



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIANA RITA MARTINS COELHO

Tratamento da Osteoporose na Jovem com Anorexia Nervosa

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MARIA DEL CARMEN BENTO TEIXEIRA

ANA RITA COSTA FREITAS COUTINHO

FEVEREIRO/2021

Tratamento da Osteoporose na Jovem com Anorexia Nervosa

DIANA RITA MARTINS COELHO¹

PROFESSORA DOUTORA MARIA DEL CARMEN BENTO TEIXEIRA²

DOUTORA ANA RITA COSTA FREITAS COUTINHO³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Clínica Universitária de Pediatria - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

³ Medicina da Adolescência - Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Polo III

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

Email:

dianarmcoelho@hotmail.com

Coimbra, fevereiro de 2021

Índice

Lista de abreviaturas e acrónimos	4
Resumo	5
Palavras-chave	5
Abstract	6
Keywords	6
Introdução	7
Material e Métodos	9
Anorexia nervosa	11
Definição	11
Epidemiologia	11
Fatores de risco	11
Manifestações clínicas	12
Diagnóstico	12
Tratamento	14
Complicações médicas	15
Prognóstico	16
Osteoporose na Anorexia Nervosa	17
Epidemiologia	17
Fatores de risco	17
Etiopatogenia	18
Diagnóstico	22
Tratamento	23
Conclusão	32
Take Home Messages	34
Agradecimentos	35
Referências Bibliográficas	36

Lista de abreviaturas e acrónimos

PCA – Perturbação do Comportamento Alimentar
AN – Anorexia Nervosa
DMO – Densidade Mineral Óssea
GH – Hormona de Crescimento
PMO – Pico de Massa Óssea
APA – *American Psychiatric Association*
DSM-V – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition)*
IMC – Índice de Massa Corporal
LH – Hormona Luteinizante
FSH – Hormona Folículo-Estimulante
IGF-1 – Fator de Crescimento Insulina-like 1
TBF – Terapêutica Baseada na Família
TFA – Terapêutica Focada no Adolescente
DHEA – Dehidroepiandrosterona
GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
IL – Interleucina
TNF – Fator de Necrose Tumoral
PYY – Peptídeo YY
DEXA – Absorciometria Radiológica de Dupla Energia
QCT – Tomografia Computorizada Quantitativa
QUS – Ultrassonografia Quantitativa
CTX – Telo-peptídeos de Extensão C-terminal
NTX – Telo-peptídeos de Extensão N-terminal
COC – Contracetivo Oral Combinado
rhIGF1 – Fator de Crescimento Insulina-like 1 recombinante humano
FDA – *Food and Drug Administration*
PTH – Hormona da Paratiroide
P1NP – Propeptídeo N-terminal do Procolagénio tipo 1
ACTH – Hormona Adrenocorticotrófica
PGE2 – Prostaglandina E2
RANK – Recetor de Ativação do Fator Nuclear Kappa B
RANKL – Ligando para o Recetor de Ativação do Fator Nuclear Kappa B
Pref-1 – Fator pré-adipócito
SIADH – Síndrome de Secreção Anómala de Hormona Antidiurética
OPG – Osteoprotegerina

Resumo

A Anorexia Nervosa (AN) é uma Perturbação do Comportamento Alimentar (PCA) que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, apresentando uma maior prevalência na população adolescente e no género feminino. A osteoporose é uma das principais complicações médicas associadas à AN, não só pela sua grande prevalência e impacto na qualidade de vida, mas também por ser potencialmente irreversível. Por ser uma patologia relativamente silenciosa até que ocorram fraturas ósseas de fragilidade, a osteoporose enquanto complicação da AN é frequentemente subdiagnosticada e subtratada.

Esta revisão da literatura foi realizada com o objetivo de compreender melhor esta complicação médica da AN em adolescentes do sexo feminino, especialmente no que respeita às suas opções terapêuticas, mas também etiopatogenia e diagnóstico. Para o efeito, foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed.

O desenvolvimento de osteoporose nas adolescentes com AN não pode ser atribuído a um único fator, mas sim a um conjunto deles, que resultam da tentativa do organismo de compensar o défice energético, associado à baixa ingestão calórica que estas pacientes apresentam.

A Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (DEXA) é o exame de eleição no diagnóstico desta complicação, devendo ser realizada aproximadamente 6-12 meses após o início da AN e repetida a cada 1-2 anos, para avaliar a progressão da Densidade Mineral Óssea (DMO).

A recuperação do peso e a regularização dos ciclos menstruais constituem a base do tratamento destas adolescentes, embora outras opções terapêuticas, como a reposição estrogénica em doses fisiológicas ou a prática de exercício físico, se tenham demonstrado promissoras no aumento da DMO nesta população.

Este é um tema que merece a atenção da comunidade científica, uma vez que são ainda escassos os estudos que avaliam a eficácia e segurança das diferentes opções terapêuticas especificamente em adolescentes.

Palavras-chave

Perturbação do comportamento alimentar; Anorexia nervosa; Densidade mineral óssea; Osteoporose; Tratamento; Adolescente.

Abstract

Anorexia Nervosa (AN) is an eating disorder that affects millions of people worldwide, with a higher prevalence in the adolescent population and in the female gender. Osteoporosis is one of the main medical complications associated with AN, not only because of its high prevalence and impact on quality of life, but also because it is potentially irreversible. As it is a relatively silent pathology until fragility fractures occur, osteoporosis as a complication of AN is often underdiagnosed and undertreated.

This literature review was carried out with the aim of better understanding this medical complication of AN in female adolescents, especially with regard to their therapeutic options, but also etiopathogenesis and diagnosis. For this purpose, an extensive bibliographic search was performed at PubMed.

The development of osteoporosis in adolescents with AN cannot be attributed to a single factor, but to a group of them, which result from the body's attempt to compensate for the energy deficit, associated with the low caloric intake that these patients present.

Dual-energy x-ray absorptiometry is the exam of choice in the diagnosis of this complication, and should be performed approximately 6-12 months after the onset of AN and repeated every 1-2 years, to assess the progression of bone mineral density.

Weight recovery and regularization of menstrual cycles are the basis for the treatment of these adolescents, although other therapeutic options, such as estrogen replacement in physiological doses or physical activity, have shown promise in increasing bone mineral density in this population.

This is a topic that deserves the attention of the scientific community, since there are still few studies that evaluate the efficacy and safety of different therapeutic options, specifically in adolescents.

Keywords

Eating and feeding disorders; Anorexia nervosa; Bone density; Osteoporosis; Therapeutics; Adolescent.

Introdução

As Perturbações do Comportamento Alimentar (PCA)s assumem extrema importância nas sociedades modernas, não só devido às suas implicações físicas e mentais, mas também devido ao aumento da sua prevalência nos últimos anos. (1)

A Anorexia Nervosa (AN) é uma PCA caracterizada essencialmente por uma preocupação excessiva em manter um baixo peso corporal, seja através da restrição calórica ou de comportamentos de purga, e por uma distorção da imagem corporal. (2) Tem uma prevalência de cerca de 2,9 milhões de pessoas a nível mundial e uma incidência anual de pelo menos 8 novos casos por 100.000 habitantes, podendo ser considerada um problema de saúde pública. (3) É a doença psiquiátrica mais comum entre mulheres em idade jovem e a terceira doença crônica mais comum em adolescentes, depois da obesidade e da asma, que ocupam as primeiras posições. (4) A AN é o transtorno psiquiátrico com maior mortalidade, geralmente resultante de complicações médicas ou de suicídio. (5)

A AN associa-se a múltiplas complicações médicas, sendo uma das mais preocupantes a diminuição da Densidade Mineral Óssea (DMO), uma vez que se desenvolve rapidamente no curso da doença, pode evoluir para osteoporose e permanecer mesmo após a recuperação do peso e a regularização dos ciclos menstruais. (6)

A osteoporose é uma patologia caracterizada por uma massa óssea diminuída e por alterações na microarquitetura óssea, tendo como consequência uma maior fragilidade óssea e, conseqüentemente, um maior risco de fraturas ao longo da vida. (7) Esta complicação da AN, presente em 34-38% das pacientes, (8) tem uma etiologia multifatorial e um grande impacto sobre a qualidade de vida das doentes. A diminuição da DMO deve-se predominantemente a adaptações hormonais críticas para reduzir o gasto de energia durante os períodos de baixa ingestão calórica. (8)

As jovens que desenvolvem AN durante a adolescência são especialmente preocupantes, uma vez que, como começam a perder osso antes de atingir a densidade e estrutura óssea ideais, podem nunca atingir o Pico de Massa Óssea (PMO), que é o principal determinante do risco de fratura no futuro. (6,9)

A osteoporose é uma patologia silenciosa, cujas manifestações clínicas podem demorar vários anos até serem evidentes. (10) Por esta razão, muitas vezes o seu diagnóstico e tratamento não são feitos atempadamente, prejudicando o prognóstico a longo prazo. Para além disto, são ainda escassos os ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliam a eficácia e a segurança das diferentes opções terapêutica no aumento da DMO, especificamente na população adolescente.

Tendo em conta a elevada prevalência e impacto na qualidade de vida das pacientes, há uma necessidade crítica de compreender melhor as questões relacionadas com a diminuição da DMO em pacientes com AN, nomeadamente no que diz respeito às suas causas, diagnóstico e tratamento.

Esta revisão da literatura tem, por isso, como objetivo principal identificar as diferentes opções terapêuticas disponíveis no momento para o tratamento da osteoporose em adolescentes do sexo feminino com AN, bem como avaliar a sua segurança e eficácia no aumento da DMO. Para além das opções terapêuticas, e para que estas sejam melhor compreendidas, serão abordados diferentes aspetos relacionados com a osteoporose enquanto complicação da AN, designadamente no que toca à sua epidemiologia, fatores de risco, etiopatogenia e diagnóstico.

Material e Métodos

O presente artigo foi elaborado com base numa pesquisa bibliográfica realizada em setembro de 2020, na base de dados digitais PubMed, seguindo as regras para a realização de revisões narrativas.

Nesta base de dados foi realizada uma pesquisa inicial, utilizando a linguagem controlada MeSH, em que foram utilizadas diversas combinações dos seguintes termos: “*Anorexia nervosa*”, “*Feeding and Eating Disorders*”, “*Osteoporosis*”, “*Bone Density*”, “*Therapeutics*” e “*Adolescent*”. A esta pesquisa foram aplicados os seguintes filtros: artigos em inglês, espanhol ou português, com o *abstract* disponível para leitura e data da publicação entre 2010 e 2020. Após esta pesquisa, foi realizada uma leitura do resumo/*abstract* dos artigos obtidos, tendo sido selecionados 46 para leitura mais cuidadosa.

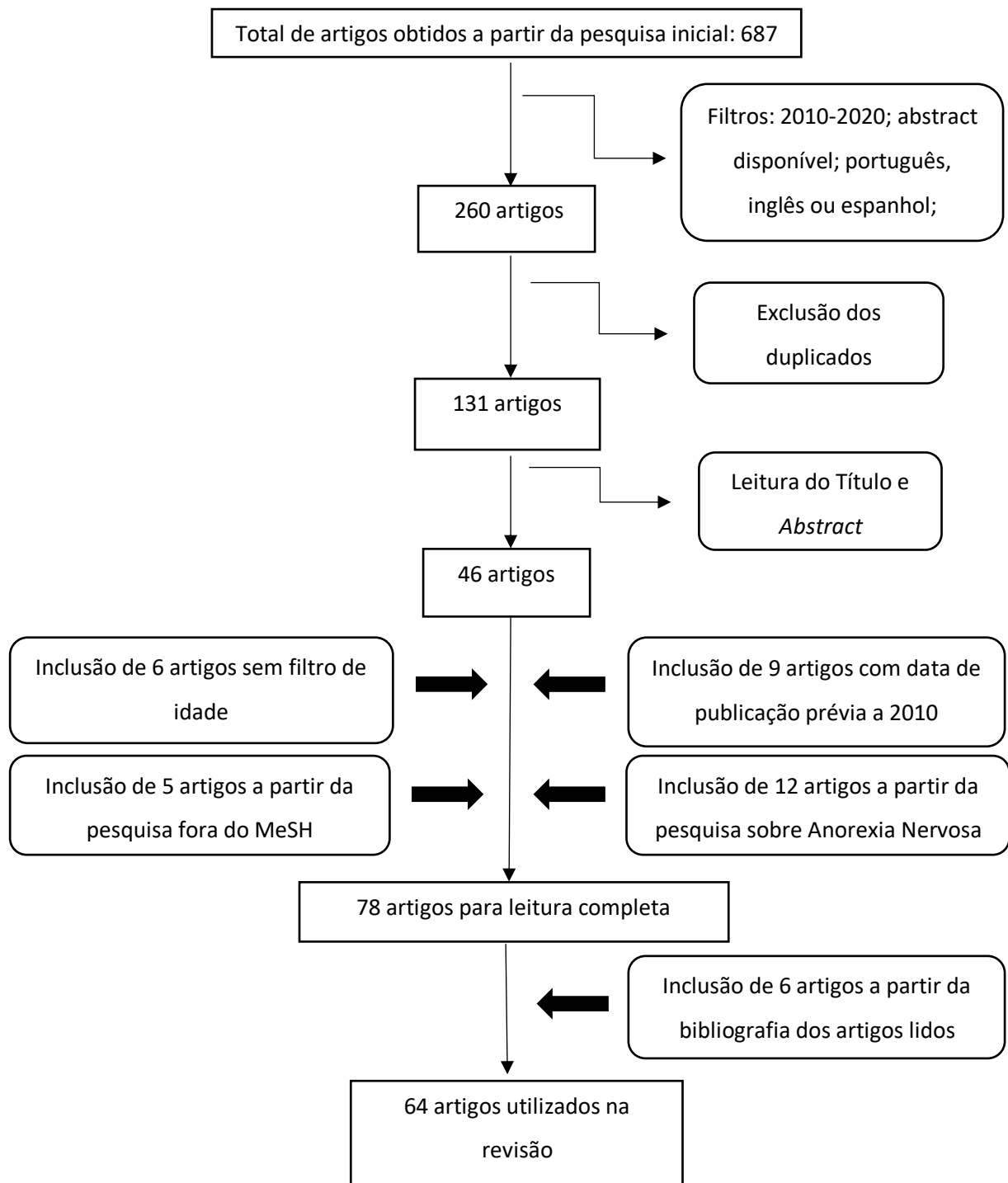
Em seguida, foi realizada uma segunda pesquisa, utilizando as mesmas combinações de termos, mas com os seguintes filtros: artigos em inglês, português ou espanhol, com o *abstract* disponível para leitura e data de publicação prévia ao ano de 2010. A pesquisa de artigos prévios ao ano de 2010 foi realizada porque se constatou que, previamente a este ano, estavam publicados estudos pertinentes para melhor compreendermos a eficácia de determinadas opções terapêuticas na saúde óssea de adolescentes com AN. Desta pesquisa foram selecionados, pelo título e resumo/*abstract*, 9 artigos para leitura.

Depois, e porque com as pesquisas anteriores se perdiam alguns estudos que incluíam adolescentes, mas também incluíam mulheres mais velhas, foi feita uma outra pesquisa em que não se utilizou o termo “Adolescent”. Os únicos filtros aplicados foram: artigos em inglês, português e espanhol e com *abstract* disponível para leitura. Desta pesquisa foram selecionados, pelo título e resumo/*abstract*, 6 artigos para leitura.

Por último, foi realizada uma nova pesquisa dentro da mesma base de dados, mas fora da linguagem controlada MeSH, com uma limitação da data de publicação aos últimos 12 meses, para que não se perdessem os artigos recentemente adicionados à base de dados. Desta pesquisa foram selecionados, pelo título e resumo/*abstract*, 5 artigos para leitura.

Para a elaboração da primeira parte do trabalho, em que é feita uma abordagem geral à AN, foram feitas algumas pesquisas relativas ao diagnóstico, tratamento e complicações desta PCA, que conduziram à inclusão de 12 artigos.

Foram ainda incluídos 6 artigos referenciados nos artigos obtidos pela pesquisa, devido à pertinência do seu conteúdo, e foi utilizado o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Edition)*.



Anorexia nervosa

Definição

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) da *American Psychiatric Association* (APA), (65) a AN define-se como uma restrição do consumo de energia relativamente às necessidades, conduzindo a um peso significativamente baixo para a idade, sexo, trajetória de desenvolvimento e saúde física. É acompanhada por um medo intenso de ganhar peso ou por comportamentos persistentes que interferem com o ganho de peso, e por uma perturbação na apreciação do peso ou forma corporal, influência indevida do peso ou da forma corporal na autoavaliação ou ausência de reconhecimento persistente da gravidade do baixo peso. (65)

Consoante a ausência ou presença de ingestão alimentar compulsiva/comportamentos purgativos nos três meses anteriores, a AN pode ser dividida em subtipo restritivo ou subtipo compulsivo/purgativo, respetivamente. (65)

Epidemiologia

As (PCA)s podem afetar indivíduos de todas as idades, raças, sexos e níveis socioeconómicos, não se limitando às adolescentes, caucasianas e de elevado nível socioeconómico. (11) No entanto, aproximadamente 85% dos casos de AN têm início antes dos 20 anos de idade, (12) e a prevalência da doença é 10 a 15 vezes maior no sexo feminino. (12,13)

Dentro dos transtornos psiquiátricos, a AN é aquela que apresenta a maior taxa de mortalidade. (12,14) A sua elevada taxa de mortalidade (5-6%) deve-se sobretudo às complicações médicas associadas à doença, e ao suicídio, que é responsável por 1 em cada 5 mortes na AN. (11)

Fatores de risco

São vários os fatores de risco associados ao desenvolvimento das (PCA)s. No caso da AN, esta resulta de uma combinação de fatores comportamentais, biológicos, genéticos, psicológicos, ambientais e culturais. (5)

Estes, incluem, a valorização cultural da magreza como padrão de beleza, o *bullying*, a história de trauma (físico ou sexual) e a prática de desportos que valorizam a magreza, como a ginástica ou o *ballet*. (5,15)

Algumas características de personalidade, como a impulsividade, a imaturidade, a hipersensibilidade, a baixa tolerância à frustração, a baixa autoestima, o perfeccionismo, a dependência, a ansiedade, a tendência obsessivo-compulsiva, entre outras, também podem representar fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia. (4,5,16)

Do ponto de vista genético, a AN é 5 vezes mais prevalente em indivíduos com um familiar em primeiro grau com uma PCA, (15) e a sua hereditariedade estimada varia entre 30-75%. (15) (16)

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da AN devem ser conhecidas pela generalidade dos clínicos, para que possa haver uma suspeição diagnóstica atempada, e posterior avaliação cuidadosa das pacientes.

Os sinais e sintomas desta patologia incluem, perda de peso, amenorreia primária ou secundária, cefaleias, irritabilidade, obstipação, tonturas, síncope, perda de massa muscular, câibras, pele seca e pálida, acrocianose, lanugo e queda de cabelo. (4,5,16)

Como consequência dos comportamentos de purga, as doentes podem apresentar edema da parótida, calosidades no dorso da mão (*Russell's sign*), hemorragias subconjuntivais, epistaxis, erosão do esmalte dentário ou distúrbios hidro-eletrolíticos graves, como hipocaliemia. (4,5,11,16)

Como fenómenos adaptativos, podem apresentar hipotensão arterial, bradicardia e diminuição da temperatura corporal. (4)

Frequentemente, usam roupas largas, para disfarçar a perda de peso, ou em camadas, devido à baixa tolerância ao frio, e são cognitivamente normais, pelo menos até fases mais graves de desnutrição. (16)

A nível psicológico, são jovens perfeccionistas com baixa autoestima, podendo apresentar-se com sintomas depressivos ou obsessivo-compulsivos e ansiedade. (11)

Com a evolução da doença, a restrição calórica vai aumentando e a dieta assume uma importância excessiva na vida da doente, prejudicando a sua vida a nível familiar e social. (16) Para além da dieta, as pacientes geralmente aumentam o tempo despendido para a prática de exercício físico, muitas vezes exercitando-se em segredo. (16) A prática excessiva de exercício físico é uma realidade em 31-80% das pacientes com AN. (3)

Diagnóstico

O diagnóstico e tratamento da AN e possíveis complicações devem ser o mais precoces possível, uma vez que essa precocidade se associa a melhores resultados a longo prazo. (17) No entanto, muitas vezes constituem um desafio porque as pacientes escondem os seus sinais/sintomas, não aceitam o diagnóstico e não aderem à terapêutica, arranando sempre justificações para a sua alteração do comportamento alimentar. (12,16) Acredita-se que apenas 50% dos casos de AN são diagnosticados e, desses, apenas 1 em cada 3 recebe atendimento especializado. (12)

Segundo a APA, (65) os critérios de diagnóstico de AN incluem: ingestão alimentar reduzida e inferior às necessidades, que resulta num baixo peso corporal; medo intenso de aumentar de peso ou comportamento persistente que interfere com o ganho de peso; alteração da percepção do peso e da própria imagem corporal. A amenorreia, que anteriormente fazia parte dos critérios de diagnóstico da AN, deixou de o fazer no DSM-V. (61) (65) Esta decisão teve em consideração diversos fatores, nomeadamente, o uso disseminado de contraceptivos orais entre as mulheres, a existência de pacientes com início da doença antes da puberdade ou depois da menopausa, a existência, embora em pequena percentagem, de homens com a doença, e o facto de existir uma minoria significativa de mulheres que menstruam, mas que cumprem os restantes critérios de diagnóstico da doença. (18)

Para que possa ser feito o diagnóstico de uma PCA, seja AN ou outra, a suspeita clínica é essencial. Deve suspeitar-se de uma PCA em pacientes com um Índice de Massa Corporal (IMC) baixo para a idade e para o sexo, pacientes que procuram ajuda para emagrecer mesmo não tendo excesso de peso, pacientes com sintomas digestivos e/ou vômitos de repetição e/ou com sinais de desnutrição, mulheres com alterações dos ciclos menstruais ou crianças com atraso do crescimento. (4) Nestes casos, podem ser aplicados questionários simples, como o SCOFF, que é formado por 5 questões de resposta simples e em que cada resposta afirmativa equivale a 1 ponto (2,11):

1. Força o vômito porque come até se sentir desconfortavelmente cheia?
2. Está preocupada com o facto de ter perdido o controlo sobre o que come?
3. Perdeu recentemente mais de 7,7 kg num período de 3 meses?
4. Acredita que é gorda mesmo os outros dizendo que é magra?
5. Diria que a comida domina a sua vida?

Uma pontuação igual ou superior a 2 no SCOFF indica uma provável PCA, obrigando a uma avaliação posterior cuidadosa dessa paciente. (2,11)

A avaliação das pacientes nas quais há uma suspeita de AN deve incluir, para além de uma avaliação psiquiátrica cuidadosa, um interrogatório e um exame físico completos. (16)

Durante o interrogatório é importante questionar sobre alterações do peso corporal e dos ciclos menstruais, história de dietas e contagem de calorias, preocupações com a imagem corporal, prática de exercício físico (frequência, tipo e duração), comportamentos de compulsão/purga (frequência, quantidade e duração), sintomas depressivos, obsessivos ou ansiedade, comportamentos auto lesivos ou ideação suicida e história familiar de (PCA)s. (11,16)

O exame objetivo, para além da pesquisa das manifestações clínicas já mencionadas, deve incluir a avaliação do peso e da altura, o cálculo do IMC e a sua adequação ao percentil para a idade. (4) Adicionalmente, é importante monitorizar os sinais vitais, nomeadamente, a tensão arterial, a frequência cardíaca e a temperatura. (5)

Laboratorialmente, é importante realizar um hemograma completo e doseamentos bioquímicos, incluindo, função renal e hepática, perfil lipídico, glicemia, eletrólitos, cálcio, fósforo, magnésio, albumina, amílase, vitamina B12, vitamina D, hormonas tiroideias, Hormona Luteinizante (LH), Hormona Folículo-Estimulante (FSH), estrogênios, cortisol, Hormona de Crescimento (GH), Fator de Crescimento Insulina-like 1 (IGF-1), entre outros. (4,16)

No caso de existirem alterações dos ciclos menstruais, como amenorreia, deve ser realizado um teste de gravidez. (16)

Outros exames complementares de diagnóstico importantes, tendo em consideração as possíveis complicações médicas associadas à AN, são o eletrocardiograma e a Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (DEXA). (4,16)

Tratamento

A forma de apresentação e a gravidade da AN podem variar bastante entre doentes e, por essa razão, o tratamento desta patologia deve ser individualizado e estar a cargo de uma equipa multidisciplinar. (4,17)

A maioria das adolescentes com AN são tratadas em ambulatório através de intervenções psicossociais (familiares ou individuais). (2,12,17)

Atualmente, as terapias familiares são consideradas o *gold standard* para o tratamento de adolescentes com AN, uma vez que se associam a melhores taxas de restauração do peso e menores taxas de recaída quando comparadas com outros métodos alternativos. (11) A Terapia Baseada na Família (TBF), um tipo de terapia familiar que capacita os pais para que estes assumam o controlo da restauração do peso dos seus filhos, é considerada muito eficaz na AN, diminuindo a necessidade de hospitalizações. (15,16,19) A TBF subdivide-se em 3 fases, que duram em média 2-3 meses cada, e ao longo das quais o controlo do tratamento passa gradualmente dos pais para a adolescente. (11,15,17)

Embora a terapia familiar seja considerada superior à individual em termos de eficácia, a terapia individual também apresenta benefícios e pode ser uma boa alternativa em situações em que por alguma razão a terapia familiar não é uma opção aceitável ou sustentável. (16) Dentro das terapias individuais, a Terapia Focada no Adolescente (TFA), que inclui 15 a 20 sessões individuais com a adolescente e mais 5 a 8 sessões com os pais durante um período

de 9 a 12 meses, (15) provou ser útil na AN, uma vez que incentiva a paciente a aumentar o peso, ajudando-a a ter uma maior consciência e tolerância das suas emoções. (16)

A hospitalização de uma paciente com AN deve ser ponderada quando há uma resposta limitada ao tratamento em ambulatório, quando o IMC se encontra muito diminuído ou houve uma perda de peso rápida e acentuada, quando a paciente apresenta alterações graves da frequência cardíaca, da tensão arterial, temperatura corporal e/ou dos eletrólitos. (2,16) O principal objetivo da hospitalização é a estabilização da doente através da reabilitação nutricional. (16) No entanto, esse processo deve ser realizado de forma cuidadosa, uma vez que pode resultar numa complicação potencialmente fatal, na qual as pacientes podem apresentar, entre outras coisas, hipofosfatemia, paragem cardíaca e *delirium* (Síndrome de realimentação). (16) A reabilitação nutricional deve iniciar-se com 1400-2000 kcal/dia, uma vez que esta prática diminui o tempo de hospitalização e aumenta o ganho de peso, sem aumentar a síndrome de realimentação. (17)

A utilização de fármacos, nomeadamente, antidepressivos e antipsicóticos atípicos, deve ser considerada quando não é possível controlar a agitação comportamental e emocional de outra forma ou quando existem comorbilidades psiquiátricas. (15)

Complicações médicas

A AN associa-se a complicações em vários sistemas orgânicos, incluindo, os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, hematológico, esquelético, endócrino e pulmonar. Estas complicações relacionam-se com o estado de desnutrição que as pacientes apresentam, mas também com os comportamentos que estas utilizam para perder peso. (20)

Dentro das complicações médicas que podem resultar de um quadro de AN, a maioria delas é reversível com a recuperação do peso corporal. No entanto, algumas complicações persistem mesmo após o atingimento do peso adequado para o sexo e para a idade.

A incidência e a gravidade das complicações da AN aumentam à medida que a perda de peso se torna mais pronunciada, uma vez que são resultado direto da mesma. (6)

As alterações hematológicas são bastante comuns em pacientes com AN e as três linhagens (linhagem vermelha, linhagem branca e plaquetas) podem estar afetadas. (6) Dentro destas, e por ordem decrescente, as mais comuns são a leucopenia, a anemia e a trombocitopenia. (14)

A nível gastrointestinal, as complicações da AN incluem, esvaziamento gástrico retardado, saciedade precoce, enfartamento pós-prandial, distensão abdominal, dor abdominal, náusea, esófago de Barret, síndrome da artéria mesentérica superior, isquemia intestinal, alterações da microbiota intestinal, obstipação e aumento das transaminases. (14)

A AN pode ter efeitos deletérios sobre o sistema nervoso central, nomeadamente, o desenvolvimento da síndrome de *Wernicke-Korsakoff* (deficiência de tiamina), alterações estruturais e défices cognitivos a longo prazo. (6)

A nível cardiovascular, as alterações mais comuns são a bradicardia sinusal e a hipotensão. (14,21) Outras complicações relativamente comuns são o prolapso da válvula mitral e o derrame pericárdico. (21) A nível estrutural, pode ocorrer uma diminuição da massa ventricular esquerda, com diminuição do débito cardíaco. (6) Atualmente, a maioria das evidências não suporta que o intervalo QT seja prolongado na AN como uma complicação inerente à mesma, e, portanto, devem-se procurar causas secundárias para essa alteração. (6)

As alterações eletrolíticas mais comuns em pacientes com AN são a hipocaliemia e a hiponatremia. (14)

A fraqueza muscular associada à AN pode afetar os músculos respiratórios, resultando em dispneia. (2) O risco de aspiração de vômito, com posterior desenvolvimento de infeção, também deve ser considerado no subtipo compulsivo/purgativo. (2)

A nível endócrino, a AN associa-se frequentemente a hipoglicemia, hipercortisolémia, hipersecreção de GH, défice de IGF-1, amenorreia primária ou secundária, e baixos níveis de hormonas tiroideias. (2)

Uma das complicações mais preocupantes da AN é a diminuição da DMO, não só pela rapidez com que ocorre após o início da doença, como também por ser uma das complicações potencialmente permanentes. (6)

Todas as complicações da AN terão, em maior ou menor grau, um impacto na qualidade de vida das doentes e devem ser identificadas com a maior brevidade possível para uma melhoria do prognóstico.

Prognóstico

A grande maioria das jovens com AN recupera, desenvolvendo comportamentos alimentares normais e restabelecendo um peso corporal considerado adequado para o sexo e para a idade. (11) No entanto, infelizmente algumas pacientes desenvolvem uma doença considerada crónica, com múltiplas recaídas. (11)

O início em idade precoce, a curta duração da doença antes do diagnóstico e do início do tratamento, o relacionamento positivo com os pais e o elevado nível socioeconómico, são fatores associados a um prognóstico favorável em adolescentes com AN. (11)

Osteoporose na Anorexia Nervosa

Epidemiologia

A diminuição da DMO é uma das principais complicações da AN, sendo ainda mais pronunciada quando esta PCA se desenvolve durante a adolescência. (1) Durante este período, a formação óssea deve ser superior à reabsorção, para que o PMO, ou seja, o nível mais alto de massa óssea da vida, possa ser atingido. (22) No entanto, adolescentes com AN apresentam alterações a nível do metabolismo ósseo, sobretudo com uma diminuição da formação óssea e, conseqüentemente, uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de osteopenia, osteoporose e fraturas ósseas de fragilidade. (1,22)

A osteoporose caracteriza-se por uma baixa massa óssea e uma deterioração da microarquitetura óssea, sendo a sua principal manifestação clínica a fratura óssea com traumatismos de baixo impacto, que, por sua vez, pode cursar com dor ou deformidade. (7) A osteopenia representa uma forma menos severa de diminuição da DMO, que, se não tratada corretamente, progride para uma perda óssea mais severa, dando origem à osteoporose. (23)

Estima-se que mais de 90% das adolescentes com AN apresentam uma diminuição da DMO, sendo que, destas, mais de 50% apresenta osteopenia e cerca de 38% apresenta osteoporose. (3,8) Apesar de também o osso cortical ser afetado, a diminuição da DMO afeta preferencialmente o osso trabecular.(7)

O risco de fraturas é comprovadamente maior em pacientes com AN, persistindo aumentado vários anos após o diagnóstico da doença. (1) Estima-se que mulheres jovens com AN apresentam um risco de fratura 3-7 vezes superior ao de mulheres saudáveis da mesma idade. (3,8) Essas fraturas ocorrem com traumas mínimos, sobretudo a nível das vertebrae, do rádio distal e da extremidade superior do fêmur, (1,24) e associam-se a uma elevada morbimortalidade. (23)

Esta complicação da AN afeta ambos os géneros, podendo inclusive ser mais marcada no sexo masculino. (9) No entanto, sendo muito maior o número de mulheres acometidas por esta PCA, também é maior o número de mulheres que sofrem com a diminuição da DMO.

Para além da elevada prevalência desta complicação, outro aspeto preocupante é que as mudanças na DMO parecem ocorrer bastante cedo no curso natural da doença, com reduções de 4-10% ao ano. (9)

Fatores de risco

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose em pacientes com AN são o baixo IMC, a idade da menarca, a duração da doença e a duração e idade de início da amenorreia. (7,9)

A osteoporose é uma das poucas patologias em que o excesso de peso e a obesidade são fatores protetores. (9) Um IMC mais baixo, nomeadamente, inferior a 15 kg/m², é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose. (7,9)

A idade da menarca correlaciona-se de forma inversa com o risco de diminuição acentuada da DMO. (7)

A duração da AN também representa um fator de risco, uma vez que esta complicação se desenvolve rapidamente no curso da doença e piora progressivamente se for não diagnosticada e tratada corretamente. (25)

Uma amenorreia com início antes dos 18 anos e com pelo menos 6 meses de evolução representa um fator de risco importante para o desenvolvimento de osteoporose como complicação da AN. (7,9) No entanto, outros fatores devem estar envolvidos no desenvolvimento desta complicação nas pacientes com AN, uma vez que estas apresentam uma diminuição mais acentuada da DMO quando comparadas com pacientes amenorreicas mas sem PCA. (9)

Etiopatogenia

Os ossos do corpo humano encontram-se num estado de remodelação constante, com formação e reabsorção da matriz, inclusive após o crescimento estar completo. (9) Os osteoblastos são células envolvidas na formação de osso e os osteoclastos, por outro lado, são as células envolvidas na reabsorção óssea. (9) Hormonas sistémicas, como as hormonas sexuais e a GH, citocinas e fatores de crescimento, como o IGF-1, desempenham um papel importante na função destes 2 tipos de células e, conseqüentemente, na remodelação óssea. (9,26) A diminuição da DMO e a osteoporose ocorrem quando a reabsorção supera a formação óssea, quando há uma diminuição geral na formação óssea, ou uma combinação dos dois processos. (9) Na idade adulta, as mulheres com AN geralmente apresentam uma combinação entre formação óssea diminuída e reabsorção aumentada, enquanto que as adolescentes apresentam sobretudo uma diminuição da formação óssea. (8)

No que diz respeito à AN, a diminuição da DMO pode ser associada a diversos fatores, normalmente interligados e que incluem, diminuição das concentrações de estrogénio, testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) e IGF-1, hipercortisolismo, défice de vitamina D, diminuição da concentração de leptina e aumento da adiponectina, da grelina e do peptídeo YY (PYY), entre outros.

A AN cursa com uma diminuição acentuada da gordura subcutânea e visceral e uma diminuição, embora menos marcada, da massa magra corporal. (1,8) A massa magra corporal constitui um importante fator preditivo positivo da DMO em pacientes com AN, sendo a sua diminuição um dos fatores normalmente associados à diminuição da DMO. (8) Por outro lado,

o seu aumento associa-se a um aumento da DMO. (1) Pensa-se que isto acontece porque a tração do músculo sobre o osso contribui para a formação óssea. (26) A massa gorda corporal não parece ter uma influência tão marcada sobre a DMO. (8) No entanto, a concentração de leptina sérica é afetada pela massa gorda corporal, uma vez que esta hormona é secretada pelos adipócitos em resposta a elevadas reservas de energia. (3) A leptina é uma hormona polipeptídica que atua maioritariamente a nível de recetores hipotalâmicos, controlando o comportamento alimentar e a atividade neuroendócrina. (27) Na AN, devido à diminuição da massa gorda corporal e das reservas de energia, a secreção de leptina está diminuída. (3,27,28) Um estudo, que avaliou os níveis de leptina em 103 mulheres com AN, demonstrou uma correlação positiva entre estes e a DMO, apontando a duração da amenorreia e os níveis de leptina como responsáveis por 27% da variação da DMO na coluna lombar. (27) Apesar de ainda não serem bem claros os mecanismos pelos quais a diminuição dos níveis de leptina contribui para a diminuição da DMO, acredita-se que pode estar relacionado com o facto de que a diminuição dos níveis de leptina sérica contribui para o desenvolvimento de hipogonadismo hipogonadotrófico em pacientes com AN. (8,27)

Para além da diminuição da gordura corporal e, conseqüentemente dos níveis de leptina, outros fatores podem contribuir para o desenvolvimento de hipogonadismo hipogonadotrófico e, conseqüentemente, amenorreia, nomeadamente, o exercício físico excessivo e o desgaste emocional das pacientes com AN. (9) A amenorreia, primária ou secundária, pode afetar até 70% destas pacientes, (3) e deve-se a uma alteração na secreção da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH). (8) A redução da secreção de GnRH conduz a um défice de FSH, LH, estrogénio e testosterona. A atuação do estrogénio consiste essencialmente no aumento da Osteoprotegerina (OPG), na diminuição da expressão de Ligando para o Recetor de Ativação do Fator Nuclear Kappa B (RANKL), e na inibição da secreção de citocinas inflamatórias, como a Interleucina-1 (IL-1), a Interleucina-6 (IL-6), o Fator de Necrose Tumoral (TNF) e a Prostaglandina E2 (PGE2). (1,9,26) O aumento da OPG em resposta ao estrogénio diminui a ligação do RANKL, expresso pelos osteoblastos, ao seu recetor, RANK, expresso por precursores de osteoclastos. (26) A ligação do RANKL ao RANK, aumenta a diferenciação de osteoclastos, promovendo a reabsorção óssea. (26) As citocinas pró-inflamatórias, por seu lado, contribuem para uma diminuição da OPG e um aumento do RANKL. (26) Assim sendo, o défice de estrogénio observado nas pacientes com AN contribui para o aumento da reabsorção óssea. A testosterona atua diretamente nos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea, e nos osteoblastos, aumentando a formação óssea. (26) No entanto, uma vez que a testosterona sofre aromatização em estrogénio, torna-se difícil perceber o impacto do défice de testosterona de forma isolada na diminuição da DMO. (3)

Apesar da diminuição da gordura subcutânea e visceral, estas pacientes apresentam frequentemente um aumento da gordura a nível da medula óssea, que está inversamente associada à DMO. (1,8,29) Em mulheres que se recuperaram da AN, os níveis de tecido adiposo da medula parecem normalizar. (8)

Para além do défice de estrogénio e testosterona, frequentemente as jovens com AN apresentam também baixas concentrações de DHEA, que podem contribuir para uma diminuição da DMO. (3,30) A DHEA, uma hormona produzida a nível das glândulas suprarrenais, atua diretamente a nível dos osteoblastos, potenciando a formação óssea, e diminui a produção medular de uma citocina pró-inflamatória (IL-6), o que reduz, de forma indireta, a reabsorção óssea. (31) Logo, a diminuição da DHEA contribui para a diminuição da DMO, quer por uma diminuição da formação, como por um aumento da reabsorção óssea.

Os níveis de GH encontram-se aumentados em pacientes com AN, mas, em contrapartida, os níveis de IGF-1 estão diminuídos, sugerindo uma resistência à GH. (1,3) A GH aumenta a formação óssea diretamente através da sua interação com os recetores de GH presentes nos osteoblastos e de forma indireta através do IGF-1. (22) O IGF-1 é uma hormona sintetizada a nível hepático e que estimula a síntese do colagénio e a função dos osteoblastos, estando, por isso, o seu défice associado a uma diminuição da formação óssea. (1,32) Os níveis séricos de IGF-1 e, conseqüentemente, a formação óssea, aumentam com a restauração do peso. (9)

Uma diminuição dos níveis séricos de cálcio e vitamina D, uma hormona essencial na absorção intestinal de cálcio, pode associar-se a uma diminuição da DMO, (25) como resultado de um aumento secundário dos níveis de Hormona da Paratiroide (PTH). (33) Na tentativa de normalizar os níveis de cálcio sérico, a PTH, uma hormona secretada pelas glândulas paratiroides, estimula a sua absorção óssea, e, conseqüentemente, contribui para a diminuição da DMO. (33) Um estudo mostrou que pacientes com níveis de vitamina D inferiores a 20 ng/ml apresentam uma PTH aumentada e uma DMO diminuída em comparação com as que apresentam níveis iguais ou superiores a 20 ng/ml. (34) No entanto, apesar de poder estar presente, o défice de cálcio e vitamina D não é muito frequente em jovens com AN, sobretudo devido à ingestão de suplementos. (8,25) Neste sentido, a influência deste défice na diminuição da DMO parece não ser muito significativa. (1)

O cortisol é uma hormona produzida a nível da glândula suprarrenal, em resposta ao estímulo da Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH). (35) Uma revisão sistemática mostrou que os níveis de cortisol são mais elevados nas adolescentes com AN comparativamente a controlos saudáveis, e diminuem após estas recuperarem peso. (35) O aumento das concentrações de cortisol sérico e cortisol livre urinário em adolescentes com AN deve-se a

uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal em resposta aos elevados níveis de stress e ansiedade, e a uma diminuição na depuração renal do cortisol. (9,35) O hipercortisolismo contribui para a diminuição da DMO, uma vez que diminui a proliferação osteoblástica, diminui a secreção de GH e, conseqüentemente de IGF1 e interfere na absorção intestinal e na reabsorção renal de cálcio, podendo conduzir a um hiperparatiroidismo secundário. (1,8,9)

Os níveis circulantes de Fator pré-adipócito (Pref-1), um inibidor da diferenciação de osteoblastos e adipócitos, são elevados em estados de hipoestrogenismo como a AN, inversamente associados à DMO e positivamente associados ao tecido adiposo da medula. (8,29)

Estudos demonstraram uma associação entre a hiponatremia e a diminuição da DMO em adolescentes do sexo feminino com AN. (36,37) Nas pacientes com AN, a hiponatremia pode dever-se a diversas causas: Síndrome da Secreção Inadequada de Hormona Antidiurética (SIADH), excesso de consumo hídrico, alterações eletrolíticas e hipovolémia devido à nutrição inadequada e aos comportamentos de purga, toma de medicação psicotrópica (SIADH e polidipsia) e reabsorção renal de sódio diminuída. (36,37) Pensa-se que esta associação entre hiponatremia e DMO diminuída se deve ao facto de que aproximadamente um terço do sódio corporal é armazenado a nível ósseo e, portanto, em situações de hiponatremia há um aumento da absorção óssea de sódio e, simultaneamente, de matriz óssea. (36)

Outras alterações que podem estar associadas à diminuição da DMO são o aumento dos níveis de grelina, adiponectina e PYY nas pacientes com AN. A grelina é uma hormona secretada pelas células do fundo gástrico em resposta ao jejum, cujo aumento da concentração pode afetar a DMO através de supressão da secreção de LH e da indução da secreção de GH e ACTH. (8,22) Os níveis de PYY, secretado a nível intestinal, são elevados em pacientes com AN e associam-se a baixos níveis de marcadores de formação óssea. (22) (38,39) Portanto, apesar de o mecanismo pelo qual isto acontece não estar totalmente esclarecido, acredita-se que os elevados níveis de PYY contribuem para a baixa DMO na AN ao funcionarem como um regulador negativo da formação óssea osteoblástica. (8,38) Os resultados de estudos *in vitro* e *in vivo* relativamente ao papel do aumento dos níveis de adiponectina na diminuição da DMO são discrepantes. (22) Enquanto que a generalidade dos estudos *in vitro* sugerem que a adiponectina promove a deposição de matriz óssea através da proliferação e diferenciação dos osteoblastos e possível supressão da função dos osteoclastos, os estudos *in vivo* sugerem que, na verdade, níveis elevados de adiponectina estimulam o RANKL e inibem a OPG nos osteoblastos, aumentando a formação de osteoclastos e diminuindo a DMO. (22)

Em comparação com mulheres saudáveis, os níveis de ocitocina, uma hormona secretada pela glândula pituitária posterior, são mais baixos em mulheres com AN e estão positivamente associados à diminuição da DMO. (8)

Diagnóstico

Apesar da sua elevada prevalência, a osteoporose enquanto complicação da AN continua a ser subdiagnosticada. Esta patologia pode afetar o osso ao longo de vários anos antes que surjam os primeiros sinais ou sintomas, e, portanto, o seu diagnóstico e tratamento tendem a ser tardios. (10) Isto representa um problema sério, uma vez que se trata de uma patologia com grande impacto na qualidade de vida destas jovens.

O *gold standard* para o diagnóstico desta complicação passa pela densitometria óssea através da realização de uma DEXA, em pacientes com AN com mais de 6-12 meses de evolução. (1,7,9,40) A DEXA consiste num exame radiológico indolor, rápido, acessível, barato e inócuo, (41) que permite determinar o conteúdo mineral ósseo por área de osso e cujos resultados são expressos em *scores* (T e Z). (23) O *Z-score* reflete o número de desvios-padrão entre o valor de DMO de uma determinada paciente e o valor médio de mulheres da mesma idade, enquanto que, o *T-score* reflete o número de desvios-padrão entre o valor de DMO da paciente e o valor médio de jovens adultas. (1,23) A decisão sobre qual destes *scores* utilizar deve ser tomada de acordo com a idade da paciente. O *T-score* está recomendado para avaliar pacientes com mais de 25 anos, enquanto que o *Z-score* está recomendado na avaliação da DMO de adolescentes que ainda não atingiram o seu PMO. (7,40)

Enquanto que na população adulta, um *T-score* inferior a -2,5 desvios-padrão faz o diagnóstico de osteoporose e um *T-score* entre -1 e -2,5 faz o diagnóstico de osteopenia, (42) na população adolescente um *Z-score* inferior a -2 desvios padrão representa uma DMO marcadamente diminuída para a idade. (1,40) No entanto, vários autores consideram que o diagnóstico de osteoporose em crianças e adolescentes não deve ser feito apenas com base em critérios densitométricos, mas também em critérios clínicos, nomeadamente, a presença de uma história clinicamente significativa de fraturas. (24)

Para além do diagnóstico inicial de osteopenia/osteoporose, a DEXA deve ser utilizada para avaliar a progressão da DMO e a resposta da mesma às terapêuticas implementadas, (41) devendo ser realizada a cada 1-2 anos até à restauração do peso corporal e retomada da menstruação. (7) Esperar 1-2 anos entre cada avaliação é razoável, uma vez que a maioria das terapêuticas leva a alterações detetáveis da DMO num período mais curto. (9)

O ponto negativo deste exame é que não permite medir a DMO volumétrica nem distinguir entre osso cortical e trabecular. (43)

A Tomografia Computadorizada Quantitativa (QCT), a ressonância magnética e a Ultrassonografia Quantitativa (QUS), apesar de não serem considerados o *gold standard* para o diagnóstico de osteoporose, representam alternativas interessantes para avaliar a saúde óssea. A QCT tem como principal ponto positivo o facto de permitir medir a DMO volumétrica, sendo utilizada sobretudo a nível vertebral e femoral, e como pontos negativos o facto de ser dispendiosa e utilizar um elevado nível de radiação, não sendo, por isso, frequentemente utilizada em crianças e adolescentes. (10) A QUS permite avaliar a microarquitetura óssea, mas, apesar de acessível, barata e inócua, é utilizada sobretudo em localizações periféricas (calcâneo e falanges) e não nos sítios mais frequentemente afetados na osteoporose. (10)

As radiografias de rotina não são sensíveis nem específicas o suficiente para o diagnóstico de osteoporose, permitindo apenas determinar a presença de osteopenia e de fraturas ósseas. (9)

O doseamento, sérico ou urinário, dos marcadores do metabolismo ósseo, apesar de isoladamente não permitir fazer um diagnóstico, pode ser usado para explorar o estado de formação e de reabsorção óssea nestas jovens, uma vez que sofrem alterações de forma mais rápida do que a DMO. (1) Os marcadores de formação óssea mais utilizados são a osteocalcina e a fosfatase alcalina óssea, e os marcadores de reabsorção óssea habitualmente usados incluem, a desoxipiridinolina, telopeptídeos de extensão C-terminal (CTX) e telopeptídeos de extensão N-terminal (NTX). (1)

Tratamento

O PMO geralmente é atingido durante a adolescência. (7) Doenças que se desenvolvem durante esta fase da vida e que afetam a aquisição de massa óssea, como é o caso da AN, prejudicam o atingimento do mesmo e, conseqüentemente, a saúde óssea no futuro, com aumento da fragilidade óssea e do risco de fraturas. (7) A manutenção de uma saúde óssea adequada durante a adolescência, através de estratégias que potenciem o aumento da DMO, assume, por isso, uma importância extrema. No entanto, ao contrário do que acontece na osteoporose pós-menopáusia, em que são vários os estudos realizados com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança das diferentes opções terapêuticas, na osteoporose associada à AN estes estudos ainda são escassos, sobretudo quando a amostra é limitada à população adolescente.

Recuperação do peso corporal e regularização dos ciclos menstruais:

O peso corporal, os ciclos menstruais e a saúde mental são fatores de extrema importância no tratamento de pacientes com AN e complicações médicas associadas. (20)

A recuperação do peso corporal adequado para a idade e para o sexo e a regularização da menstruação são dois fatores críticos para interromper e potencialmente

reverter a perda progressiva da DMO, predominantemente na coluna lombar, mas também a nível do colo femoral. (22)

Uma revisão sistemática, (44) envolvendo um total de 19 artigos e realizada com o objetivo de avaliar a associação entre o ganho/recuperação do peso corporal e a DMO em adolescentes com AN, concluiu que esta é uma estratégia eficaz para promover o aumento da DMO nesta população. O ganho de peso contribuiu para a estabilização da DMO nos primeiros 12 meses de acompanhamento. (44) No entanto, o aumento da DMO é um processo demorado, não sendo observado antes dos 16 meses de ganho/restauração do peso, e a normalização da DMO parece ocorrer apenas após cerca de 3 anos de “manutenção do peso normal” com restabelecimento dos ciclos menstruais. (44)

Apesar dos resultados promissores, um dos problemas associados a esta estratégia terapêutica é o facto de muitas jovens com AN não aderirem à reabilitação nutricional, recusando alterar os seus comportamentos alimentares e sua ingestão calórica. (45)

Prática de exercício físico:

Tendo em consideração a associação entre massa magra corporal e a DMO, uma questão a considerar é se o exercício físico deve fazer parte da terapêutica destas jovens.

Em adolescentes e jovens adultas saudáveis, o exercício físico associa-se a uma maior DMO, e, a diminuição da DMO na pré-menopausa, é duas a três vezes mais prevalente em mulheres não atletas. (46)

No entanto, a prescrição de exercício físico como parte da terapêutica da osteoporose em adolescentes com AN deve ser ponderada caso a caso, cabendo ao médico avaliar a relação risco/benefício do mesmo.

O exercício físico pode trazer benefícios ao tratamento destas jovens, desde que de leve intensidade e devidamente supervisionado. (14)

Os resultados de um estudo, que envolveu 70 adolescentes do sexo feminino diagnosticadas com AN, sugerem que a prática de exercício físico fortalece a musculatura ao redor do osso e se associa a ganhos a nível da saúde óssea, sobretudo a nível cortical. (47) Num outro estudo, a duração (horas por semana) do exercício de sustentação de peso e a participação em desportos coletivos relacionaram-se positivamente com a DMO a nível da anca. (46)

Um estudo, que incluiu 141 mulheres (85 com doença em fase ativa e 56 em recuperação) com idades compreendidas entre os 17 e os 40 anos, demonstrou que a prática de exercício físico é benéfica se acontecer durante a fase de recuperação da AN (IMC > 18

kg/m² e ciclos menstruais regulares). (48) No entanto, nas mulheres com doença ainda em fase ativa, o exercício físico associou-se a uma diminuição da DMO. (48)

Caminhar, correr e dançar têm um efeito mais benéfico na mineralização óssea do que nadar ou andar de bicicleta e, em casos de doença grave (diminuição significativa da DMO), a prática de desportos perigosos, como desportos de contacto ou com risco de queda, está contraindicada, devido ao risco de fraturas osteoporóticas. (42)

Desta forma, a prática de exercício físico é recomendada assim que as pacientes estejam clinicamente estáveis e desde que não prejudique o ganho de peso. (14,45)

Cálcio e Vitamina D:

Durante a adolescência, está recomendada a ingestão de 1200-1500 mg/dia de cálcio e 400-800 UI/dia de vitamina D, para que o PMO possa ser atingido. (7)

O défice de cálcio e vitamina D, quando presente em pacientes com AN, parece ter uma correlação moderada com a diminuição da DMO, (33) sendo, por isso, a otimização da sua ingestão uma estratégia terapêutica muitas vezes utilizada, na tentativa de normalizar a mineralização óssea.

No entanto, num estudo envolvendo 60 mulheres com AN e diminuição da DMO compatível com osteopenia, a DMO da coluna lombar diminuiu 1% ao longo de 9 meses no grupo de controlo que recebeu cálcio (1500 mg/dia) e um multivitamínico contendo 400 UI de vitamina D. (49)

Isto, permite-nos concluir que, embora a otimização da ingestão de cálcio e vitamina D esteja recomendada em adolescentes com AN,(33) de forma isolada não é suficiente para aumentar de forma significativa a DMO.

Estrogénio

Ao contrário do que acontece na osteoporose pós-menopáusia, vários estudos envolvendo adolescentes do sexo feminino com AN demonstraram que a terapêutica com contraceptivos orais combinados (COC)s não é eficaz no aumento da DMO. (50–52)

Várias hipóteses podem ser levantadas para justificar estes resultados. Em primeiro lugar, a dose utilizada (30-50 µg de etinilestradiol) pode não ser a mais adequada para estas jovens. (51) Em segundo lugar, o período destes estudos pode não ser o suficiente para que sejam observadas alterações significativas na DMO. (51,52) Em terceiro lugar, múltiplos fatores, nutricionais e hormonais, contribuem para a diminuição da DMO em mulheres com AN, não apenas o hipoestrogenismo. (51,52) Em quarto e último lugar, acredita-se que as doses relativamente altas de estrogénios presentes nos COCs suprimem a secreção de IGF-1, uma hormona importante para o osso e já diminuída na AN. (53)

Infelizmente, a utilização de (COC)s de forma isolada para aumentar a DMO em jovens com AN é muito frequente. Uma pesquisa demonstrou que 78% dos médicos que tratam adolescentes com AN prescrevem esta opção terapêutica para prevenir ou reverter a diminuição da DMO. (52) Isto, representa um problema porque, para além de se terem demonstrado ineficazes, os (COC)s podem causar um encerramento epifisário prematuro e dar uma falsa sensação de segurança às jovens, que ainda apresentam baixo peso, mas que têm hemorragia de privação induzida pelo tratamento hormonal. (52)

No entanto, apesar da terapêutica isolada com (COC)s não ter demonstrado benefícios para a saúde óssea, estudos demonstraram efeitos positivos da combinação destes com outras terapêuticas. Um estudo relatou um aumento significativo na DMO em mulheres adultas com AN a quem foi administrado um COC em combinação com IGF-1 recombinante humano (rhIGF-1). (49) Outros estudos envolvendo adolescentes e jovens adultas com AN, relataram uma estabilização da DMO a nível da coluna e do fémur quando o COC é combinado com DHEA oral. (31,54)

Ao contrário do que acontece com os (COC)s, um estudo, que envolveu 110 adolescentes do sexo feminino com AN e 40 controlos saudáveis, demonstrou que a terapêutica de reposição estrogénica em doses fisiológicas resulta num aumento da DMO da coluna e da anca. (53) Neste estudo, as jovens com idade óssea igual ou superior a 15 anos foram tratadas com β -estradiol transdérmico em doses fisiológicas + progesterona cíclica, enquanto que, as jovens com idade óssea inferior a 15 anos foram tratadas com doses fisiológicas e crescentes de etinilestradiol por via oral. (53) Verificou-se que os níveis de IGF-1 não diferiram entre as jovens tratadas com estrogénio e as que receberam placebo, o que significa que a reposição de estrogénio em doses mais baixas do que as utilizadas nos contraceptivos orais não diminui os níveis de IGF-1. (53)

Mais tarde, um estudo envolvendo adolescentes do sexo feminino com AN e idade óssea igual ou superior a 15 anos mostrou que, a reposição estrogénica em doses fisiológicas por via transdérmica + progesterona cíclica se associa a uma diminuição dos níveis de Pref-1, um inibidor da diferenciação de osteoblastos e adipócitos. (29)

Um caso clínico publicado no ano de 2013 relatou que, após 12 meses de terapêutica de reposição estrogénica em doses fisiológicas por via transdérmica + progesterona cíclica, uma adolescente de 17 anos, com história de AN há 3 anos, redução progressiva e grave da DMO e com incapacidade de aumentar o peso corporal, apresentou um aumento da DMO na coluna e uma manutenção da DMO na anca e fémur. (45)

Esta opção terapêutica pode ser considerada segura, uma vez que em nenhum destes estudos foram relatados efeitos secundários suficientemente graves para levar à desistência das participantes.

Tendo em conta estes resultados, a reposição estrogénica em doses fisiológicas pode ser considerada uma opção terapêutica em adolescentes que não conseguem ganhar peso e regularizar os ciclos menstruais. Adolescentes com idade óssea igual ou superior a 15 anos deverão ser tratadas com 100 µg de β-estradiol transdérmico (1 *patch*, 2 vezes por semana) + progesterona cíclica (medroxiprogesterona 2,5 mg/dia, nos primeiros 10 dias de cada mês), (29,45,53) enquanto que, as pacientes com idade óssea inferior a 15 anos, deverão ser tratadas com doses crescentes de etinilestradiol oral (aumentos de 3,75 mg/dia a cada 6 meses) de forma a simular o aumento normal do estradiol durante esta fase da adolescência. (53)

Testosterona:

Num estudo envolvendo 77 mulheres adultas com AN, a terapêutica com testosterona transdérmica em doses baixas (150-300 µg/dia) durante 12 meses, não resultou num aumento da DMO. (55) No entanto, aumentou a massa magra corporal em 1,9% e estimulou a formação óssea de forma aguda, embora não sustentada. (55) O aumento da massa magra corporal é importante, uma vez que esta é um determinante importante da DMO e está normalmente diminuída na AN. (55) O aumento da formação óssea aguda observada neste estudo vai de encontro aos resultados de um estudo anterior, que incluiu 33 jovens adultas, tratadas durante 3 semanas com testosterona transdérmica em baixas doses. (56)

Algumas mulheres apresentaram irritação cutânea no local do adesivo, aumento da oleosidade da pele, acne e aumento moderado da pilosidade associados a esta terapêutica. (55) No entanto, não foram reportadas alterações do perfil lipídico ou das transaminases e nenhum dos efeitos secundários observados foi grave o suficiente para levar à desistência dos estudos. (55,56)

Não foram encontrados estudos que avaliem a eficácia desta terapêutica na saúde óssea de adolescentes. Neste sentido, estudos adicionais são necessários para melhor avaliar a eficácia e segurança desta terapêutica em jovens com AN.

DHEA:

Num estudo envolvendo 26 mulheres com AN e idades compreendidas entre os 17 e os 47 anos, 6 meses de tratamento com DHEA oral (100 mg/dia) não se associaram a uma melhoria da DMO. (57) No entanto, a deoxipiridinolina, um marcador de reabsorção óssea, diminuiu significativamente nas mulheres tratadas com DHEA, e a fosfatase alcalina óssea,

um marcador de formação óssea, aumentou de forma modesta, embora não estatisticamente significativa. (57)

O facto de se observarem alterações nos níveis dos marcadores do metabolismo ósseo, mas não na DMO, pode estar relacionado com a curta duração do estudo (6 meses) ou com a longa duração da doença que as pacientes apresentavam (cerca de 10 anos). (57) No entanto, um outro estudo envolvendo adolescentes e jovens adultas com AN, tratadas com DHEA oral (50 mg/dia) durante 12 meses, reportou uma manutenção da DMO da anca e da coluna, mas nenhum aumento significativo em qualquer um destes locais após correção para o aumento de peso. (30) Neste estudo, observaram-se igualmente alterações nos marcadores do metabolismo ósseo, com aumento dos marcadores de formação óssea e diminuição dos marcadores de reabsorção óssea. (30)

A terapêutica com DHEA oral mostrou-se segura nestas pacientes, não se observando efeitos secundários adversos como acne e hirsutismo em nenhum dos estudos. (30,57)

Seriam necessários mais estudos, eventualmente com maior duração, para podermos avaliar melhor a eficácia desta terapêutica isolada no aumento da DMO em jovens com AN.

Dois estudos, que envolveram um total de 160 adolescentes e jovens adultas com AN, com idades entre os 13 e os 27 anos, tratadas com DHEA oral (50 mg/dia) + COC (20 µg etinilestradiol / 0,1 mg de levonorgestrel) ou com placebo durante 18 meses, mostraram que, em comparação com o placebo, a terapêutica com DHEA+COC se associa a uma estabilização da DMO da coluna e da diáfise femoral. (31,54)

No entanto, estes resultados não se aplicam a pacientes mais jovens, que ainda se encontram em fase de crescimento. Um estudo envolvendo 70 adolescentes com AN, com idades compreendidas entre os 11 e os 18 anos, tratadas de forma aleatória com DHEA oral (50 mg/dia) + COC (20 µg etinilestradiol / 0,1 mg de levonorgestrel) ou com placebo durante 12 meses, mostrou que o encerramento epifisário é o principal determinante das alterações da DMO. (58) Entre as adolescentes com epífises abertas, aquelas que receberam DHEA + COC mostraram uma diminuição da DMO, em comparação com aquelas que receberam placebo, mas, pelo contrário, não houve efeito algum, nem positivo nem negativo, da terapêutica com DHEA+COC naquelas com pelo menos uma placa epifisária encerrada. (58)

Isto, permite-nos concluir que os potenciais benefícios derivados da terapêutica conjugada (DHEA+COC) são verdade apenas para adolescentes mais velhas e jovens adultas, nas quais já ocorreu o encerramento das placas epifisárias, e não para adolescentes mais jovens, ainda em fase de crescimento.

Bifosfonatos:

O grupo farmacológico dos bifosfonatos, ao qual pertencem o Alendronato e o Risedronato, é considerado altamente eficaz no tratamento da osteoporose pós-menopáusia e da osteoporose pré e pós-menopáusia associada à toma de glicocorticóides. (55,59)

No que respeita à osteoporose como complicação da AN, um estudo envolvendo mulheres adultas diagnosticadas com a doença, demonstrou que o risedronato é eficaz em aumentar a DMO a nível da coluna e da anca. (55)

No entanto, poucos estudos avaliaram a eficácia e a segurança destes fármacos na população adolescente com AN.

Um estudo envolvendo 32 adolescentes do sexo feminino diagnosticadas com AN demonstrou que, apesar de a recuperação do peso ser o principal fator a influenciar a DMO, a terapêutica com Alendronato pode ter efeitos benéficos sobre a mesma. (59) Nesse estudo, as adolescentes que receberam diariamente 10mg de alendronato, após 12 meses apresentaram um aumento da DMO do colo do fêmur de 4,4% e a da coluna lombar de 3,5%. (59) Por outro lado, o grupo controlo, que passou por reabilitação nutricional sem medicação ativa, aumentou a DMO do colo do fêmur em 2,3% e a da coluna lombar em 2,2%. (59) Portanto, e apesar de estas diferenças não serem consideradas estatisticamente significativas, a terapêutica com Alendronato pode ser uma boa opção para aumentar a DMO nas jovens com AN, sobretudo a nível femoral.

Do ponto de vista da segurança, existem algumas questões que devem ser tidas em consideração antes da utilização dos bifosfonatos para tratar adolescentes com AN e DMO diminuída. Estes fármacos apresentam uma semivida longa e, dentro dos possíveis efeitos secundários a si associados, destaca-se a osteonecrose da mandíbula, as fraturas atípicas do fêmur e a teratogenicidade. (23,45) Sobretudo devido ao último, a *Food and Drug Administration* (FDA) atualmente não aprova a utilização de bifosfonatos em mulheres em idade fértil. (55,59)

Até que estudos adicionais demonstrem a eficácia e a segurança destes fármacos a longo prazo, o uso dos bifosfonatos deve ser restrito a ensaios clínicos controlados, não sendo atualmente utilizados no tratamento de adolescentes com AN e DMO reduzida. (59)

Denosumab:

Dentro do grupo dos agentes biológicos, o denosumab pode ser uma opção para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia. (23) Tal como os bifosfonatos, este também atua diminuindo a reabsorção óssea. (23)

Embora não existam ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliem a eficácia do denosumab em pacientes com AN, existem casos clínicos publicados que apontam para a eficácia desta terapêutica no aumento da DMO em mulheres adultas com AN. (60,61) No entanto, não foram encontrados relatos da utilização deste fármaco na população adolescente com AN.

O denosumab é administrado semestralmente, por via subcutânea, na dose de 60 mg, (23,61) e, nos casos em que foi utilizado, mostrou-se seguro. (60,61) Efeitos secundários como hipocalcemia, osteonecrose da mandíbula e teratogênese raramente foram relatados. (23)

Dada a facilidade do esquema terapêutico e o seu efeito positivo na DMO nos casos publicados, este fármaco merece uma avaliação adicional através de ensaios clínicos controlados e randomizados envolvendo pacientes jovens com AN.

Teriparatide:

Outra opção que pode ser considerada para o tratamento desta complicação da AN é o teriparatide. Este, é um recombinante da PTH que atua aumentando a formação óssea, estimulando a diferenciação e diminuindo a apoptose dos osteoblastos e induzindo a síntese de IGF-1 nos mesmos. (23,62)

Este fármaco tem como pontos negativos a sua via de administração, uma vez que é administrado diariamente por via subcutânea, e os seus potenciais efeitos teratogênicos. (23)

O caso clínico de uma jovem de 27 anos, com AN desde os 10 e osteoporose desde os 14, reportou um aumento de 8,2% e 6,5% na DMO do fêmur esquerdo e direito, respetivamente, após 2 anos de tratamento com teriparatide. (60) No caso de uma mulher de 52 anos, diagnosticada com AN aos 46 e com osteoporose severa, o tratamento com teriparatide resultou num aumento de 12% e 21% da DMO a nível da coluna lombar e do colo femoral, respetivamente. (62)

Um estudo placebo-controlo envolvendo 21 mulheres adultas com AN mostrou que, após 6 meses de tratamento com teriparatide, a DMO da coluna aumenta significativamente, entre 6-10%. (63)

O teriparatide pode ser considerado um fármaco seguro em mulheres adultas com AN, uma vez que nenhum dos casos clínicos publicados relatou efeitos secundários importantes. (60,62,63)

No entanto, não foram encontrados estudos ou casos clínicos que envolvessem a população adolescente com AN.

Fator de crescimento insulina-like recombinante humano (rhIGF1):

Pacientes com AN apresentam uma diminuição do IGF-1, uma hormona importante para a saúde óssea. Neste sentido, alguns estudos avaliaram a eficácia da terapêutica com rhIGF1 no aumento da DMO.

Um estudo envolvendo mulheres adultas diagnosticadas com AN, com uma diminuição da DMO compatível com osteopenia, demonstrou que aquelas que são tratadas com rhIGF1 durante 9 meses apresentam alterações mais positivas na DMO da coluna lombar em comparação com as não tratadas com rhIGF1, e que as alterações são ainda mais significativas naquelas que recebem rhIGF1 em combinação com um COC. (25)

Estes resultados sugerem que o uso de rhIGF-1, de forma isolada ou em combinação com um COC, pode ser uma estratégia terapêutica interessante para aumentar a DMO a nível trabecular em mulheres adultas com AN.

No que respeita à população adolescente, nenhum estudo avaliou diretamente o efeito desta terapêutica na DMO. No entanto, um estudo envolvendo 20 adolescentes do sexo feminino com AN veio mostrar que o rhIGF1, quando administrado numa dose de 30-40 µg/kg, duas vezes ao dia, durante 7-9 dias, aumenta com sucesso os níveis de IGF-1 e os níveis de Propeptídeo N-terminal do Procolagénio tipo 1 (P1NP), um marcador de formação óssea. (32) Neste estudo, a administração de rhIGF1 foi bem tolerada pelas adolescentes, não tendo sido reportado qualquer efeito secundário grave. (32)

No entanto, apesar de a curto prazo a administração de rhIGF1 se ter mostrado eficaz no aumento da formação óssea e sem efeitos secundários significativos, serão necessários mais estudos, de longa duração, que avaliem a eficácia da utilização de rhIGF-I para aumentar a DMO em adolescentes com AN. (32)

Leptina recombinante humana:

Um estudo envolvendo 20 mulheres jovens que se exercitam de forma intensa, com amenorreia hipotalâmica e défice de leptina, demonstrou que a administração de leptina recombinante humana (metreleptina) durante 9 meses a 2 anos é benéfica para a saúde óssea, uma vez que, após 2 anos de tratamento, a DMO da coluna lombar aumentou de forma significativa (4-6%) e os níveis de CTX, um marcador de reabsorção óssea, diminuíram. (64)

Um dos possíveis efeitos secundários da metreleptina é a perda de peso. (64) Por esta razão, e apesar de não existirem estudos que avaliem o efeito desta terapêutica especificamente na AN, a leptina recombinante humana não é atualmente uma opção utilizada no tratamento destas adolescentes.

Conclusão

A AN é uma PCA caracterizada por um medo intenso de ganhar peso e por uma distorção da imagem corporal, que conduz a uma ingestão alimentar reduzida e inferior às necessidades e que afeta maioritariamente adolescentes do sexo feminino.

A AN associa-se a diversas complicações médicas, sendo uma das mais frequentes a diminuição da DMO, que, sem tratamento adequado, evolui para osteoporose (34-38% dos casos). Esta complicação é ainda mais pronunciada quando a AN se desenvolve na adolescência e caracteriza-se por uma diminuição da massa óssea e uma deterioração da microarquitetura óssea, resultando num aumento da fragilidade óssea e do risco de fraturas.

Dentro dos fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose em pacientes com AN, destaca-se o baixo IMC para a idade e para o sexo, a idade da menarca (relação inversa com a DMO), a longa duração da AN, o início precoce (<18 anos) e a longa duração da amenorreia (> 6 meses).

Relativamente à etiopatogenia, são várias as alterações presentes nestas jovens que se pensa estarem associadas à diminuição da DMO, incluindo, a diminuição da massa magra corporal, o hipoestrogenismo, a diminuição dos níveis de leptina, testosterona, DHEA, IGF-1, vitamina D, sódio e ocitocina, o aumento da adiposidade a nível da medula óssea, e o aumento dos níveis de cortisol, Pref-1, grelina, adiponectina e PYY.

O *gold standard* para o diagnóstico desta complicação passa pela realização de uma DEXA em pacientes com AN com pelo menos 6-12 meses de evolução. A DEXA deverá ser repetida a cada 1-2 anos para avaliar a evolução da DMO, eventualmente com doseamento de marcadores do metabolismo ósseo (osteocalcina, fosfatase alcalina óssea, CTX e NTX), que sofrem alterações mais precocemente do que a DMO e, por isso, são frequentemente utilizados para avaliar a resposta às terapêuticas implementadas.

Relativamente à terapêutica destas adolescentes, a recuperação do peso corporal e a regularização dos ciclos menstruais constituem a estratégia mais eficaz para promover o aumento da DMO nesta população. A prática de exercício físico associa-se a ganhos a nível da saúde óssea em vários estudos, e, por isso, está recomendada assim que as pacientes se encontrem clinicamente estáveis e desde que não prejudique a recuperação do peso. Ao contrário dos (COC)s, a reposição estrogénica em doses fisiológicas associa-se normalmente a um aumento da DMO, podendo, por isso, ser considerada uma opção terapêutica em adolescentes que não conseguem recuperar o peso e regularizar os ciclos menstruais. Apesar da otimização da ingestão de cálcio e vitamina D estar recomendada em adolescentes com AN, isoladamente esta terapêutica não aumenta significativamente a DMO. Outras opções terapêuticas, como a DHEA oral, os bifosfonatos, o rhIGF1, a reposição transdérmica de

testosterona, a metreleptina ou a administração subcutânea de denosumab e teriparatide, seja pelos seus efeitos secundários ou pela escassez de estudos em adolescentes, não são atualmente uma opção para o tratamento destas jovens.

Concluindo, o tratamento atualmente mais utilizado para aumentar a DMO em adolescentes com AN consiste na reabilitação nutricional, com conseqüente recuperação do peso corporal e regularização dos ciclos menstruais. A esta, deve associar-se uma otimização da ingestão de cálcio (aporte diário recomendado: 1200-1500 mg) e vitamina D (aporte diário recomendado: 400-800 UI), a prática de exercício físico e, em adolescentes que não conseguem ganhar peso ou que, apesar do mesmo, mantêm o déficit de DMO, a reposição estrogénica em doses fisiológicas, tendo em consideração a idade da paciente. Adolescentes com idade óssea igual ou superior a 15 anos deverão ser tratadas com 100 µg de β-estradiol transdérmico (1 *patch*, 2 vezes por semana) + progesterona cíclica (medroxiprogesterona 2,5 mg/dia, nos primeiros 10 dias de cada mês), enquanto que, as pacientes com idade óssea inferior a 15 anos, deverão ser tratadas com doses crescentes de etinilestradiol oral (aumentos de 3,75 mg/dia a cada 6 meses).

Take Home Messages

- ✓ A AN é uma PCA que afeta sobretudo adolescentes do sexo feminino e que pode complicar com uma diminuição da DMO (osteopenia ou osteoporose) e, conseqüente, aumento da fragilidade óssea e do risco de fraturas.
- ✓ O baixo IMC, a longa duração da AN e da amenorreia e a idade de início precoce da amenorreia, constituem fatores de risco para o desenvolvimento desta complicação.
- ✓ A osteoporose enquanto complicação médica da AN apresenta uma etiologia multifatorial e um grande impacto na qualidade de vida das pacientes.
- ✓ Todas as adolescentes com diagnóstico de AN há mais de 6-12 meses devem realizar uma DEXA para avaliação do Z-score, considerando-se osteoporose quando este é inferior a -2 desvios padrão e existe história prévia de fratura.
- ✓ Atualmente, o tratamento destas adolescentes passa pela recuperação do peso corporal e regularização dos ciclos menstruais, otimização da ingestão de cálcio e vitamina D, prática de exercício físico (após estabilização) e, eventualmente, reposição estrogénica em doses fisiológicas, quando as estratégias anteriores não se mostrarem suficientes para normalizar a DMO.
- ✓ A monitorização da evolução DMO em resposta à terapêutica é feita através da realização de uma DEXA a cada 1-2 anos.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Maria del Carmen Bento Teixeira, e à minha coorientadora, Doutora Ana Rita Costa Freitas Coutinho, por toda a ajuda e orientação que me disponibilizaram ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço à minha família pela paciência, carinho e apoio incondicional que me deram, não só durante realização deste trabalho, mas ao longo de todo o curso.

Agradeço aos meus amigos pela entreaajuda, apoio e incentivo que recebi durante estes 6 anos.

Referências Bibliográficas

1. Legroux I, Cortet B. Factors influencing bone loss in anorexia nervosa: assessment and therapeutic options. *RMD open*. 2019;5(2):e001009.
2. Shuttleworth E, Sharma S, Lal S, Allan PJ. Medical complications of anorexia nervosa. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016 May;77(5):287–93.
3. Steinman J, Shibli-Rahhal A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis: Pathophysiology and Treatment. *J bone Metab*. 2019 Aug;26(3):133–43.
4. Gómez-Candela C, Palma Milla S, Miján-de-la-Torre A, Rodríguez Ortega P, Matía Martín P, Loria Kohen V, et al. [Consensus document about the nutritional evaluation and management of eating disorders: anorexia nervosa]. *Nutr Hosp*. 2018 Mar;35(Spec No1):11–48.
5. Peterson K, Fuller R. Anorexia nervosa in adolescents: An overview. *Nursing (Lond)*. 2019 Oct;49(10):24–30.
6. Brown C, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa and their treatments: an update on some critical aspects. *Eat Weight Disord*. 2015 Dec;20(4):419–25.
7. Mehler PS, Cleary BS, Gaudiani JL. Osteoporosis in anorexia nervosa. *Eat Disord*. 2011;19(2):194–202.
8. Fazeli PK. Low bone mineral density in anorexia nervosa: Treatments and challenges. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2019 Jun;17(2):65–76.
9. Wolfert A, Mehler PS. Osteoporosis: prevention and treatment in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 2002 Jun;7(2):72–81.
10. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. *Paediatr Drugs*. 2005;7(5):295–323.
11. Sieke EH, Rome ES. Eating disorders in children and adolescents: what does the gynecologist need to know? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Oct;28(5):381–92.
12. Jagielska G, Kacperska I. Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatr Pol*. 2017 Apr;51(2):205–18.
13. Treasure J, Zipfel S, Micali N, Wade T, Stice E, Claudino A, et al. Anorexia nervosa. *Nat Rev Dis Prim*. 2015 Nov;1:15074.
14. Chidiac CW. An update on the medical consequences of anorexia nervosa. *Curr Opin Pediatr*. 2019 Aug;31(4):448–53.
15. Lock J. Updates on Treatments for Adolescent Anorexia Nervosa. *Child Adolesc*

- Psychiatr Clin N Am. 2019 Oct;28(4):523–35.
16. Lock J, La Via MC. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with eating disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 May;54(5):412–25.
 17. Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, Ornstein RM, Rome ES, Garber AK, et al. Update on the medical management of eating disorders in adolescents. *J Adolesc Heal Off Publ Soc Adolesc Med*. 2015 Apr;56(4):370–5.
 18. Erzegovesi S, Bellodi L. Eating disorders. *CNS Spectr*. 2016 Aug;21(4):304–9.
 19. Davis LE, Attia E. Recent advances in therapies for eating disorders. *F1000Research*. 2019;8.
 20. Jáuregui-Lobera I, Bolaños-Ríos P, Sabaté J. Bone mineral density in anorexia nervosa: Only weight and menses recovery? *Endocrinol y Nutr organo la Soc Esp Endocrinol y Nutr*. 2016 Nov;63(9):458–65.
 21. Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019 Jun;42(2):263–74.
 22. Howgate DJ, Graham SM, Leonidou A, Korres N, Tsiridis E, Tsapakis E. Bone metabolism in anorexia nervosa: molecular pathways and current treatment modalities. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013 Feb;24(2):407–21.
 23. Mehler PS. Clinical guidance on osteoporosis and eating disorders: the NEDA continuing education series. *Eat Disord [Internet]*. 2019;27(5):471–81. Available from: <https://doi.org/10.1080/10640266.2019.1642031>
 24. Reyes García R, Jódar Gimeno E, García Martín A, Romero Muñoz M, Gómez Sáez JM, Luque Fernández I, et al. [Clinical practice guidelines for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions. Bone Metabolism Working Group of the Spanish Society of Endocrinology]. *Endocrinol y Nutr organo la Soc Esp Endocrinol y Nutr*. 2012 Mar;59(3):174–96.
 25. Eriksen SA, Prietzel H, Ibsen JR, Lauritsen MB, Vestergaard P, Telléus GK. Bone and vitamin D status in patients with anorexia nervosa. *Dan Med J*. 2014 Nov;61(11):A4940.
 26. Misra M. Effects of hypogonadism on bone metabolism in female adolescents and young adults. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Jan;8(7):395–404.
 27. Legroux-Gérot I, Vignau J, Biver E, Pigny P, Collier F, Marchandise X, et al. Anorexia

- nervosa, osteoporosis and circulating leptin: the missing link. *Osteoporos Int* a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2010 Oct;21(10):1715–22.
28. Bruni V, Dei M, Morelli C, Schettino MT, Balzi D, Nuvolone D. Body composition variables and leptin levels in functional hypothalamic amenorrhea and amenorrhea related to eating disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011 Dec;24(6):347–52.
 29. Faje AT, Fazeli PK, Katzman D, Miller KK, Breggia A, Rosen CJ, et al. Inhibition of Pref-1 (preadipocyte factor 1) by oestradiol in adolescent girls with anorexia nervosa is associated with improvement in lumbar bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Sep;79(3):326–32.
 30. Gordon CM, Grace E, Emans SJ, Feldman HA, Goodman E, Becker KA, et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):4935–41.
 31. Divasta AD, Feldman HA, Giancaterino C, Rosen CJ, Leboff MS, Gordon CM. The effect of gonadal and adrenal steroid therapy on skeletal health in adolescents and young women with anorexia nervosa. *Metabolism*. 2012 Jul;61(7):1010–20.
 32. Misra M, McGrane J, Miller KK, Goldstein MA, Ebrahimi S, Weigel T, et al. Effects of rhIGF-1 administration on surrogate markers of bone turnover in adolescents with anorexia nervosa. *Bone*. 2009 Sep;45(3):493–8.
 33. Giollo A, Idolazzi L, Caimmi C, Fassio A, Bertoldo F, Dalle Grave R, et al. Vitamin D levels strongly influence bone mineral density and bone turnover markers during weight gain in female patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2017 Sep;50(9):1041–9.
 34. Gatti D, El Ghoch M, Viapiana O, Ruocco A, Chignola E, Rossini M, et al. Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa. *Bone*. 2015 Sep;78:212–5.
 35. Luz Neto LM da, Vasconcelos FMN de, Silva JE da, Pinto TCC, Sougey ÉB, Ximenes RCC. Differences in cortisol concentrations in adolescents with eating disorders: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(1):18–26.
 36. Levy-Shraga Y, David D, Vered I, Kochavi B, Stein D, Modan-Moses D. Hyponatremia and decreased bone density in adolescent inpatients diagnosed with anorexia nervosa. *Nutrition*. 2016 Oct;32(10):1097–102.
 37. Lawson EA, Fazeli PK, Calder G, Putnam H, Misra M, Meenaghan E, et al. Plasma sodium level is associated with bone loss severity in women with anorexia nervosa: a

- cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. 2012 Nov;73(11):e1379-83.
38. Leitch VD, Brassill MJ, Rahman S, Butterfield NC, Ma P, Logan JG, et al. PYY is a negative regulator of bone mass and strength. *Bone*. 2019 Oct;127:427–35.
 39. Misra M, Miller KK, Tsai P, Gallagher K, Lin A, Lee N, et al. Elevated peptide YY levels in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):1027–33.
 40. Silva MMX da, Damiani D, Cominato L. [Evaluation of bone mineral density in female adolescents with eating disorders]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 Oct;57(7):527–32.
 41. Franzoni E, Ciccarese F, Di Pietro E, Facchini G, Moscano F, Iero L, et al. Follow-up of bone mineral density and body composition in adolescents with restrictive anorexia nervosa: role of dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Feb;68(2):247–52.
 42. Jagielska GW, Przedlacki J, Bartoszewicz Z, Racicka E. Bone mineralization disorders as a complication of anorexia nervosa - etiology, prevalence, course and treatment. *Psychiatr Pol*. 2016;50(3):509–20.
 43. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Dec;21(6):454–60.
 44. El Ghoch M, Gatti D, Calugi S, Viapiana O, Bazzani PV, Dalle Grave R. The Association between Weight Gain/Restoration and Bone Mineral Density in Adolescents with Anorexia Nervosa: A Systematic Review. *Nutrients*. 2016 Nov;8(12).
 45. Katzman DK, Misra M. Bone health in adolescent females with anorexia nervosa: what is a clinician to do? *Int J Eat Disord*. 2013 Jul;46(5):456–60.
 46. Nagata JM, Carlson JL, Golden NH, Murray SB, Long J, Leonard MB, et al. Associations between exercise, bone mineral density, and body composition in adolescents with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 2019 Oct;24(5):939–45.
 47. DiVasta AD, Feldman HA, O'Donnell JM, Long J, Leonard MB, Gordon CM. Effect of Exercise and Antidepressants on Skeletal Outcomes in Adolescent Girls With Anorexia Nervosa. *J Adolesc Heal [Internet]*. 2017;60(2):229–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.10.003>
 48. Waugh EJ, Woodside DB, Beaton DE, Coté P, Hawker GA. Effects of exercise on bone mass in young women with anorexia nervosa. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 May;43(5):755–63.

49. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun;87(6):2883–91.
50. Strokosch GR, Friedman AJ, Wu S-C, Kamin M. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *J Adolesc Heal Off Publ Soc Adolesc Med.* 2006 Dec;39(6):819–27.
51. Muñoz MT, Morandé G, García-Centenera JA, Hervás F, Pozo J, Argente J. The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2002 Jan;146(1):45–50.
52. Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002 Jun;15(3):135–43.
53. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2011 Oct;26(10):2430–8.
54. DiVasta AD, Feldman HA, Beck TJ, LeBoff MS, Gordon CM. Does hormone replacement normalize bone geometry in adolescents with anorexia nervosa? *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):151–7.
55. Miller KK, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Gleysteen S, Schoenfeld D, et al. Effects of risedronate and low-dose transdermal testosterone on bone mineral density in women with anorexia nervosa: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):2081–8.
56. Miller KK, Grieco KA, Klibanski A. Testosterone administration in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1428–33.
57. Bloch M, Ish-Shalom S, Greenman Y, Klein E, Latzer Y. Dehydroepiandrosterone treatment effects on weight, bone density, bone metabolism and mood in women suffering from anorexia nervosa—a pilot study. *Psychiatry Res.* 2012 Dec;200(2–3):544–9.
58. DiVasta AD, Feldman HA, O'Donnell JM, Long J, Leonard MB, Gordon CM. Impact of Adrenal Hormone Supplementation on Bone Geometry in Growing Teens With Anorexia Nervosa. *J Adolesc Heal Off Publ Soc Adolesc Med.* 2019 Oct;65(4):462–8.
59. Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS, Carey D, Meyer W, Schebendach J, et al. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: A randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3179–85.
60. Anand P, Mehler PS. Osteoporosis recovery in severe anorexia nervosa: a case report. Vol. 7, *Journal of eating disorders.* 2019. p. 38.
 61. Jamieson A, Pelosi AJ. Use of Denosumab in a Patient with Chronic Anorexia Nervosa and Osteoporosis. Vol. 129, *The American journal of medicine.* United States; 2016. p. e47.
 62. Shibli-Rahhal A, McCormick L. Teriparatide treatment of osteoporosis in a patient with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2013 Jun;18(2):229–31.
 63. Fazeli PK, Wang IS, Miller KK, Herzog DB, Misra M, Lee H, et al. Teriparatide increases bone formation and bone mineral density in adult women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1322–9.
 64. Sienkiewicz E, Magkos F, Aronis KN, Brinkoetter M, Chamberland JP, Chou S, et al. Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. *Metabolism.* 2011 Sep;60(9):1211–21.
 65. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. Washington DC, USA: American Psychiatric Association.

