

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Departamento de Pediatria

Homero Flávio Peixoto Gonçalves

**Anorexia Nervosa na Adolescência:
manifestações clínicas mais comuns e manejo adequado das complicações médicas**

Belo Horizonte

2025

Homero Flávio Peixoto Gonçalves

**Anorexia Nervosa na Adolescência:
manifestações clínicas mais comuns e manejo adequado das complicações médicas**

Monografia apresentada ao Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do título de Especialista em Saúde do Adolescente.

Orientadora: Dra. Ana Maria Costa da Silva Lopes

Belo Horizonte

2025

Gonçalves, Homero Flávio Peixoto.

G643a Anorexia Nervosa na Adolescência [recurso eletrônico]: manifestações clínicas mais comuns e manejo adequado das complicações médicas. / Homero Flávio Peixoto Gonçalves. - - Belo Horizonte: 2025.

51f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Ana Maria Costa da Silva Lopes.

Área de concentração: Saúde do Adolescente.

Monografia (Especialização): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Anorexia Nervosa. 2. Diagnóstico Clínico. 3. Síndrome da Realimentação. 4. Adolescente. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Lopes, Ana Maria Costa da Silva. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WM 175

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM SAÚDE DO ADOLESCENTE
ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DO ALUNO
HOMERO FLÁVIO PEIXOTO GONÇALVES

Realizou-se, no dia 12 de fevereiro de 2025, às 09:00 horas, através da videoconferência pela Plataforma Google Meet, no link: <https://meet.google.com/?hs=197&authuser=0>, pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada **“ANOREXIA NERVOSA NA ADOLESCÊNCIA: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS MAIS COMUNS, E MANEJO ADEQUADO DAS COMPLICAÇÕES MÉDICAS.”**, apresentada por **HOMERO FLÁVIO PEIXOTO GONÇALVES**, número de registro 2020672604, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em SAÚDE DO ADOLESCENTE. A Comissão Examinadora de avaliação do trabalho foi composta pelos seguintes membros: à seguinte Comissão Examinadora: Prof.^a Ana Maria Costa da Silva Lopes - Orientadora (UFMG), Prof. Henrique Oswaldo da Gama Torres (UFMG), Prof.^a Patrícia Regina Guimaraes (HC UFMG). O aluno foi autorizado para iniciar a apresentação de seu trabalho. Após a apresentação, seguiu-se à arguição pela comissão Examinadora, com a respectiva defesa do aluno. Logo após a Comissão reuniu-se sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado da avaliação do trabalho final do aluno, a comissão atribuiu nota 100 ao trabalho apresentado e considerou a monografia **APROVADA**. O resultado final foi comunicado publicamente ao aluno pela senhora Orientadora do aluno. Nada mais havendo a tratar, a Orientadora encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, após lida, será assinada eletronicamente por todos os membros da Comissão Examinadora presente na sessão, através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 12 de fevereiro de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Maria Costa da Silva Lopes, Professora do Magistério Superior**, em 26/02/2025, às 01:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Regina Guimaraes, Médica**, em 26/03/2025, às 18:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Oswaldo da Gama Torres, Professor do Magistério Superior**, em 09/05/2025, às 17:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3998433** e o código CRC **E3BA9627**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao **Janela da Escuta** por me acolher, me dar voz e me ensinar a escutar.

Agradeço ao **NIAB** por me permitir vivências únicas. Ao **Janela** e ao **NIAB**, minha eterna gratidão.

Agradeço a todos os **pacientes** que tive a chance de atender nos ambulatórios. Vocês me ensinaram para muito além da Medicina do adolescente.

Agradeço ao **Henrique**, à **Ana Maria**, à **Cris** e à **Patrícia**, por terem sido mais que professores, terem sido mestres.

Agradeço aos **meus pais**, por terem cuidado de mim, inclusive na adolescência.

Agradeço à **Maria José**, minha madrinha de Medicina, que acreditou que eu poderia ser médico e me ensinou, com amor, que a vida e a morte são muito mais próximas do que se imagina.

Agradeço à **Netinha**, *meu pedaço de Paraíso*, por me ajudar nesta construção de caminhos.

Agradeço ao **Heitor**, por, com a sua adolescência, me convidar a estudar as **adolescências!**

Agradeço ao **Homero adolescente**, por ter me trazido até aqui.

Agradeço a **Deus**, por Ser!

RESUMO

A Anorexia Nervosa é a patologia psiquiátrica que apresenta maior mortalidade. O acometimento de crianças e adolescentes afeta o desenvolvimento biológico, podendo causar comprometimento por toda a vida. A compreensão das manifestações clínicas mais comuns e o manejo adequado destas comorbidades pode atenuar o sofrimento físico destas pacientes, já portadoras de tantos sofrimentos psíquicos.

Palavras-chaves: Transtornos alimentares. Complicações médicas. Diagnóstico clínico.

ABSTRACT

Anorexia Nervosa is the psychiatric pathology with the highest mortality. The involvement of children and adolescents affects biological development and can cause lifelong impairment. Understanding the most common clinical manifestations and appropriate management of these comorbidities can alleviate the physical suffering of these patients, who already suffer from so much psychological suffering.

Keywords: Eating disorders. Medical complications. Clinical diagnosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Pintura do século XV de Santa Catarina de Siena, por Carlo Dolce. Anorexia religiosa, sofrimento estampado na face e na coroa de espinhos	16
---	----

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 - Manifestações endocrinológicas mais comuns na Anorexia Nervosa	33
Quadro 2 – Principais alterações laboratoriais ou de imagem relacionadas aos aspectos endocrinológicos da Anorexia Nervosa.....	33
Quadro 3 – Pacientes de alto risco para desenvolver SR	45

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	15
3 BREVE PERSPECTIVA HISTÓRICA	16
4 PRINCÍPIOS GERAIS	18
4.1 SINAIS E SINTOMAS MAIS COMUMENTE ASSOCIADOS À ANOREXIA NERVOSA.....	18
4.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL E CORRELAÇÃO COM O SINAIS E SINTOMAS DE ANOREXIA NERVOSA.....	20
5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POR SISTEMA ORGÂNICO	21
5.1 MANISFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES	21
5.1.1 Danos Estruturais.....	21
5.1.2 Danos Funcionais.....	22
5.2 MANISFESTAÇÕES PULMONARES	25
5.3 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS	26
5.4 MANIFESTAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS	28
5.6 MANIFESTAÇÕES RENAIIS E COMPLICAÇÕES BIOQUÍMICAS	36
5.7 MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS	37
5.8 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	39
5.9 MANIFESTAÇÕES OFTÁLMICAS	40
5.10 MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS.....	40
5.11 OUTRAS MANIFESTAÇÕES	42
6 SINDROME DE REALIMENTAÇÃO	43
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
REFERÊNCIAS	48

PRÓLOGO

No dia em que entrei pela primeira vez no Núcleo de Investigação em Anorexia e Bulimia do Hospital das Clínicas da UFMG (NIAB/HC/UFMG), eu desejava aprender mais sobre os transtornos alimentares. Cheguei carregando o conjunto dos meus valores cristalizados, com o desejo de aprender mais sobre anorexia e bulimia. O que eu não esperava era aprender a ver o mundo e as pessoas com um novo olhar.

Antes de chegar ao ambulatório, a ideia era de acompanhar o(s) médico(s) do serviço, e aprender o máximo possível sobre manifestações clínicas, manejo e tratamento dos transtornos alimentares e poder auxiliar as pessoas que padecessem destes males. O que eu não poderia imaginar era que haveria tantas transformações em mim.

As primeiras pacientes que atendi, eu atendi junto com o Dr. Henrique e, nestas consultas, eu anotava absolutamente tudo o que era dito, parecia um monge copista. Naquele primeiro momento, o meu olhar estava voltado mais para o concreto da vida do que para aquilo que é essencial à existência.

Depois de algumas semanas, surgiu a possibilidade de fazer o primeiro acolhimento de uma paciente. Ao escutá-la, eu esperava que ela reclamasse de intestino preso ou de qualquer outra manifestação clínica, afinal, por ser médico, este era o “lugar” em que eu estava seguro. A paciente trouxe questões sobre a vida e sobre o papel que o comer (ou o não comer) exercia em sua vida. Eram questionamentos que ultrapassavam em muito o meu conhecimento sobre a patologia, porém a minha ignorância maior era a de não perceber plenamente o porquê de estudar as manifestações clínicas: aquele corpo, emagrecido, de certa forma, doente, carrega a existência de uma pessoa que sofria para muito além do corpo.

Ao discutir este primeiro caso, e muitos outros depois, com a equipe multidisciplinar, trazia minhas impressões sobre uma paciente e, por via de regra, voltava com reflexões sobre como as diferentes pessoas podem manifestar suas “incongruências da alma”. Cada uma daquelas pacientes acompanhadas pelo NIAB, são um labirinto complexo de sentidos e emoções, apoiados em um corpo emagrecido; um corpo que choca o olhar do outro, um corpo que sofre, mas que vive, à sua forma, a plenitude do que é possível.

Dentro desta “plenitude do que é possível,” estas meninas continuam tentando se exercitar, ir às aulas ou trabalhar. Muitas delas, quando a saúde mental não as barra, tentam continuar tocando o rumo da vida da forma mais normal que elas dão conta. E cabe aqui uma

ressalva: apesar de não ser uma doença exclusivamente feminina, no meu convívio no NIAB, atendi apenas meninas. Bem, algumas já eram mulheres feitas, outras adolescentes, mas todas elas carregavam, em maior ou menor grau, a demanda da delicadeza, da sutileza, do compreender, traços marcantes das meninas.

No meu estágio pelo serviço, por coincidência ou obra do acaso, atendi muitas pacientes com o nome “Ana”. Nas redes sociais, especialmente nas páginas ou perfis voltados para falar de anorexia e bulimia, muitas vezes se referiam à primeira como ANA e à segunda como MIA. Este recurso do mundo digital talvez fosse uma forma de dar um verniz de afeto ao transtorno, ou talvez fosse um emagrecimento da palavra. O nome do transtorno fica “mais magro” (diminuto em sua escrita), da mesma forma que as mulheres que os carregam ficam mais magras no percurso da doença.

Cada acolhimento realizado, cada paciente atendida, cada discussão de caso foi um convite a pensar diferente, a sair do caixote do pensamento pré-moldado e pensar o tratamento possível no “um-a-um” da clínica. Não havia, não há e não haverá respostas prontas e universais, porque também as pacientes não são todas iguais. Elas são, todas e cada uma, seres diversos, são pessoas muito maiores do que a “doença” que apresentam. Aqui, escolho o verbo *apresentar* no lugar do verbo *padecer* porque, muitas vezes, não são as pacientes que padecem, e sim suas famílias. Etimologicamente, o verbo *padecer* tem sua raiz na palavra latina *patior*, que significa ‘sofrer’. Em muitas ocasiões, conversando durante as consultas, e conversando com seus acompanhantes, pude perceber que o sofrimento é, na maioria das vezes, mais intenso nas pessoas que convivem com elas do que nelas mesmas.

Aqui preciso incluir os sentimentos médicos dentro desta equação. Por inúmeras vezes, o *furor curandis*, ou seja, a vontade de curar, teve de ser posto de lado. Em muitas ocasiões, não havia nada a ser feito, apenas esperar; em outras situações, havia o que ser feito, mas o melhor a ser feito era esperar. Algumas poucas vezes, o que precisava ser feito era coincidente o que devia ser feito. Nestes casos, era inegável o alívio do médico, afinal, a minha formação me fez crer, até aquele momento, que eu sempre teria algo a fazer para curar a paciente. Ledo engano...

A opção por discorrer sobre as manifestações clínicas mais comuns da anorexia é uma forma de contribuir com o manejo clínico destas pacientes, mas sem nunca esquecer que elas não são limitadas ao corpo. O cuidado médico com este corpo emagrecido algumas vezes se faz necessário como uma urgência clínica – a paciente está tão emagrecida que o risco de morte é elevado ou há manifestações clínicas potencialmente fatais. Outras vezes, a oferta do cuidado é uma porta para acessar questões mais profundas da personalidade desta paciente e, em função

de algum aspecto clínico, convida-se esta paciente a reflexão sobre o próprio corpo. Em algumas ocasiões, somos convidados a cuidar dos sintomas – um tratamento das consequências do ato enquanto não é possível encarar a causa do emagrecimento. Nesta jornada médica, a delicadeza se faz necessária o tempo todo. O objetivo não pode ser o cuidado centrado no corpo emagrecido que se apresenta ao médico, mas sim dar abertura da fala para aquela pessoa que o conduz pela vida afora. Não é cuidar do corpo por cuidar. Não se trata disso.

1 INTRODUÇÃO

A Anorexia Nervosa (AN) é uma condição de desnutrição grave, sendo mais prevalente em adolescentes e mulheres jovens. Sua incidência é estimada em 0,2–1% desta população. É caracterizada por uma imagem corporal alterada, peso muito baixo, associado à incapacidade de ganhar ou manter peso. Até a quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico-IV (DSM-IV), a amenorreia era considerada como critério diagnóstico, devendo estar presente por pelo menos três ciclos. Os critérios revisados do DSM-V para AN diferem porque os critérios de peso são menos rigorosos, sendo que o termo “recusa em ganhar peso” foi retirado das atuais definições propostos pela associação Americana de Psiquiatria. A obrigatoriedade da amenorreia também não é mais um critério necessário para o diagnóstico, segundo os critérios do DSM-V (American Psychiatric Association, 2014).

A AN é um distúrbio de saúde mental e faz parte do grupo de transtornos alimentares, juntamente com a Bulimia Nervosa, Transtorno Alimentar Restritivo Específico (TARE) e o Transtorno alimentar sem outra especificação (PICA) (Lawson; Miller, 2022; Maggio da Fonseca *et al.*, 2015; Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024). A AN está associada com inúmeras complicações médicas, estando diretamente relacionadas com perda de peso e desnutrição. Dentre as complicações médicas mais comumente associadas estão as alterações fisiológicas, tais como hipotensão, bradicardia, hipotermia e amenorreia (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024). De todos os distúrbios de saúde mental, a anorexia é a que apresenta maior taxa de mortalidade, sendo esta seis vezes maior do que na população geral. As complicações médicas correspondem a aproximadamente metade das mortes (54%) (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024; Pruccoli *et al.*, 2023).

A Anorexia Nervosa tem características que são essenciais ao diagnóstico, permeando todas as formas clínicas, tendo como características as seguintes, conforme o DSM-V:

- A. Restrição persistente da ingestão energética, levando a um baixo peso corporal, ajustado para a idade, gênero, nível de desenvolvimento físico do paciente. Um baixo peso corporal é definido como um índice de massa corporal (relação peso em quilogramas dividido pela altura em m²) < 18,5. Em crianças e adolescentes, a determinação do que é um baixo peso leva em conta o percentil em uma curva gaussiana. Considera-se baixo peso aquelas crianças com peso abaixo do percentil 3 e de muito baixo peso aquelas abaixo do percentil 0,1.

- B. Medo intenso de ganhar peso ou de engordar, ou um comportamento persistente que interfere no ganho de peso, mesmo com peso significativamente baixo.
- C. Perturbação na forma como o peso ou a forma corporal são vivenciados, sofrendo influência indevida do peso ou da forma corporal na autoavaliação ou falta persistente de reconhecimento da gravidade do atual baixo peso corporal.

Existem dois subtipos de AN, sendo esta classificação baseada na manutenção dos sintomas por pelo menos três meses (American Psychiatric Association, 2014).

1. **Anorexia Nervosa – Subtipo restritivo:** Definida pela perda de peso através da dieta, jejum e atividade física excessiva. Adicionalmente, cabe reforçar que estes pacientes não apresentaram episódios recorrentes de compulsão alimentar ou purgação (vômito autoinduzido, uso de diuréticos, laxativos ou enemas). Este subtipo descreve apresentações nas quais a perda de peso é conseguida principalmente através de dieta, jejum e/ou exercício excessivo.
2. **Anorexia Nervosa – Subtipo purgação e compulsão alimentar:** Definido por episódios de compulsão alimentar e purgação. Durante os últimos 3 meses, o indivíduo apresentou episódios recorrentes de compulsão alimentar ou comportamento purgativo (ou seja, utilizou de vômito autoinduzido, uso de diuréticos, laxativos ou enemas).

A anorexia nervosa pode ser classificada também quanto à atividade (American Psychiatric Association, 2014). Podendo ser classificada como:

- ✓ Em atividade: Quando não há nenhum sinal de que a doença possa estar em remissão.
- ✓ Em remissão parcial: depois que todos os critérios para anorexia nervosa foram previamente atendidos, o critério “baixo peso corporal” não foi atendido por um período contínuo, mas o critério “medo intenso de ganhar peso ou de engordar ou comportamento que interfere no ganho de peso” ou o critério “distúrbios na autopercepção de peso e forma” ainda é atendida.
- ✓ Em remissão completa: Depois que todos os critérios para anorexia nervosa foram previamente atendidos, nenhum dos critérios foi atendido por um período prolongado.

A anorexia nervosa pode ser classificada também quanto à gravidade. Podendo ser classificada em adultos e adolescentes mais próximos à idade adulta pelo uso do índice de massa corporal (IMC) como critério diagnóstico. O nível de gravidade baseia-se, para adultos, no IMC atual (ver abaixo) ou, para crianças e adolescentes, no percentil do IMC.

Tabela 1 – Classificação da Anorexia Nervosa em relação ao peso

Classificação	Adultos	Crianças e adolescentes
Leve	IMC \geq 17 kg/m ²	Entre percentil 3 e 10
Moderado	IMC entre 16 e 16,99 kg/m ²	Entre percentil 0,1 e 3
Severo	IMC entre 15 e 15,99 kg/m ²	Grave:
Extremo	IMC menor que 15 kg/m ²	Menor que percentil 0,1

Fonte: elaborada pelo autor.

A AN está associada com diversas manifestações clínicas, acometendo praticamente todos os sistemas orgânicos. Tais manifestações clínicas estão diretamente relacionadas à excessiva perda de peso e à má nutrição associada. Entre as complicações clínicas mais comuns, estão a hipotensão, bradicardia, hipotermia e amenorreia. Um ponto que merece ser considerado é que, na adolescência, a maturação corporal ainda não está completa, sendo os pacientes desta faixa etária mais suscetíveis a estas complicações clínicas do que os adultos de maneira geral, conforme demonstrado pelos estudos do fisiologista e pediatra Dartiguelongue (2020).

Este estudo tem como objetivo analisar a situação clínica de pacientes com AN e suas consequentes complicações, colocando em foco adolescentes. Ademais, busca abordar a Síndrome da Realimentação. Portanto, nota-se a importância do tema abordado e a necessidade de maiores investigações, pesquisas e discussões como esta.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de natureza descritiva, com abordagem qualitativa, cuja finalidade é discutir as consequências clínicas que a Anorexia Nervosa acarreta na vida das adolescentes e qual é a história desta patologia. Foi escolhida a técnica de revisão integrativa, na qual se resume o que foi publicado sobre o tema para se obter um compilado de informações de diversos autores especializados no assunto abordado (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

3 BREVE PERSPECTIVA HISTÓRICA

A apresentação clínica mais conhecida da Anorexia Nervosa é um corpo emagrecido, onde é possível observar saliências e reentrâncias correspondentes aos ossos recobertos pelo tecido cutâneo. Os primeiros relatos de indivíduos com esta apresentação remontam a períodos prévios ao século XV. Este fenômeno se relaciona com a chamada “anorexia religiosa”. Nesta, havia a ocorrência de longos períodos de jejum como manifestação de fé. Uma das personagens icônicas relacionadas com esta patologia é Santa Catarina de Sena, que viveu em Siena, Itália, no século XIV (Lamberte, 2015).

Figura 1 – Pintura do século XV de Santa Catarina de Siena, por Carlo Dolci. Anorexia religiosa, sofrimento estampado na face e na coroa de espinhos



Fonte: Wikipédia.

No final do século XIX, Sir Willian Gull utiliza pela primeira vez o termo “Anorexia Nervosa”. Em 1952, na publicação da primeira edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-I), foi a primeira vez em que foram publicados critérios diagnósticos, baseados nos fenótipos mais comuns, para a doença. Na época da publicação do DSM-I, os pais

eram culpabilizados pela patologia, sendo o tratamento indicado a separação dos pacientes de seus pais (Parentectomia) (Souza, 2010).

Em 1978, com a publicação do DSM-II, foi usado o conceito de “família psicossomática”, sendo, a partir daí, que a abordagem familiar foi indicada para alguns casos. Os atuais critérios diagnósticos da doença são baseados na edição atual do DSM-V e da CID11. Vale ressaltar ainda que os critérios não são estáticos, podendo ser revistos de tempos em tempos (LAMBERTE, 2015).

4 PRINCÍPIOS GERAIS

A avaliação médica de pacientes com Anorexia Nervosa deve incluir uma anamnese completa, exame físico detalhado, avaliação laboratorial focada nas principais complicações clínicas epidemiologicamente mais relevantes. A incidência destas complicações pode variar de acordo com a severidade do quadro instalado e com as condições físicas apresentadas previamente ao início da doença. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de complicações médicas na AN são o grau de perda de peso e a cronicidade da doença (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

As complicações médicas da Anorexia Nervosa estão diretamente ligadas à perda de peso e à má nutrição. A inanição associada à AN leva ao consumo de proteínas, quebra e consumo de gorduras com atrofia celular e, por consequência, atrofia cardíaca, cerebral, hepática, renal, intestinal e muscular. Praticamente todos os sistemas orgânicos são afetados no curso de um quadro de AN, em maior ou menor proporção (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

O tratamento das manifestações clínicas inclui o reestabelecimento nutricional, ainda que, na maioria das vezes, este objetivo não deva ser alcançado a qualquer custo. A maioria das complicações clínicas da AN, mas não todas, são reversíveis com o ganho de peso e melhora do estado nutricional. Contudo, há algumas complicações, tais como miocardite, ou perda de massa óssea, que podem demandar tratamentos específicos (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

4.1 SINAIS E SINTOMAS MAIS COMUMENTE ASSOCIADOS À ANOREXIA NERVOSA

Os sinais e sintomas mais comumente associados a AN são frutos da restrição alimentar, da perda de peso e da subnutrição associada. Cabe salientar que, quanto mais intensas e prolongadas forem as condições alimentares que originam os sintomas, mais significativos e variados serão os sintomas (Mehler, 2024). Dentre os sintomas mais comuns estão, a saber:

- Amenorreia;
- Fadiga de esforço;
- Fraqueza;
- Intolerância ao frio;

- Palpitações;
- Tontura;
- Dor abdominal;
- Edema abdominal;
- Saciedade precoce;
- Constipação;
- Irritabilidade.

Dentre os sinais mais comuns estão, a saber:

- Baixo Índice de Massa Corporal (IMC $< 17,5$ m/kg² para adultos e menor que o escore Z-3 para crianças e adolescentes);
- Emaciação (peso corporal inferior a 85% do peso médio);
- Hipotermia (temperatura axilar $< 35,6^{\circ}\text{C}$);
- Bradicardia (pulso < 60 batimentos por minuto);
- Hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg e/ou pressão arterial diastólica < 50 mmHg);
- Hipoatividade intestinal com redução dos ruídos hidroaéreos;
- Pele seca e escamosa (xerose);
- Cabelos quebradiços e queda de cabelo;
- Crescimento de lanugo;
- Distensão abdominal;
- Fraqueza muscular, inicialmente da musculatura proximal e, havendo manutenção do quadro, da musculatura distal;
- Unhas quebradiças;
- Úlceras de decúbito;
- Pele amarelada (hipercarotenemia, especialmente mãos, pés, orelha e nariz);
- Mãos e pés frios e cianóticos;
- Edema de tornozelo e periorbitário;
- Sopro cardíaco motivado por prolapso da válvula mitral.

4.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL E CORRELAÇÃO COM OS SINAIS E SINTOMAS DE ANOREXIA NERVOSA

A avaliação laboratorial de pacientes com Anorexia Nervosa deve ser individualizada para cada paciente, mas há alguns exames que, de maneira geral, devem fazer parte do rol de solicitações de todos os pacientes (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024), como vemos a seguir:

- Hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos;
- Eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, magnésio e fósforo);
- Ureia / Creatinina;
- Glicemia de Jejum;
- Albumina sérica;
- TGO / TGP;
- Gama-GT;
- Fosfatase Alcalina;
- 25-hidroxivitamina D;
- TSH;
- Leptina;
- IGF1;
- RNI;
- Teste de gravidez (mulheres);
- Testosterona (homens);
- Eletrocardiograma;
- Ecocardiograma (em casos selecionados).

O controle laboratorial é importante para o manejo das complicações clínicas, especialmente quando ocorre o início da realimentação. Estudos recentes demonstram que as dosagens de leptina e IGF1 se relacionam com a gravidade da restrição alimentar. A queda de IGF1 se relaciona com uma resistência relativa ao hormônio do crescimento. O retorno aos valores normais de IGF1 e Leptina são bons preditores para acompanhar a recuperação nutricional (Mehler, 2022). Cabe ressaltar que as manifestações clínicas da Anorexia Nervosa podem trazer consequências ainda mais intensas em pacientes na faixa etária pediátrica (crianças e adolescentes), fazendo com que o acompanhamento clínico seja de suma importância.

5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POR SISTEMA ORGÂNICO

5.1 MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

As manifestações clínicas associadas às complicações cardiovasculares são as principais causas de mortalidade na Anorexia Nervosa; tais complicações envolvem tanto danos cardíacos estruturais, quanto danos funcionais (Olivares *et al.*, 2005).

5.1.1 Danos Estruturais

Em pacientes portadores de AN, ocorre uma intensa perda de massa muscular, em função da baixa ingestão proteico-calórica. Tal condição também acomete o músculo cardíaco, levando a uma atrofia deste, redução da massa cardíaca e, por consequência, redução da espessura da parede ventricular com diminuição das câmaras cardíacas. Tal condição clínica pode levar à diminuição do débito cardíaco, com consequente redução da capacidade cardiovascular e resposta atenuada das variações da pressão arterial ao exercício e fadiga. Alguns indivíduos podem apresentar redução da força contrátil. A maioria das alterações cardíacas torna-se clinicamente significativa quando o paciente apresenta peso corporal abaixo de 80% do peso corporal ideal. O retorno à função cardíaca normal se dá com a melhora do ganho de peso e a normalização completa ocorre de semanas a meses (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Os pacientes com AN podem se queixar de dor torácica e palpitação, muitas vezes associadas a prolapso da válvula mitral. O prolapso de válvula mitral na Anorexia Nervosa tem como mecanismo fisiopatológico uma redução anatômica e funcional do músculo cardíaco, com a manutenção estrutural da válvula mitral. Estudos ecocardiográficos em pacientes com anorexia nervosa encontraram prolapso de válvula mitral em 20% dos pacientes; a incidência desta condição na população em geral é em torno de 2,5% (Olivares *et al.*, 2005).

Nos pacientes com prolapso da válvula mitral, comumente é encontrado murmúrio sistólico e “click” sistólico, sem que ocorra uma correlação aos achados do eletrocardiograma (ECG). Clinicamente, a regurgitação mitral é pouco significativa, não sendo requerida correção

cirúrgica na maioria dos pacientes. O quadro normalmente retrocede com o ganho de peso (Burns *et al.*, 2021). Os pacientes acometidos pela AN podem desenvolver ainda fibrose miocárdica, sendo esta condição mais comum neste grupo de pacientes do que na população em geral (Olivares *et al.*, 2005).

Os níveis de colesterol em pacientes com AN estão aumentados em cerca de 50% dos pacientes. Este aumento dos níveis de colesterol se dá, predominantemente, pelo aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL), com discreta elevação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Estima-se que o aumento dos níveis de HDL se dá pela combinação da atividade física excessiva e da intensa perda de peso. Normalmente, não há necessidade de terapia com estatina (Mehler *et al.*, 2024).

Os pacientes com AN apresentam incidência de derrame pericárdico maior do que a encontrada na população em geral (4% na população em geral e 30% na população com AN). Em um estudo prospectivo com 128 adolescentes do sexo feminino, nenhuma das pacientes apresentou sinais clínicos ou ecocardiográficos de tamponamento cardíaco. Após a instituição da realimentação, o derrame pericárdico desapareceu, em média, após 3 meses da retomada da ingestão adequada de proteínas e calorias (Mehler *et al.*, 2024; Olivares *et al.*, 2005).

5.1.2 Danos Funcionais

Os danos cardiovasculares funcionais relacionados com a AN incluem bradicardia, hipotensão, redução da função ventricular e diminuição das variações funcionais da frequência cardíaca. Adicionalmente, pode ocorrer aumento do intervalo QT (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024). O prolongamento do intervalo QT pode ser observado em alguns pacientes, mas é pouco provável que a anorexia nervosa cause diretamente o prolongamento do intervalo QT corrigido (Olivares *et al.*, 2005).

Estudos recentes levantaram a preocupação de que os pacientes com AN, por apresentarem prolongamento do intervalo QT, estariam mais predispostos a arritmias ventriculares, tais como *Torsade de pointes*. Pacientes portadores de Anorexia Nervosa severa, estão mais predispostos ao prolongamento do intervalo QT. Estas manifestações clínicas apresentam melhora com o retorno ao peso normal e com a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos. Apesar das alterações eletrocardiográficas, não há relatos de morte súbita causadas por tais alterações em pacientes portadores de AN.

Os achados eletrocardiográficos, produzidos pela AN são inespecíficos, apresentando baixa incidência, não havendo nenhuma alteração que seja patognomônica da patologia (Mehler, P. S.; Krantz, 2004; Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024). Na maioria das vezes, a única alteração perceptível ao exame eletrocardiográfico é a bradicardia. Em um estudo retrospectivo com 673 pacientes acompanhados em internação hospitalar ou em internação domiciliar admitidos com bradicardia, o ritmo cardíaco sinusal foi encontrado em 659 pacientes (aproximadamente 98% do total). Em outro estudo prospectivo, os pacientes portadores de AN que apresentavam alteração do ritmo cardíaco sinusal mostravam, em sua maioria, ritmo juncional lento (Casiero; Frishman, 2006; Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Em pacientes com anorexia cursando concomitante com hipocalemia e/ou hipomagnesemia, pode ocorrer alterações eletrocardiográficas do segmento ST, da onda T, bloqueio atrioventricular, desvio do eixo QRS (normalmente à direita) e diminuição da amplitude da onda R. Estas alterações eletrocardiográficas melhoram com a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e com o ganho de peso controlado (Casiero; Frishman, 2006; Mehler, P. S.; Krantz, 2004; Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Nos pacientes com anorexia, pode ocorrer alterações no sistema nervoso autônomo. Uma destas alterações, no sistema cardiovascular, é a diminuição da taxa de variação da frequência cardíaca. Em pacientes com AN, a função anormal do sistema nervoso autônomo pode diminuir a variabilidade da frequência cardíaca. Normalmente, as flutuações momentâneas da frequência cardíaca refletem a estabilidade subjacente do sistema nervoso autônomo e a integração dos sistemas simpático e função parassimpática. A variabilidade reduzida da frequência cardíaca aumenta o risco estatístico de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca e pode estar correlacionada com um aumento da incidência de morte súbita na AN, especialmente em pacientes que pesam menos de 80% do peso corporal ideal (Olivares *et al.*, 2005).

A ocorrência de hipotensão é comum em pacientes com AN, acometendo 16% desta população. Quanto maior for a perda de peso proporcional, maior será o risco de desenvolver hipotensão. Os sintomas mais comumente associados à hipotensão incluem fadiga e fraqueza. Adicionalmente, pode ocorrer hipotensão ortostática e sinais de hipoperfusão cerebral. Quando ocorrem sintomas graves de hipotensão, pode ser necessária a internação hospitalar. Assim como a maioria dos sintomas associados à AN, a hipotensão ortostática também tende à resolução com o reestabelecimento do peso adequado (Olivares *et al.*, 2005).

Outro achado cardiovascular muito frequente em pacientes com AN é a bradicardia. Conceitualmente, bradicardia é definida como frequências cardíaca menor que 60bpm em adolescentes e adultos, podendo inclusive, em casos extremos, apresentar frequências tão baixas quanto 25bpm. Um estudo realizado com 214 mulheres portadoras de AN encontrou uma média de 62bpm, com presença de bradicardia em 41%. Hipotensão foi relatada, neste estudo, em 16% das pacientes (Lawson; Miller, 2022). A causa mais provável de bradicardia nestas pacientes seria um aumento da atividade parassimpática com redução do tônus simpático. Em pacientes com bradicardia, há a ocorrência de sintomas inespecíficos, tais como fadiga, fraqueza, tontura. De certa forma, a bradicardia é esperada em pacientes com AN, contudo, quase nunca é necessário a implantação de um marca-passo, mesmo com frequências cardíacas em torno de 30bpm (Olivares *et al.*, 2005).

Alguns pacientes com AN moderada a grave podem apresentar taquicardia relativa (FC de 70bpm a 100bpm) sendo que esta frequência é, na maioria das vezes, fruto de um efeito colateral a alguma medicação ou sinal de alguma complicação médica iminente, devendo ser vista como um sinal de alerta ao qual a equipe multidisciplinar deve ficar atenta. Este achado é especialmente relevante quando ocorrem sinais de Síndrome de Realimentação, quando uma frequência cardíaca normal a elevada pode ser um prenúncio de insuficiência cardíaca (Olivares *et al.*, 2005).

Um dos dilemas relacionados à AN é determinar quando a bradicardia vai requerer internação hospitalar e/ou internação em unidade de terapia intensiva. A *American Psychiatric Association* (APA) recomenda internação de pacientes com frequência cardíaca tão baixa quanto 35-40bpm. Cabe ressaltar que frequências cardíacas menores que 40bpm estão associados a bradiarritmias, as quais podem se associar a pausas sinusais com aumento da taxa de mortalidade. A bradicardia é mais um sintoma que tende à resolução com aumento do peso a níveis mais próximos da normalidade (em torno de 80% do peso ideal) ou quando o IMC é superior a 17 ou 18kg/m², havendo ganho de peso contínuo e sustentado (Bunrs *et al.*, 2021; Casiero; Frishman, 2006; Lawson; Miller, 2022; Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024; Oflaz *et al.*, 2013; Olivares *et al.*, 2005).

5.2 MANIFESTAÇÕES PULMONARES

A AN, conforme citado anteriormente, pode causar uma fraqueza muscular e, em casos graves, pode causar fraqueza muscular generalizada. Ocorrendo fraqueza muscular generalizada, pode ocorrer dispneia, redução da capacidade aeróbica e diminuição da capacidade pulmonar. Quanto mais intensa for a perda de peso e quanto mais duradouro for o tempo de anorexia, maior será a perda da função respiratória (Mehler *et al.*, 2024).

A fisiopatologia do comprometimento respiratório se dá pelo aumento das unidades pulmonares periféricas sem destruição dos septos alveolares, simulando mais as alterações observadas em pacientes idosos do que aquelas encontradas em pacientes com enfisema clássico. Estes aspectos respiratórios melhoram com o retorno à alimentação, contudo, esse processo é lento e gradual. Não há certeza se esta deficiência é completamente reversível com a realimentação (Mehler *et al.*, 2024).

Em pacientes com AN do tipo purgativa, há um risco aumentado para pneumonia aspirativa. Radiograficamente tal condição pode ser vista como pequenas opacidades disseminadas por várias partes do pulmão. As aspirações também podem ocorrer devido à disfagia causada pela fraqueza muscular generalizada, resultante da desnutrição proteico-calórica, acometendo a faringe (Portillo *et al.*, 2024).

A dificuldade em engolir e a transferência descoordenada do bolo alimentar da boca para o estômago podem causar aspiração, também sendo um mecanismo que favorece a ocorrência de pneumonia aspirativa (Mehler *et al.*, 2024).

Há descrito na literatura ocorrência de Pneumotórax espontâneo, com vazamento aéreo prolongado em pacientes com desnutrição grave. Nestes casos graves, associados a IMC menor do que 15, ocorre também dificuldade em manter o pulmão reexpandido. Não se sabe se as alterações pulmonares que predispõem ao Pneumotórax espontâneo ou ao vazamento aéreo persistente são reversíveis com a realimentação. Pneumomediastino também foi relatado em casos graves de anorexia, devido à fraqueza e ruptura da parede alveolar, com consequente vazamento de ar para o mediastino. Os sintomas incluem dor torácica, dispneia e ansiedade, e o exame físico revela crepitação subcutânea. Na ausência de eventos traumáticos ou iatrogênicos, a complicação deve ser controlada por vigilância radiográfica, sendo resolvida na maioria das vezes em poucas semanas sem drenagem cirúrgica (Mehler *et al.*, 2024).

5.3 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS

As alterações gastrointestinais podem ocorrer em qualquer ponto ao longo do trato digestivo. As complicações são tão mais intensas quanto for o nível de desnutrição associada. Quadros moderados a graves podem produzir gastroparesia (esvaziamento mais lento do estômago) e constipação intestinal, aumento das transaminases, pancreatite aguda e síndrome da artéria mesentérica superior (Mehler *et al.*, 2024).

A gastroparesia é uma estratégia homeostática à qual o organismo lança mão para poupar energia. A motilidade gastrointestinal reduz, permitindo que o alimento seja exposto à luz intestinal por mais tempo, favorecendo assim a absorção otimizada dos nutrientes. Por outro lado, o dispêndio de energia nesta estratégia é reduzido, favorecendo a manutenção da vida. Os principais sintomas associados à gastroparesia são o edema e distensão abdominal, que ocorrem especialmente após a ingestão alimentar. O quadro de edema piora quando a paciente com AN utiliza alimentação rica em fibras ou faz uso de fibras com características laxativas. Vale ressaltar que as fibras, por sua baixa disponibilidade calórica, são muitas vezes preferidas pelas pacientes anoréxicas. Outros sintomas frequentemente associados à gastroparesia são a saciedade precoce, empachamento, náusea e vômito não induzido. Os sintomas da gastroparesia podem inibir a alimentação do paciente e dificultar as tentativas de restauração do peso (Mehler *et al.*, 2003).

Alguns relatos de casos descrevem dilatação gástrica aguda na anorexia nervosa, sendo que, para estes casos, o tratamento é a utilização de alimentação por sonda nasogástrica por um curto período (um a três dias), seguida de alimentação líquida por mais alguns dias. A suspensão do uso da sonda nasogástrica deve ser guiada pelos exames de imagem, evidenciando recuperação da dilatação gástrica aguda (Mehler *et al.*, 2003). A gastroparesia associada à AN normalmente começa a apresentar resolução com início do ganho de peso, com resolução dos sintomas aos se alcançar 80% ou 90% do peso ideal. (Mehler *et al.*, 2003).

A constipação intestinal frequentemente acompanha a perda de peso na anorexia nervosa, mesmo se as pacientes tenham usado laxativos de ação central no passado. Os sintomas mais comumente associados incluem lentificação dos movimentos do intestino delgado e dor abdominal. É comum que as pacientes com AN, ao se sentirem incomodadas com os sintomas da constipação, comecem a utilizar laxativos ou aumentem seu consumo. Esta medida pode trazer alívio imediato, mas não contribui com a resolução da patologia. Compartilhar com a/o

paciente que um hábito intestinal considerado normal pode apresentar desde 3 evacuações ao dia até 3 evacuações por semana e que quanto maior for a perda de peso, maior será o intervalo esperado sem evacuar. Dentre as medidas importantes para o controle da constipação, encontram-se:

- ✓ Tomar pelo menos 6 copos d'água ao dia;
- ✓ Evitar consumo excessivo de fibras, uma vez que estas podem favorecer o edema e a distensão abdominal;
- ✓ Laxativos de ação osmótica, tais como Polietileno Glicol (PEG) ou lactulose, podem ser indicados em quadros selecionados em que o benefício possa ser maior que o risco.

Quando a perda de peso se dá de maneira intensa e rápida, é muito comum que ocorra aumento das transaminases (TGO/AST e TGP/ALT). Um estudo prospectivo realizado com 214 mulheres, citados por Mehler (2024), evidencia que 12% das pacientes apresentavam aumento de ALT. Outro estudo, só que desta vez tendo como base populacional adolescentes, encontrou aumento de ALT em 41% dos pacientes. Um terceiro estudo, feito de forma retrospectiva com adultos, encontrou ALT e AST aumentados em pelo menos 50% dos pacientes. Este aumento se dá porque, em situação de inanição prolongada e sustentada, o fígado inicia um processo de apoptose e autofagia celular, fazendo com que parte dos hepatócitos se rompam e extravasem seu conteúdo celular, com consequente aumento das transaminases.

Raramente, as enzimas hepáticas sobem a níveis de alerta na AN. Durante a realimentação de pacientes com anorexia também pode ocorrer aumento das transaminases. Um exame que pode ajudar a diferenciar se a causa do aumento das transaminases é a anorexia nervosa propriamente dita ou a síndrome de realimentação é a ultrassonografia hepática. Na AN, o volume hepático está normal ou reduzido, na síndrome de realimentação pode ocorrer aumento do volume hepático, com maior risco de esteatose hepática (Mehler *et al.*, 2003).

Dentre as alterações gastrointestinais menos frequente, pode-se citar a pancreatite aguda. Ela é caracterizada como uma dor intensa no andar superior do abdome acompanhada pela elevação dos níveis das enzimas pancreáticas. A etiologia presumível é que a desnutrição produzida pelo quadro de AN ativa proteases, como a tripsina, que, por sua vez, danificariam as células pancreáticas. Além disso, a rápida perda de peso pode causar refluxo do conteúdo duodenal para o ducto pancreático e, com isso, provocar distorção da arquitetura das células pancreáticas. Apesar de possível, não é comum o aparecimento de diabetes nos pacientes com AN. As alterações hormonais desencadeadas pela AN, assim como a baixa frequência de

desenvolvimento de pancreatite aguda, podem explicar o porquê de não se encontrar mais pacientes com Diabetes mellitus concomitante a AN (Mehler *et al.*, 2024).

Múltiplos estudos descrevem a ocorrência de doença do refluxo gastroesofágico e “Esôfago de Barret” em pacientes com anorexia nervosa que apresentem vômitos autoinduzidos. A associação causal é bastante clara, pela passagem do conteúdo ácido proveniente do estômago pelo esôfago, ocorre lesão esofágica com transformação do revestimento esofágico em um tecido similar ao encontrado no intestino (Esôfago de Barret). Há descrito na literatura médica ocorrência de disfagia esofágica, mas em frequência menor que a disfagia orofaríngea (Miller *et al.*, 2005).

A anorexia nervosa frequentemente causa disfagia orofaríngea, sendo descrita como uma dificuldade de engolir comida ou líquidos, com maior risco de pneumonia aspirativa. Em pacientes internadas, pode-se encontrar disfagia orofaríngea em até 20% das pacientes. A presença de disfagia à admissão foi associada com maior tempo de internação e com maior nível de complexidade médica. Pacientes com disfagia apresentaram duas vezes mais risco de desenvolver hipopotassemia, quando comparada com pacientes portadoras de anorexia nervosa sem disfagia. A recuperação do peso é curativa em quase todos os casos (Miller *et al.*, 2005).

Outra manifestação gastroenterológica associada à AN é a síndrome da artéria mesentérica superior (SAMS). Esta síndrome é uma complicação rara que pode ocorrer em casos mais graves de anorexia nervosa. Resulta da compressão da terceira porção do duodeno entre a aorta, posteriormente, e a artéria mesentérica superior, anteriormente. A artéria mesentérica superior é normalmente coberta por tecido adiposo e a perda de peso reduz a camada de gordura e estreita o ângulo entre os dois vasos, aprisionando o duodeno e causando obstrução do intestino delgado. Dependendo da gravidade da complicação, os sintomas incluem saciedade precoce, dor abdominal epigástrica logo após o início da refeição, náuseas e vômitos. Ganhos de peso de apenas 2,3kg a 4,5 kg podem levar à tolerância à alimentação normal. Em função da boa resposta a ganhos de peso pequeno a moderado, a correção cirúrgica não é indicada (Miller *et al.*, 2005).

5.4 MANIFESTAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS

Dentro das alterações orgânicas causadas pela Anorexia Nervosa, têm papel significativo as manifestações endocrinológicas. As alterações endocrinológicas são, em sua

maioria, adaptações fisiopatológicas à inanição crônica e desnutrição provocadas pela AN. Vale ressaltar que existem alterações endócrinas que perduram, apesar do ganho de peso apresentando pelas pacientes com o retorno da alimentação. Dentro das manifestações endócrinas, têm papel importante a perda de massa óssea, amenorreia, infertilidade e hiper ou hiponatremia (Misra *et al.*, 2014).

As alterações endócrinas estão relacionadas em sua maioria à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. No aspecto reprodutivo, a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, como resposta homeostática à inanição. Esta resposta mantenedora da vida produz um hipogonadismo hipogonadotrópico com amenorreia, deficiência de estrógenos e, como consequência, infertilidade. A amenorreia é uma “estratégia” orgânica para poupar energia e como resposta à perda de tecido adiposo associada à AN (Misra *et al.*, 2014).

Em pacientes com anorexia nervosa, ocorre tanto queda dos níveis de Hormônio Luteinizante, quanto alteração das características de secreção pulsátil deste hormônio, sendo estas alterações respostas à concentração diminuída de hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Níveis diminuídos de estradiol e testosterona contribuem para a ocorrência de perda de massa óssea, sendo esta perda um problema clínico muito significativo. O médico pediatra argentino Dartiguelongue, especialista em fisiologia e biofísica, pontua que as alterações da massa óssea de adolescentes com AN podem acompanhar estas pacientes por toda a vida, ocorrendo maior incidência de fraturas patológicas e espontâneas em mulheres que em algum momento da vida apresentaram anorexia nervosa do que na população em geral (Dartiguelongue, 2020; Lawson; Miller, 2022; Mehler *et al.*, 2024; Misra; Klibanski, 2014).

Mulheres com AN podem apresentar amenorreia e infertilidade até que ocorra reconstituição funcional do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Esta recuperação se dá após o início da recuperação de peso, demorando em média de seis a dezoito meses para que ocorra. O retorno das menstruações normalmente se dá com IMC igual ou ligeiramente superior àquele quando houve a supressão das menstruações. Nas adolescentes em adolescência inicial (10 a 13 anos) que apresentam anorexia nervosa, a determinação de qual IMC que ocorreu a supressão dos ciclos menstruais é mais difícil, uma vez que ainda não há, na maioria das vezes, um ciclo menstrual bem regularizado. O retorno do IGF-1 a um nível normal, é um bom preditor do retorno dos ciclos menstruais e supressão da amenorréia (Dartiguelongue, 2020; Lamberte; Queiroz, 2015; Lawson; Miller, 2022; Mehler; Yager; Salomão, 2024).

A anorexia nervosa promove, como resposta à privação alimentar crônica, um incremento das atividades do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. Este aumento da atividade da glândula adrenal produz uma hipercortisolemia relativa; esta hipercortisolemia contribui para a magnitude da depressão e ansiedade quase sempre relacionadas à AN. O aumento do cortisol circulante também leva a uma piora da densidade óssea, com toda repercussão na saúde óssea que esta condição pode conduzir. Apesar da hipercortisolemia, não é comum a ocorrência de faces cushingoide em pacientes com AN (Lamberte; Queiroz, 2015; Lawson; Miller, 2022; Misra; Klibanski, 2014).

O nível de hormônio do crescimento (GH) é aumentado em pacientes com AN, mas há uma queda dos níveis de IGF-1, constituindo, assim, uma resistência relativa às ações do GH, sendo esta uma forma de resposta à inanição crônica. O eixo GH é um importante regulador da formação óssea e a perda desta regulação mediada por GH contribui para amplificar a perda óssea associada à AN (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

As pacientes com AN normalmente apresentam um padrão de “Doença Eutiróidea” como resposta fisiológica à desnutrição crônica. Esta condição é uma alteração funcional em que ocorrem níveis adequados ou ligeiramente reduzidos de TSH e T4, com queda dos níveis de T3 (forma funcional do hormônio) e com aumento de T3 reverso, a forma não funcional. Essas alterações nos níveis dos hormônios tireoidianos diminuem a taxa metabólica basal, sendo mais uma estratégia homeostática para a conservação de recursos que foram limitados pela inanição. Quando as pacientes recuperam o peso, a função da tireoide volta ao normal, porém, há relatos de caso em que a função tireoidiana pode demorar até 24 meses para que isso aconteça (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

As alterações hormonais da AN também ocorrem na Hipófise posterior. Cabe destacar que a reabsorção de sódio pode estar prejudicada, uma vez que a secreção da vasopressina (ou hormônio antidiurético – ADH) pode estar diminuído ou aumentado nas pacientes com AN. Havendo diminuição dos níveis de vasopressina, pode ocorrer Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético (SIADH). As pacientes com AN apresentam risco aumentado para hiponatremia, uma vez que, geralmente, essas mulheres podem ter múltiplos fatores de risco para hiponatremia, como consumo excessivo de água, hipovolemia devido à má nutrição e comportamentos purgativos, reabsorção renal de sódio prejudicada secundária à fome crônica e uso de medicamento psicotrópicos (que podem levar à SIADH ou polidipsia). Nestas condições, a secreção de ADH precisa atuar para equilibrar os níveis do eletrólito. Havendo SIADH (pela alteração dos níveis de vasopressina), ocorre risco aumentado para ocorrência das

complicações relacionadas à síndrome, em especial as convulsões (Lawson; Miller, 2022; Misra; Klibanski, 2014).

Os níveis dos hormônios reguladores do apetite também sofrem alteração na AN. Pensando apenas nos componentes orgânicos envolvidos na patologia, poderia se imaginar que as maiores alterações hormonais se dessem nos níveis destes hormônios, porém, a Anorexia Nervosa é um transtorno psiquiátrico com repercussões multissistêmicas e não uma doença endócrina com repercussões psiquiátricas. Desempenham papel importante nesta regulação os hormônios leptina, grelina e peptídeo yy (PYY) (Misra *et al.*, 2014).

Os níveis de leptina, um hormônio produzido pelos adipócitos, pelas células do fundo gástrico e da placenta, e que tem por função sinalizar a disponibilidade de energia e inibir o apetite, estão baixos na AN e normalmente voltam ao normal quando essas mulheres têm recuperação do peso para níveis próximos a 80% do IMC esperado para a paciente (Misra *et al.*, 2014).

A secreção de grelina, um hormônio liberado pelo estômago, que tem por finalidade aumentar o apetite, encontra-se aumentada na AN, como seria de esperar em um estado de inanição, com catabolismo proteico e de gorduras (Misra *et al.*, 2014).

Uma das sequelas mais graves que as pacientes com AN podem apresentar é a significativa perda óssea que estas mulheres apresentam, assim como a incapacidade de acumular massa óssea normal. Especialmente ao falarmos de adolescentes, o problema deve ser visto de maneira mais ampla, pois as adolescentes apresentam redução da densidade mineral óssea (DMO), com geometria e microarquitetura óssea prejudicadas. A gordura da medula óssea aumenta, e, com isso, a resistência óssea estimada fica diminuída. Embora todos os locais (coluna, quadril, colo femoral e corpo inteiro) possam estar afetados na AN, as maiores reduções na massa/densidade óssea são geralmente observadas na coluna lombar. Nas mulheres com AN, os ossos trabeculares são mais acometidos. Nos homens com AN, parece não haver distinção da incidência entre ossos trabeculares e ossos corticais (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Durante a recuperação do peso, há uma redução dos riscos de fratura, mas não a ponto de ocorrer recuperação óssea completa. As evidências científicas apontam que as repercussões da perda óssea podem persistir por toda a vida, com aumento do número de fraturas em valores sete vezes maiores que a população geral e com aumento concomitante da gravidade das fraturas, sejam elas por trauma ou fraturas espontâneas. Em um estudo com 130 jovens

pacientes, atendidos em serviços ambulatoriais com AN (idade média de 24 anos), mais de 90% tinham osteopenia e quase 40% preenchiam os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) para osteoporose. Dados do Colégio Médico Britânico apontam que o quarta classe profissional que mais faz diagnóstico de Anorexia Nervosa são os ortopedistas, estando atrás apenas dos pediatras/generalistas/clínicos médicos, psiquiatras e ginecologistas (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Em pacientes adultas, os marcadores de reabsorção óssea estão aumentados e os marcadores de formação óssea estão diminuídos. Em lâminas de biópsia obtidas em pacientes portadoras, há predomínio de osteoclastos sobre os osteoblastos (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024). Em contraste, durante a adolescência, normalmente um período de maior remodelação óssea, há uma redução tanto na reabsorção como na formação óssea, porém com predomínio da reabsorção sobre a síntese óssea (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

A gravidade da perda óssea em mulheres com AN é maior do que naquelas com amenorreia hipotalâmica de peso normal, indicando que, além da deficiência de estradiol, existem outros fatores, incluindo deficiências nutricionais e anormalidades hormonais, que contribuem muito para a perda óssea. A resistência funcional ao GH, a hipercortisolemia e baixos níveis de estrógeno e testosterona têm sido implicados na osteopenia associada à AN. Além disso, anormalidades nos hormônios envolvidos na regulação do apetite, como a ocitocina, a leptina e o Neuropeptídeo Y (NPY), podem desempenhar um papel na perda óssea na AN, embora, os níveis de evidência científica ainda sejam pouco claros (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Embora dados de pesquisa em homens com AN sejam limitados, os poucos estudos existentes indicam que eles também correm risco de perda óssea, sendo a redução da testosterona o principal condutor desta osteopenia/osteoporose. Ao contrário das mulheres, parece haver recuperação completa ou quase completa nos homens com anorexia nervosa quando há a recuperação do peso. De forma semelhante às meninas com AN, os meninos reduziram os marcadores de remodelação óssea e DMO no quadril e na coluna (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Outro aspecto endocrinológico que merece muita atenção é o risco aumentado para hipoglicemia que as portadoras de AN apresentam. A restrição dietética, acompanhada de perda de peso e exercício excessivo, esgota os estoques de glicogênio hepático e, desta forma, interrompe a gliconeogênese hepática. Contudo, a hipoglicemia sintomática em adultos ambulatoriais com AN é muito rara. Em pacientes gravemente desnutridos, pode ocorrer

hipoglicemia após a realimentação. Em um estudo com 25 pacientes adultos com AN (índice de massa corporal médio de 13,1 kg/m²) internados em uma unidade médica de estabilização, 12% desenvolveram níveis glicêmicos menor que 40mg/dL após a realimentação. Outra anormalidade relacionada são os distúrbios da função hepática que, quando presentes, foram preditores do desenvolvimento de hipoglicemia. As diretrizes atuais de reabilitação nutricional, enfatizam estratégias que utilizem taxas menores que 40% das calorias provenientes de carboidratos em pacientes com AN para prevenir o desenvolvimento de hipoglicemia rebote durante a realimentação (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Pacientes com anorexia nervosa apresentam corriqueiramente hipotermia. Esta queda basal da temperatura corporal reflete uma anormalidade hipotalâmica na termorregulação. Um estudo ambulatorial relatou hipotermia em 22% dos pacientes com AN. Em contraste, 23 dos 25 pacientes (92%) com AN internados em uma unidade médica de estabilização para realimentação tiveram hipotermia (Shuttleworth *et al.*, 2016).

Quadro 1 - Manifestações endocrinológicas mais comuns na Anorexia Nervosa

Manifestação	Consideração
Reprodutivas	Perda da libido, amenorreia e infertilidade
Óssea	Maior incidência de fraturas espontâneas e traumáticas. Mais comum em mulheres. Pode não ser completamente corrigida com o ganho de peso.
Alterações do sódio	<i>Hiponatremia</i> é mais comum, podendo desenvolver crises convulsivas, cefaleia, náusea <i>Hipernatremia</i> : Cursa com aumento da sede, mas é mais rara que a hiponatremia.

Fonte: Shuttleworth *et al.* (2016).

Quadro 2 – Principais alterações laboratoriais ou de imagem relacionadas aos aspectos endocrinológicos da Anorexia Nervosa

EXAME	ALTERAÇÃO
Sódio sérico	O mais comum é ocorrer hiponatremia (em função da ingesta sódica diminuída, ingesta hídrica aumentada, SIADH ou hipovolemia). Hipernatremia pode acontecer em casos raros, como uma resposta a redução dos níveis circulantes de Vasopressina.
Hormônios tireoidianos	Normalmente ocorre uma “Doença eutiróidea” □ hormônios alterados em uma doença não tireoidiana
Ossos	Densitometria óssea que pode evidenciar osteopenia ou osteoporose.

Fonte: Shuttleworth *et al.*, (2016).

5.5 MANIFESTAÇÕES GINECOLÓGICAS E LIGADAS AO APARELHO REPRODUTOR

O sistema reprodutivo é alterado na anorexia nervosa, causando uma cascata de eventos que normalmente resulta em amenorreia secundária, sendo que esta característica foi obrigatória ao diagnóstico por muito tempo. Embora muito raros, há relatos de pacientes portadoras de AN grave com manutenção de ciclos menstruais com intervalos regulares (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

A amenorreia que ocorre na AN se dá, normalmente, por bloqueio dos eixos em nível de sistema nervoso central. Normalmente, os impulsos nervosos dentro do hipotálamo desencadeiam a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) que atua na hipófise. Isso inicia a liberação do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), que, por sua vez, determinam o início da função menstrual normal. Em pacientes com anorexia nervosa, a secreção GnRH é reduzida, o que, em última análise, impede a ovulação e causa amenorreia hipotalâmica funcional e reversão ao estado pré-púbere (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

A perda de peso entre 10% e 15% do peso normal interrompe o ciclo menstrual na maioria das mulheres. No entanto, a amenorreia pode preceder a perda de peso em até 20% das mulheres com anorexia nervosa. Além disso, o exercício rigoroso em pacientes com anorexia contribui para a amenorreia secundária. Embora uma minoria de mulheres com AN mantenha alguma atividade menstrual mesmo com pesos significativamente baixos, isso não deve significar normalidade ou sinal de manejo clínico mais simples desta condição (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Os ciclos menstruais apropriados normalmente são reestabelecidos com o ganho de peso a patamares próximos ou ligeiramente superiores aos valores de IMC em que ocorreu o início da amenorreia. O período necessário para este restabelecimento dos ciclos normais variou entre os diferentes estudos. Um estudo de dois anos com 100 adolescentes do sexo feminino com anorexia nervosa descobriu que a retomada da menstruação ocorreu em média em nove meses e exigiu um peso 2kg a mais do que o peso com o qual a menstruação foi perdida e que 86 por cento recomeçaram sua menstruação dentro de seis meses após atingir um peso de aproximadamente 90% a 95% do peso corporal ideal (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024). Outros estudos, citados por Mehler e Yager (2022), apoiam a meta de atingir pelo menos 90% do peso corporal ideal para restaurar a menstruação normal.

A amenorreia pode persistir em entre 10% a 30% das pacientes, mesmo com o ganho de peso. Postula-se que estas persistências da amenorreia estejam relacionadas com manutenção de comportamentos alimentares (tais como compulsão alimentar e purgação), exercício físico

massivo ou estresse. Algumas pacientes que apresentam amenorreia persistente podem ter o retorno dos ciclos menstruais após instituição de psicoterapia (Terapia Cognitivo Comportamental ou psicanálise). Tal fato reforça a importância dos aspectos psicológicos modulando aspectos físicos (Dartiguelongue, 2020; Hercowitz; Machado, 2016; Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Hercowitz e Machado (2016) pontuam que existiria uma modulação de dupla via: tanto a queda dos hormônios sexuais produziria amenorreia e mudanças nos aspectos psicológicos, quanto as mudanças psicológicas atuariam bloqueando a produção dos hormônios sexuais (Dartiguelongue, 2020; Hercowitz; Machado, 2016). Mulheres adultas, ou seja, com maturação completa dos órgãos sexuais e reprodutivos, ao desenvolverem NA, apresentam regressão do tamanho uterino (menor que 25cm³) e ovariano a estágios pré-puberais, com endométrio praticamente indetectável em exames ultrassonográficos. Adolescentes com AN apresentam útero e ovário menores do que os esperados para a idade e estágio puberal prévio ao adoecimento (Dartiguelongue, 2020; Hercowitz; Machado, 2016; Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Pacientes com anorexia nervosa apresentam alterações no eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal que leva à amenorreia. Estas alterações levam à redução dos níveis do hormônio luteinizante (LH), com inibição da formação do corpo lúteo e, por consequência, inibição da ovulação. Este estado de amenorreia pode ser visto pelas pacientes como uma impossibilidade de se engravidar, contudo, estas devem ser encorajadas ao uso de métodos contraceptivos. (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024)

Na AN, a vivência da sexualidade é feita de maneira incompleta. O distúrbio da própria percepção corporal traz consigo uma redução da libido, fenômeno este que é amplificado pela redução dos hormônios sexuais femininos. Desta forma, as pacientes com anorexia nervosa apresentam menor envolvimento afetivo e sexual com seus parceiros sexuais. Assim, existe uma baixa fertilidade por fenômenos físicos e por menor envolvimento sexual. Porém, a ocorrência de gravidez não é impossível, sendo que pacientes anoréxicas apresentam taxas mais altas de gravidez não planejadas que a população em geral (50% das gestações em pacientes anoréxicas são não planejadas, contra 19% da população em geral). Dados da literatura coletados em países em que o aborto é uma prática legal demonstram que pacientes anoréxicas também apresentam taxas mais altas de abortamento autoinduzido do que a população em geral (24% das pacientes anoréxicas optam pelo aborto autoinduzido contra 15% da população geral) (Hercowitz; Machado, 2016; Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Um estudo realizado com 66 mulheres que buscaram tratamento para infertilidade em um serviço terciário demonstrara que 8 destas mulheres eram portadoras de Anorexia Nervosa (12,1%). Segundo Stewart *et al.* (1990), metade destas mulheres que apresentavam AN não tinham sido diagnosticada até aquele momento. Este fato reforça a ideia de que pode haver (e provavelmente há) uma subnotificação dos casos de anorexia nervosa. Nesse sentido, é importante ressaltar que existe um déficit de formação dos profissionais de saúde sobre os temas dos distúrbios alimentares em geral e sobre a Anorexia Nervosa de forma mais específica (Hercowitz; Machado, 2016; Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024; Stewart *et al.*, 1990)

5.6 MANIFESTAÇÕES RENAIS E COMPLICAÇÕES BIOQUÍMICAS

A Anorexia Nervosa também produz alterações fisiopatológicas no sistema urinário. Pacientes com AN apresentam menor taxa de filtração glomerular e menor eficácia em concentrar a urina, podendo ocorrer hiponatremia ou hipernatremia (mais raro) (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Os distúrbios hidroeletrólíticos são muito comuns em pacientes com anorexia, sendo os mais comuns a hiponatremia, hipocalemia e hipomagnesemia. Pode ocorrer também perda de fosfato, levando à hipofosfatemia. O tratamento de primeira linha dos distúrbios hidroeletrólíticos é a reposição oral, sempre que possível, ou intravenosa se os níveis estiverem perigosamente baixos. A hipocalemia crônica pode provocar nefropatia irreversível, a despeito do ganho de peso. Cabe destacar que os diferentes tipos de anorexia cursam com alterações bioquímicas e de eletrólitos distintas. Pacientes com anorexia nervosa podem apresentar risco aumentado para hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipocalemia durante a realimentação. Estes distúrbios hidroeletrólíticos são especialmente importantes na Síndrome de Realimentação, estando relacionados com a gravidade dos sintomas, especialmente nos primeiros dias do tratamento nutricional (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

A AN purgativa confere um risco maior de desenvolver distúrbios eletrólíticos, especialmente a alcalose metabólica. Tal fato se dá pela perda de eletrólitos pelo vômito, bem como devido ao abuso de laxantes e diuréticos. O vômito induzido resulta na perda de íons hidrogênio e em uma alteração no pH do sangue em direção à alcalose. A reabsorção de íons hidrogênio nos ductos coletores renais ocorre às custas da perda de potássio na urina. A depleção de volume causada pelo vômito pode aumentar ainda mais as perdas de potássio pela ativação

do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Mudanças rápidas dos níveis dos fluidos corporais aumentam o risco de lesão renal aguda e de doença renal crônica secundária à hipocalemia, aumentando o risco de nefrite tubulointersticial (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

A avaliação da função renal em pacientes com anorexia nervosa é um grande desafio: a taxa de filtração glomerular estimada através dos níveis de creatinina sérica e da depuração da creatinina urinária podem superestimar a função renal como resultado de uma massa muscular muito baixa e deve ser interpretada com cautela. A doença renal crônica em pacientes com anorexia é geralmente, mas não exclusivamente, tubular. A análise de elementos anormais na urina, realizados através do uso de fitas reagentes, não consegue identificar alterações tubulares. Desta forma, a coleta de urina de 24 horas é o método preferido de avaliação (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

Pacientes com AN geralmente apresentam níveis normais de albumina, o que desmistifica a crença de que níveis baixos de albumina são um marcador útil do estado nutricional. Contudo, níveis baixos de albumina sérica podem sinalizar infecção em atividade, à medida que o corpo passa da produção de albumina para proteínas de fase aguda ou pode ser resultado de redistribuição no líquido extracelular. A infecção pode tornar-se avassaladora após uma resposta imune silenciada em pacientes com anorexia nervosa resultante de alterações na relação CD4/CD8, redução da adesão de granulócitos e capacidade bactericida e deficiências de complemento.

As pacientes portadoras de AN podem não apresentar sinais clínicos de resposta inflamatória sistêmica, muitas vezes atrasando o diagnóstico de sepse. As taxas de mortalidade por doenças infecciosas nas portadoras de AN estão aumentadas, quando comparadas com a população em geral, ajustada para gênero e idade. A ocorrência concomitante de hipotermia, hipoglicemia e hipoalbuminemia devem, portanto, levantar uma possibilidade de doença infecciosa em atividade, sendo necessária a realização de um rastreio infeccioso completo para, havendo substrato clínico-laboratorial, iniciar o mais brevemente possível o tratamento necessário (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

5.7 MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Em pacientes com Anorexia Nervosa, podem ocorrer anormalidades de todas as três linhagens hematológicas (hemácia, leucócitos ou plaquetas). Tais alterações são tipicamente o

resultado de desnutrição celular crônica, sendo normalmente reversíveis com a restauração do peso a níveis adequados (Pruccoli *et al.*, 2023).

As alterações hematológicas nem sempre estão presentes na totalidade dos pacientes com AN, haja visto que, por serem de instalação prolongada, o organismo lança mão de todos os recursos biológicos para manter a homeostasia. Quando estes mecanismos homeostáticos não mais conseguem manter o equilíbrio orgânico, os pacientes com anorexia nervosa começam a apresentar alteração nas linhagens celulares, podendo ocorrer em uma, duas ou três linhagens simultaneamente. Pacientes com AN frequentemente apresentam anemia, leucopenia e trombocitopenia (Pruccoli *et al.*, 2023).

A anemia, quando ocorre, geralmente é normocítica e normocrômica e pode ser observada em até um terço dos pacientes com anorexia nervosa a nível ambulatorial e em até 80% dos pacientes que necessitaram internação hospitalar. Quanto maior a perda de peso, maior o risco de desenvolver formas graves de alterações hematológicas, contudo, a deficiência de ferro é incomum, haja vista que a instalação da perda nutricional é normalmente de instalação lenta. Pode ocorrer também depleção do volume plasmático circulante (desidratação), com hemoconcentração. Tal condição pode mascarar uma anemia que se tornará aparente após a reidratação. O grupamento heme geralmente é normal, embora a ferritina possa estar elevada devido à contração do volume circulante, com subsequente degradação das hemácias e, como consequência, armazenamento de ferritina (Pruccoli *et al.*, 2023).

A leucopenia ocorre em 30% dos pacientes com anorexia. Habitualmente, quando ocorre leucopenia, tanto linfopenia, quanto neutropenia ocorrem de forma simultânea. A ocorrência de neutropenia eleva o risco para sepse e outras infecções graves.

A trombocitopenia também foi observada em 5–10% dos pacientes acometidos, com níveis de plaquetas geralmente entre 90.000–130.000. Sangramentos ou hematomas espontâneos, quando ocorrem, indicam níveis muito baixos de plaquetas e recomendam quase sempre internação hospitalar (Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024; Pruccoli *et al.*, 2023; Shuttleworth *et al.*, 2016).

A medula óssea também pode ser acometida em pacientes com anorexia nervosa. As alterações possíveis vão desde hipoplasia e aplasia até degeneração gelatinosa. Quanto mais intensa é a perda de peso, maiores são as alterações medulares (Pruccoli *et al.*, 2023).

Pacientes com anorexia nervosa não apresentam os sinais de infecção tão evidentes quanto na população em geral. A equipe assistencial deve ter um olhar mais atento, não

esperando que sinais e sintomas como febre e leucocitose sejam os preditores principais para instituição da terapêutica. Na anorexia nervosa, mais do que na população em geral, a clínica é dominante. Um estudo comparou o tempo gasto para diagnosticar uma infecção em pacientes com anorexia em comparação com pacientes da população em geral. Apesar destas alterações nos leucócitos, a maioria dos pacientes ambulatoriais com anorexia nervosa e leucopenia não parece ter complicações infecciosas mais significativas, e pesquisas populacionais relatam que a infecção não é uma causa principal de morte na anorexia nervosa (Shuttleworth *et al.*, 2016).

5.8 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

As manifestações neurológicas associadas à Anorexia Nervosa são representadas por 3 patologias em especial, quais sejam: encefalopatia de Wernicke, síndrome de Korsakoff e atrofia cerebral (Mehler *et al.*, 2003). A encefalopatia de Wernicke é uma síndrome aguda, caracterizada por confusão mental, disfunção oculomotor e ataxia da marcha. Esta condição é causada pela deficiência de tiamina (vitamina B1), podendo levar a quadro neurológicos graves e até mesmo à morte. Na realimentação, torna-se importante a reposição das vitaminas do complexo B, tiamina em especial (Mehler *et al.*, 2003).

A síndrome de Korsakoff é uma manifestação tardia da encefalopatia de Wernicke, que pode provocar amnésia retrógrada e anterógrada. O prognóstico dos pacientes com síndrome de Korsakoff é muito ruim, não sendo possível a recuperação da memória com o ganho de peso (Mehler *et al.*, 2003). A atrofia cerebral é uma complicação da anorexia nervosa evidenciada em exames de neuroimagem. Os achados imagéticos incluem redução volumétrica da substância cinzenta e da substância branca. O seguinte pode também ocorrer: ventrículomegalia, alargamento dos sulcos corticais da fissura inter-hemisférica e atrofia cerebelar. O espaço do líquido cefalorraquidiano pode estar aumentado e, provavelmente, isto se dá pela atrofia das substâncias brancas e cinzentas. A atrofia cerebral parece não ter relação direta com a inteligência de pacientes com AN. Em um estudo aplicado em pacientes com anorexia em comparação com pacientes sem anorexia, não se apresentou diferença estatisticamente significativa. A atrofia cerebral apresenta recuperação completa com o ganho de peso e parece não haver sequelas permanentes após seu ganho (Mehler *et al.*, 2003).

Alguns pacientes com anorexia nervosa apresentaram perda parcial da memória, sem correlação com encefalopatia de Wernicke-Korsakoff. Estudos de imagem do cérebro de

pacientes com a anorexia nervosa, em comparação com pacientes com peso adequado, apresentaram uma redução do hipocampo de, em média, 8%. Embora ainda não esteja claro se essas alterações cerebrais estão relacionadas à perda de neurônios, de células da glia (ou de ambos), ou se seriam meramente devido a alterações de fluidos intracerebrais, algum grau de substância branca e cinzenta parece ser perdido como resultado da anorexia nervosa (Mehler *et al.*, 2003; Mehler, P.; Yager; Salomão, 2024).

5.9 MANIFESTAÇÕES OFTÁLMICAS

A Anorexia Nervosa pode causar danos oftálmicos, apesar destes não serem tão evidentes e tão frequentes. Um estudo prospectivo (Mehler; Yager; Salomão, 2024) evidenciou que pacientes com AN podem apresentar redução da espessura macular e da coroide em relação ao grupo controle. Além disso, a atividade elétrica na mácula estava diminuída, o que é consistente com algum nível de comprometimento funcional. Em função da hipovitaminose A, que pode estar associada ao quadro, pode ocorrer cegueira noturna (Mehler; Yager; Salomão, 2024).

Pacientes com formas graves de anorexia podem apresentar redução generalizada da força muscular. Em função desta perda de força muscular, nos pacientes graves, pode ocorrer a presença de lagoftalmo (incapacidade de fechar completamente as pálpebras). Os sintomas do lagoftalmo incluem olhos secos, irritáveis e fotofobia, podendo ocorrer ptose e enoftalmia. Tal condição clínica aumenta o risco de abrasões na córnea e ceratocone; em função disso, ocorre aumento do risco de perda permanente da acuidade ocular. O tratamento do lagoftalmo foi o uso de medidas de proteção (lubrificação tópica com lágrimas artificiais, uso de pomada oftálmica, tamponagem direta das pálpebras). O tratamento mais efetivo contra essa manifestação foi a reabilitação nutricional, com resolução completa do quadro. Suas complicações podem ser definitivas, especialmente quando ocorre abrasão da córnea (Mehler; Yager; Salomão, 2024)

5.10 MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS

As manifestações cutâneas da anorexia nervosa são numerosas. Os sintomas da privação alimentar incluem:

- Xerodermia (pele seca e escamosa);
- Aparecimento de lanugo (pelos finos e escuros);
- Queda de cabelo.;
- Carotenoderma (amarelecimento);
- Acne;
- Hiperpigmentação da pele;
- Dermatite seborréica (eritema e escamas gordurosas);
- Acrocianose (mãos ou pés frios, azuis e ocasionalmente suados);
- Eritema pérmio (eritema doloroso ou pruriginoso);
- Petéquias;
- Livedo reticular (manchas circulares avermelhadas-cianóticas);
- Paroníquia (dobras ungueais laterais e posteriores inflamadas);
- Prurido;
- Estrias distensas (manchas lineares eritematosas ou hipopigmentadas);
- Cicatrização de feridas mais lenta.

As áreas com maior acometimento de xerose, nos pacientes com anorexia nervosa, são as costas e os braços. O mecanismo fisiopatológico está diretamente relacionado com a redução da secreção das glândulas sebáceas. A xerose ocorre em até 97% dos pacientes com AN. O tratamento sintomático com cremes hidratantes oferece melhora da hidratação da pele e redução do prurido (MEHLER *et al.*, 2024).

A ocorrência de pelos lanugos, especialmente nas costas, abdômen e antebraços não são sinal de virilização (Mehler *et al.*, 2024). Carotenodermia ocorre devido à ingestão, proporcionalmente maior, de vegetais ricos em carotenoides e com poucas calorias, assim como devido a diminuição do catabolismo hepático do caroteno (Mehler *et al.*, 2024).

A acne merece atenção especial. Pacientes com acne podem modificar o hábito alimentar como uma forma de “controle da acne”, contudo, a perda de peso provocada por esta tentativa de controle dos sintomas acneicos pode desencadear a privação alimentar, sendo este um fator de risco para anorexia nervosa, na medida em que um novo comportamento alimentar destinado a controlar a acne pode levar adicionalmente à perda de peso, sendo este um fator de risco para AN. A acne também pode ser provocada pela inanição, em função do desequilíbrio do metabolismo dos ácidos graxos (Mehler *et al.*, 2024).

A dermatite seborreica, de ocorrência mais comum no couro cabeludo, deve ser tratada com xampus específicos (Mehler *et al.*, 2024). A acrocianose está associada à vasoconstrição

arterial e à dilatação secundária das vênulas e capilares venosos. A acrocianose representa um mecanismo de conservação de calor. O retardo na cicatrização de feridas pode ser resultado de hipotireoidismo (Síndrome eutiróidea) e deficiência de zinco (Mehler *et al.*, 2024). A maioria das complicações melhora ou resolve com o ganho de peso, mas as estrias de distensão não melhoram a partir desse ganho (Mehler *et al.*, 2024). Por fim, o comportamento autolesivo é comum na AN, e pacientes podem apresentar sinais agudos ou crônicos de trauma por cortes ou queimaduras (dermatite artefata) (Mehler *et al.*, 2024).

5.11 OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A anorexia nervosa pode apresentar alterações em muitos sistemas orgânicos. A percepção dos sabores pode estar prejudicada, incluindo (Mehler; Yager; Salomão, 2024):

- Redução da percepção do sabor doce;
- Aumento da percepção dos alimentos como sendo gordurosos;
- Disgeusia geral (distorção ou diminuição do paladar).

No próximo capítulo, abordamos a Síndrome de Realimentação.

6 SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO

A Síndrome de Realimentação (SR) foi primeiramente descrita após a Segunda Guerra Mundial nas vítimas resgatadas dos campos de concentração, quando eram iniciados a realimentação por via oral após longos períodos de inanição. A SR pode ocorrer em pacientes com Anorexia Nervosa (especialmente no tipo restritivo), bem como em pessoas com câncer, alcoolismo e em diversas patologias que cursam com síndrome de má absorção (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

A definição de SR mais comumente aceita inclui distúrbios hormonais e distúrbios metabólicos agudos em pacientes severamente desnutridos que foram realimentados de maneira muito rápida ou com conteúdo alimentar com mais calorias do que o organismo estava pronto para receber naquele momento. Esta síndrome se dá pelo desbalanço de água e eletrólitos, especialmente hipofosfatemia (marcador diagnóstico mais importante), hipocalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, bem como, edema, deficiência vitamínica (especialmente tiamina) e acidose metabólica (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Durante longos períodos de inanição, os níveis de insulina diminuem e o nível de glucagon se eleva. O organismo usa fontes alternativas e produz glicose por vias alternativas, utilizando aminoácidos e triglicerídeos para esta função. Desta forma, ocorre glicogenólise no fígado às custas de lipólise do tecido adiposo e uso de glicerol e aminoácidos, bem como através da gliconeogênese a partir do tecido muscular. Corpos cetônicos e ácidos graxos livres tornam-se a principal fonte de energia utilizada pelo organismo. Como resultado deste processo, uma grande quantidade de íons é consumida, produzindo assim, distúrbio hidroeletrolítico (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Após um longo período de inanição, quando o corpo recebe uma quantidade excessiva de alimentos, o nível de insulina aumenta, levando ao rápido movimento de íons potássio, magnésio e fósforo para o espaço intracelular. Este movimento causa a deficiência sérica de eletrólitos, causando assim o distúrbio eletrolítico (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019). Dentre todos os eletrólitos alterados na síndrome de realimentação, o fósforo é, com certeza, o mais importante marcador da patologia, sendo um importante composto da membrana celular, bem como a molécula envolvida na produção energética através da transformação de Adenosina trifosfato (ATP) em Adenosina difosfato (ADP) (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

A deficiência de fósforo resulta em disfunção celular e pode ter muitas consequências, tais como enfraquecimento da força de contração dos miócitos (o que pode levar a insuficiência cardíaca e respiratória), redução da função neutrofílica (o que pode aumentar o risco para infecções e outras manifestações hematológicas). Nos casos extremos, pode ocorrer atrofia miocárdica, existindo assim risco aumentado para sobrecarga cardiovascular (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019). Outras complicações comuns da hipofosfatemia são os distúrbios gastrointestinais, em especial, náuseas e vômitos. Caso os sintomas descritos perdurem, podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas neurológicos, tais como parestesia, convulsões, delírio e paralisia (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, hipofosfatemia foi reportado em 34% dos pacientes com o início da terapia nutricional. Concentrações séricas de fósforo abaixo de 0,8mg/dl requerem tratamento médico. Níveis abaixo de 0,5mg/dl são considerados alarmantes. Quando se dá o início da realimentação, a maior diminuição dos níveis de fosfato se dá entre o 2º e o 3º dia. São considerados fatores para hipofosfatemia: IMC inicial significativamente baixo, idade avançada e níveis elevados de nitrogênio sérico. Não foi encontrada correlação direta entre hipofosfatemia e ingesta energética total (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Além da deficiência de fósforo, pode ocorrer também outros distúrbios hidroeletrólíticos, principalmente hiponatremia e hipomagnesemia. Tais distúrbios podem provocar complicações variadas, tais como arritmias ventriculares, a causa mais comum de morte na síndrome de realimentação. A insulina, devido às suas propriedades antinatriuréticas, promove retenção de líquidos e hiponatremia hipovolêmica, manifestada por edema periférico, edema pulmonar e insuficiência cardíaca. Em função disto, reposição fluídica deve ser realizada de forma cautelosa (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Devido ao aumento da resistência dos tecidos à glicose endógena após um período de inanição, pode ocorrer hiperglicemia e, como consequência, acidose metabólica nos primeiros dias de realimentação. A hiperglicemia pode induzir a lipogênese, aumentando o risco de esteatose hepática, hipercapnia e insuficiência respiratória (estes dois últimos, quando ocorrem, são em decorrência da tentativa de correção da acidose metabólica em um organismo previamente debilitados (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Pacientes desnutridos podem apresentar múltiplas deficiências vitamínicas, incluindo a deficiência de tiamina (Vitamina B1), aprofundada ainda mais no processo de realimentação. A tiamina é um cofator essencial no metabolismo dos carboidratos. Na fase de realimentação,

ocorre uma demanda aumentada por tiamina. Por esse motivo, é importante monitorar o paciente quanto à deficiência aguda de tiamina e à encefalopatia de Wernicke-Korsakoff. Esta patologia está associada a distúrbios de consciência, problemas de visão, neuropatia periférica aguda e complicações cardíacas súbitas (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Antes de tudo, a prevenção da síndrome de realimentação envolve a identificação dos pacientes com alto risco de desenvolver a patologia. A identificação destes pacientes mais susceptíveis a desenvolver síndrome de realimentação é muito importante, uma vez que, quando não são realizados os devidos cuidados, a mortalidade pode chegar a até 70% dos casos (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Quadro 3 – Pacientes de alto risco para desenvolver SR

O paciente tem pelo menos um dos seguintes fatores:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ IMC < 16 Kg/m² ✓ Perda de peso superior a 15% nos últimos 3-6 meses ✓ Pouca ou nenhuma ingestão alimentar por mais de 10 dias ✓ Baixos níveis de eletrólitos antes do início da realimentação.
Ou o paciente tem pelo menos dois dos seguintes fatores:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ IMC entre 16-18,5 Kg/m² ✓ Perda de peso superior a 10-15% nos últimos 6 meses. ✓ Pouca ou nenhuma ingestão nutricional durante 5-10 dias ✓ História de abuso de álcool ou drogas, incluindo antiácidos, diuréticos, quimioterápicos ou necessidade de uso de insulina.

Fonte: Skowrońska, Sójta e Strzelecki (2019).

Os próximos passos na instituição da realimentação devem envolver uma avaliação sistemática da condição do paciente e introdução gradual do tratamento nutricional. O período inicial da realimentação é particularmente importante, pois, na maioria dos estudos sobre síndrome de realimentação, os sintomas surgem nas primeiras 72 horas após o início da realimentação (Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Devemos salientar que a introdução muito rápida de sobrecarga calórica resulta no desenvolvimento da Síndrome de Realimentação. Desta forma, estabelecer um nível seguro de ingestão calórica é fundamental. Em pacientes internados, o ganho de peso recomendado deve ser gradual, com meta de ganho de peso semanal de 0,5 a 1,5kg/semana. A ingestão alimentar inicialmente deve ser baixa, com aumento gradual, tendo como referencial o risco de desenvolver a SR (comece devagar e vá devagar). Uma recomendação é iniciar uma oferta de 20kcal/kg/dia, com aumento de 10-20% a cada 2 ou 3 dias. Para pacientes com alto risco de

desenvolver SR, é aconselhável iniciar a dieta com uma oferta mais restrita, em torno de 5 a 10kcal/kg/dia, com aumento gradativo até alcançar 20kcal/kg/dia, enquanto o risco for muito aumentado (Campos Del Portillo *et al.*, 2024; Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Alguns estudos recentes sugerem que uma oferta calórica menos restritiva em pacientes jovens pode ser implementada. Para os autores destes estudos, uma oferta de 1500 a 2500kcal/dia, com um fornecimento de energia mais rápido (aumento de 250kcal/dia) seria terapêuticamente mais eficaz. O risco de desenvolver hipofosfatemia está mais relacionado com o nível inicial de desnutrição do que com a velocidade de oferta inicial de calorias (Campos Del Portillo *et al.*, 2024; Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

No período inicial de realimentação, o acompanhamento regular das condições clínicas é extremamente necessário. Os parâmetros clínicos a serem acompanhadas são peso corporal, frequência cardíaca, presença de edema, balanço fluídico e, quando necessário, exames laboratoriais. A concentração de eletrólitos (fosfato, cálcio, potássio e magnésio) e glicose devem ser avaliadas diariamente nos primeiros 7 dias de realimentação. A primeira dose de tiamina, sempre que possível, deve ser ofertada antes do início da realimentação e mantida nos primeiros 5 dias. Concomitante à realimentação deve ser iniciada a oferta de eletrólitos. Sugere-se a reposição mediada pelo resultado dos exames bioquímicos (Campos Del Portillo *et al.*, 2024; Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

Uma vez instituída a Síndrome de Realimentação (SR), não existe um tratamento específico contra ela. As medidas de suporte incluem correção das alterações eletrolíticas, ajuste cauteloso dos aportes nutricionais e de fluídos corporais. Havendo edema ou sobrecarga cardíaca, pode ser necessário utilizar diuréticos para manejo hídrico. Em casos graves, pode ser necessário a internação em unidades de terapia intensiva para monitorização e manejo (Campos Del Portillo *et al.*, 2024; Skowrońska; Sójta; Strzelecki, 2019).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Anorexia Nervosa (AN) apresenta manifestações clínicas que perpassam por praticamente todos os sistemas orgânicos. A alta mortalidade associada à AN justifica que as manifestações clínicas sejam bem conhecidas e que o manejo seja implementado da melhor forma possível. Ao se reconhecer as diferentes manifestações clínicas envolvidas na AN, pode-se desenhar a melhor forma de tratamento para cada paciente, sempre respeitando-se a individualidade de cada pessoa acometida. Não se trata um corpo adoecido, trata-se de um ser humano em sua plenitude.

Os profissionais de saúde que atendem portadores de anorexia nervosa, precisam conhecer a fisiopatologia para melhorar o manejo das complicações associadas e, desta forma, oferecer um tratamento digno e respeitoso com cada pessoa envolvida. Vale salientar que cada plano terapêutico é único, não havendo uma fórmula comum a todos os pacientes. Tudo que envolve a Anorexia Nervosa é único, assim como cada pessoa é única! O caminho é abrir a **Janela da Escuta**.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. 5ª Edição ed. Porto Alegre : Artmed, 2014. v. 5ª Edição.
- APPOLINARIO, J. C.; NUNES, M. A.; CORDÁS, T. A. *Transtornos Alimentares: Diagnóstico e Manejo*. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2021.
- BURNS, J. *et al.* Cardiac complications of malnutrition in adolescent patients: A narrative review of contemporary literature. *Annals of Pediatric Cardiology*, v. 14, n. 4, p. 501, 2021.
- CAMPOS DEL PORTILLO, R. *et al.* Consenso del grupo de trabajo de los trastornos de la conducta alimentaria de SENPE (GTTCA-SENPE). Evaluación y tratamiento médico-nutricional en la anorexia nerviosa. Actualización 2023. *Nutricion hospitalaria*, v. 41, n. 1, p. 1–60, 1 mar. 2024. Acesso em: 9 maio 2024.
- CASIERO, D.; FRISHMAN, W. H. Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiology in Review*, v. 14, n. 5, p. 227–231, set. 2006. Disponível em: <https://journals.lww.com/cardiologyinreview/fulltext/2006/09000/cardiovascular_complications_of_eating_disorders.4.aspx>. Acesso em: 9 maio 2024.
- DARTIGUELONGUE, J. B. *Fisiología pediátrica aplicada a la clínica*. 1ª edição ed. Buenos Aires: Ediciones Journal Sa, 2020.
- GONÇALVES, H. F. P. *Da Árvore sem Folhas*. 1 edição ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2021.
- HERCOWITZ, A.; MACHADO, E. E. M. Sexualidade – Anorexia e obesidade. *Adolescência e sexualidade: visão atual*. 1º edição ed. São Paulo: Atheneu, 2016.
- LAMBERTE, M. T. M. R.; QUEIROZ, L. B. Transtornos alimentares na adolescência . *Medicina de adolescentes* . 1º Edição ed. São Paulo: Manole, 2015.
- LAWSON, E. A.; MILLER, K. K. *Anorexia nervosa: Endocrine complications and their management*. [S.l: s.n.], 2022.
- MAGGIO DA FONSECA, A. *et al.* Anorexia nervosa: revisão baseada em evidências Anorexia nervosa: evidence-based review. *Femina*, v. 40, n. 3, 2015. Acesso em: 9 maio 2024.
- MEHLER, P. S.; KRANTZ, M. Anorexia Nervosa Medical Issues. <https://home.liebertpub.com/jwh>, v. 12, n. 4, p. 331–340, 7 jul. 2004. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/154099903765448844>>. Acesso em: 9 maio 2024.
- MEHLER, P.; YAGER, J.; SALOMÃO, D. *Anorexia Nervosa in adults and adolescents: The refeeding syndrome*. - *UpToDate*. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/anorexia-nervosa-in-adults-and-adolescents-medical-complications-and-their-management>>. Acesso em: 9 maio 2024.
- MILLER, K. K. *et al.* Medical Findings in Outpatients With Anorexia Nervosa. *Archives of Internal Medicine*, v. 165, n. 5, p. 561–566, 14 mar. 2005. Disponível em:

<<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486452>>. Acesso em: 9 maio 2024.

MISRA, M.; KLIBANSKI, A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 7, p. 581–592, 1 jul. 2014. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S2213858713701803/fulltext>>. Acesso em: 9 maio 2024.

OFLAZ, S. *et al.* Assessment of myocardial damage by cardiac MRI in patients with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, v. 46, n. 8, p. 862–866, 1 dez. 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eat.22170>>. Acesso em: 9 maio 2024.

OLIVARES, J. L. *et al.* Cardiac findings in adolescents with anorexia nervosa at diagnosis and after weight restoration. *European Journal of Pediatrics*, v. 164, n. 6, p. 383–386, 15 jun. 2005.

PRUCCOLI, J. *et al.* General psychopathological symptoms in children, adolescents, and young adults with anorexia nervosa—a naturalistic study on follow-up and treatment. *European Journal of Pediatrics*, v. 182, n. 3, p. 997–1007, 1 mar. 2023. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-022-04745-9>>. Acesso em: 9 maio 2024.

SHUTTLEWORTH, E. *et al.* Medical complications of anorexia nervosa. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.5.287>, v. 77, n. 5, p. 287–293, 11 maio 2016. Disponível em: <<https://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/hmed.2016.77.5.287>>. Acesso em: 9 maio 2024.

SKOWROŃSKA, A.; SÓJTA, K.; STRZELECKI, D. Refeeding syndrome as treatment complication of anorexia nervosa. *Psychiatria Polska*, v. 53, n. 5, p. 1113–1123, 30 out. 2019. Disponível em: <<https://www.psychiatriapolska.pl/Refeeding-syndrome-as-treatment-complication-of-anorexia-nervosa,90275,0,2.html>>. Acesso em: 9 maio 2024.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000100102&lng=en&tlng=en>.

STEWART, D. E. *et al.* Infertility and eating disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 163, n. 4 PART 1, p. 1196–1199, 1 out. 1990. Disponível em: <<http://www.ajog.org/article/0002937890906884/fulltext>>. Acesso em: 9 maio 2024.