



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ISABELA MARINA ANTUNES DE FARIA

DISTÚRBIOS ALIMENTARES E CONSEQUÊNCIAS GINECOLÓGICAS

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE SIMONE FILIPA CARRASQUEIRA SUBTIL

JANEIRO, 2019

DISTÚRBIOS ALIMENTARES E CONSEQUÊNCIAS GINECOLÓGICAS

Artigo de Revisão

Isabela Marina Antunes de Faria¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

¹isabela_faria@hotmail.com

Orientadora: Mestre Simone Filipa Carrasqueira Subtil, Interna da especialidade de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; assistente convidada da valência de Ginecologia da Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

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

Área científica: Ginecologia

Índice

Lista de Abreviaturas	4
Lista de Tabelas.....	5
1. Resumo.....	6
1.1. <i>Abstract</i>	7
2. Introdução	8
3. Métodos.....	10
4. Anorexia nervosa.....	11
5. Bulimia nervosa.....	13
6. Ciclo Menstrual	14
7. Consequências ginecológicas dos distúrbios alimentares.....	15
7.1 Amenorreia e oligomenorreia	15
7.2 Síndrome do ovário poliquístico	19
7.3 Infertilidade	20
7.4 Gravidez não planeada.....	21
7.5 Disfunção sexual.....	22
7.6 Cancro ginecológico.....	22
8. Rastreio e seguimento dos distúrbios alimentares na ginecologia.....	24
9. Perspetivas futuras.....	26
10. Conclusão	27
11. Agradecimentos.....	29
12. Bibliografia	30

Lista de Abreviaturas

5HT- Serotonina

AHF – Amenorreia Hipotalâmica Funcional

AN – Anorexia Nervosa

APA – Associação Americana de Psiquiatria

BN – Bulimia Nervosa

DA - Distúrbios Alimentares

DIU – Dispositivo Intra-uterino

DSM-5 - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition*

FSH – Hormona de Estimulação Folicular

GnRH - *Gonadotropin Releasing Hormone*

IGF-1 – *Insulin-like Growth Factor 1*

IMC – Índice de Massa Corporal

LH – Hormona Luteinizante

SOP- Síndrome do Ovário Poliquístico

Lista de Tabelas

Tabela I - Sinais, sintomas e anormalidades laboratoriais da anorexia nervosa. Adaptado de <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition</i> . ¹³	12
Tabela II - Critérios de gravidade da bulimia nervosa. Adaptado de <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition</i> . ¹³	13
Tabela III - Consequências ginecológicas da anorexia e da bulimia nervosa. Adaptado de Kimmel <i>et al.</i> ⁹	23

1. Resumo

A anorexia nervosa e a bulimia nervosa são distúrbios alimentares frequentes na população feminina que podem ter consequências graves, pelas suas complicações médicas e pela sua mortalidade. A prevalência destes distúrbios tem vindo a aumentar, pelo que a sua identificação e rastreio precoce tem um papel fundamental para o curso e prognóstico da doença. A fisiopatologia destas doenças ainda não está completamente esclarecida, devido à sua complexidade e etiologia multifatorial.

Existem consequências frequentes destes distúrbios no sistema reprodutivo da mulher, incluindo a amenorreia, oligomenorreia, síndrome do ovário poliquístico, gravidez não planeada e disfunção sexual. Vários têm sido os estudos realizados no âmbito da relação entre distúrbios alimentares e cancro ginecológico, sabendo-se à partida que as repercussões a longo prazo destas patologias ainda não estão totalmente esclarecidas.

Deste modo, procurou-se com este trabalho caracterizar os distúrbios alimentares e avaliar as suas consequências a nível ginecológico, abordando aspetos etiológicos, fisiopatológicos e a importância do rastreio e do seguimento dos distúrbios alimentares na ginecologia.

Palavras-chave: anorexia nervosa, bulimia nervosa, amenorreia, distúrbios alimentares, distúrbios ginecológicos, síndrome do ovário poliquístico.

1. Abstract

Anorexia nervosa and bulimia nervosa are frequent eating disorders in female population that can evolve into serious consequences regarding their medical complications and mortality. Despite the prevalence of these disorders has been increasing, their identification and screening play a key role in the course and prognosis of the disease. Pathophysiology has not yet fully understood because of their complex pathology and multifactorial etiology.

There are frequent consequences of these disorders in the woman's reproductive system, including amenorrhea, oligomenorrhea, polycystic ovary syndrome, unplanned pregnancy and sexual dysfunction. Several studies have been carried out on the relationship between eating disorders and gynecological cancer, and it is known at the outset that the long-term repercussions of these pathologies have not been fully elucidated yet.

Therefore, the aim of this study was to characterize eating disorders and evaluate their gynecological consequences, by including their pathophysiology, etiology and the importance of screening and follow-up of eating disorders in gynecology.

Keywords: anorexia nervosa, bulimia nervosa, eating disorders, gynecological disorders, polycystic ovary syndrome, amenorrhea

2. Introdução

De acordo com a classificação apresentada pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), existem várias categorias de distúrbios alimentares. Neste trabalho serão abordadas a anorexia nervosa e a bulimia nervosa.

A anorexia nervosa (AN) e a bulimia nervosa (BN) são distúrbios psiquiátricos potencialmente graves com cursos frequentemente crônicos, etiopatogênese multifatorial, e fatores de manutenção biologicamente mal compreendidos.¹ A prevalência destes distúrbios tem vindo a aumentar, principalmente na população adolescente e nas mulheres jovens, sendo mais frequente nestas faixas etárias.² Há evidências substanciais de que estes transtornos alimentares passam despercebidos pelos profissionais de saúde.³

O correto diagnóstico e a distinção perante os diferentes distúrbios alimentares (DA) são de extrema importância, visto que influenciam a evolução, o prognóstico e o tratamento destas patologias.⁴ Estes distúrbios são altamente complexos e têm das maiores taxas de mortalidade de entre todas as doenças psiquiátricas.⁵ Fatores de alto risco comportamental incluem uma dieta restritiva severa (menos de 500 kcal/dia), saltar refeições para perda de peso, períodos prolongados de jejum, vômito induzido, uso de laxantes ou diuréticos, exercício compulsivo e excessivo, isolamento social, irritabilidade, medo profundo de ganho de peso e distorção da imagem corporal.⁶

Como o sistema reprodutivo feminino e os sistemas que regulam o apetite e comportamentos alimentares estão intimamente relacionados,⁷ é importante saber como funcionam em conjunto para uma melhor compreensão dos seus mecanismos e das consequências que podem resultar de um desequilíbrio adquirido. Alterações do ciclo menstrual ocorrem com alguma frequência nestas patologias. Estudos demonstram que a amenorreia pode ocorrer em 66-84% das mulheres com anorexia nervosa,⁸ podendo ser reportada oligomenorreia adicionalmente em 6-11% dos casos. Na bulimia, 7-40% das pacientes encontram-se em amenorreia.⁹

Dado o número desproporcional de mulheres afetadas por um distúrbio alimentar, é importante que os ginecologistas entendam as consequências ginecológicas e obstétricas destes,⁹ de modo a reconhecer e rastrear as pacientes em risco de desenvolver estas patologias.⁴ O obstetra/ginecologista deve atuar na “linha da frente” para diagnosticar distúrbios alimentares ou identificar mulheres de risco, que podem não consultar outros profissionais de saúde tão regularmente.¹⁰

Assim, com este trabalho pretende-se caracterizar as repercussões destes dois distúrbios na ginecologia, à luz de novas evidências científicas, visto serem condições prevalentes com consequências nomeadamente ao nível do ciclo menstrual, que necessitam de uma equipa multidisciplinar para a resolução e melhoria do seu quadro clínico.

3. Métodos

Para a realização deste trabalho foi realizada uma pesquisa na base de dados eletrónica *PubMed* e na Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Foram identificados artigos científicos e artigos de revisão publicados na língua portuguesa e inglesa, com estudos realizados na espécie humana, no período entre 2007-2018. Como termos MeSH foram utilizados “anorexia nervosa”, “bulimia nervosa”, “*amenorrhea*”, “*eating disorders*”, “*gynecologic disorder*”, “*polycystic ovary syndrome*”.

Das 97 publicações encontradas, deu-se prioridade às meta-análises e artigos de revisão referentes à anorexia nervosa e bulimia nervosa e à sua associação com distúrbios ginecológicos, resultando num total de 50 artigos. As alterações ginecológicas encontradas, induzidas pelos distúrbios alimentares, foram a amenorreia, oligomenorreia, síndrome do ovário poliquístico, infertilidade, gravidez não planeada, disfunção sexual e cancro.

Adicionalmente, também se procedeu à análise das referências bibliográficas dos artigos selecionados considerados relevantes.

Foi também utilizado como instrumento de consulta o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*.

4. Anorexia nervosa

Atualmente, a anorexia nervosa é uma doença que afeta muitas mulheres em idade fértil, com uma prevalência de aproximadamente 0,2-1% na população feminina em todo o mundo.¹⁰ Em 90-95% dos casos esta patologia é diagnosticada em doentes do sexo feminino.¹¹ Associada a consequências médicas notáveis, a AN tem a maior taxa de mortalidade de entre todos os distúrbios psiquiátricos,¹² ocorrendo em média em 6% das doentes.¹⁰ Ocorre, geralmente, na adolescência ou na idade adulta jovem.¹⁰

Segundo o DSM-5,¹³ os critérios de diagnóstico para esta doença são:

1. Restrição da ingestão calórica, o que leva a um peso inferior ao peso mínimo normal ou inferior ao estimado
2. Medo intenso do aumento do peso
3. Perturbação de como o próprio peso ou o corpo são vivenciados

O critério 1 é normalmente determinado pelo índice de massa corporal (IMC), que determina a razão entre o peso e a altura. O limite inferior considerado do IMC é 18,5 kg/m², sendo que um IMC abaixo de 17 kg/m² considera-se magreza moderada a grave. O critério 2 caracteriza-se por um medo intenso de ganhar peso que não é aliviado com a perda de peso. O critério 3 caracteriza-se por uma imagem corporal distorcida. Por vezes estas doentes reconhecem que estão magras, no entanto, continuam-se a preocupar com determinadas partes do corpo, particularmente com o abdómen e glúteos. Normalmente realizam pesagens contínuas e excessivas para o controlo do peso, medição de partes do corpo e uso frequente do espelho para controlar áreas específicas.

A perda de peso é vista como uma conquista e um objetivo específico, sendo representado por uma autodisciplina e autocontrolo exagerados.¹³

A anorexia nervosa pode resultar em condições médicas importantes e possivelmente fatais. Perturbações fisiológicas como a amenorreia e anormalidades nos sinais vitais são comuns, como a hipotensão, bradicardia e hipotermia. Estas doentes apresentam também sinais e sintomas depressivos, como humor deprimido, isolamento social, irritabilidade, insónia e diminuição da libido. Há um alto risco de suicídio em doentes com AN, especialmente naqueles diagnosticados com a AN.¹⁴

Relativamente à clínica, a AN apresenta-se com sinais e sintomas variados, e também anormalidades laboratoriais (Tabela 1).

Tabela I - Sinais, sintomas e anormalidades laboratoriais da anorexia nervosa.

Adaptado de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition*.¹³

Hematologia	Leucopenia Linfocitose aparente Anemia leve Trombocitopenia
Equilíbrio hidro-eletrolítico	Desidratação Hipercolesterolemia Hipomagnesemia Hipozinemia Hipofosfatemia Hiperamilasemia
Endocrinologia	T4 normal ou diminuído T3 diminuído Hipoestrogenismo Hiper cortisolémia GH aumentado IGF-1 diminuído Leptina baixa Grelina e Peptídeo YY aumentado
Cardiologia (Eletrocardiografia)	Bradycardia sinusal Prolongamento do intervalo QT
Massa óssea	Densidade mineral óssea baixa com osteopenia e osteoporose Osteoblastos diminuídos Osteoclastos aumentados
Neurologia	Anormalidades difusas Encefalopatia metabólica com desequilíbrios hídrico e eletrolítico

Tabela I - Resumo dos sinais e sintomas que ocorrem na anorexia nervosa: tiroxina (T4), triiodotironina (T3), hormona do crescimento (GH), *insulin-like growth factor 1* (IFG-1).

5. Bulimia nervosa

A bulimia nervosa é um distúrbio alimentar com uma prevalência de cerca de 0.8% na população feminina em todo o mundo.¹⁰

Segundo o DSM-5,¹³ os critérios de diagnóstico para esta doença são:

1. Episódios recorrentes de compulsão alimentar: ingestão de uma quantidade de alimento maior do que o normal com a sensação de falta de controlo no episódio da ingestão
2. Comportamentos compensatórios para impedir o ganho de peso como vômitos autoinduzidos, uso de laxantes, diuréticos ou outros, jejum ou exercício físico excessivo.
3. A compulsão alimentar e os comportamentos compensatórios inapropriados ocorrem, no mínimo, uma vez por semana durante três meses.
4. A autoavaliação é indevidamente influenciada pela forma corporal
5. A perturbação não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa.

A gravidade da doença baseia-se na frequência dos comportamentos compensatórios inapropriados (Tabela 2).

Tabela II - Critérios de gravidade da bulimia nervosa. Adaptado de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition*.¹³

Leve	1 a 3 episódios por semana
Moderada	4 a 7 episódios por semana
Grave	8 a 13 episódios por semana

A BN caracteriza-se por três aspetos essenciais: episódios recorrentes de compulsão alimentar (critério 1), comportamentos compensatórios inapropriados para impedir o aumento de peso (critério 2) e autoavaliação indevidamente influenciada pela forma e peso corporais (critério 4). Para haver diagnóstico, estes critérios devem ocorrer, em média, no mínimo uma vez por semana por três meses (critério 3).¹³

A “compulsão alimentar” é definida como a ingestão, num tempo determinado, de uma quantidade de alimento maior do que a maior parte dos indivíduos comeria nesse

mesmo tempo e nas mesmas circunstâncias. A ocorrência de compulsão alimentar deve ser acompanhada de uma sensação de falta de controlo como não conseguir parar de comer depois de começar. Esta característica normalmente ocorre em segredo e o mais discretamente possível, visto que estes doentes sentem vergonha dos seus problemas e tentam esquecê-los.¹³

Outro aspeto importante é a presença de comportamentos compensatórios inapropriados, sendo o vómito o comportamento mais comum. Outros métodos também podem ser realizados como o uso de laxantes, exercício físico excessivo e jejum durante horas ou mesmo durante um dia.¹³

Estes indivíduos estão geralmente dentro do peso normal (IMC normal entre 18,5 e 30 kg/m²). Entre os episódios de compulsão, os indivíduos optam por alimentos hipocalóricos.¹³

Existem diversas anormalidades laboratoriais presentes na BN como a hipocalemia, hipocloremia e hiponatremia. A perda de ácido gástrico pelo vómito pode induzir alcalose metabólica, e a diarreia ou desidratação devido ao uso de laxantes e diuréticos pode causar acidose metabólica.¹³

6. Ciclo Menstrual

O ciclo menstrual é regulado pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário. No hipotálamo ocorre a libertação pulsátil da hormona de libertação de gonadotrofinas (GnRH), que vai estimular a libertação da hormona de estimulação folicular (FSH) e da hormona luteinizante (LH) pela hipófise anterior. No ovário ocorre a secreção de estrogénios, progesterona e outras hormonas. Uma série de eventos cíclicos e estreitamente regulados que envolvem os órgãos reprodutivos ocorrem regularmente numa média de 28-32 dias em mulheres saudáveis não grávidas.¹⁵

O ovário é responsável por duas funções: função endócrina, que é a esteroidogénese, com a síntese e libertação de hormonas esteroides, e função exócrina, que é a gametogénese, com libertação de um ovócito maduro pronto para ser fecundado, a cada ciclo.¹⁶

A FSH promove a maturação e crescimento folicular, aromatização dos androgénios em estrogénios nas células da granulosa e o aumento dos recetores de LH e FSH, e

promove a produção de péptidos com ações centrais e/ou parácrinas como a actina e a inibina.¹⁵

A LH é responsável pela produção de androgénios nas células da teca, pela estimulação da atividade proteolítica e síntese de prostaglandinas essenciais para a maturação folicular e pela luteinização com produção do corpo amarelo.¹⁵

O ciclo menstrual pode ser dividido em ciclo ovárico, com duas fases, a fase folicular e a fase lútea, ou ciclo endometrial, com a fase proliferativa e a fase secretora. Os níveis das hormonas produzidas pelos ovários (estrogénio e progesterona) sofrem alterações ao longo do ciclo menstrual.¹⁶ Na fase folicular há um aumento dos níveis de estrogénios, e na fase secretora um aumento nos níveis de progesterona.¹⁵

Existem vários fatores que podem alterar o ciclo menstrual, nomeadamente a presença de desnutrição e/ou hábitos alimentares incorretos, o que ocorre nos distúrbios psiquiátricos como a anorexia nervosa e a bulimia nervosa.

7. Consequências ginecológicas dos distúrbios alimentares

7.1 Amenorreia e oligomenorreia

A amenorreia é uma alteração do ciclo menstrual que cursa com a ausência de menstruação, e que pode ser primária ou secundária. A amenorreia primária caracteriza-se pela ausência da menarca aos 14 anos, associada a uma perturbação do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, ou aos 16 anos, na presença de um desenvolvimento pubertário normal. A amenorreia secundária caracteriza-se pela cessação de menstruação durante, pelo menos, 3 ciclos menstruais ou seis meses, numa mulher que previamente menstruava.¹⁷ Até 2013, a amenorreia era um critério necessário para o diagnóstico da anorexia nervosa. No entanto, a nova classificação do DSM-5 não a contempla. A amenorreia foi removida devido ao reconhecimento de que a desregulação endócrina na AN é variável, e algumas mulheres com baixo peso e com todas as características psiquiátricas da AN continuam a ter um ciclo menstrual regular.² Apesar da ausência de um ciclo menstrual regular poder ser uma marca da insuficiência nutricional, esta não é específica dos DA,³ porém é frequentemente considerada como uma consequência destes distúrbios.

A oligomenorreia define-se pela presença de ciclos menstruais irregulares, correspondendo a menos de 8 ciclos por ano ou a ciclos superiores a 35 dias. Normalmente, os ciclos são longos devido a concentrações insuficientes das hormonas FSH e LH.¹⁸

Estima-se que 66-84% das mulheres com AN apresentem amenorreia,⁹ podendo reportar oligomenorreia adicionalmente em 6-11%. Na bulimia, 7-40% das pacientes encontram-se amenorreicas.⁹ Estima-se que uma perda de peso de cerca de 10-15% leve a uma alteração no ciclo menstrual da mulher.¹⁹ No entanto, apesar de haver uma clara associação entre a redução do peso corporal, o estado nutricional e a amenorreia,²⁰ esta nem sempre se verifica.

Um estudo realizado por Pinheiro A *et al*⁸ com 1705 mulheres com história atual ou passada de AN e/ou BN, constatou que os fatores mais relevantes para a desregulação do ciclo menstrual foram o baixo IMC, a baixa ingestão calórica e os níveis elevados de exercício. As participantes do estudo que apresentaram o menor IMC e as que praticavam com elevada frequência e intensidade exercício físico foram associadas de uma forma significativa a amenorreia. Isto corrobora o fato de que a correta ingestão de nutrientes é um aspeto importante para a manutenção de um ciclo menstrual regular. É necessário um adequado balanço energético, ou seja, na ausência de uma alimentação correta o ciclo menstrual poderá estar alterado.

Na ecografia pélvica, as mulheres adultas com AN e amenorreia apresentam-se com um útero que regressa a um comprimento pré-pubertal de 2 a 3 cm, com um endométrio fino ou indetetável, e os ovários diminuem de dimensões, para um volume menor que 2cm³.¹⁹ Em mulheres adolescentes, o útero e o ovário apresentam-se mais pequenos do que o esperado para a idade da doente.¹⁹

Alterações do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário

A função reprodutiva no sistema nervoso central está alterada nos DA.¹⁹ Acredita-se que o mecanismo da amenorreia em doentes com AN seja de origem hipotalâmica, causando um hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, no qual há interrupção da libertação pulsátil da GnRH no hipotálamo durante períodos de stress aumentado e balanço energético negativo.²¹ Esta interrupção serve de base aos mecanismos que levam à ausência de menstruação ou à sua irregularidade, e deve-se ao baixo aporte nutricional e baixo IMC.

A amenorreia hipotalâmica funcional induzida pela má nutrição está associada a baixos níveis de estrogénio, visto que a secreção não pulsátil do GnRH resulta numa insuficiente estimulação do ovário para ocorrer o desenvolvimento folicular e a ovulação.²⁰

Também se constata uma diminuição da aromatização dos androgénios em estrogénios no tecido adiposo, devido à falta deste. No entanto, este mecanismo não tem um papel tão importante na origem do ambiente de hipoestrogenismo.²¹

Esta perturbação na secreção da GnRH implica baixos níveis de LH e FSH, que vão levar a um prolongamento da fase folicular e a uma insuficiência na fase luteínica. Foi demonstrado que os padrões de pulsatilidade da LH em mulheres com AN retrocedem para um padrão pré-pubertário com pulsos de baixa amplitude de LH.¹⁸ Estes achados sugerem que mulheres com DA têm uma regressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com uma disfunção na amplitude de secreção da LH.²²

Neste sentido, o típico achado na AN é um hipogonadismo hipogonadotrófico, com baixas concentrações da FSH, LH e estradiol.²³

Na BN o mecanismo da amenorreia e oligomenorreia ainda não está tão claro. Estudos demonstram que estas anormalidades menstruais na BN estão associadas a concentrações reduzidas da LH e pulsos de frequência reduzidos de FSH.⁸ Estes padrões alterados de pulsatilidade da LH e FSH e a amenorreia hipotalâmica funcional provêm do estado de baixa disponibilidade de energia e de baixa massa gorda. A concomitante alteração dos níveis séricos de hormonas metabólicas como a insulina e grelina nesse estado de défice de energia podem contribuir para afetar a secreção das gonadotrofinas.¹⁸

Os estrogénios também modulam a atividade serotoninérgica no cérebro mediante mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, envolvendo os recetores da serotonina (5HT) e a sua síntese. O hipoestrogenismo observado nestes distúrbios contribui para uma desregulação desta hormona. Alterações da função serotoninérgica no cérebro contribuem para diversos aspetos característicos dos distúrbios alimentares, como o perfeccionismo, a obsessão, comportamento restritivo, impulsividade, ansiedade e a regulação do humor.¹

O papel da leptina, insulina, grelina e peptídeo YY na regulação do ciclo menstrual

Uma alteração na ingestão de alimentos pode ter efeitos profundos sobre a interação complexa das hormonas libertadas pelo sistema gastrointestinal e neuropeptídeos que pode influenciar o desenvolvimento folicular.²⁴

Hormonas como a leptina, insulina, grelina e peptídeo YY têm várias funções descritas no crescimento folicular, desenvolvimento e maturação ovocitária.²⁵ As anormalidades endocrinológicas são inúmeras e normalmente adaptativas ao baixo estado de energia,² podendo causar graves consequências nos vários eixos, como um estado de

hipercortisolémia e valores baixos de T3 e T4 com uma disfunção tiroideia.³ A leptina estimula a secreção de gonadotrofinas enquanto que a grelina a inibe e, neste sentido, a diminuição da leptina e o aumento da grelina tem um papel importante no estado de hipogonadotrofismo.²¹

As recentes investigações acerca dos mecanismos de secreção reduzida da GnRH no hipotálamo e da subsequente redução da secreção das gonadotrofinas na hipófise focaram-se no papel da leptina.² A leptina é uma hormona produzida pelo tecido adiposo e libertada na circulação de acordo com as reservas de energia.²⁵ Em mulheres saudáveis a leptina regula as oscilações minuto-a-minuto de LH e de estradiol, sendo que uma redução nos níveis circulantes da leptina pode explicar a interrupção da função hipotálamo-hipófise-ovárica, desencadeando uma redução da secreção de GnRH.²⁶ Foi demonstrado que níveis elevados de leptina no plasma estão associados a um IMC mais elevado e a uma maior percentagem de massa gorda.²⁶ Estudos realizados com a administração de leptina recombinante humana mostraram que mulheres com DA conseguiram recuperar a sua função reprodutora com melhorias ou mesmo com a normalização do padrão de secreção de LH.³ A hipoleptinemia sinaliza um estado de défice de energia que pode mediar as mudanças neuroendócrinas observadas na amenorreia hipotalâmica, acreditando-se que níveis de leptina abaixo dos $2\mu\text{g l}^{-1}$ levam a amenorreia.⁹

A leptina é uma reguladora dos neuropeptídeos da kisspeptina no núcleo arqueado do hipotálamo; a sinalização da kisspeptina é considerada um componente chave para gerar pulsos que controlam a secreção pulsátil de GnRH.² No entanto, ainda não houve nenhuma investigação acerca do papel específico da kisspeptina em mulheres com anorexia nervosa, incluindo se a variabilidade genética subjacente à sinalização da kisspeptina pode contribuir para a predisposição individual para a amenorreia hipotalâmica.²⁷

Pensa-se que a oligomenorreia pode estar relacionada com níveis elevados de insulina.²⁸ A insulina tem um papel na estimulação da aromatase nas células da granulosa e na produção de estrogénios.²⁵ Concentrações circulantes elevadas de insulina estão relacionadas com a adiposidade, e as concentrações são menores em mulheres com AHF e estão associadas a uma redução na secreção de leptina, embora a insulina não tenha ação direta sobre a adiposidade.²⁹ Na BN existe um estado de insulinoresistência pelos comportamentos compensatórios presentes, e visto que a insulina é uma reguladora dos níveis plasmáticos de testosterona, valores elevados de androgénios relacionam-se com a anovulação e a oligomenorreia.¹⁷ Estas características devem-se às flutuações da ingestão alimentar devido às dietas restritivas e comportamentos compensatórios da BN.¹⁷ A alta frequência do vômito pode interferir com o ciclo menstrual por aumentar a atividade dopaminérgica e opióide.³

A grelina é uma hormona secretada no trato gastrointestinal, sendo que os seus níveis atingem o máximo quando o estômago está vazio. Os seus níveis plasmáticos estão elevados em mulheres com AHF com hábitos alimentares anormais,¹ devido a um aumento da sua secreção, levando a uma perturbação da ovulação devido à supressão da LH.²⁹

O peptídeo YY, hormona supressora do apetite, foi inversamente relacionado com o IMC de adolescentes com anorexia nervosa.² Os níveis plasmáticos elevados desta hormona na AN não são um mecanismo adaptativo visto que o esperado seria que estivessem baixos, por ser uma hormona supressora do apetite.² Permanece ainda a dúvida se terá um efeito supressor do eixo reprodutivo.²⁹

Pode-se concluir deste modo que, em doentes com AN, a falta de energia e de massa gorda, associada aos com baixos níveis de leptina, afetam a secreção pulsátil de LH, interferindo com a ovulação.¹⁸

A amenorreia pode persistir mesmo depois da restauração do peso,³⁰ sendo que o peso à data da cessação da menstruação apresenta um valor preditivo do peso que necessita para a sua recuperação.³¹ O regresso da menstruação espontânea associada ao ganho de peso é considerado um sinal de melhoria e/ou de recuperação do quadro clínico e, deste modo, as mulheres que recuperam a menstruação tendem a ganhar mais peso durante um determinado período de tempo do que aquelas que não recuperam.¹⁸

7.2 Síndrome do ovário poliquístico

A síndrome do ovário poliquístico (SOP) é um distúrbio endócrino comum que afeta mais de 15% das mulheres em idade fértil.^{32,33} Esta síndrome caracteriza-se pelo hiperandrogenismo, irregularidades menstruais que cursam com períodos de anovulação, insulinoresistência e presença ecográfica, em cerca de 22% dos casos, de ovários de morfologia poliquística.³⁴

Os doentes com distúrbios alimentares apresentam várias características comuns às mulheres com SOP.³² Ambos os grupos estão em maior risco de depressão e ansiedade,^{35,36} de distúrbios da imagem corporal³⁷ e de efeitos prejudiciais significativos na qualidade de vida.³⁶

A literatura sugere que 75% dos pacientes com BN tenham ovários de morfologia poliquística, e que aproximadamente 33% das mulheres com SOP tenham BN,⁹ estabelecendo uma grande associação entre estas duas patologias. As grandes flutuações

do conteúdo alimentar provocadas pelos comportamentos de compulsão, restrição e/ou purgação podem facilitar a expressão de ovários morfologicamente poliquísticos, potencialmente mediados por anormalidades na secreção de insulina. O aumento dos níveis de insulina nestes doentes pode estimular a produção de androgénios pelo ovário e, portanto, levar a uma disfunção ovulatória e infertilidade.³⁴

Um estudo realizado por Lee I *et al*³² revelou que mulheres com o diagnóstico de SOP têm três vezes mais probabilidade de serem diagnosticadas com um distúrbio alimentar do que mulheres sem o diagnóstico desta síndrome.

Outro estudo feito por Morgan J *et al*³⁸ associou mulheres com hirsutismo a distúrbios alimentares como a bulimia nervosa. O estudo revelou que todas as participantes com hirsutismo que tinham sido diagnosticadas com BN também tinham sido diagnosticadas com SOP. Isto corrobora o fato de que os níveis elevados de androgénios podem ser a ligação entre a BN e a síndrome do ovário poliquístico. Existem evidências de que a testosterona estimula o apetite e níveis elevados deste androgénio na mulher têm sido associados a falta de controlo dos impulsos, irritabilidade e depressão, tendo o tratamento com antiandrogénios reduzido os comportamentos bulímicos.⁷

As *guidelines* de 2018 da *Androgen Excess-PCOS Society* expressam que os distúrbios alimentares devem ser rastreados em todas as mulheres com SOP no momento do diagnóstico desta síndrome; se o rastreio for positivo, os profissionais de saúde devem avaliar, encaminhar ou oferecer tratamento apropriado.³⁹

7.3 Infertilidade

A infertilidade é definida pela falência em estabelecer uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e sem contraceção, ou devido a uma incapacidade de uma pessoa se reproduzir, seja como indivíduo ou com o seu/sua parceiro/a.⁴⁰

Mulheres com distúrbios alimentares são frequentemente capazes de engravidar, apesar das graves irregularidades menstruais, dado que, subsequente à recuperação, a função ovárica normaliza na maioria dos casos.⁴¹ Como a secreção adequada de GnRH é essencial para a secreção normal das gonadotrofinas, uma perturbação na pulsatilidade da GnRH pode interferir com a ovulação, manutenção adequada do corpo lúteo e, portanto, predispor a mulher a infertilidade, tendo o ganho de peso apropriado um papel na restauração dos ciclos ovulatórios.²⁹

Um estudo realizado por Linna M *et al*⁴² constatou que há menor prevalência de gravidez em mulheres com história de AN. Também foi demonstrado que mulheres com história de AN são mais propensas a procurar um médico por problemas de fertilidade do que a população em geral.⁴³ No entanto, vários estudos demonstraram não haver diferença no rácio de infertilidade quando comparadas mulheres com AN com a população em geral.^{42,43}

Um estudo realizado por Cousins A *et al*⁵ reportou que mulheres que procuraram tratamento para a infertilidade têm maior propensão à magreza e a comportamentos bulímicos do que a restante população feminina em idade fértil. Os resultados também sugeriram que a existência de infertilidade pode providenciar oportunidades mais precoces para a identificação e tratamento de mulheres com sinais de DA.

Poucos estudos foram realizados comparando mulheres saudáveis com mulheres com DA e a sua consequência na fertilidade feminina.⁵ Torna-se necessária a especial atenção dos profissionais de saúde para a deteção precoce destas situações.

7.4 Gravidez não planeada

Vários estudos demonstraram que mulheres com história de AN estão em risco elevado de gravidez não planeada em comparação com a população em geral.^{44,45} O mesmo se verificou para a BN.⁹

Num estudo realizado por Micali *et al*⁴⁴, foi concluído que de todos os DA, a AN foi o distúrbio alimentar associado a taxas mais elevadas de gravidez não planeada, com elevada frequência de depressão e ansiedade. Dadas as irregularidades do ciclo menstrual, estas mulheres podem subestimar a sua capacidade em conceber.

Apesar dos frequentes períodos de amenorreia ou oligomenorreia nestes distúrbios, a ovulação pode na mesma ocorrer apesar da ausência de menstruação, ocorrendo assim uma gravidez não planeada. É uma importante consequência visto que uma gravidez não planeada está associada a ansiedade, depressão e pode trazer riscos para o feto devido a comportamentos não adequados. Pacientes sexualmente ativas com distúrbios alimentares necessitam de aconselhamento individual para a prevenção da gravidez.⁴

7.5 Disfunção sexual

A disfunção sexual é uma característica comum nas doentes com anorexia nervosa e com bulimia nervosa, sendo mais comum em grupos de mulheres com DA do que na população em geral.⁴⁶ Aproximadamente dois terços das doentes apresentam perda de libido e ansiedade antes da relação sexual.⁴⁶

A maior parte das mulheres diagnosticadas com distúrbios alimentares têm intimidade e relações sexuais com o seu parceiro. No entanto, foi reportado que mulheres com AN demonstraram diminuição da libido,⁴⁷ que se encontra relacionada com o estado de hipoestrogenismo.⁴⁶ Além disso, valores baixos de IMC foram claramente relacionados com a perda de libido, ansiedade sexual e evitamento de relações sexuais.⁴⁶

Tem sido sugerido que a disfunção sexual nos DA está associada não só a preocupações com a forma corporal e com o peso, mas também com sintomas do espectro impulsivo-compulsivo, altos níveis de depressão e ansiedade e pensamentos negativos.⁴⁷ A satisfação sexual na AN está inversamente relacionada com o nível de restrição calórica, ou seja, quanto maior a perda de peso, menor o prazer na relação sexual.⁴⁶

Numa revisão da literatura acerca da BN, reportou-se que apesar de haver normalização da atividade sexual num grande número de mulheres, 40% continuaram a sofrer de uma debilitação social e sexual.⁹

A disfunção sexual deve ser cuidadosamente investigada em mulheres com DA. O tratamento deve-se focar na preocupação excessiva com a imagem corporal, tendo a instituição de uma correta alimentação melhorado a vida sexual das mulheres com BN e AN.⁴⁷ A sexualidade feminina envolve aspetos físicos, psicológicos e sociais. O impacto dos distúrbios alimentares nesta vertente é ainda complexo e pouco definido. Estudos futuros devem-se focar no impacto dos DA nos relacionamentos íntimos e na vida sexual, desenvolvendo abordagens terapêuticas de maneira aceitável para estas doentes, proporcionando uma melhoria nas conexões interpessoais que melhoram de forma substancial a qualidade de vida destas mulheres.⁴⁶

7.6 Cancro ginecológico

Existem evidências substanciais de que o excesso de peso é um fator de risco para o desenvolvimento de cancro,⁴⁸ porém não existem evidências tão claras com o baixo peso corporal e com a desnutrição.

Apesar das mulheres com AN não apresentarem diferença na incidência de cancro da mama ou ginecológico quando comparadas com a população em geral, o risco de mortalidade por cancro ginecológico é duas vezes maior nestas mulheres, em comparação com a restante população.⁴⁸ Uma hipótese possível para este fato é o atraso no diagnóstico pelo adiamento na procura do médico e também a falha do tratamento devido à má nutrição.

Deste modo, apesar de não estar estabelecida uma associação entre tumores malignos com a AN ou com a BN, verifica-se a importância da identificação de doentes de risco para os DA, assim como da necessidade de se manter uma vigilância ginecológica adequada.

O resumo das consequências do foro ginecológico nestes dois distúrbios alimentares encontra-se na Tabela 3.

Tabela III - Consequências ginecológicas da anorexia e da bulimia nervosa.

Adaptado de Kimmel *et al.*⁹

	Anorexia nervosa	Bulimia nervosa
Amenorreia e oligomenorreia	<ul style="list-style-type: none"> • Predomina amenorreia • Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional • Baixos níveis de leptina associados a amenorreia 	<ul style="list-style-type: none"> • Predomina oligomenorreia • Alteração da pulsação de LH e FSH
Infertilidade	<ul style="list-style-type: none"> • Sem diferença 	
Gravidez não planeada	<ul style="list-style-type: none"> • Taxas elevadas de todas as ED 	<ul style="list-style-type: none"> • Taxas elevadas
SOP		<ul style="list-style-type: none"> • Elevada associação e maior risco
Disfunção sexual	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da libido, ansiedade sexual e evitamento das relações 	<ul style="list-style-type: none"> • Debilitação sexual crónica
Cancro ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> • Maior risco de mortalidade por cancro 	

Tabela III - Resumo das consequências ginecológicas da anorexia e da bulimia nervosa: hormona luteinizante (LH) e hormona de estimulação folicular (FSH).

8. Rastreamento e seguimento dos distúrbios alimentares na ginecologia

Apesar das alterações do ciclo menstrual não serem exclusivas ou sempre indicativas de um DA, são um sinal que indica a necessidade de se realizar uma investigação adicional, que pode fornecer um ponto de partida para a discussão dos hábitos alimentares e de controlo de peso.³

Não é esperado que os obstetras/ginecologistas tratem os DA, mas devem estar atentos para fazer o devido encaminhamento⁴ e rastrear possíveis casos de risco. Embora o retorno de um ciclo menstrual regular seja um objetivo crucial para os obstetras/ginecologistas que trabalham com mulheres com DA, é fundamental perceber que o tratamento deve-se concentrar em melhorar o estado nutricional e a recuperação de peso, e não a reposição de estrogénios.³ A recuperação em mulheres com AHF baseia-se em aumentar o IMC e/ou a percentagem de massa gorda, revertendo assim o fator precipitante⁴⁹ que, neste caso, trata-se do DA. Por vezes torna-se necessário enfatizar a importância de uma alimentação com adequada ingestão calórica para repor o baixo estado de energia.⁴⁹ O tratamento exato de um distúrbio alimentar é individualizado e pode passar por terapia familiar, cognitiva e comportamental, e também pela farmacoterapia.

O tratamento hormonal com contraceptivos orais combinados deve ser utilizado com precaução nas mulheres com DA.³ Além de não terem influência terapêutica nas consequências anteriormente descritas, os contraceptivos orais combinados causam hemorragia de privação, ou seja, a hemorragia não pode ser usada como um indicativo da melhoria clínica, traduzida pela restauração de ciclos menstruais regulares.⁴ Algumas investigações têm vindo a concluir que o ciclo menstrual regular induzido por contraceptivos orais cria uma falsa sensação de saúde, o que reduz a motivação para a recuperação e a adesão ao tratamento de ganho de peso.⁵⁰ Não houve demonstração de benefício clínico no uso de terapêutica de substituição com estrogénio em mulheres com DA.³⁰ No entanto, atualmente sugerem-se doses fisiológicas e não terapêuticas com estrogénio para tratar a baixa densidade óssea em mulheres com a DA no caso de não haver melhoria clínica após 6 a 12 meses de terapia não farmacológica.⁴⁹ Nestes casos, usam-se adesivos transdérmicos com 100mcg de 17-beta-estradiol aplicados continuamente e com 200mg de progesterona cíclica por 12 dias em cada mês.⁴⁹ Outras opções incluem 5 a 10mg de medroxiprogesterona ou 5mg de noretrindona por 10 a 14 dias. O estrogénio oral também pode ser utilizado, porém, com o adesivo transdérmico não ocorre a supressão hepática do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e não ocorre o efeito de primeira passagem hepática, sendo uma vantagem visto que no baixo peso o IGF-1 encontra-se com

níveis baixos.⁴⁹ O adesivo transdérmico mostrou-se também mais eficiente que os contraceptivos orais combinados para a melhoria da densidade óssea nestas doentes.⁴⁹

As potenciais consequências negativas dos contraceptivos hormonais combinados orais devem ser ponderadas também perante o risco de gravidez não planeada.³

Como já referido anteriormente, mulheres com DA são capazes de engravidar,⁴² por isso torna-se importante o aconselhamento contraceptivo individualizado nestas doentes.⁴ A gravidez nestes casos acarreta um maior risco de restrição de crescimento fetal e também de depressão pós-parto,⁹ e um alto risco de aborto espontâneo.⁴⁹ De entre todos os diferentes métodos contraceptivos, o acetato de medroxiprogesterona na sua formulação *depot* deve ser usado com cuidado na NA⁴ pelo risco de diminuição da densidade mineral óssea e pelo risco de depressão. No entanto, todos os tipos de contraceptivos hormonais, incluindo os contraceptivos orais combinados, contraceptivos progestativos orais, dispositivos intrauterinos e implante subdérmico, podem levar a hemorragias uterinas anormais, incluindo irregularidades menstruais ou amenorreia, mascarando a menstruação espontânea.⁴ O DIU de cobre tem vantagens nestas doentes, visto que é altamente eficaz, tem uma longa duração e não suprime a menstruação.⁴ Os profissionais de saúde devem enfatizar que a prescrição de contraceptivos é apenas para prevenir a gravidez e que a hemorragia de privação induzida não protege contra o impacto negativo que o baixo peso corporal/nutrição inconsistente têm na saúde física e emocional.³

Relativamente à infertilidade numa mulher com DA, a primeira linha terapêutica, como referido anteriormente, é a ingestão adequada de calorias. Se uma mulher não come o suficiente para ter ciclos menstruais regulares, o mais provável é que durante a gravidez haja um inadequado crescimento e desenvolvimento fetal.⁴⁹ Deste modo, as terapêuticas para a infertilidade devem ser limitadas a mulheres com um peso normal, ou seja, um IMC maior que 18,5 kg/m².⁴⁹

Como referido anteriormente, a disfunção sexual é uma consequência que afeta a qualidade de vida destas mulheres.⁴⁶ Deste modo, a reposição com estrogénio tópico vaginal é aconselhada caso haja secura vaginal e/ou dispareunia nestas doentes.⁴⁹

A presença concomitante de SOP e DA apresenta um desafio para uma correta abordagem terapêutica. Apesar da prescrição de alterações do estilo de vida (perda de peso, modificação da dieta, exercício físico) ser uma das estratégias frequentes para o tratamento da SOP, esta estratégia é contraindicada em mulheres com DA,³² permanecendo incerto qual o melhor tratamento nestas doentes.

9. Perspetivas futuras

Ainda não são totalmente claras todas as consequências ginecológicas dos distúrbios alimentares. Apesar dos vários estudos realizados sobre DA e sobre as patologias subjacentes a estes, não estão completamente esclarecidos os seus mecanismos fisiopatológicos na ginecologia.

As pesquisas futuras devem-se focar em elucidar os mecanismos responsáveis por estas consequências no sistema reprodutivo da mulher. A amenorreia e a oligomenorreia ocorrem com elevada frequência neste grupo de doentes, mas os exatos mecanismos destas duas manifestações ainda não foram totalmente esclarecidos. Sabe-se que ocorrem por um hipogonadismo hipogonadotrófico funcional com uma alteração da secreção pulsátil de GnRH e, conseqüentemente, da LH e FSH devido ao balanço energético negativo presente. Porém, várias hormonas têm vindo a ser investigadas como possíveis intermediárias deste circuito, tendo a disfunção hormonal um papel cada vez mais importante. O hipoestrogenismo pode ser um fator importante para o tratamento e, também, como prognóstico dada a sua influência na cognição, humor e comportamento. Os valores alterados da leptina, grelina, insulina e peptídeo YY devem ser caracterizados biologicamente em novos estudos para um melhor entendimento dos seus papéis na alteração do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Na BN, o mecanismo da amenorreia e oligomenorreia não está bem documentado devido ao número mais reduzido de estudos realizados em doentes com este distúrbio. Deste modo, estudos futuros devem-se focar na BN e na sua fisiopatologia, incluindo as consequências do foro ginecológico.

Pesquisas futuras devem beneficiar da elucidação do potencial papel dos sintomas de DA na etiologia da infertilidade, disfunção sexual e cancro ginecológico, pelo número reduzido de estudos realizados até agora.

O estudo acerca da relação entre os DA e os distúrbios ginecológicos não melhorará apenas o tratamento destas mulheres, mas levará a uma melhor compreensão da complexa combinação dos fatores biológicos e psicossociais que fundamentam estas patologias, bem como o tratamento destas a nível ginecológico.

A investigação futura mais importante a ser realizada neste contexto é a de identificar e rastrear precocemente estas doentes, de modo a não haver consequências graves e duradouras, tanto a nível ginecológico como a outros níveis.

10. Conclusão

Os distúrbios alimentares são doenças frequentes na população feminina, principalmente em adolescentes e mulheres jovens, que podem ter consequências ginecológicas. Estas manifestações no sistema reprodutivo da mulher, se rastreadas e identificadas a tempo, podem ser revertidas e tratadas, com o devido apoio de uma equipa multidisciplinar.

A amenorreia predomina na AN, e a oligomenorreia na BN. Estas modificações do ciclo menstrual ocorrem por uma alteração no eixo hipotálamo-hipófise-ovários devido ao baixo aporte nutricional, onde não ocorre a secreção pulsátil de GnRH e, conseqüentemente, há uma alteração na secreção pulsátil de LH e FSH. Deste modo, surge um estado de hipoestrogenismo que tem influência na cognição, humor, impulsividade, ansiedade e outros fatores que tornam este quadro pior. A leptina, grelina, insulina e peptídeo YY são hormonas que também desempenham um papel importante para a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovários.

A SOP foi amplamente associada à BN. As flutuações do aporte nutricional presentes neste distúrbio provocam uma alteração dos níveis normais de insulina e androgénios e, conseqüentemente, e uma insulinoresistência. Mulheres com SOP tem três vezes mais probabilidade de desenvolver um DA, sendo aconselhado o seu rastreio para a deteção precoce das mesmas.

Relativamente à infertilidade, não foram encontradas evidências de que mulheres com DA tivessem maiores taxas desta. Depois da recuperação do peso e do tratamento adequado, a função ovárica normaliza.

A gravidez não planeada é uma realidade frequente na população com DA. Mulheres com estes distúrbios encontram-se em maior risco do que as mulheres saudáveis, pelo fato de subestimarem a sua capacidade de conceber. Deste modo, é importante passar a correta informação a estas doentes.

A disfunção sexual ocorre frequentemente em mulheres com DA. A perda de libido, ansiedade sexual e a evicção das relações sexuais são fatores muito comuns nestes casos, também devido ao hipogonadismo presente. As preocupações com a forma corporal e com o peso, tal como a depressão e ansiedade relacionadas, são também responsáveis por esta consequência que agrava a qualidade de vida destas mulheres.

Não há evidências de maior risco de tumores malignos nestas doentes; no entanto há maior risco de mortalidade por patologia oncológica. Ainda não está estabelecida a

justificação para isto, no entanto, coloca-se a questão do facto destas mulheres adiarem a sua procura na ajuda médica, e, por isso, o tumor ser detetado mais tardiamente.

É importante o rastreio e correto encaminhamento dos DA, para um prognóstico favorável e para o evitamento de situações mais graves. O tratamento destes compete a uma equipa multidisciplinar, sendo um tratamento individualizado e pessoal que pode passar por vários tipos de terapia.

11. Agradecimentos

À Dra. Simone Subtil, agradeço o apoio, orientação e auxílio na realização deste trabalho.

Aos meus pais, avó e irmão por todo o incentivo, suporte e apoio, neste trabalho e na minha restante vida acadêmica e pessoal.

Ao Francisco, por toda a ajuda, paciência e amor.

12. Bibliografia

1. Berner LA, Brown TA, Lavender JM, Lopez E, Wierenga CE, Kaye WH. Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. 2018.
2. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: Mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(3):174–86.
3. Boisseau CL. Identification and management of eating disorders in gynecology: menstrual health as an underutilized screening tool. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):572–8.
4. Sokkary N, Oelschlager A-MA, Hornberger L. Gynecologic Care for Adolescents and Young Women with Eating Disorders. *American Coll Obstet Gynecol*. 2018;131(740):205–13.
5. Cousins A, Freizinger M, Duffy ME, Gregas M, Wolfe BE. Self-Report of Eating Disorder Symptoms Among Women With and Without Infertility. *JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2015;44(3):380–8.
6. Golden NH, Schneider M, Wood C. Preventing Obesity and Eating Disorders in Adolescents. *Pediatrics*. 2016;138(3):20161649–20161649.
7. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas*. 2012;71(3):248–56.
8. Poyastro A, Thornton L, Plotnicov K, et al. Patterns of menstrual disturbance in eating disorders. *Int J Eating Disord* 2007; 40:424-34.
9. Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S, Bulik CM, Meltzer-Brody S. Obstetric and Gynecologic Problems Associated with Eating Disorders. *HHS Public Access*. 2016;18(15):2152–65.
10. Sieke EH, Rome ES. Eating disorders in children and adolescents: What does the gynecologist need to know? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(5):381–92.
11. Weaver L, Liebman R. Assessment of Anorexia Nervosa in Children and Adolescents. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(2):93–8.
12. Lawson EA, Klibanski A. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(7):407–14.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
14. Kostro K, Lerman JB, Attia E. The current status of suicide and self-injury in eating disorders: A narrative review. *J Eat Disord*. 2014;2(1):1–9.
15. Clarke BL, Khosla S. Female reproductive system and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):118–28.
16. Emami F, Kordi Yoosefinejad A, Motealleh A. Comparison of static and dynamic balance during early follicular and ovulation phases in healthy women, using simple, clinical tests: a cross sectional study. *Gynecol Endocrinol*. 2018;0(0):1–4.
17. Ålgars M, Huang L, Von Holle AF, Peat CM, Thornton LM, Lichtenstein P, et al. Binge eating and menstrual dysfunction. *J Psychosom Res*. 2014;76(1):19–22.

18. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and its associated endocrinopathy in young people. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):147–57.
19. Philip Mehler M. Anorexia nervosa in adults and adolescents: Medical complications and their management. 2018.
20. Lisa S. Usdan, Lalita Khaodhjar and CMA. The endocrinopathies of anorexia nervosa. *Endocrin Pr*. 2008;14(8):15–40.
21. Singhal V, Misra M, Klibanski A. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: Recent insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(1):64–70.
22. Vyver E, Steinegger C, Katzman DK. Eating disorders and menstrual dysfunction in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:253–64.
23. Winston AP. The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(2):132–43.
24. Evans JJ, Anderson GM. Balancing ovulation and anovulation: Integration of the reproductive and energy balance axes by neuropeptides. *Hum Reprod Update*. 2012;18(3):313–32.
25. Bou Nemer L, Shi H, Carr BR, Word RA, Bukulmez O. Effect of Body Weight on Metabolic Hormones and Fatty Acid Metabolism in Follicular Fluid of Women Undergoing In Vitro Fertilization: A Pilot Study. *Reprod Sci*. 2018;
26. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B. The role of leptin in anorexia nervosa: Clinical implications. *Mol Psychiatry*. 2007;12(1):23–35.
27. Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(10):618–9.
28. MM Z, RJ N. The impact of obesity on female fertility and pregnancy. *Women's Heal*. 2008;4:183–94.
29. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev*. 2016;96(3):873–909.
30. Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Treatments of Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *J Eat Disord*. 2015;129(1):30–7.
31. El Ghoch M, Milanese C, Calugi S, Pellegrini M, Battistini NC, Dalle Grave R. Body composition, eating disorder psychopathology, and psychological distress in anorexia nervosa: A longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(4):771–8.
32. Lee I, Cooney LG, Saini S, Sammel MD, Allison KC, Dokras A. Increased odds of disordered eating in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*. 2018;0(0):1–11.
33. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* . 2016;106(1):6–15.
34. Hajivandi L, Noroozi M, Mostafavi F, Ekramzadeh M. A comprehensive interventional program for promoting eating behaviors in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome (PCOS): protocol for a mixed methods study. 2018;(15:197):1–8.
35. Cesta CE, Månsson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish

- cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:196–203.
36. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1075–91.
 37. Brechan I, Kvaalem IL. Relationship between body dissatisfaction and disordered eating: Mediating role of self-esteem and depression. *Eat Behav*. 2015;17:49–58.
 38. Morgan J, Scholtz S, Lacey H, Conway G. The prevalence of eating disorders in women with facial hirsutism: An epidemiological cohort study. *Int J Eat Disord*. 2008;41(5):427–31.
 39. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, et al. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;109(5):888–99.
 40. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;February.
 41. Miller KK. Endocrine dysregulation in anorexia nervosa update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):2939–49.
 42. Linna MS, Raevuori A, Haukka J, Suvisaari JM, Suokas JT, Gissler M. Reproductive health outcomes in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2013;46(8):826–33.
 43. Easter A, Treasure J, Micali N. Fertility and prenatal attitudes towards pregnancy in women with eating disorders: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(12):1491–8.
 44. Micali N, Dos-Santos-Silva I, De Stavola B, Steenweg-De Graaf J, Jaddoe V, Hofman A, et al. Fertility treatment, twin births, and unplanned pregnancies in women with eating disorders: Findings from a population-based birth cohort. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(4):408–15.
 45. Bulik CM, Hoffman ER, Holle A Von, Torgersen L. Unplanned Pregnancy in Women With Anorexia Nervosa. *Am Coll Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1136–40.
 46. Pinheiro AP, Raney TJ, Thornton LM, Ph D, Fichter MM, Berrettini WH, et al. Sexual functioning in women with eating disorders. *NIH Public Access*. 2007;43(October 2007):123–9.
 47. Castellini G, Lelli L, Lo Sauro C, Fioravanti G, Vignozzi L, Maggi M, et al. Anorectic and Bulimic Patients Suffer from Relevant Sexual Dysfunctions. *J Sex Med*. 2012;9(10):2590–9.
 48. Karamanis G, Skalkidou A, Tsakonas G, Brandt L, Ekblom A, Ekselius L, et al. Cancer incidence and mortality patterns in women with anorexia nervosa. *Int J Cancer*. 2014;134(7):1751–7.
 49. Kathryn E Ackerman, MD M, Madhusmita Misra, MD M. Functional hypothalamic amenorrhea: Evaluation and management. 2018.
 50. Bergström I, Crisby M, Engström AM, Hölcke M, Fore M, Jakobsson Kruse P, et al. Women with anorexia nervosa should not be treated with estrogen or birth control pills in a bone-sparing effect. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(8):877–80.