto de hipertireoidismo¹³²(B). Pacientes portadores de AN que já apresentam bradicardia, hipotermia e lentificação dos reflexos com a intenção de conservação de energia poderão ser confundidos com quadro clínico de hipotireoidismo. O tratamento com hormônios tireoidianos é contraindicado, pois levaria a maior perda de peso e massa muscular¹³³(B).

Tumores de diferentes partes do sistema nervoso central como medula oblonga, glândula pituitária, hipotálamo e glândula pineal podem levar a sintomas neuropsiquiátricos que mimetizam a AN podendo levar a diagnóstico errôneo, mas geralmente nestes casos além do emagrecimento sem os sintomas nucleares da AN há outras características clínicas como alterações motoras ou laboratoriais específicas no caso, por exemplo, dos tumores de glândulas¹³⁴(C).

A deficiência de ácido maltase é um distúrbio hereditário autossômico recessivo causado pela deficiência ou disfunção de uma hidrolase, a alfa-glicosidade ácida (GAA) lisossômica. Este representa um diagnóstico diferencial da AN (mais raro) porque envolve emagrecimento, mas neste quadro clínico isto ocorre por limitação da conversão do glicogênio, que acumula nos músculos e leva a perda de peso e outros sintomas como fraqueza dos músculos proximais, com progressão lenta e levando a insuficiência respiratória. Este defeito enzimático atinge mais seriamente os tecidos musculares esqueléticos e cardíacos. O

diagnóstico definitivo é feito com biópsia de músculo ou cultura de fibroblasto¹³⁵(C).

Em pacientes que apresentam redução do peso, vômitos e diarreia se deve excluir doenças físicas que também cursam com tais sintomas, especialmente quando não se verifica a intencionalidade da perda de peso, e os vômitos e diarreias não são provocados por métodos purgativos^{125-130,134,135}(C). Este processo inclui realização de história clínica detalhada com pacientes e familiares, exame físico completo e solicitação de exames laboratoriais e de imagem para descartar etiologia orgânica antes de formular hipótese de AN, que de forma diferencial apresenta, além do emagrecimento, também a distorção da imagem corporal e a preocupação mórbida com o aumento do peso e o envolvimento em comportamentos voltados para perder peso como sintomas nucleares. Deve-se considerar ainda que, em alguns casos, pode co-existir manifestações de uma doença física e da AN, necessitando ambas de tratamento específico.

Nem sempre é possível realizar o diagnóstico de AN com base na confirmação de todos os critérios requisitados para o diagnóstico, pois existem pacientes que negam a presença dos sintomas, como a intenção de perder peso ou a presença de métodos purgativos, e outros manifestam a morbidade de forma parcial ou atípica. Por esta razão, muitas vezes a realização de um diagnóstico conclusivo de AN depende de investigação clínica e laboratorial detalhada, com a colaboração de familiares para confirmar e oferecer informações complementares sobre a paciente.

Recomendação

Doenças físicas que levam a perda de peso, em especial as que afetam o aparelho digestivo, doenças endócrinas, neoplásicas e

infecto-contagiosas, devem ser diferenciadas da AN^{125-130,134,135}(C), levando-se em consideração principalmente a presença ou ausência dos sintomas centrais da AN para sua diferenciação (intencionalidade da perda de peso em função do medo mórbido de engordar, distorção da imagem corporal e engajamento em métodos purgativos em alguns casos). A negação dos sintomas centrais da AN e presença de quadros parciais^{17,20}(B) dificultam a diferenciação de perda de peso decorrente de condições clínicas ou por AN. Recomenda-se uma avaliação criteriosa de pacientes com perda de peso a esclarecer, nos quais não se consegue diagnosticar uma causa clara para tal perda, de modo a se destacar causas orgânicas antes de confirmar o diagnóstico de AN. É válido lembrar que comorbidades clínicas podem ocorrer na AN, e que tal possibilidade também deve ser considerada.

18. QUAIS ASPECTOS NUTRICIONAIS SE ACHAM COMPROMETIDOS NA AN?

A principal característica clínico-nutricional da AN é a manutenção do peso corporal abaixo de 85% do esperado, segundo o DSM-IV¹⁵(D), ou o índice de massa corporal (IMC) $\leq 17,5$ kg/m² segundo a CID-10²²(D). Em crianças ou adolescentes em fase de desenvolvimento, o critério utilizado corresponde ao fracasso em apresentar o ganho de peso esperado durante o período de crescimento¹⁵(D) (DSM-IV). Os pacientes atingem diferentes níveis de desnutrição com IMC de, em média, $16,7 \pm 1,6$ kg/m² (SD= 13.6–20.0) e descrição de IMC de até 9,3 kg/m²¹³⁶(B).

Ao se comparar a composição corporal de pacientes com AN ao de indivíduos saudáveis encontra-se redução da massa de gordura (7,0

$\pm 3,4$ Kg versus $14,8 \pm 5,3$ Kg; $p < 0,001$) e da proteína corporal ($8,1 \pm 1,0$ Kg versus $9,2 \pm 1,2$ kg; $p < 0,001$) quando avaliado pelo DEXA (absorciometria de feixe duplo) e as dobras cutâneas apresentam correlação com o DEXA ($r=0,82$ e $p < 0,001$)¹³⁷(C). A densidade mineral óssea, avaliada pelo DEXA, encontra-se diminuída, com osteopenia (T score < -1) em aproximadamente 51% dos pacientes e osteoporose (T score $< -2,5$) em 31%, com associação com o menor IMC da paciente¹³⁸(B).

A albumina, pré-albumina e os níveis de proteína ligadora de retinol, que são considerados bons indicadores nutricionais, encontram-se em valores normais na maioria dos casos, provavelmente refletindo ajustes metabólicos para preservar a síntese de proteínas e o compartimento proteico visceral¹³⁹(B).

Anemia, frequentemente encontrada nos pacientes desnutridos, usualmente é normocítica e normocrômica, com valores de ferro e ferritina normais. A leucopenia, também característico da desnutrição energético-proteica, raramente é grave e com diferenciação celular evidenciando linfopenia. A plaquetopenia também pode acompanhar as alterações hematológicas¹⁴⁰(D).

As manifestações dermatológicas são decorrentes da desnutrição energético-proteica, deficiência nutricional e/ou por alterações de comportamento. A xerose cutânea é a manifestação mais frequente e pode ser localizada ou difusa. Pilificação do tipo lanugem no corpo e hiperqueratose são características dos distúrbios alimentares, não sendo encontradas em outras formas de desnutrição. Outras manifestações dermatológicas encontradas: alopecia,

eflúvio telógeno, prurido, acrocianose, colonúquia ou distrofia de unha, acrodermatite, acne e escara¹⁴¹(B)¹⁴²(D). A manifestação oral mais frequentemente encontrada é a cárie dentária seguida por perda de papilas na língua, aftas e queilite angular¹⁴²(D).

A restrição calórica tem efeito significativo na estrutura e função cardíaca. bradicardia, hipotensão, aumento do intervalo QT, diminuição das dimensões e da massa ventricular e morte súbita podem ser observados¹⁴³(D).

O impacto da desnutrição na fisiologia da função pulmonar ainda não está bem estabelecido. Em estudo de caso-controle de pacientes estáveis com AN, observa-se diminuição da capacidade de difusão pulmonar ($p < 0,05$) e da capacidade de difusão do monóxido de carbono ($p < 0,001$) comparado ao controle. A evolução da doença parece induzir fraqueza da musculatura respiratória, sem relação significativa entre a função pulmonar, a força dos músculos respiratórios e o IMC¹⁴⁴(C).

Sintomas do trato gastrointestinal são frequentes, embora as frequências das manifestações variem entre os estudos. Comparando tais sintomas entre pacientes com AN e BN reportou os seguintes achados no grupo com AN: síndrome do intestino irritável (55,6%), queixa de pirose (42,2%), dor abdominal (31,1%), constipação (24,4%) e disfunção ano-retal (31,1%)¹⁴⁵(B). Pacientes com AN que buscaram um serviço especializado em gastroenterologia, apresentaram prevalência dos sintomas um pouco diferente: constipação (60%), dor abdominal (35%), diarreia (25%) e vômitos (20%)¹⁴⁶(B).

Recomendação

A AN é caracterizada por um quadro de desnutrição energética proteica grave com importante alteração clínico-nutricional¹³⁶(B). A avaliação de composição corporal¹³⁸(B), pele e anexos¹⁴¹(B) e funções orgânicas¹⁴⁶(B) ajuda a avaliar a gravidade do quadro, direcionando a conduta clínica-nutricional.

19. NO DIAGNÓSTICO DE AN QUAIS EXAMES LABORATORIAIS PODEM SER SOLICITADOS COMO EXAMES SUBSIDIÁRIOS?

Os exames subsidiários bioquímicos e hematológicos não são solicitados para realizar diagnóstico de AN, mas sim para avaliar a presença de suas complicações. Em geral, as alterações bioquímicas e hematológicas observadas na AN são decorrentes da desnutrição e dos comportamentos adotados para induzi-la e desaparecem completamente com uma alimentação adequada e recuperação do estado nutricional. Dentre as complicações as mais prevalentes são: anemia, leucopenia e trombocitopenia. O hemograma fornece informação útil para diagnosticar e caracterizar estes resultados, sendo ainda desconhecido o mecanismo causador destas alterações; talvez explicado por atrofia parcial da medula óssea. A anemia costuma ser normocítica e normocrômica. A leucopenia se manifesta como uma deficiência de linfócitos ou de neutrófilos, aumentando o risco de infecção. Complicações infecciosas foram causas de internação hospitalar em 9% dos pacientes anoréticos, com risco relativo de 15,1 (IC 95% 10-20,2) nos casos de neutropenia e risco relativo de 11,6 (IC 95% 6,6 – 16,6) nos casos de IMC <12. Trinta e seis por cento dos pacientes com AN hospitalizados apresentaram leucopenia (< 4000 células), assim como 27% apresentaram anemia (Hb <12 g/

dl), 17% neutropenia (< 1500 células), 12% linfopenia, 10 % plaquetopenia (< 150.000 plaquetas) e 3% apresentaram pancitopenia, tudo com significância estatística em relação a população não anorética, exceto a plaquetopenia¹⁴⁷(C). No entanto, em mulheres adolescentes com AN há 10,5 meses atendidas ambulatorialmente apresentaram valores menores de anemia (22%) e de leucopenia (22%), ausência de alterações do nível de potássio e baixo nível de estradiol, levando a atraso da puberdade ou a amenorreia secundária, cujo tempo de normalização tem relação direta com a duração da AN ($r = 0,51$, $P = 0,001$)¹⁴⁸(C).

A hipopotassemia e a hipercolesterolemia são frequentes complicações da AN. A hipopotassemia é um desequilíbrio hidreletrolítico que está mais associada àqueles pacientes com comportamento purgativo manifesto por meio de vômitos e abuso de laxantes. Devido aos riscos potencialmente fatais da hipopotassemia, sua dosagem é importante nesses pacientes, para se realizar o diagnóstico precoce do quadro e seu tratamento adequado. Por outro lado, a hipercolesterolemia que está presente em 50% dos pacientes com AN é observada tanto naqueles com comportamento purgativo como naqueles sem esse comportamento. A hipercolesterolemia pode levar a futuro aumento de risco de doença cardiovascular¹⁴⁹(C). Monitorizações regulares deverão ser realizadas, pois há necessidade de longos períodos de tratamento, e de recuperação do peso; para ocorrer a normalização dos valores alterados, principalmente para as alterações hepáticas; para a hipercolesterolemia e para a anemia, especialmente em pacientes com AN do tipo restritivo¹⁵⁰(C). Baixos níveis de testosterona em pacientes homens com AN, assim como de estradiol em mulheres com AN, entre outras alterações hormonais, são observados^{147,151}(C)¹⁵²(B).

A AN pode causar a Síndrome do Eutiroidismo doente (SDE), com níveis baixo de T3 e elevado de T3 reverso, eventualmente acompanhada de queda de T4, sem alteração no nível do TSH. A SDE ocorre em pacientes graves, com nível rebaixado de globina transportadora de hormônio tireoideano (TGB) por desnutrição proteico-calórica importante e é indicadora prognóstica de pior evolução clínica¹⁵³(A). Manter os níveis séricos de TSH normais ou discretamente reduzidos significa supressão da função tireoideana de origem hipotalâmica, o que modula o consumo de energia corporal^{154,155}(C). A realimentação e a reversão do quadro de desnutrição proteico-calórica corrigem a síndrome, elevando o T3, diminuindo o T3 reverso¹⁵⁶(D). AN também aumenta o nível do cortisol sérico, leva a hipogonadismo e resistência ao hormônio do crescimento¹⁵⁶(D).

Na prática clínica outros exames laboratoriais como triglicérides, enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT), amilase, íons (Na, Mg, Ca, P), glicemia, proteínas totais, albumina, creatinina, ureia, TSH, T3, T4 livre, VHS, vitaminas, minerais, exame de urina e perfil hormonal também devem ser solicitados de acordo com o critério do médico.

Recomendação

Nenhum exame laboratorial está indicado para confirmação do diagnóstico de AN, que deve ser feito por meio da avaliação clínica do paciente (anamnese, antropometria, e exame psíquico)^{106,107}(D). Os exames subsidiários hematológicos e bioquímicos avaliam a presença de complicações decorrentes da desnutrição, desidratação e do comportamento purgativo, além de disfunções hormonais como síndrome

do eutiroidismo doente¹⁰⁷(D), hipogonadismo, aumento do cortisol, resistência ao hormônio do crescimento¹³⁰(C), queda de testosterona em homens e estradiol em mulheres¹²⁶(C). Devem ser monitorados regularmente por longos períodos de tratamento, até recuperação do estado nutricional com ganho de peso e normalização das alterações encontradas¹²⁵(C).

20. A AN PODE EVOLUIR COM COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS?

Dentre as complicações clínicas que podem ser encontradas em pacientes com AN destacam-se, em termos de frequência, as oriundas do comprometimento do trato gastrointestinal (TGI), sendo estas preponderantemente de origem funcional¹⁵⁷(C). Quanto a sua fisiopatologia, os distúrbios do TGI nos pacientes com AN e outros transtornos alimentares (TA) não apresentam causalidade definida. Acredita-se que baixo Índice de Massa Corpórea (IMC) e comportamento alimentar inadequado com restrição alimentar, abuso de laxativos, vômitos autoinduzidos, exercícios físicos excessivos e purgação possam contribuir para o aparecimento de tais sintomas¹⁵⁸(B).

Apesar disso, sabe-se que pacientes com este transtorno, quando acompanhados em serviços clínicos sem seguimento psiquiátrico inicial, são submetidos a maior e excessiva investigação orgânica complementar, quando comparados aqueles que são inicialmente referenciados a tratamento em unidade psiquiátrica especializada. Esse fato retarda o diagnóstico do TA¹⁵⁹(B).

Os sintomas do TGI mais comumente encontrados na AN são constipação, diarreia, inchaço^{158,159}(B), pirose, disfagia funcional¹⁵⁸(B),

dor abdominal e vômitos¹⁵⁹(B). De forma adicional, estudos demonstram que o trânsito gastrointestinal e o enchimento gástrico¹⁵⁷(C) encontram-se lentificados nestes pacientes, quando comparados a indivíduos normais¹⁵⁹(B).

Com relação a complicações de maior gravidade, como dilatação gástrica aguda, ocorrem raramente na evolução destes casos, geralmente relacionadas a AN subtipo Purgativo/Compulsivo¹⁶⁰(C).

Recomendação

Faz-se necessária a atenção de clínicos, gastroenterologistas e médicos em atenção primária para queixas gastrointestinais inespecíficas frequentes e associadas a sintomas sugestivos de AN. A avaliação psiquiátrica com diagnóstico precoce favorece o prognóstico desses pacientes, evitando excessiva investigação orgânica complementar e evitando aparecimento de complicações mais graves ou irreversíveis¹⁵⁹(B).

21. QUAIS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES DEVEM SER INVESTIGADAS NO DIAGNÓSTICO DE AN?

A AN determina variada e, por vezes, graves alterações sistêmicas, as quais se relacionam com morbidade e mortalidade significativas. Com relação ao acometimento cardiovascular, estudos apontam para reduções significativas de taxas de frequência cardíaca (FC)¹⁶¹⁻¹⁶³(B)^{164,165}(C) e de níveis de pressão arterial (PA) em pacientes com este transtorno^{161,162}(B). A frequência cardíaca de repouso é mais baixa na AN do que nos controles normais, indicando uma predominância de atividade vagal; a bradicardia é o sintoma mais frequente, presente em 32% dos casos e com média de FC=59 ± 17 batimentos por minuto¹⁶²(B).

Achados eletrocardiográficos como prolongamento de intervalo QT e aumento de dispersão QT ($QT_{Max} - QT_{Min}$)¹⁶¹(B)¹⁶⁴(C) também são descritos na literatura, porém se mantêm controversos, visto que outros estudos não observam alteração na repolarização ventricular na AN¹⁶⁵(C). Da mesma forma, esforços foram empreendidos na investigação da relação da AN com arritmias cardíacas e morte súbita e, apesar de escassos, os resultados apontam para aumento de frequência de arritmias ventriculares nestes pacientes¹⁶⁵(C)¹⁶⁶(B). Há também referência de associação de prolongamento de intervalo QT e potencial arritmogênico na presença de hipopotassemia¹⁶⁵(C), contrapondo-se ao achado da revisão sistemática, que demonstra intervalo QT ainda normal na AN, apesar de ser significativamente maior que do controle com peso normal¹⁶⁷(C).

Quando comparados a indivíduos normais, pacientes com AN apresentam significativamente mais alterações funcionais e estruturais cardíacas, como diminuição das dimensões e massa do ventrículo esquerdo^{161,162}(B)¹⁶⁴(C), com inapropriado enchimento e disfunção sistólica desta câmara¹⁶²(B). O débito cardíaco (DC)¹⁶²(B)¹⁶⁴(C) e o índice cardíaco (IC)¹⁶²(B) também se encontram diminuídos na AN. Essas anormalidades diminuem após a realimentação e ganho de peso¹⁶⁴(C).

Recomendação

Faz-se necessária a vigilância eletrocardiográfica para avaliação de arritmias em pacientes com AN, com particular atenção durante as fases iniciais de realimentação, enquanto mantiver catabolismo¹⁶¹(B) e na presença de distúrbios hidroeletrólíticos¹⁶⁵(C).

22. A AN PODE CURSAR COM COMPLICAÇÕES RENAIS?

Anormalidades renais são frequentemente encontradas em pacientes com AN. Em estudo prospectivo, com 12 anos de seguimento, 84 mulheres portadoras de AN foram estudadas, encontrando-se, na admissão: 38% com hipocalemia, 31% com níveis elevados de ureia e 22% apresentavam níveis elevados de creatinina¹⁶⁸(A). Práticas purgativas se mostravam associadas à maior frequência de distúrbios hidroeletrólitos¹⁶⁸(A)¹⁶⁹(B) e parâmetros aumentados de retenção renal: níveis de sódio em pacientes com purgação 137 +/- 6 vs. 142 +/- 5 mmol/l em pacientes sem purgação ($p < 0,0001$); níveis de potássio em pacientes com práticas purgativas 3,2 +/- 0,8 vs. 4,0 +/- mmol/l em pacientes sem purgação ($p < 0,0001$); ácido úrico em pacientes com purgação em níveis de 6,0 +/- 2,0 vs. 4.1 +/- 1,6 mg/l em não purgativos ($p < 0,0001$) e níveis de creatinina em pacientes com práticas purgativas de 1,3 +/- 0,6 vs. 1,0 +/- 0,3 em pacientes sem essas práticas ($p < 0,035$)¹⁶⁸(A). Outro achado deste estudo foi presença de nefrolitíase em 5% destas pacientes, enquanto a frequência esperada para população semelhante não acometida por AN é menor que 2%¹⁶⁸(A).

Há diversas alterações de origem renal na AN, como aumento isolado de ureia nitrogenada sanguínea, redução de ritmo de filtração glomerular (GFR), diminuição da capacidade de concentração renal, diabetes insípido parcial e nefropatia hipocalêmica¹⁷⁰(C). De forma adicional investigou o *clearance de creatinina* (Ccr) em população de 45 pacientes anoréxicas, classificando-as em 3 grupos:

restritivo, vômitos autoinduzidos e abuso de laxativos. Concluiu-se que pacientes com uso abusivo de laxativos apresentavam Ccr médio inferior ao encontrado no grupo restritivo¹⁶⁹(B). A duração prolongada do transtorno alimentar e níveis baixos de potássio contribuem para a deterioração renal nos 3 grupos¹⁶²(B).

Muitos casos de disfunção de natureza pré-renal usualmente retornam ao normal com a realimentação e rehidratação¹⁷⁰(C). Porém, alguns casos irreversíveis tem sido reportados¹⁷⁰(C). Estudando 27 pacientes com AN, encontrou uma frequência de 33% de indivíduos com GFR menor que 60 ml/min (insuficiência renal crônica estágio 3) e 59% com GFR entre 60 e 90 ml/min (insuficiência renal crônica estágio 2)¹⁷¹(B). Verificou-se também que a creatinina sérica (Cr sérica) não se mostrou suficientemente sensível para determinar doença renal crônica (IRC) nesta população, e que em pacientes com IRC estágio 3, a dosagem de cistatina C sérica, quando comparada com a Cr sérica, apresenta maior correlação com GFR¹⁷¹(B).

Recomendação

Alterações renais constituem um importante grupo de complicações clínicas, com potencial de gravidade, que podem ocorrer em pacientes com AN¹⁶⁸(A). Faz-se necessário o controle laboratorial da função renal e eletrólitos nesta população, principalmente quando há história de abuso laxativos¹⁶⁹(B). Nos casos de disfunção por insuficiência pré-renal a pronta realimentação e rehidratação revertem o quadro, mas há relatos de casos de insuficiência renal irreversível¹⁷⁰(C).

23. A AN PODE CURSAR COM ALTERAÇÕES DO METABOLISMO ÓSSEO?

Há benefícios em se realizar densitometria óssea em pacientes portadores de AN em função da alta associação desta com osteoporose e osteopenia, decorrentes de desnutrição grave e baixa densidade mineral óssea. A duração do quadro representa aspecto preditor das alterações de densidade da coluna vertebral^{172,173}(C). A osteopenia é comum em adolescentes com AN, ocorrendo em aproximadamente 50% destas¹⁷⁴(B). O início do quadro ocorre no momento de maior desenvolvimento da massa óssea, levando a atraso na idade óssea em relação à idade cronológica. Comparando a prevalência de osteopenia e osteoporose em diferentes regiões observa-se que a coluna lombar é a mais afetada em mulheres com AN, tendo comprometimento tanto do osso trabecular como cortical¹⁴⁸(C); já em adolescentes masculinos há mais alterações na região trocantérica (70,6%), colo de fêmur (64,7%) e quadril ou região intertrocantérica (58,8%)¹⁵¹(C). Mulheres adultas com AN também apresentam osteopenia e osteoporose, mas semelhantes aos adolescentes masculinos: menor densidade óssea no quadril e suas subregiões¹⁵¹(C). Estudos de seguimento acima de um ano demonstraram que a osteopenia pode persistir em mulheres adolescentes com AN apesar da melhora nutricional e o retorno da recuperação da função

menstrual (30%). Um ganho de massa óssea anormal e pobre representa um componente crítico para esta população¹⁵²(B).

Em adolescentes com AN os seguintes critérios são preditores de baixa densidade mineral óssea: presença de IMC < 15 kg/m², baixa ingestão de cálcio (< 600 mg), menos de 3 horas por semana de atividade física, existência do transtorno há mais de 12 meses e 6 meses ou mais de amenorreia secundária¹²¹(C). Recentemente foi observada osteoporose em 12% dos pacientes adultos com AN com menos de um ano de duração da doença, sugerindo que um ano pode ser um tempo inapropriado para avaliar esta população¹²²(B).

Recomendação

Alterações do metabolismo ósseo são precoces em portadores de AN, daí a necessidade da realização de densitometria óssea em pacientes adolescentes com mais de 12 meses de duração da doença, com IMC menor de 15 kg/m² e com uma baixa ingestão de cálcio, pois estes aspectos representam um alto risco de osteopenia e osteoporose, que levam por sua vez, a um provável aumento de fraturas patológicas¹⁷⁴(B). O diagnóstico de osteopenia e osteoporose e seu acompanhamento por meio da densitometria óssea pode motivar o paciente a aderir ao tratamento para recuperação do estado nutricional e ganho de peso.

REFERENCIAS

1. Pike KM. Assessment of anorexia nervosa. *Int J Eat Dis* 2005;37:S22-S25.
2. Fairburn CG, Beglin SJ. Assessment of eating disorder: Interview or self-report questionnaire? *Int J Eat Disord* 1994;16:363-70.
12. Santonastaso P, Bosello R, Schiavone P, Tenconi E, Degortes D, Favaro A. Typical and atypical restrictive anorexia nervosa: weight history, body image, psychiatric symptoms and response to outpatient treatment. *Int J Eat Disord* 2009;42:464-70.
4. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med* 1982;12:871-8.
5. Nunes MA, Barros FC, Olinto AMT, Camey S, Mari JDJ. Prevalence of Abnormal Eating Behaviors and Inappropriate Methods of Weight Control in young Women from Brazil: A Population-Based Study. *Eat Weight Disord* 2003;8:100-6.
6. Berg KC, Peterson CB, Frazier P, Crow SJ. Convergence of scores on the interview and questionnaire versions of the eating disorder examination: A meta-analytic review. *Psychol Assess* 2011;23:714-24.
7. Silva L, Gomes AR, Martins C. Psychological factors related to eating disordered behaviors: a study with Portuguese athletes. *Span J Psychol* 2011;14:323-35.
8. Freitas SR, Lopes CS, Appolinario JC, Coutinho W. The assessment of binge eating disorder in obese women: a comparison of the binge eating scale with the structured clinical interview for the DSM-IV. *Eat Behav* 2006;7:282-9.
9. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res* 1985; 29:71-83.
10. Scagliusi FB, Alvarenga M, Polacow VO, Cordás TA, Queiroz GK, Coelho D, et al. Concurrent and discriminant validity of the Stunkard's Figure Rating Scale adapted into Portuguese. *Appetite* 2006;47:77-82.
11. Nordbø RH, Espeset EM, Gulliksen KS, Skårderud F, Holte A. The meaning of self-starvation: qualitative study of patients' perception of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2006;39:556-64.
12. Rosen JC, Jones A, Ramirez E, Waxman S. Body shape questionnaire studies of validity and reliability. *Int J Eat Disord* 1996;20:315-9.
13. Krug I, Pinheiro A, Bulik C, Murcia S, Granelo R, Penelo E, et al. Lifetime substance abuse, family history of alcohol abuse/dependence and novelty seeking in eating disorders: Comparison study of eating disorder subgroups. *Psych Clin Neurosc* 2009;63:82-7.
14. Peat C, Mitchell J, Hoek H, Wonderlich S. Validity and Utility of Subtyping Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord* 2009;42:590-4.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-text review-DSM-IV-TR. Washington, DC, 2000.
16. Danczyger JF, Garfinkel PE. The relationship of partial syndrome eating disorders to anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychol Med* 1995;25:1019-25.
17. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sanci L, Sawyer S. Prognosis of adolescent partial

- syndromes of eating disorder. *J Br Psychiatry* 2008;192:294-9.
18. Thomas JJ, Vartanian LR, Brownell KD. The relationship between eating disorder not otherwise specified (EDNOS) and officially recognized eating disorders: meta-analysis and implications for DSM. *Psychol Bull* 2009;135:407-33.
 19. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled Family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Evidence Of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry* 2000;157:393-401.
 20. Cotrufo P, Barreta V, Monteleone P, Maj M. Full-syndrome, partial-syndrome and sub-clinical eating disorders: na epidemiological study of female students in Southern Italy. *Acta Psychiatrica Scand* 1998;98:112-5.
 21. Jacobi C, Fittig E, Bryson SW, Wilfley D, Kraemer HC, Taylor CB. Who is really at risk? Identifying risk factors for subthreshold and full syndrome eating disorders in a high-risk sample. *Psychol Med* 2011;31:1-11.
 22. Organização Mundial de Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID)*. 10ª edição. Geneva: OMS. 1992.
 23. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry* 2007;164:1259-65.
 24. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007;61:348-58.
 25. Isomaa R, Isomaa AL, Marttunen M, Kaltiala-Heino R, Björkqvist K. The prevalence, incidence and development of eating disorders in Finnish adolescents: a two-step 3-year follow-up study. *Eur Eat Disord Rev* 2009;17:199-207.
 26. Van Son GE, van Hoeken D, Bartelds AI, van Furth EF, Hoek HW. Time trends in the incidence of eating disorders: a primary care study in the Netherlands. *Int J Eat Disord* 2006;39:565-9.
 27. Halmi KA, Casper RC, Eckert ED, Goldberg SC, Davis JM. Unique features associated with age of onset of anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1979;1:209-15.
 28. Pawluck DE, Gorey KM. Secular trends in the incidence of anorexia nervosa: integrative review of population-based studies. *Int J Eat Disord* 1998;23:347-52.
 29. Machado PP, Machado BC, Gonçalves S, Hoek HW. The prevalence of eating disorders not otherwise specified. *Int J Eat Disord* 2007;40:212-7.
 30. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:305-12.
 31. Lee S, Ho TP, Hsu LK. Fat phobic and non-fat phobic anorexia nervosa: a comparative study of 70 Chinese patients in Hong Kong. *Psychol Med* 1993;23:999-1017.
 32. Lee S, Lee AM, Ngai E, Lee DT, Wing YK. Rationales for Food Refusal in Chinese Patients with Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord* 2001;29:224-9.

33. Ung EK, Lee S, Kua EH. Anorexia nervosa and bulimia – A Singapore perspective. *Singapore Med J* 1997;38:332-5.
34. Bennett D, Sharpe M, Freeman C, Carson A. Anorexia nervosa among female secondary school students in Ghana. *Br J Psychiatry* 2004;185:312-7.
35. Lee S, Chan YY, Hsu LK. The intermediate-term outcome of Chinese patients with anorexia nervosa in Hong Kong. *Am J Psychiatry* 2003;160:967-72.
36. Dalle Grave R, Calugi S, Marchesini G. Underweight eating disorder without over-evaluation of shape and weight: atypical anorexia nervosa? *Int J Eat Disord* 2008;41:705-12.
37. Becker AE, Thomas JJ, Pike KM. Should non-fat-phobic anorexia nervosa be included in DSM-V? *Int J Eat Disord* 2009;42:620-35.
38. Tareen A, Hodes M, Rangel L. Non-Fat-Phobic Anorexia Nervosa in British South Asian Adolescents. *Int J Eat Disord* 2005;37:161-5.
39. Agras WS, Crow S, Mitchell JE, Halmi KA, Bryson S. A 4-year prospective study of eating disorder NOS compared with full eating disorder syndromes. *Int J Eat Disord* 2009;42:565-70.
40. Poyastro Pinheiro A, Thornton LM, Plotnicov KH, Tozzi F, Klump KL, Berrettini WH, Brandt H, et al. Patterns of menstrual disturbance in eating disorders. *Int J Eat Disord* 2007;40:424-34.
41. Vigersky RA, Andersen AE, Thompson RH, Loriaux DL. Hypothalamic dysfunction in secondary amenorrhea associated with simple weight loss. *N Engl Med* 1977;297:1141-5.
42. Mitchell JE, Cook-Myers T, Wonderlich SA. Diagnostic criteria for anorexia nervosa: looking ahead to DSM-V. *Int J Eat Disord* 2005;37 Suppl:S95-7.
43. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:163-78.
44. Hurd HP 2nd, Palumbo PJ, Gharib H. Hypothalamic-endocrine dysfunction in anorexia nervosa. *Mayo Clin Proc* 1977;52:711-6.
45. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J, Solanto MV, Hertz SM, Shenker IR. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:16-21.
46. Falk JR, Halmi KA. Amenorrhea in anorexia nervosa: examination of the critical body weight hypothesis. *Biol Psychiatry* 1982;17:799-806.
47. Falsetti L, Gambera A, Barbetti L, Specchia C. Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:500-5.
48. Dominguez J, Goodman L, Sen Gupta S, Mayer L, Etu SF, Walsh BT, et al. Treatment of anorexia nervosa is associated with increases in bone mineral density, and recovery is a biphasic process involving both nutrition and return of menses. *Am J Clin Nutr* 2007;86:92-9.
49. Miller KK, Parulekar MS, Schoenfeld E, Anderson E, Hubbard J, Klubanski A, et al. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2309-12.

50. Warren MP, Voussoughian F, Geer EB, Hyle EP, Adberg CL, Ramos RH. Functional hypothalamic amenorrhea: hypoleptinemia and disordered eating. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:873-7.
51. Laughlin GA, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4301-9.
52. Biller BM, Federoff HJ, Koenig JI, Klibanski A. Abnormal cortisol secretion and responses to corticotropin-releasing hormone in women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:311-7.
53. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, hypothalamic pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology* 2008;57:95-115.
54. Di Carlo C, Tommaselli GA, De Filippo E, Pisano G, Nasti A, Bifulco G, et al. Menstrual status and serum leptin levels in anorectic and in menstruating women with low body mass indexes. *Fertil Steril*. 2002;78:376-82.
55. Roberto CA, Steinglass J, Mayer LE, Attia E, Walsh BT. The clinical significance of amenorrhea as a diagnostic criterion for anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2008;41:559-63.
56. Miller KK, Lawson EA, Mathur V, Wexler TL, Meenaghan E, Misra M, et al. Androgens in women with anorexia nervosa and normal-weight women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1334-9.
57. Dalle Grave R, Calugi S, Marchesini G. Is amenorrhea a clinically useful criterion for the diagnosis of anorexia nervosa? *Behav Res Ther* 2008;46:1290-4.
58. Abraham SF, Pettigrew B, Boyd C, Russell J, Taylor A. Usefulness of amenorrhoea in the diagnoses of eating disorder patients. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2005;26:211-5.
59. Peebles R, Wilson JL, Lock JD. How do children with eating disorders differ from adolescents with eating disorders at initial evaluation? *J Adolesc Health* 2006;39:800-5.
60. Chamay-Weber C, Narring F, Michaud PA. Partial eating disorders among adolescents: a review. *J Adolesc Health* 2005;37:417-27.
61. Herpertz-Dahlmann B, Salbach-Andrae H. Overview of treatment modalities adolescent anorexia nervosa. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:131-45.
62. Bravender T, Bryant-Waugh R, Herzog D, Katzman D, Kreipe RD, Lask B, et al. Classification of child and adolescent eating disturbances. Workgroup for Classification of Eating Disorders in Children and Adolescents (WCEDCA). *Int J Eat Disord* 2007;40 Suppl:S117-22.
63. Swenne I, Thurfjell B. Clinical onset and diagnosis of eating disorders in premenarcheal girls is preceded by inadequate weight gain and growth retardation. *Acta Paediatr* 2003;92:1133-7.
64. Frampton I, Watkins B, Gordon I, Lask B. Do abnormalities in regional cerebral blood flow in anorexia nervosa resolve after weight restoration? *Eur Eat Disord Rev* 2011;19:55-8.
65. Boast N, Coker E, Wakeling A. Anorexia nervosa of late onset. *Br J Psychiatry* 1992;160:257-60.

66. Cumella EJ, Kally Z. Profile of 50 women with midlife-onset eating disorders. *Eat Disord* 2008;16:193-203.
67. Lapid MI, Prom MC, Burton MC, McAlpine DE, Sutor B, Rummans TA. Eating disorders in the elderly. *Int Psychogeriatr* 2010;22:523-36.
68. Beck D, Casper R, Andersen A. Truly late onset of eating disorders: a study of 11 cases averaging 60 years of age at presentation. *Int J Eat Disord* 1996;20:389-95.
69. Steinhausen HC. Outcome of eating disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:225-42.
70. Deter HC, Schellberg D, Köpp W, Friederich HC, Herzog W. Predictability of a favorable outcome in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry* 2005;20:165-72.
71. Støving RK, Andries A, Brixen K, Bilenberg N, Hørder K. Gender differences in outcome of eating disorders: a retrospective cohort study. *Psychiatry Res* 2011;186:362-6.
72. Woodside DB, Garfinkel PE, Lin E, Gearing P, Kaplan AS, Goldbloom DS, et al. Comparisons of men with full or partial eating disorders, men without eating disorders, and women with eating disorders in the community. *Am J Psychiatry* 2001;158:570-4.
73. Strober M, Freeman R, Lampert C, Kaye W. Males with anorexia nervosa: a controlled study of eating disorders in first-degree relatives. *Int J Eat Disord* 2001;29:263-9.
74. Margo JL. Anorexia nervosa in male a comparison with females patients. *Br J Psychiatry* 1987;151:80-3.
75. Wonderlich SA, Lilenfeld LR, Riso LP, Engel S, Mitchell JE. Personality and anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2005;37 Suppl:S68-71.
76. Anderlueh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S, Treasure J. Childhood obsessive compulsive personality traits in adult women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2003;160:242-7.
77. Fassino S, Abbate-Daga G, Amianto F, Leombruni P, Boggio S, Rovera GG. Temperament and character profile of eating disorders: a controlled study with the Temperament and Character Inventory. *Int J Eat Disord* 2002;32:412-25.
78. Wade TD, Tiggemann M, Bulik CM, Fairburn CG, Wray NR, Martin NG. Shared temperament risk factors for anorexia nervosa: a twin study. *Psychosom Med* 2008;70:239-44.
79. Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, Welch SL. Risk factors for anorexia nervosa: three integrated case-control comparisons. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:468-76.
80. Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D, Southgate L, Treasure J. A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychol Med* 2007;37:1075-84.
81. Lopez C, Tchanturia K, Stahl D, Treasure J. Central coherence in eating disorders: a systematic review. *Psychol Med* 2008;38:1393-404.
82. Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KP, Plotnicov K, Pollice C, et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders

- in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:603-10.
83. Bulik CM, Thornton LM, Root TL, Pisetsky EM, Lichtenstein P, Pedersen NL. Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biol Psychiatry* 2010;67:71-7.
84. Pinheiro AP, Bulik CM, Thornton LM, Sullivan PF, Root TL, Bloss CS, et al. Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B:1070-80.
85. Wade TD, Gillespie N, Martin NG. A comparison of early family life events amongst monozygotic twin women with lifetime anorexia nervosa, bulimia nervosa, or major depression. *Int J Eat Disord* 2007;40:679-86.
86. Haslam M, Mountford V, Meyer C, Waller G. Invalidating childhood environments in anorexia and bulimia nervosa. *Eat Behav* 2008;9:313-8.
87. Gillett KS, Harper JM, Larson JH, Berrett ME, Hardman RK. Implicit family process rules in eating-disordered and non-eating-disordered families. *J Marital Fam Ther* 2009;35:159-74.
88. Rogers L, Resnick MD, Mitchell JE, Blum RW. The relationship between socioeconomic status and eating-disordered behaviors in a community sample of adolescent girls. *Int J Eat Disord* 1997;22:15-23.
89. Nevoen L, Norring C. Socio-economic variables and eating disorders: a comparison between patients and normal controls. *Eat Weight Disord* 2004;9:279-84.
90. Rodríguez Martín A, Novallbos Ruiz JP, Martínez Nieto JM, Escobar Jiménez L, Castro De Haro AL. Epidemiological study of the influence of family and socioeconomic status in disorders of eating behaviour. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:846-52.
91. Eddy KT, Hennessey M, Thompson-Brenner H. Eating pathology in East African women: the role of media exposure and globalization. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:196-202.
92. Makino M, Tsuboi K, Dennerstein L. Prevalence of eating disorders: a comparison of Western and non-Western countries. *MedGenMed* 2004;27;6:49.
93. DiNicola, Vincenzo F. Anorexia multiforme: Self-starvation in historical and cultural context: II. Anorexia nervosa as a culture-reactive syndrome. *Transcultural Psychiatric Research Review* 1990;27:245-86.
94. Preti A, Usai A, Miotto P, Petretto DR, Masala C. Eating disorders among professional fashion models. *Psychiatry Res* 2008;159:86-94.
95. Zoletic E, Durakovic-Belko E. Body image distortion, perfectionism and eating disorder symptoms in risk group of female ballet dancers and models and in control group of female students. *Psychiatr Danub* 2009;21:302-9.
96. Jackson T, Chen H. Predicting changes in eating disorder symptoms among adolescents in China: an 18-month prospective study. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008;37:874-85.
97. Groesz LM, Levine MP, Murnen SK. The effect of experimental presentation of thin media images on body satisfaction: a meta-analytic review. *Int J Eat Disord* 2002;31:1-16.

98. Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Drevets W, Meltzer CC, Price JC, et al. Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Biol Psychiatry* 2005;58:908-12.
99. Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Weissfeld L, et al. Altered brain serotonin 5-HT1A receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl¹¹C] WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1032-41.
100. Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Mathis CA, et al. Exaggerated 5-HT1A but normal 5-HT2A receptor activity in individuals ill with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2007;61:1090-9.
101. Mühlau M, Gaser C, Ilg R, Conrad B, Leibl C, Cebulla MH, et al. Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2007;164:1850-7.
102. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman VK, Fudge J, May JC, Mazurkewicz L, et al. Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2007;164:1842-9.
103. Naruo T, Nakabeppu Y, Deguchi D, Nagai N, Tsutsui J, Nakajo M, et al. Decreases in blood perfusion of the anterior cingulate gyri in Anorexia Nervosa Restricters assessed by SPECT image analysis. *BMC Psychiatry* 2001;1:2.
104. Uher R, Murphy T, Brammer MJ, Dalgleish T, Phillips ML, Ng VW, et al. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psychiatry* 2004;161:1238-46.
105. van Kuyck K, Gérard N, Van Laere K, Castellés C, Pieters G, Gabriëls L, et al. Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: evidence from functional neuroimaging studies. *J Psychiatr Res* 2009;43:1133-45.
106. Williams PM, Goodie J, Motsinger CD. Treating eating disorders in primary care. *Am Fam Physician* 2008;77:187-95.
107. Academy for Eating Disorders, Eating Disorders: Critical Points for Early Recognition and Medical Risk Management in the Care of Individuals with Eating Disorders 2011. www.aedweb.org
108. Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet* 2003;361:407-16.
109. Klein DA, Walsh BT. Eating disorders: clinical features and pathophysiology. *Physiol Behav* 2004;81:359-74.
110. American Psychiatry Association. Treatment of patients with eating disorders third edition. 2006, Americann Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006;163(7 Suppl):4-54.
111. Katzman DK. Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature. *Int J Eat Disord* 2005;37 Suppl:S52-9.
112. Miller CA, Golden NH. An introduction to eating disorders: clinical presentation, epidemiology, and prognosis. *Nutr Clin Pract* 2010;25:110-5.
113. Grillo E, da Silva RJ. Early manifestations of behavioral disorders in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:S21-7.
114. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision).

- American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157:1-39.
115. Yager J. Implementing the revised American Psychiatric Association practice guideline for treatment of patients with eating disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24:185-99, vii.
116. Cooper MJ, Fairburn CG. Selective processing of eating, weight and shape related words in patients with eating disorders and dieters. *Br J Clin Psychol* 1992;31:363-5.
117. Latterza AR, Dunker KL, Scagliusi FB, Kemen E. Tratamento nutricional dos transtornos alimentares. *Rev Psiq Clin* 2004;31:173-6.
118. Rome ES, Ammerman S, Rosen DS, Keller RJ, Lock J, Mammel KA, et al. Children and adolescents with eating disorders: the state of the art. *Pediatrics* 2003; 111:e98-108.
119. Burgalassi A, Ramacciotti CE, Bianchi M, Coli E, Polese L, Bondi E, et al. Caffeine consumption among eating disorder patients: epidemiology, motivations and potential of abuse. *Eat Weight Disord* 2009;14:e212-8.
120. Jiang T, Soussignan R, Rigaud D, Schaal B. Pleasure for visual and olfactory stimuli evoking energy-dense foods is decreased in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2010;180:42-7.
121. Soussignan R, Schaal B, Rigaud D, Royet JP, Jiang T. Hedonic reactivity to visual and olfactory cues: rapid facial electromyographic reactions are altered in anorexia nervosa. *Biol Psychol* 2011;86:265-72.
122. Zakzanis KK, Campbell Z, Polsinelli A. Quantitative evidence for distinct cognitive impairment in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Neuropsychol* 2010;4:89-106.
123. Waxman SE. A systematic review of impulsivity in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2009;17:408-25.
124. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994; página 559.
125. Richterich A, Brunner R, Resch F. Achalasia mimicking prepubertal anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2003;33:356-9.
126. Kornmehl P, Weizman Z, Liss Z, Bar-Ziv J, Joseph A. Superior mesenteric artery syndrome presenting as an anorexia nervosa-like illness. *J Adolesc Health Care* 1988;9:340-3.
127. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Kelly CP. The interaction between eating disorders and celiac disease: an exploration of 10 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:251-5.
128. Blanchet C, Luton JP. Anorexia nervosa and Crohn disease: diagnostic intricacies and difficulties. 3 cases. *Presse Med* 2002;31:312-5.
129. Adams R, Hinkebein MK, McQuillen M, Sutherland S, El Asyouty S, Lippmann S. Prompt differentiation of Addison's disease from anorexia nervosa during weight loss and vomiting. *South Med J* 1998;91:208-11.
130. Mannucci E, Ricca V, Filetti S, Boldrini M, Rotella CM. Eating behavior and thyroid disease in female obese patients. *Eat Behav* 2003;4:173-9.

131. Birmingham CL, Gritzner S, Gutierrez E. Hyperthyroidism in anorexia nervosa: case report and review of the literature. *Int J Eat Disord* 2006;39:619-20.
132. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res* 2008;70:51-7.
133. Onur S, Haas V, Bosity-Westphal A, Hauer M, Paul T, Nutzinger D, et al. L-tri-iodothyronine is a major determinant of resting energy expenditure in underweight patients with anorexia nervosa and during weight gain. *Eur J Endocrinol* 2005;152:179-84.
134. Lin L, Liao SC, Lee YJ, Tseng MC, Lee MB. Brain tumor presenting as anorexia nervosa in a 19-year-old man. *J Formos Med Assoc* 2003;102:737-40.
135. Fischer P, Eich W, Haass M, Herzog W. Differential diagnosis in anorexia nervosa: glycogenosis II (the Pompe type). *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:925-9.
136. Hebebrand J, Himmelman GW, Wewetzer C, Gutenbrunner C, Heseke H, Schafer H, et al. Body weight in acute anorexia nervosa and at follow-up assessed with percentiles for the body mass index: implications of a low body weight at referral. *Int J Eat Disord* 1996;19:347-57.
137. Haas VK, Kohn MR, Clarke SD, Allen JR, Madden S, Müller MJ, et al. Body composition changes in female adolescents with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1005-10.
138. Winston AP, Alwazeer AE, Bankart MJ. Screening for osteoporosis in anorexia nervosa: prevalence and predictors of reduced bone mineral density. *Int J Eat Disord* 2008;41:284-7.
139. Nova E, Lopez-Vidriero I, Varela P, Toro O, Casas JJ, Marcos AA. Indicators of nutritional status in restricting-type anorexia nervosa patients: a 1-year follow-up study. *Clin Nutr* 2004;23:1353-9.
140. Hütter G, Ganepola S, Hofmann WK. The hematology of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2009;42:293-300.
141. Tyler I, Wiseman MC, Crawford RI, Birmingham CL. Cutaneous manifestations of eating disorders. *J Cutan Med Surg* 2002;6:345-53.
142. Park KK, Friedman A. Dermatologic indicators of eating disorders. *J Drugs Dermatol* 2010;9:412-7.
143. Casiero D, Frishman WH. Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol Rev* 2006;14:227-31.
144. Gardini Gardenghi G, Boni E, Todisco P, Manara F, Borghesi A, Tantucci C. Respiratory function in patients with stable anorexia nervosa. *Chest* 2009;136:1356-63.
145. Boyd C, Abraham S, Kellow J. Psychological features are important predictors of functional gastrointestinal disorders in patients with eating disorders. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:929-35.
146. Emmanuel AV, Stern J, Treasure J, Forbes A, Kamm MA. Anorexia nervosa in gastrointestinal practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1135-42.
147. Devuyt O, Lambert M, Rodhain J, Lefebvre C, Coche E. Haematological changes and infectious complications in anorexia nervosa: a case-control study. *Q J Med* 1993;86:791-9.

148. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, et al. Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-Dwelling adolescent girls. *Pediatrics* 2004;114:1574-83.
149. Mira M, Stewart PM, Abraham S. Hormonal and biochemical abnormalities in women suffering from eating disorders. *Pediatrician* 1983-1985;12:148-56.
150. Nova E, Lopez-Vidriero I, Varela P, Casas J, Marcos A. Evolution of serum biochemical indicators in anorexia nervosa patients: a 1-year follow-up study. *J Hum Nutr Diet* 2008;21:23-30.
151. Misra M, Katzman DK, Cord J, Manning SJ, Mendes N, Herzog DB, et al. Bone metabolism in adolescent boys with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3029-36.
152. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA, et al. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4177-85.
153. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, Homma S, Weinberg AD, Williams M, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1128-34.
154. Croxson MS, Ibbertson HK. Low serum triiodothyronine (T3) and hypothyroidism in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:167-74.
155. Leslie RD, Isaacs AJ, Gomez J, Raggatt PR, Bayliss R. Hypothalamo-pituitary-thyroid function in anorexia nervosa: influence of weight gain. *Br Med J* 1978 19;2:526-8.
156. Lawson EA, Klibanski A. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:407-14.
157. Hutson WR, Wald A. Gastric emptying in patients with bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Am J Gastroenterol* 1990;85:41-6.
158. Boyd C, Abraham S, Kellow J. Psychological features are important predictors of functional gastrointestinal disorders in patients with eating disorders. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:929-35.
159. Emmanuel AV, Stern J, Treasure J, Forbes A, Kamm MA. Anorexia nervosa in gastrointestinal practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1135-42. B
160. Jennings KP, Klidjian AM. Acute gastric dilatation in anorexia nervosa. *Br Med J* 1974;2:477-8.
161. Ulger Z, Gürses D, Ozyurek AR, Arıkan C, Levent E, Aydoğdu S. Follow-up of cardiac abnormalities in female adolescents with anorexia nervosa after refeeding. *Acta Cardiol* 2006;61:43-9.
162. de Simone G, Scalfi L, Galderisi M, Celentano A, Di Biase G, Tammaro P, et al. Cardiac abnormalities in young women with anorexia nervosa. *Br Heart J* 1994;71:287-92.
163. Olivares JL, Vázquez M, Fleta J, Moreno LA, Pérez-González JM, Bueno M. Cardiac findings in adolescents with anorexia nervosa at diagnosis and after weight restoration. *Eur J Pediatr* 2005;164:383-6.

164. Facchini M, Sala L, Malfatto G, Bragato R, Redaelli G, Invitti C. Low-K⁺ dependent QT prolongation and risk for ventricular arrhythmia in anorexia nervosa. *Int J Cardiol* 2006;106:170-6.
165. Isner JM, Roberts WC, Heymsfield SB, Yager J. Anorexia nervosa and sudden death. *Ann Intern Med* 1985;102:49-52.
166. Lesinskiene S, Barkus A, Ranceva N, Dembinskas A. A meta-analysis of heart rate and QT interval alteration in anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:86-91.
167. Roche FE, Estour B, Kadem M. Alteration of the QT Rate Dependence in Anorexia Nervosa. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1099-104.
168. Herzog W, Deter H, Fiehn W, Petzold E. Medical findings and predictors of long-term physical outcome in anorexia nervosa: a prospective, 12-year follow-up study. *Psychol Med* 1997;27:269-79.
169. Takakura S, Nozaki T, Nomura y, Koreeda C, Urabe H, Kawai K, et al. Factors related to renal dysfunction in patients with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2006;11:73-7.
170. Brotman AW, Stern TA, Brotman DL. Renal disease and dysfunction in two patients with anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1986;47:433-4.
171. Delanaye P, Cavalier E, Radermecker RP, Paquot N, Depas G, Chapelle JP, et al. Cystatin C or creatinine for detection of stage 3 chronic kidney disease in anorexia nervosa. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c158-63.
172. Soyka L, Ginspoon S, Levitsky L, Herzog D, Klibanski A. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4489-96.
173. Castro J, Lazaro L, Pons F, Halperin I, Toro J. Predictors of bone mineral density reduction in adolescents with anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1365-70.
174. Winston AP, Alwazeer AE, Bankart MJ. Screening for osteoporosis in anorexia nervosa: prevalence and predictors of reduced bone mineral density. *Int J Eat Disord* 2008;41:284-7.