

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
PSIQUIATRIA

Anorexia Nervosa de Início Precoce

Cláudia Raquel Carneiro Geraldes Meneses
Correia

M

2023



ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Anorexia Nervosa de Início Precoce

Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Medicina
Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Cláudia Raquel Carneiro Geraldês Meneses Correia

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4050-313, Porto
Endereço eletrónico: claudia-xana@hotmail.com | up201407720@edu.icbas.up.pt

Orientador: Professora Doutora Liliana Correia de Castro

Assistente Hospitalar Graduada de Psiquiatria no Centro Hospitalar Universitário de Santo António – Hospital de Magalhães Lemos
Afiliação: Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade de Porto
Endereço eletrónico: lilianacorreiadecastro@gmail.com

Coorientador: Doutora Bárbara Joana Gouveia Lopes de Almeida

Assistente Hospitalar de Psiquiatria no Centro Hospitalar Universitário de Santo António – Hospital de Magalhães Lemos
Endereço eletrónico: bjglalmeida@gmail.com

Anorexia Nervosa de Início Precoce

Autora:

Cláudia Meneses Correia

(Cláudia Raquel Carneiro Geraldês Meneses Correia)

Orientadora:

(Professora Doutora Liliana Correia de Castro)

Coorientadora:

(Doutora Bárbara Joana Gouveia Lopes de Almeida)

Porto, maio de 2023

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de fazer um sincero agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Liliana Correia de Castro, e coorientadora, Doutora Bárbara Joana Gouveia Lopes de Almeida, pela disponibilidade, confiança em mim depositada e compreensão. Foram extremamente prestáveis e de uma simpatia e cuidado sem limites.

Quero também agradecer aos meus pais e irmã, pelo apoio incondicional. Acreditaram em mim e nas minhas capacidades e nunca me deixaram desistir perante as dificuldades. Estiveram sempre presentes para me incentivar. Foram pilares fundamentais durante todo este percurso.

Por fim, agradeço às minhas amigas, pelo carinho, pela preocupação e pelos conselhos, assim como a todas as pessoas que me marcaram e me são especiais, que de alguma forma, indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

Resumo

Introdução: A Anorexia Nervosa é uma das Perturbações do Comportamento Alimentar mais bem documentadas. O pico de incidência surge na adolescência, mas casos de início precoce têm sido descritos e apontam para uma evolução mais desfavorável, apresentando frequentemente um quadro clínico atípico, que tende a ser subdiagnosticado e subtratado. A sua etiologia é complexa e resulta da interação de vários fatores, nomeadamente genéticos, neurobiológicos, psicológicos, familiares e socioculturais.

Objetivos: Compreender melhor a temática da Anorexia Nervosa na infância, fornecendo uma visão geral sobre a sua definição, critérios de diagnóstico e classificação, diagnósticos diferenciais, epidemiologia, etiologia, triagem e avaliação clínica, complicações médicas e sua gestão, comorbilidades psiquiátricas associadas, principais linhas de abordagem e tratamento, bem como prognóstico, uma vez que o seu conhecimento, entre os profissionais de saúde, ainda permanece bastante limitado.

Metodologia: Foi realizada uma revisão bibliográfica relativa à temática da Anorexia Nervosa de Início Precoce através da análise de artigos originais, ensaios e estudos clínicos indexados nas bases de dados informatizadas *PubMed*, *ScienceDirect* e *PsycNET*, publicados entre 1985 e 2023, em língua portuguesa, inglesa e francesa. Foram ainda consultados, artigos de revisão; documentos de entidades científicas com impacto significativo na área da Psiquiatria, Pedopsiquiatria e Pediatria; e artigos que incidam nas Perturbações do Comportamento Alimentar em geral.

Desenvolvimento: A Anorexia Nervosa apresenta manifestações multissistémicas, particularmente endócrinas, cardiovasculares, gastrointestinais, renais, neurológicas, entre outras, e em situações extremas, pode impulsionar condições médicas severas ou até mesmo potencialmente fatais. Nas crianças, estas podem ser ainda mais devastadoras. Esta também predispõe para o desenvolvimento de comorbilidades psiquiátricas como perturbações da ansiedade, depressão e perturbação obsessivo-compulsiva, registando uma das mais altas taxas de mortalidade. O tratamento envolve uma abordagem médica e psicológica, assim como farmacológica, devendo incluir uma equipa multidisciplinar. A reabilitação nutricional é indispensável e a prioridade do tratamento. No entanto, a psicoterapia continua a revelar-se um dos pilares para prevenir futuras recorrências. Nenhuma foi considerada como a ideal, mas a terapia familiar parece ser mais eficaz do que a individual, nomeadamente na adolescência. A farmacoterapia é utilizada maioritariamente no tratamento das patologias co-mórbidas, podendo ser prescritos antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores do humor e/ou ansiolíticos.

Conclusão: Esta entidade continua a ser um desafio diagnóstico e terapêutico, tendo em conta que acarreta impactantes consequências médicas, psiquiátricas e psicossociais. Um diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais e podem melhorar francamente o prognóstico. Esforços preventivos devem ocorrer na prática clínica e em ambientes comunitários, de forma a aumentar a literacia em saúde e minimizar o desenvolvimento de Perturbações do Comportamento Alimentar, assim como auxiliar a sua deteção e intervenção precoces.

Palavras-chave: *Anorexia Nervosa; Eating Disorders; Early Onset; Childhood; Children; Prepubertal*

ABSTRACT

Introduction: Anorexia Nervosa is one of the best documented Eating Behavior Disorders. The peak incidence appears in adolescence, but cases of early onset have been described and point to a more unfavorable evolution, often presenting an atypical clinical picture, which tends to be underdiagnosed and undertreated. Its etiology is complex and results from the interaction of several factors, namely genetic, neurobiological, psychological, family and sociocultural.

Objectives: To better understand the theme of Anorexia Nervosa in childhood, providing an overview of its definition, diagnostic and classification criteria, differential diagnoses, epidemiology, etiology, screening and clinical evaluation, medical complications and their management, associated psychiatric comorbidities, main lines of approach and treatment, as well as prognosis, since its knowledge, among health professionals, it still remains quite limited.

Methodology: A bibliographic review of the topic of Anorexia Nervosa of early onset was conducted through the analysis of original articles, trials and clinical studies indexed in the computerized databases PubMed, ScienceDirect and PsycNET, published between 1985 and 2023, in Portuguese, English and French. Review articles were also consulted; documents of scientific entities with significant impact in Psychiatry, Pedopsychiatry and Pediatrics; and articles that focus on Eating Behavior Disorders in general.

Development: Anorexia Nervosa presents multisystemic manifestations, particularly endocrine, cardiovascular, gastrointestinal, renal, neurological, among others, and in extreme situations, can boost severe or even life-threatening medical conditions. In children, these can be even more devastating. It also predisposes to the development of psychiatric comorbidities such anxiety disorders, depression and obsessive-compulsive disorder, reaching one of the highest mortality rates. Treatment involves a medical and psychological approach, as well as a pharmacological one, and should include a multidisciplinary team. Nutritional rehabilitation is indispensable and the priority of treatment. However, psychotherapy continues to prove to be one of the pillars to prevent future recurrences. None was considered ideal, but family therapy seems to be more effective than individual therapy, namely in adolescence. Pharmacotherapy is mainly used in the treatment of comorbid pathologies, and antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers and/or anxiolytics may be prescribed.

Conclusion: This entity continues to be a diagnostic and therapeutic challenge, considering that it has impactful medical, psychiatric and psychosocial consequences. Early diagnosis and treatment

are essential and can frankly improve prognosis. Preventive efforts should occur in clinical practice and community settings in order to increase health literacy and minimise the development of Eating Behavior Disorders, as well as contribute to their early detection and intervention.

Keywords: Anorexia Nervosa; Eating Disorders; Early Onset; Childhood; Children; Prepubertal

Lista de Abreviaturas

AN: Anorexia Nervosa

ACTH: *Adrenocorticotropic Hormone* (Hormona Adrenocorticotrópica)

ADH: *Anti-Diuretic Hormone* (Hormona Antidiurética ou Vasopressina)

ALT: *Alanine Aminotransferase* (Alanina Aminotransferase)

AMS: Artéria Mesentérica Superior

APA: *American Psychiatric Association*

AST: *Aspartate Aminotransferase* (Aspartato Aminotransferase)

CASPI: *Child-Adolescent Suicidal Potencial Index*

CDC: Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CDI: *Children's Depression Inventory*

ChEDE-Q: *Child Eating Disorder Examination – Questionnaire*

CID-11: 11ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças

CRH: *Coricotropin-Releasing Hormone* (Hormona Libertadora de Corticotropina)

DMO: Densidade Mineral Óssea

DRC: Doença Renal Crónica

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of the Mental Disorders, Fifth Edition*

ECG: Eletrocardiograma

EDE-Q: *Eating Disorder Examination – Questionnaire*

EDNOS: *Eating Disorder Otherwise Specified*

EMA: *European Medicines Agency*

FA: Fosfatase Alcalina

FBT: *Family-Based Treatment*

FDA: *Food and Drug Administration*

FSH: *Follicle-Stimulating Hormone* (Hormona Folículo Estimulante)

GH: *Growth Hormone* (Hormona do Crescimento)

GnRH: *Gonadotropin-Releasing Hormone* (Hormona Libertadora de Gonadotrofinas)

GOS: *Great Ormond Street*

HDL: *High Density Lipoprotein* (Lipoproteína de Alta Densidade)

IGF-1: *Insulin-Like Growth Factor 1* (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1)

IMC: Índice de Massa Corporal (kg/m²)

LDL: *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de Baixa Densidade)

LH: *Luteinizing Hormone* (Hormona Luteinizante)

LRA: Lesão Renal Aguda

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCA: Perturbações do Comportamento Alimentar

PCR: Proteína C-Reativa

SIADH: *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone* (Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética)

SNG: Sonda Nasogástrica

T3: *Triiodothyronine* (Triiodotironina)

T4: *Thyroxine* (Tiroxina)

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TSH: *Thyroid Stimulating Hormone* (Hormona Estimulante da Tireoide)

VS: Velocidade de Sedimentação

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Lista de Tabelas	x
Introdução	1
Objetivos	3
Metodologia	4
Desenvolvimento	5
Definição, Critérios de Diagnóstico e Classificação	5
Diagnósticos Diferenciais	8
Epidemiologia	10
Etiologia.....	11
Fatores Genéticos	11
Fatores Neurobiológicos	11
Fatores Psicológicos e Familiares.....	12
Fatores Socioculturais	12
Triagem	13
Avaliação Clínica.....	15
História Clínica	15
Exame Físico.....	16
Exames Complementares de Diagnóstico	18
Principais Complicações Médicas e sua Gestão.....	20
Endócrinas.....	20
Reprodutivas	28
Cardiovasculares	28
Gastrointestinais	29
Renais.....	31
Pulmonares	33
Hematológicas.....	33
Dermatológicas	33
Neurológicas	33
Comorbilidades Psiquiátricas	34

Tratamento	35
Tratamento Médico	35
Tratamento Farmacológico.....	40
Tratamento Psicológico	41
Prognóstico	43
Conclusão.....	45
Apêndices	46
Referências Bibliográficas	52

Lista de Tabelas

Tabela I. Critérios de Diagnóstico da AN (DSM-5, APA 2013)	5
Tabela II. Critérios de Diagnóstico da AN (CID-11, OMS 2022)	6
Tabela III. Questionário SCOFF	13
Tabela IV. Sinais e Sintomas da AN	17
Tabela V. Exames Complementares de Diagnóstico de Rotina.....	18
Tabela VI. Alterações nos Exames Complementares de Diagnóstico	19
Tabela VII. Critérios de Admissão Hospitalar	35

Introdução

A Anorexia Nervosa (AN) é uma das Perturbações do Comportamento Alimentar (PCA) mais bem documentadas, segundo a *Diagnostic and Statistical Manual of the Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5), e caracteriza-se essencialmente por: restrição persistente da ingestão calórica; medo intenso de ganhar peso ou de engordar, ou comportamento persistente que interfere no ganho de peso; e perturbação na perceção do peso e/ou forma corporal. Pode assumir direções clínicas distintas e diferentes perfis cognitivos, classificando-se, com base na apresentação da doença durante os últimos 3 meses, em 2 subtipos, restritivo ou purgativo. O seu percurso é altamente variável, mas costuma assumir um padrão flutuante, com exacerbações e períodos de remissão parcial.

Esta patologia afeta cerca de 0,1-3,6% da população geral e o pico de incidência surge na adolescência, entre os 15 e os 19 anos de idade, principalmente no sexo feminino, sendo considerada a terceira doença crónica mais comum nesta faixa etária. Embora rara antes da puberdade, casos de início precoce têm sido descritos, mas a prevalência e incidência exatas são difíceis de determinar, porque a maioria dos estudos relata dados conjuntos para crianças e adolescentes. Porém, apontam para uma evolução mais desfavorável da doença, pelo que o conhecimento do diagnóstico e tratamento da AN na Infância assume cada vez mais importância, e apesar dos critérios de diagnóstico corresponderem aos da adolescência e idade adulta, frequentemente apresentam um quadro clínico atípico, que tende a ser subdiagnosticado e subtratado. Nas crianças, a AN tem algumas especificidades e pode ser difícil de diagnosticar, uma vez que ainda estão em processo de desenvolvimento físico e cognitivo, sendo normal haver uma variação no peso corporal durante esta fase e têm menos capacidade de verbalizar as emoções, sendo possível que às vezes não entendam o impacto das suas escolhas alimentares. Além disso, a imagem corporal nas crianças ainda está em formação, e, portanto, a distorção pode não ser identificada.

Quanto à sua etiologia, é complexa, ainda pouco clara, e resulta da interação de vários fatores, nomeadamente genéticos, neurobiológicos, psicológicos, familiares e socioculturais, carecendo, por isso, de investigação adicional.

Habitualmente apresenta manifestações multissistêmicas, particularmente endócrinas, cardiovasculares, gastrointestinais, renais, neurológicas, entre outras, e em situações extremas, pode impulsionar condições médicas severas ou até mesmo potencialmente fatais. Ao nível da saúde mental, é comum a existência de comorbidades como perturbações da ansiedade, depressão e perturbação obsessivo-compulsiva, observando-se um risco de suicídio significativo. Sabe-se, inclusive, que a AN regista uma das mais altas taxas de mortalidade de todas as doenças psiquiátricas.

Assim, o tratamento tem como principal objetivo reverter ou minimizar as sequelas orgânicas e psicológicas, devendo esta ser, individualizada, flexível e envolver uma equipa multidisciplinar. A família desempenha um papel igualmente fundamental, na medida em que a maioria dos doentes não reconhece o problema e é muitas vezes esta que mobiliza a intervenção médica. O tratamento da AN em crianças deve contribuir para o fortalecimento da relação entre elas e a família, em vez de se focar apenas no tratamento individual. As intervenções familiares devem ser feitas progressivamente, respeitando as capacidades emocionais e cognitivas da criança. Não há ainda evidência de nenhum tratamento considerado como o ideal, mas a recuperação ponderal é indispensável e a primeira medida, precedendo qualquer estratégia psicoterapêutica. Contudo, a psicoterapia continua a revelar-se um dos pilares do tratamento da AN, nomeadamente a terapia familiar, na infância e adolescência, a fim de ajudar a restaurar um padrão alimentar saudável e prevenir futuras recorrências. A farmacoterapia, por outro lado, é utilizada maioritariamente no tratamento das patologias co-mórbidas, podendo ser prescritos antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores do humor e/ou ansiolíticos.

Objetivos

Nos últimos anos, a AN, tem vindo a ser amplamente estudada e a despertar cada vez mais a atenção da sociedade e da comunidade médica, tanto pela crescente consciencialização relativamente à gravidade que acarreta a longo-prazo, como pelo facto do tratamento constituir ainda um desafio. No entanto, atribui-se um foco particular à infância, uma vez que quadros de início precoce, podem ter efeitos devastadores sob o crescimento e desenvolvimento normais e atuar como predisponentes, precipitantes ou perpetuadores da doença na adolescência e/ou idade adulta. As sequelas e a consequente irreversibilidade no comprometimento da maturação de múltiplos sistemas de órgãos são incontornáveis. Por outro lado, as pesquisas até ao momento têm-se centrado sobretudo em adolescentes e jovens adultos, permanecendo o conhecimento nas crianças, entre os profissionais de saúde, ainda bastante limitado. Assim, o intuito desta revisão bibliográfica visa compreender melhor a temática da AN na infância, fornecendo uma visão geral sobre a sua definição, critérios de diagnóstico e classificação, diagnósticos diferenciais, epidemiologia, etiologia, triagem e avaliação clínica, complicações médicas e sua gestão, comorbilidades psiquiátricas associadas, principais linhas de abordagem e tratamento, bem como prognóstico. O reconhecimento atempado e orientação/intervenção adequada são cruciais para alcançar bons resultados, devendo ser considerados em qualquer programa terapêutico, com equipas multidisciplinares especializadas e bem organizadas. As PCA não são rápidas ou fáceis de tratar e podem ser o começo de uma doença grave e duradoura, com mortalidade comparável a algumas formas de leucemia.

Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi feita uma pesquisa metódica de artigos indexados nas bases de dados informatizadas *PubMed*, *ScienceDirect* e *PsycNET*, utilizando as palavras-chave “*Anorexia Nervosa*”, “*Eating Disorders*”, “*Early Onset*”, “*Childhood*”, “*Children*” e “*Prepubertal*”. Incluiu-se, essencialmente, artigos originais, ensaios e estudos clínicos, publicados entre os anos 1985 e 2023, em língua portuguesa, inglesa e francesa. A seleção dos artigos consistiu na leitura do seu título e *abstract*, seguida do texto integral. Foram ainda consultados, pela sua pertinência, artigos de revisão e suas respectivas referências bibliográficas; outros documentos de entidades científicas com impacto significativo na área da Psiquiatria, Pedopsiquiatria e Pediatria; e artigos que incidam nas Perturbações do Comportamento Alimentar em geral, para auxiliar na contextualização e no esclarecimento do tema.

Desenvolvimento

Definição, Critérios de Diagnóstico e Classificação

A AN é uma PCA grave e potencialmente fatal, caracterizada essencialmente por restrição persistente da ingestão calórica; medo intenso de ganhar peso ou de engordar, ou comportamento persistente que interfere no ganho de peso; e perturbação na percepção do peso e/ou forma corporal¹.

De acordo o DSM-5, o diagnóstico da AN é definido pelos seguintes critérios¹:

Tabela I. Critérios de Diagnóstico da AN (DSM-5, APA 2013)

CRITÉRIO A	Restrição da ingestão calórica em relação às necessidades, levando a um peso significativamente baixo ^a no contexto da idade, género, trajetória de desenvolvimento e saúde física.
CRITÉRIO B	Medo intenso de ganhar peso ou de engordar, ou comportamento persistente que interfere no ganho de peso, mesmo estando com peso significativamente baixo.
CRITÉRIO C	Perturbação no modo como o peso e/ou forma corporal são vivenciados, influência indevida do peso e/ou da forma corporal na autoavaliação ou ausência persistente de reconhecimento da gravidade do baixo peso atual.

^a É definido como peso abaixo do limite inferior do normal (IMC < 18,5 kg/m²) ou, no caso de crianças e adolescentes, menor do que o minimamente esperado, podendo refletir insucesso em obter o ganho de peso adequado ou em manter um perfil de crescimento normal, ao invés da perda de peso.

O critério D, anteriormente presente no DSM-4, que exigia a amenorreia (ausência de pelo menos três ciclos menstruais), foi desconsiderado para não impedir a sua aplicabilidade em meninas pré-menarcas, bem como a homens e a mulheres sob o uso de contraceptivos orais ou pós-menopausa².

Esta atualização, permitiu reduzir o número de casos incorretamente diagnosticados como *Eating Disorder Otherwise Specified* (EDNOS)³.

Por outro lado, os critérios de diagnóstico da AN, segundo a 11ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) da Organização Mundial da Saúde (OMS), são⁴:

Tabela II. Critérios de Diagnóstico da AN (CID-11, OMS 2022)

CRITÉRIO A	Peso significativamente baixo ^a para a altura, idade, fase de desenvolvimento ou histórico de peso do indivíduo, não decorrente de outra condição médica ou da indisponibilidade de alimentos.
CRITÉRIO B	Padrão persistente de alimentação restritiva ou outros comportamentos destinados a estabelecer ou manter um peso anormalmente baixo ^b , tipicamente associado ao medo de ganhar peso.
CRITÉRIO C	Preocupação excessiva ^c com o peso e/ou forma corporal. Estes são determinantes para a autoavaliação ou são erradamente percebidos.

^a O limite comumente usado é o IMC < 18,5 kg/m² em adultos e abaixo do percentil 5 ou falha em ganhar o peso esperado em crianças e adolescentes; a rápida perda de peso também pode substituir a diretriz de baixo peso, desde que outros requisitos sejam considerados.

^b Pode incluir comportamentos que visam a redução da ingestão de energia (jejum, escolha de alimentos com baixas calorias, ingestão excessivamente lenta de pequenas quantidades de alimentos e esconder alimentos), comportamentos purgativos (vômitos autoinduzidos ou uso indevido de laxantes, diuréticos e/ou enemas) e comportamentos com o objetivo de aumentar o gasto energético (exercício físico em excesso, hiperatividade motora e exposição deliberada ao frio).

^c Pode manifestar-se por verificação repetida do peso em balanças e da forma corporal com fita métrica; monitorização constante das calorias dos alimentos; procurar informações sobre como perder peso; recusar ter espelhos em casa; ou evitar roupas apertadas.

A AN de Início Precoce foi recentemente reconhecida como uma entidade particular dentro do espectro da descrição do DSM-5⁸ e não tem um limite de idade universalmente aceite, mas a mais comumente relatada é a inferior aos 14 anos⁶, sendo este o critério definidor⁸.

Os critérios de diagnóstico do DSM-5 e CID-11 para a AN de Início Precoce, correspondem aos da adolescência e idade adulta, mas recomendam usar os percentis do IMC fornecidos pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) (Apêndice 1 e 2) para definir o limite de peso², pois diminuem a probabilidade de ser afetado pela fase de desenvolvimento⁶. Apesar de admitirem um IMC abaixo do percentil 5, a maioria dos estudos usa o percentil 10 como limite de peso². A rápida perda de peso ou o retardo de crescimento, em oposição ao baixo peso⁶, também pode ser considerado, pois é bastante observado em crianças². A preocupação excessiva com o peso e/ou forma corporal, é menos frequentemente relatada^{2,9}.

A fase de desenvolvimento influencia bastante a expressão da AN⁶ e a maioria das crianças muitas vezes não se enquadram totalmente nos critérios de diagnóstico do DSM-5 e CID-11^{7,11}. Aspetos a nível cognitivo, emocional e social, incluindo relações familiares, também devem ser tidas em conta¹⁰.

Contudo, para abordar a complexidade do diagnóstico da AN na população pediátrica, mais rigorosamente, foram propostos os critérios de *Great Ormond Street* (GOS), baseados em sintomas físicos e comportamentais^{6,7}. Embora compartilhem características com os do DSM-5⁶, não requerem amenorrea nem peso mínimo⁷. Estes incluem: perda de peso intencional (através do evitamento de alimentos, vômitos autoinduzidos, exercício físico em excesso, uso indevido de laxantes, diuréticos e/ou enemas); crenças anormais sobre o peso e/ou forma corporal; e preocupação obsessiva com o peso e/ou forma corporal, comida e/ou comer^{6,10}. A sequência de eventos pubertários é retardada ou até interrompida¹⁰.

A AN pode ainda dividir-se, com base na apresentação da doença durante os últimos 3 meses, em 2 subtipos, restritivo ou purgativo. O subtipo restritivo refere-se a episódios de perda de peso conseguidos essencialmente por intermédio de dieta, jejum e/ou exercício físico em excesso. O subtipo purgativo associa-se a episódios de compulsão alimentar acompanhados de comportamentos compensatórios (vômitos autoinduzidos ou uso indevido de laxantes, diuréticos e/ou enemas), assim como de sentimentos de culpa, remorso e emoções negativas que intensificam novo esforço para perder peso^{1,5}. No entanto, pode haver alternância entre eles, pelo que a inclusão num determinado subtipo, baseia-se na avaliação do momento e não no curso longitudinal¹. As crianças são menos propensas a sofrer AN do tipo purgativo^{2,8,11}.

A gravidade da AN é refletida consoante o IMC, podendo ser leve ($>17 \text{ kg/m}^2$), moderada ($16-16,99 \text{ kg/m}^2$), grave ($15-15,99 \text{ kg/m}^2$) ou extrema ($<15 \text{ kg/m}^2$)¹. Em crianças e adolescentes, devem ser usados os percentis do IMC correspondentes¹.

A remissão da AN pode ser classificada como parcial ou completa, depois de terem sido preenchidos previamente todos os critérios¹. Na remissão parcial, o critério A não é mais satisfeito por um período sustentado, porém o critério B ou o critério C ainda está presente. Na remissão completa, nenhum dos critérios é mais satisfeito por um período sustentado¹.

Diagnósticos Diferenciais

Várias doenças médicas e psiquiátricas podem apresentar-se com perda de peso, levando à suspeita de AN, que depois de averiguada a presença da psicopatologia cardinal, raramente existe incerteza diagnóstica⁵.

No entanto, podemos considerar as seguintes doenças médicas^{1,2,7,12,13,23,26}:

- Doenças Gastrointestinais: doença inflamatória intestinal, doença celíaca ou outros síndromes de má absorção, acalásia e síndrome da artéria mesentérica superior
- Endocrinopatias: hipertireoidismo e diabetes mellitus tipo 1
- Doenças Reumatológicas: lúpus eritematoso sistêmico
- Doenças Malignas: leucemia, linfomas e tumores hipotalâmicos
- Condições Sistêmicas: infecções graves (tuberculose), distúrbios imunológicos (AIDS) e estados crônicos (fibrose cística)

As doenças psiquiátricas a referir, são^{1,2,7,12,13,23,26}:

- Outras PCA: EDNOS, bulimia nervosa, perturbação emocional de evitação alimentar, alimentação seletiva, disfagia funcional e síndrome de recusa generalizada
- depressão, esquizofrenia ou outras condições psicóticas, perturbação do uso de substâncias, perturbação da ansiedade social, perturbação obsessivo-compulsiva e dismorfofobia

O erro mais comum é o diagnóstico relacionado com patologias gastrointestinais⁷. A doença inflamatória intestinal pode passar despercebida, principalmente quando segue um curso indolente, com poucos sintomas, como progressão muito lenta da puberdade e desaceleração do crescimento⁷. Para aumentar a confusão, muitas vezes reduzem a ingestão de alimentos devido ao desconforto, e, eventualmente, a perda de peso pode levar à desnutrição grave⁷. A suspeita desta condição deve ser levantada pela presença de anemia acentuada, hipoalbuminemia e velocidade de sedimentação elevada, nenhuma das quais observada na AN⁷.

Endocrinopatias também podem resultar em acentuada perda de peso e amenorreia⁷. O hipertireoidismo pode apresentar-se com rápida perda de peso, mas ser facilmente diferenciado da AN porque manifesta bócio, taquicardia e hipertensão⁷. A diabetes mellitus tipo 1 também pode apresentar rápida perda de peso, no entanto, verifica-se polidipsia, polifagia e poliúria e, se não reconhecida, desenvolve cetoacidose e letargia, levando ao coma⁷.

Uma variedade de tumores hipotalâmicos pode induzir comportamentos alimentares anormais e perda de peso, provavelmente porque uma das funções do hipotálamo é regular o apetite⁷. Porém, eles tendem a estar associados a achados sugestivos de patologia do sistema nervoso central, como cefaleia, diplopia e papiledema⁷.

Na bulimia nervosa, verifica-se episódios recorrentes de compulsão alimentar, comportamentos inadequados para evitar o ganho de peso e preocupação excessiva com o peso e/ou forma corporal, mas diferentemente da AN do subtipo purgativo, o peso mantém-se igual ou superior ao normal¹.

Alguns dos aspetos da AN sobrepõem-se aos da perturbação da ansiedade social, perturbação obsessivo-compulsiva e dismorfofobia, mas só se justificam quando existem receios sociais, obsessões/compulsões e distorção, não relacionadas com a alimentação, peso e/ou forma corporal, respetivamente¹.

Epidemiologia

A AN afeta cerca de 0,1-3,6% da população geral¹⁹ e o pico de incidência surge na adolescência², entre os 15 e os 19 anos de idade^{16,24,25,26}, principalmente no sexo feminino^{2,10,22}, sendo a proporção de mulheres para homens de 10:1^{1,7,10,22}. Inclusive, esta é considerada a terceira doença crônica mais comum na adolescência^{20,21}. Embora rara antes da puberdade, casos de início precoce têm sido descritos, verificando-se um aumento nos últimos anos^{9,14,16,18,24}. No entanto, a prevalência e incidência exatas são difíceis de determinar, porque a maioria dos estudos relata dados conjuntos para crianças e adolescentes^{2,8,15}. Os casos de início precoce foram detetados entre os 8 e 14 anos de idade^{10,14} e também há mais meninas do que meninos¹⁰, mas a proporção de meninos é significativamente mais elevada¹⁷, sendo a proporção de meninas para meninos de 6:1²⁷.

Para além disso, existem variações interculturais na AN, sendo menos frequente na África e na América Latina e entre latinos e afro-americanos nos Estados Unidos, em comparação com a Europa e em alguns países asiáticos, como China e Japão⁴.

De uma forma geral, a AN pode atingir todas as idades, géneros, tamanhos, etnias e origens socioeconómicas²⁶.

Etiologia

A etiologia da AN é multifatorial e não totalmente compreendida⁷. Envolve diversos fatores, incluindo genéticos, neurobiológicos, psicológicos, familiares e socioculturais^{7,27,28,30}. Cada um deles pode predispor, precipitar ou perpetuar o problema³⁰. Nas crianças, estes não diferem significativamente dos identificados para a adolescência e idade adulta⁶.

FATORES GENÉTICOS

Tornou-se evidente que fatores genéticos desempenham um papel na predisposição para a AN^{2,5}, uma vez que familiares de primeiro grau dos que sofrem da doença, têm um risco 11 vezes maior de a desenvolver, do que na população geral³¹. Esta informação é corroborada por estudos que mostram uma taxa de concordância significativamente maior em gêmeos monozigóticos do que em gêmeos dizigóticos³⁰, relatando-se uma hereditariedade de 28-74%⁵.

Por outro lado, foram encontradas correlações genéticas positivas entre AN e perturbação obsessivo-compulsiva, depressão, esquizofrenia, neuroticismo, perfeccionismo e nível educacional³². Assim como, correlações genéticas negativas com características metabólicas e antropométricas³². Estes resultados encorajam a reconceptualização da AN como uma perturbação metabopsiquiátrica^{28,32}.

FATORES NEUROBIOLÓGICOS

Globalmente, a nível neurobiológico, observa-se uma diminuição do volume cerebral, um aumento da substância cinzenta do córtex orbito-frontal e ínsula (sistema de recompensa e introspeção) e desequilíbrio entre os sistemas de aversão (serotoninérgico) e recompensa (dopaminérgico)⁵.

O funcionamento anormal dos circuitos de recompensa envolvidos no apetite pode contribuir para a AN, sugerindo que a restrição alimentar e a perda de peso ocorrem porque os sinais de fome não são reconhecidos com precisão³³; e que a AN é caracterizada pela diminuição da sensibilidade neural ao valor de recompensa do sabor da comida durante a fome, facilitando a evitação alimentar³⁴.

Os sistemas de neurotransmissores também são interrompidos na AN³³. Défices foram encontrados na função dopaminérgica, que se acredita estar associada com comportamento

alimentar, motivação e recompensa, assim como na função serotoninérgica, relacionada com humor, controlo do impulso e comportamento obsessivo³³.

Múltiplas evidências demonstram estrutura e função cerebrais alteradas na AN, mas não conseguem determinar se representam causas etiológicas, sequelas, nenhuma delas ou ambas³³. Algumas alterações estruturais e funcionais revertem após a restauração do peso, enquanto outras persistem e podem representar efeitos cicatriciais que contribuem para a cronicidade³³.

FATORES PSICOLÓGICOS E FAMILIARES

Em termos de fatores psicológicos, certos traços de personalidade são comuns e incluem baixa autoestima, perfeccionismo e necessidade de controlo^{5,18}. O evitamento do crescimento, sexualidade e independência, também pode estar envolvido³⁰.

Por outro lado, a AN pode estar associada a determinadas comorbilidades psiquiátricas, nomeadamente, perturbação do défice de atenção e hiperatividade, perturbação do espectro do autismo, perturbações da ansiedade e perturbação obsessivo-compulsiva²⁹. Estudos recentes sugerem que 20% das crianças com perturbação do défice de atenção e hiperatividade também desenvolvem PCA, incluindo AN, tendo uma probabilidade 3,8 vezes maior⁶⁷.

Recentemente, tem sido dada atenção ao papel do trauma, e particularmente do abuso sexual³⁰, que aumenta a vulnerabilidade pessoal, em parte por impedir um forte senso de autoestima e *coping* adaptativo⁷¹.

Em termos de fatores familiares, destaca-se a superproteção, rigidez, falta de resolução de conflitos, má relação com os pais e pais com perturbação psiquiátrica^{5,17}.

FATORES SOCIOCULTURAIS

Os principais fatores socioculturais estão relacionados com o conceito ideal de beleza, o stress entre pares (por exemplo bullying), grupos de risco específicos que priorizam a magreza e/ou metas de peso (atletas, dançarinos, modelos), a cultura (industrializada/ocidental) e o nível socioeconómico médio a alto^{5,14,28,30}.

Triagem

Existem alguns sinais de alarme que podem fazer suspeitar de AN, como significativa perda de peso ou má evolução estatura-ponderal, sem causa médica aparente; atraso no desenvolvimento pubertário; baixa quantidade de alimentos ingeridos; restringir a dieta a alimentos de baixa densidade calórica; comportamentos ritualizados à refeição (por exemplo, cortar a comida em pedaços muito pequenos); desculpas frequentes para não comer ou para o fazer isoladamente; não assumir a fome; não terminar as refeições e esconder a comida; atitude extremamente crítica em relação ao peso e/ou forma corporal; instabilidade emocional; isolamento social; comer frequentemente grandes quantidades de comida de forma compulsiva; vômito, desaparecendo sistematicamente após as refeições; e praticar exercício físico em excesso³⁵.

No entanto, foram desenvolvidos e estão disponíveis diversas ferramentas de triagem, que permitem identificar PCA³⁹. Tanto o questionário SCOFF como o EDE-Q (*Eating Disorder Examination – Questionnaire*) parecem ser altamente eficazes e desempenham uma boa função em termos de capacidade para deteção de casos e exclusão de não-casos³⁸. O questionário SCOFF apresenta uma sensibilidade de 84,6% e uma especificidade de 89,6%, e embora a sensibilidade e especificidade do EDE-Q seja ligeiramente superior, pode ser preferível, dada a sua simplicidade, brevidade e memorabilidade³⁸. Este consiste apenas nas seguintes 5 perguntas³⁸:

Tabela III. Questionário SCOFF

S	“Do you make yourself SICK (vomit) because you feel uncomfortably full?” (Tem tendência a induzir o vômito porque se sente cheio(a)?)
C	“Do you worry that you have lost CONTROL over how much you eat?” (Sente que perdeu o controlo do que comeu?)
O	“Have you recently lost more than ONE stone (15 pounds) in a 3-month period?” (Perdeu mais de 6-7 kg num período de 3 meses?)
F	“Do you believe yourself to be FAT when others say you are thin?” (Acredita que é gordo(a) quando os outros dizem que está magro(a)?)
F	“Would you say that FOOD dominates your life?” (Sente que a comida tem um papel dominante na sua vida?)

Uma resposta “não” a todas as perguntas, exclui o diagnóstico³⁷. Uma resposta “sim” a uma pergunta e “não” às restantes, deve excluir o diagnóstico, mas sugere que pode ter problemas com a comida ou imagem corporal³⁷. Uma resposta “sim” a pelo menos duas perguntas, indica um diagnóstico provável, necessitando de uma avaliação adicional, caso ainda não tenha sido feita³⁷.

O EDE-Q consiste num questionário de 28 itens (Apêndice 3) que pretende avaliar determinados comportamentos e atitudes de PCA³⁸. Uma versão infantil baseada no EDE-Q, o *Child Eating Disorder Examination – Questionnaire* (ChEDE-Q), foi desenvolvida para crianças dos 8 aos 14 anos de idade². É composta por 22 itens, que são atribuídos a 4 subescalas referentes aos principais sintomas: Restrição Alimentar, Preocupação com a Comida, Preocupação com a Forma e Preocupação com o Peso². A cada subescala é dado um score, e, somando os 4 scores e dividindo o total pelo número de subescalas, obtém-se um score global⁴¹. Um score mais elevado indica maior propensão para PCA⁴¹.

Os questionários permitem avaliar diversas características associadas à AN, mas dada a idade e o desenvolvimento cognitivo e emocional, as crianças podem ter dificuldade na sua realização, implicando adaptações³⁶.

Portanto, se a triagem preliminar for preocupante, devem ser direcionadas para uma avaliação abrangente³⁹.

Avaliação Clínica

Perante a suspeita de AN, uma avaliação deve ser feita e incluir uma história médica, nutricional e psicossocial completa, um exame físico detalhado e exames complementares de diagnóstico específicos, para procurar os achados mais comuns e estabelecer o diagnóstico, excluindo os alternativos ou concomitantes¹². Uma história colateral de um dos pais/outros familiares/amigos/professores, pode ser útil e solicitada para revelar comportamentos anormais relacionados com a alimentação, que foram negados ou minimizados pela criança¹². Por outro lado, ter em consideração que, a imaturidade física e psicológica da criança pode não mostrar as características mais típicas da AN¹⁷, podendo não cumprir todos os critérios de diagnóstico⁷⁷.

Esta avaliação envolve uma equipa multidisciplinar, esperando-se fazer parte dela, pediatra/médico de medicina geral e familiar/médico internista, pedopsiquiatra/psiquiatra, psicólogo, nutricionista e/ou enfermeiro, especializados em lidar com PCA e com conhecimentos sólidos acerca do desenvolvimento físico e psicológico de uma criança normal³⁵.

HISTÓRIA CLÍNICA

A colheita de uma história clínica focada no histórico do peso; nos padrões alimentares; nas cognições sobre a imagem corporal; nas estratégias de controlo do peso; na história familiar de PCA ou outras doenças psiquiátricas e condições médicas; e na revisão de sistemas com perguntas para avaliar sintomas consistentes com AN ou sugestivos de outras causas, inclusive com o histórico menstrual no caso das meninas; é fundamental^{12,39}.

A avaliação da saúde mental deve concentrar-se particularmente noutros possíveis diagnósticos psiquiátricos ou psicopatologia co-mórbida (como depressão, perturbações da ansiedade, perturbação obsessivo-compulsiva, perturbação do espectro do autismo, perturbações de personalidade e perturbação do uso de substâncias), no funcionamento social e situação familiar, na compreensão do diagnóstico e na vontade para receber ajuda^{40,42}. Ideação suicida e história de trauma (abuso físico, emocional ou sexual; bullying; e/ou negligência) também deve ser investigada^{12,40,42}. O suicídio é relativamente comum, particularmente para os que têm comportamento do subtipo purgativo e é um dos principais contribuintes para a mortalidade associada⁴⁰. O *Child-Adolescent Suicidal Potencial Index (CASPI)* e o *Children's Depression Inventory (CDI)*, podem ser usados¹⁰.

Nesse sentido, exemplos de algumas das perguntas mais relevantes da entrevista encontram-se anexadas no Apêndice 4¹².

De referir ainda, que os sintomas mais comumente encontrados são a amenorreia, letargia, intolerância ao frio, palpitações, tonturas, dor abdominal, saciedade precoce e obstipação^{43,44}. A irritabilidade também costuma estar presente^{43,44}.

EXAME FÍSICO

Um exame físico completo é fortemente recomendado, mas mais atenção deve ser dada aos parâmetros do crescimento e desenvolvimento puberal, aos sinais vitais e ao grau de desidratação^{12,37}. Os dados antropométricos, como peso, altura e IMC, podem ser avaliados usando gráficos de crescimento apropriados^{2,12,39,40}; e os sinais vitais, pela temperatura, frequência cardíaca, pressão arterial e medidas ortostáticas⁷.

As consequências físicas nas crianças tendem a ser piores, pois perdem peso mais rapidamente, uma vez que têm uma percentagem menor de gordura corporal², pelo que a mesma quantidade de perda de peso, terá um efeito diferente nelas⁶, colocando-as em maior risco de futuras sequelas de crescimento e desenvolvimento; ficam desidratadas mais frequentemente, provavelmente porque não entendem o conceito de calorias e simplesmente restringem tudo, evitando até mesmo a água, o que pode afetar a atividade e o bem-estar; e uma bradicardia facilmente passa despercebida^{7,11,37,48}.

No entanto, os sinais mais comumente encontrados são emagrecimento, caquexia, hipotermia (temperatura <35°C), bradicardia (frequência cardíaca <60 batimentos por minuto), hipotensão (pressão arterial sistólica <90 mmHg e/ou pressão arterial diastólica <50 mmHg), xerodermia, queda de cabelo, lanugo, distensão abdominal e fraqueza muscular^{43,45}. Outros frequentemente presentes incluem pele amarelada pela hiper胡萝卜素emia, extremidades frias e cianóticas, edema periférico e sopro cardíaco decorrente do prolapso da válvula mitral^{43,45}. No subtipo purgativo, também se pode detetar hipertrofia das glândulas salivares, nomeadamente das parótidas, erosão do esmalte dentário e sinal de Russel (calosidades na dorsal das mãos), consequência dos vômitos autoinduzidos¹.

Os achados mais pertinentes, sinais e sintomas que podem ser identificados na AN, estão resumidos abaixo^{1,2,4,7,12,37,39,42}:

Tabela IV. Sinais e Sintomas da AN

	SINTOMAS*/SINAIS	
	<i>Relacionados com a ingestão inadequada ou desnutrição</i>	<i>Específicos do subtipo purgativo</i>
Geral	emagrecimento, caquexia; letargia*; intolerância ao frio*	
Sinais Vitais	bradicardia; hipotermia; hipotensão arterial e ortostática	
Sistema Dermatológico	palidez; xerodermia; pele amarelada por hiper胡萝卜素emia; desidratação (mucosa da boca seca é o 1º sinal e perda de turgor cutâneo é um sinal tardio); lanugo; queda de cabelo; edema periférico (com realimentação)	sinal de Russel; edema periférico (pela cessação do uso indevido de laxantes ou diuréticos)
Orofaringe	disfagia*	erosão do esmalte dentário; aumento das cáries dentárias; hipertrofia das glândulas salivares (parótida e/ou submandibular); eritema ou petéquias
Sistema Gastrointestinal	dor abdominal*; distensão abdominal; saciedade precoce*; náuseas*; obstipação*	diarreia* e prolapso retal (pelo uso indevido de laxantes)
Sistema Cardiovascular	tonturas*; palpitações*; extremidades frias; acrocianose; arritmias	
Sistema Reprodutivo/Endócrino	desenvolvimento puberal atrasado ou interrompido; oligomenorreia*; amenorreia* primária ou secundária	
Sistema Musculoesquelético	atraso/paragem do crescimento; fraqueza muscular; osteopenia/osteoporose; fraturas	hematomas ou abrasões na coluna (devido aos exercícios excessivos ou abdominais)
Sistema Nervoso	ansiedade*, depressão* ou irritabilidade*; apatia*; falta de concentração*; cefaleias*; défices cognitivos; convulsões (em casos severos)	

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Os exames complementares de diagnóstico são realizados com o intuito de identificar precocemente algumas complicações médicas da AN ou de descartar condições médicas alternativas¹².

Os de rotina devem incluir^{12,35,40}:

Tabela V. Exames Complementares de Diagnóstico de Rotina

Hemograma Completo

Marcadores Inflamatórios: Proteína C-Reativa (PCR) e Velocidade de Sedimentação (VS)

Gasimetria Arterial

Ionograma: potássio, sódio, cálcio, magnésio, fosfato e cloro

Triagem para Deficiências Específicas de Vitaminas e Minerais: vitamina B 12, vitamina D, ferro e zinco

Glicemia

Avaliação do Perfil Lipídico: colesterol total, LDL, HDL e triglicérides

Função Tiroideia: TSH, T3 e T4 Livre

Avaliação da Função Hepática: transaminases (ALT e AST), fosfatase alcalina (FA) e albumina

Avaliação da Função Renal: ureia e creatinina

Avaliação da Função Gonadal: LH e FSH, estradiol e prolactina (sexo feminino) e testosterona (sexo masculino)

Sumário de Urina

Eletrocardiograma (ECG)

Os adicionais serão pedidos de acordo com a avaliação clínica³⁵. A amenorreia persistente pode ser tranquilizada através de uma ecografia pélvica que mostra múltiplos folículos ováricos em desenvolvimento, anunciando o início da menstruação num futuro próximo⁷. Por outro lado, uma densitometria óssea, pode ser considerada se amenorreia por mais de 6 a 12 meses, para avaliação da osteopenia/osteoporose^{12,35,40}. A neurorradiologia pode demonstrar atrofia cerebral, por norma, apenas parcialmente reversível⁷. E, em casos selecionados, pode ser necessário endoscopia e biópsias intestinais⁷.

Os resultados podem ser normais, havendo mais frequentemente alterações quando doença grave ou crónica, comportamentos purgativos ou rápida perda de peso recente⁴². No entanto, resultados normais não excluem a presença de AN grave ou a necessidade de hospitalização para estabilização médica^{12,77}.

O quadro apresentado abaixo pretende rever algumas das alterações tipicamente esperadas nos exames complementares de diagnóstico da AN, relacionadas com a ingestão inadequada ou desnutrição e específicas do subtipo purgativo^{1,2,5,7,28,42}. A sua presença pode servir para aumentar a confiabilidade diagnóstica¹.

Tabela VI. Alterações nos Exames Complementares de Diagnóstico

	<i>Relacionadas com a ingestão inadequada ou desnutrição</i>	<i>Específicas do subtipo purgativo</i>
Hemograma Completo	anemia (normocítica normocrômica); leucopenia; e/ou trombocitopenia	a hemoconcentração resultante da desidratação pode inicialmente mascarar a anemia
Marcadores Inflamatórios: Proteína C-Reativa (PCR) e Velocidade de Sedimentação (VS)		
Gasimetria Arterial e Ionograma (potássio, sódio, magnésio, cálcio, fosfato e cloro)	hipocalemia (risco de paragem cardíaca); hiponatremia; hipomagnesiemia; hipocalcemia; hipofosfatemia (especialmente com a realimentação)	no caso de vômitos autoinduzidos: alcalose metabólica hipoclorémica; no caso de uso indevido de laxantes: acidose metabólica hiperclorémica
Triagem para Deficiências Específicas de Vitaminas e Minerais: vitamina B 12, vitamina D, ferro e zinco	vitamina D normal ou ↓; deficiência de zinco	
Glicemia	hipoglicemia	
Avaliação do Perfil Lipídico: colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos	hipercolesterolemia	
Função Tiroideia: TSH, T3 e T4 Livre	TSH normal ou ↓; T3 ↓; T4 normal ou ↓	
Avaliação do Perfil Hepático: transaminases (ALT e AST), fosfatase alcalina (FA) e albumina	ALT e AST ↑; albumina geralmente normal (a pré-albumina é um marcador mais sensível de desnutrição do que a albumina; albumina ou pré-albumina ↓ sobretudo quando IMC < 13 kg/m ²)	
Avaliação da Função Renal: ureia e creatinina	ureia ↑ (por causa da desidratação) e creatinina ↓	ureia e creatinina ↑

Avaliação da Função Gonadal: LH e FSH, estradiol e prolactina (sexo feminino) e testosterona (sexo masculino)	↓	
Sumário de Urina	proteinúria (aumento do exercício); cetonúria (jejum); microscopia anormal (desidratação)	
Eletrocardiograma (ECG)	bradicardia; arritmias; prolongamento do intervalo QT	

Principais Complicações Médicas e sua Gestão

As complicações médicas na AN desenvolvem-se como consequência da desnutrição ou purgação^{12,42} e os seus fatores de risco são o grau de perda de peso e a cronicidade da doença⁴⁹. No entanto, a desnutrição é a principal responsável e leva ao compromisso do funcionamento de praticamente todos os sistemas de órgãos e do corpo em crescimento e desenvolvimento^{14,26}. A fome induz o catabolismo de gorduras e proteínas, o que contribui para a perda de volume e função celular⁴⁶.

Nas crianças, estas podem ser ainda mais devastadoras, destacando-se particularmente a inibição ou interrupção do pico de crescimento adolescente e o impacto negativo na densidade mineral óssea (DMO)^{7,47}.

A maioria delas são reversíveis com a reabilitação nutricional e a restauração do peso e/ou purgação, mas outras, como a osteopenia/osteoporose, o atraso de crescimento e as alterações cognitivas podem-se tornar irreversíveis^{12,26,68}. Também há algumas potencialmente fatais para a saúde física e psicológica¹⁹.

ENDÓCRINAS

A AN leva a alterações adaptativas em muitos eixos endócrinos, na tentativa de mobilizar reservas de energia ou conservar energia para funções vitais⁵¹. Algumas delas incluem hipogonadismo hipogonadotrófico, hipercortisolemia, resistência adquirida à GH (*Growth Hormone*) com baixos níveis do IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor 1*), secreção alterada de adipocinas e hormonas reguladoras do apetite e baixa DMO⁵¹.

Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal

A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal pode ser atribuída à perda de peso, à hiperatividade física ou ao stress¹². No sexo feminino traduz-se em amenorreia, baixas concentrações de estradiol e infertilidade; e no sexo masculino em atrofia testicular e baixas concentrações de testosterona¹². Por outro lado, concentrações baixas de estradiol e testosterona, têm efeitos deletérios nos ossos⁵¹.

Na AN, os níveis séricos de leptina (uma adipocina) são reduzidos em consequência do défice de massa gorda, resultando na diminuição da secreção de GnRH pelo hipotálamo⁵⁰. A pulsatilidade reduzida de GnRH resulta na diminuição da secreção de LH e FSH pela hipófise anterior e, conseqüentemente, de estradiol pelos ovários no sexo feminino e de testosterona pelos testículos no sexo masculino^{50,52}. Esta condição é chamada de hipogonadismo hipogonadotrófico funcional⁵⁰.

Para além disso, muitas das hormonas alteradas neste estado de défice de energia, também podem afetar a secreção de gonadotrofinas⁵¹. As hormonas, como IGF-1 e leptina, que têm um efeito estimulador no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, estão diminuídas, enquanto cortisol e grelina, que têm um efeito inibidor, estão aumentadas⁵¹.

No caso do sexo feminino, o hipoestrogenismo manifesta-se como amenorreia hipotalâmica funcional⁵¹ e a função menstrual normalmente recupera quando atingem um peso saudável²⁶. Não há um peso definido ou uma percentagem de massa gorda acima do qual a menstruação retoma, mas geralmente ocorre com um peso cerca de 2 kg acima daquele em que a menstruação cessou⁵¹. No entanto, apesar da recuperação do peso, a amenorreia pode persistir em até 15% dos casos, necessitando de 6 a 12 meses para que a menstruação retome^{50,51}. No caso do sexo masculino, as concentrações de testosterona geralmente aumentam com o ganho de peso⁵⁰.

Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

A AN provoca uma regulação positiva do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal⁵¹.

O cortisol é uma hormona produzida pelas glândulas suprarrenais que modula a resposta ao stress, regulando o metabolismo, a pressão arterial e os níveis de glicose no sangue⁵⁰. Este estimula a gliconeogénese e na AN está inversamente associado aos níveis de glicose no sangue, sugerindo que o aumento da secreção de cortisol é um mecanismo adaptativo para manter a euglicemia apesar da desnutrição^{51,52}. A hipercortisolemia está presente em cerca de um terço dos

casos de AN e correlaciona-se inversamente com o IMC e a massa gorda^{50,52}. Acredita-se que o stress da fome crónica, ative o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal através do aumento da secreção de CRH pelo hipotálamo e da ACTH pela hipófise anterior⁵⁰.

Com a recuperação do peso, a normalização dos níveis de cortisol é maioritariamente observada⁵⁰.

Nenhuma abordagem farmacológica é atualmente recomendada, uma vez que ao reduzirem o cortisol, podem provocar insuficiência adrenal e/ou perda de peso⁵².

Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiroideu

As hormonas T4 e T3, entre diversas funções, participam na regulação do metabolismo e intervêm no crescimento e desenvolvimento corporal⁵⁰. Num estado de stress de fome crónica, como na AN, há diminuição da conversão de T4 para T3, o que reduz o gasto energético em repouso, e aumento da conversão de T4 na forma metabolicamente inativa de T3, T3 reverso⁵⁰.

Na doença mais grave, os níveis da TSH libertados pela hipófise anterior e da T4 livre pela tiróide, podem descer para o limite inferior do normal, devido à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-tiroideu⁵⁰. Esta condição é chamada de síndrome do doente eutiroideu (TSH normal ou diminuída, T4 livre normal ou diminuída, T3 livre diminuída e T3 reversa aumentada)^{12,51,52}.

Com a recuperação do peso, os níveis de T3 aumentam e os níveis de T3 reverso diminuem⁵⁰.

A suplementação não é aconselhável, pois pode aumentar o risco cardiovascular revertendo a baixa taxa metabólica basal e bradicardia, que são mecanismos adaptativos^{12,50}. Além disso, têm o potencial para serem usados abusivamente, uma vez que aumentam a taxa metabólica basal e podem causar perda de peso^{50,52}.

Eixo Hormona do Crescimento – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1

A AN é caracterizada por um aumento da secreção de GH pela hipófise anterior e uma diminuição da secreção do IGF-1 pelo fígado⁵². O aumento da secreção de GH pode ser mediado em parte pelo aumento da secreção de grelina, um secretagogo conhecido de GH, sugerido pela

menor disponibilidade de glicose^{50,51,52}. Por outro lado, sabendo que o aumento da secreção do IGF-1 ocorre em resposta à secreção de GH, a sua diminuição apesar do aumento da secreção de GH, parece ser indicativa de um estado de resistência adquirida a GH, resultante da desnutrição crónica, em que existe uma inabilidade de GH para estimular a secreção do IGF-1⁵⁰. Consequentemente, esta diminuição do IGF-1, estimula ainda mais a secreção de GH através da perda do mecanismo de feedback negativo^{50,51}. A resistência adquirida a GH pode ser mediada em parte por baixos níveis de insulina, que regulam a expressão hepática do recetor de GH⁵⁰.

Na desnutrição crónica da AN, o aumento da secreção de GH pode ter um papel protetor e ser uma resposta adaptativa para manter a euglicemia via gliconeogénese e mobilizar reservas de gordura via lipólise, e a diminuição da secreção do IGF-1 pode preservar a energia diminuindo os gastos com o crescimento^{50,51,52}.

O impacto no crescimento é evidente nos meninos com AN, que tendem a ter um maior défice de altura^{12,51}. Nas meninas com AN, o mesmo não acontece, e pode estar relacionado com o facto de entrarem na puberdade e atingirem o pico de crescimento mais precocemente, aumentando a probabilidade de grande parte do crescimento estar completo no momento de início da doença^{12,51}. Os meninos são mais vulneráveis porque a puberdade deles ocorre cerca de 2 anos depois das meninas, pelo que o pico de velocidade de crescimento é mais tardio¹³. Portanto, as crianças com AN correm o risco de défice de altura na idade adulta, devido à prolongada baixa velocidade de crescimento⁵³.

Com a recuperação do peso, as alterações no eixo GH-IGF-1 são reversíveis, pelo que intervenções farmacológicas não são atualmente recomendadas⁵⁰. Contudo, os efeitos no crescimento podem ser permanentes ou levar vários anos para evoluir^{2,40}, existindo uma janela de tempo limitada para um tratamento potencialmente eficaz^{2,53}. Foi observado que recuperar da doença antes do início do pico de crescimento puberal, implica uma curva de crescimento significativamente melhor do que após o início do pico de crescimento puberal². Há evidências que sugerem que a administração de GH pode melhorar com segurança a velocidade de crescimento⁵³. Este tratamento pode ser útil para quando a velocidade de crescimento não aumenta apesar da melhoria do peso, mas é um estudo que ainda deve ser considerado preliminar⁵³. O IGF-1 humano recombinante não é aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*)⁵⁰.

Homeostase da Glicose

A hipoglicemia sintomática (glicose plasmática < 55 mg/dL) é uma manifestação incomum da AN, mas quando presente, em consequência da restrição alimentar acompanhada de perda de peso e exercício físico em excesso, prediz um mau prognóstico, pois implica que as reservas de glicogénio hepático estão esgotadas e que a gliconeogénese hepática foi interrompida^{50,54}. Está mais frequentemente presente em formas mais graves da doença, nos doentes com IMC < 15 kg/m², e pode ser exacerbada por uma resposta insulínica vigorosa durante a realimentação⁵⁰. Acredita-se que a hipoglicemia contribua para a alta taxa de morte súbita na AN, porque indica insuficiência hepática e depleção do substrato para manter os níveis seguros de glicose no sangue e, portanto, deve ser avaliada e resolvida rapidamente^{50,54}.

A AN pode ser ocasionalmente complicada por diabetes mellitus tipo 1 co-mórbido, uma vez que podem intencionalmente reduzir ou omitir doses de insulina para perder peso^{50,54}. A omissão de insulina resulta num estado catabólico porque reduz a quantidade de glicose que pode entrar nas células, sendo as proteínas e gorduras decompostas para energia e a glicose excretada na urina⁵⁰.

Composição Corporal (Adipocinas e Miocinas)

Adipocinas e Miocinas são hormonas produzidas pelo tecido adiposo e pelo tecido muscular, respetivamente⁵⁰.

Os níveis séricos de leptina, uma adipocina que sinaliza a disponibilidade de energia e inibe o apetite, são menores na AN, devido ao défice de massa gorda e são uma resposta adaptativa apropriada induzida pela fome crónica para reduzir os efeitos supressores do apetite, aumentando com a recuperação do peso^{50,52,55}. De salientar ainda que, como referido anteriormente, a hipoleptinemia pode contribuir para a amenorreia hipotalâmica funcional⁵². Esta também tem sido associada a menor DMO⁵¹.

Os níveis séricos de miostatina, uma miocina que atua como inibidora do crescimento muscular, são também menores na AN⁵⁰. Não se sabe se é um mecanismo para evitar mais perda muscular no contexto da perda de peso⁵⁰.

É importante notar que a perda de gordura e massa muscular é uma consequência inevitável da perda de peso⁵⁰.

Hormonas Reguladoras do Apetite (Grelina e Peptídeo YY)

A grelina, secretada principalmente pelas células gástricas, é um estimulador do apetite, mas também um secretagogo de GH e ACTH^{50,51}, ambos os quais ajudam a manter a euglicemia⁵², e um inibidor da secreção de gonadotrofinas (LH e FSH)^{50,51}. Os níveis séricos de grelina são mais elevados na AN e são considerados uma resposta adaptativa à fome crónica, parecendo diminuir com a recuperação do peso^{50,51,52}.

O peptídeo YY, secretado por células intestinais, é um inibidor do apetite⁵⁰. Os níveis séricos de PYY são mais elevados na AN, pelo que, neste caso, não são considerados uma resposta adaptativa à fome crónica, porque seria de esperar que estivessem diminuídos⁵². Estes podem contribuir para a diminuição da ingestão alimentar e para a psicopatologia alimentar desordenada, e não parecem normalizar apesar da recuperação do peso⁵². Para além disso, são deletérios para a função osteoblástica, estando associados a uma diminuição dos marcadores de remodelação óssea e, deste modo, a DMO mais baixa⁵¹.

Vasopressina ou Hormona Antidiurética e Ocitocina

A ADH é uma hormona sintetizada pelo hipotálamo e secretada pela hipófise posterior, responsável por aumentar a reabsorção de água nos rins e manter o equilíbrio sérico de sódio, e pode estar aumentada na AN^{50,52}. Esta condição é chamada de *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone* (SIADH) e leva à retenção de água, ao aumento da água corporal total e à diminuição da concentração plasmática de sódio por diluição, originando hiponatremia⁵⁰. A hiponatremia grave, e especialmente aguda, pode ser fatal e causar obnubilação e convulsões⁵⁰.

A ocitocina também é uma hormona sintetizada pelo hipotálamo e secretada pela hipófise posterior, mas pode estar diminuída na AN^{50,52}. Esta como tem efeitos ansiolíticos e antidepressivos conhecidos, a sua diminuição pode contribuir para a psicopatologia co-mórbida da AN⁵⁰. Por outro lado, como tem um efeito anabólico ósseo, a sua diminuição pode estar associada à baixa DMO na AN⁵¹. Curiosamente, os níveis séricos de ocitocina pós-prandial são mais altos, o que pode ser adaptativo ao stress da ingestão de alimentos^{50,52}.

Alterações Ósseas

A saúde óssea prejudicada na AN, nomeadamente a diminuição da DMO (osteopenia ou osteoporose) e conseqüentemente o aumento do risco de fraturas, advém de alterações na composição corporal, em diversos eixos endócrinos, envolvendo os eixos hipotálamo-hipófise-

gonadal, GH-IGF-1, hipotálamo-hipófise-adrenal e hipotálamo-hipófise-tiroideu, bem como em adipocinas, miocinas e hormonas reguladoras do apetite^{50,51,52,56}. Mais concretamente, os fatores de risco que contribuem para a diminuição da DMO, estimulando a reabsorção óssea (atividade osteoclástica) e inibindo a formação óssea (atividade osteoblástica), são multifatoriais e incluem: deficiências nutricionais (cálcio e vitamina D); contexto de hipogonadismo hipogonadotrófico funcional com baixos níveis séricos de estradiol associados a amenorreia no caso do sexo feminino e com baixos níveis séricos de testosterona no caso do sexo masculino; altos níveis séricos de cortisol; a resistência a GH com baixos níveis séricos de IGF-1; anormalidades na secreção de adipocinas, miocinas e hormonas reguladoras do apetite; e baixos níveis séricos de ocitocina^{26,40,50,51,52,56}. O início precoce e a maior duração da doença também são responsáveis e constituem uma especial preocupação⁵¹. A adolescência é normalmente um período crítico de aquisição óssea, com a formação óssea excedendo a reabsorção óssea, a fim de atingir o pico de massa óssea^{40,50,51,52}. Nesse sentido, a AN quando ocorre em idade pediátrica, leva a diminuição da formação e reabsorção óssea, estabiliza prematuramente a aquisição óssea e pode impedir o atingimento do pico de massa óssea expectável, culminando na diminuição da DMO⁵². Esta condição pode ocorrer de forma relativamente rápida na AN, com mudanças geralmente aparentes após apenas 1 ano de doença⁵². A diminuição inapropriada da DMO é impulsionada mais por um défice na aquisição óssea e pico de massa óssea mais baixo no final da infância e início da adolescência do que por perda óssea⁵⁶. Estudos revelaram que AN com o desenvolvimento de amenorreia antes dos 18 anos de idade, estava associada a uma DMO significativamente menor do que numa idade superior⁵⁶.

Na AN de início precoce, locais de osso trabecular (como a coluna lombar) demonstraram ser mais severamente afetados em meninas, enquanto os meninos tendem a ter um maior envolvimento de locais de osso cortical (como o colo do fémur)^{51,56}.

Não existem diretrizes para o rastreio da diminuição da DMO na AN, no entanto, dada a sua prevalência e o aumento do risco de fraturas, recomenda-se avaliar por densitometria óssea, se múltiplos fatores de risco e, particularmente, no sexo feminino, se a amenorreia persistir por mais de 6 a 12 meses^{50,51}. A avaliação seriada da DMO é importante e, em crianças e adolescentes que ainda estão a crescer, pode ser realizada a cada 6 a 12 meses, preferencialmente em todo o corpo exceto a cabeça, enquanto em adolescentes que completaram o crescimento e em adultos, a cada 1 a 2 anos, focando sobretudo na coluna lombar e no quadril⁵¹.

A estratégia mais importante para estabilizar ou melhorar a DMO na AN é a recuperação do peso e da função menstrual^{14,26,39,51,52}. De facto, são a pedra angular do tratamento para a diminuição da DMO, pois nenhum medicamento foi atualmente aprovado pela FDA⁵⁰. Porém, a DMO pode não ser completamente reversível, particularmente, se não for atingido o pico de massa óssea^{50,52,57}, pelo que défices residuais geralmente persistem⁵¹. Verificou-se que esse efeito negativo na saúde óssea persiste 5 a 10 anos após a recuperação⁵⁶. Por outro lado, embora a menor ingestão de cálcio e vitamina D tenha sido associada a diminuição da DMO, a sua suplementação, por si só, não é adequada^{14,50}, mas pode ser administrada de acordo com as quantidades diárias recomendadas (cálcio: 1.000 mg para os com 4 a 8 anos de idade ou 1.300 mg para os com 9 a 18 anos de idade; vitamina D: 600 UI para os com 4 a 18 anos de idade), para otimizar a saúde óssea¹². A reposição fisiológica de estrogénio transdérmico com progesterona oral cíclica (17-beta estradiol 100 mcg com acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg), diariamente por 10 dias de cada mês, no sexo feminino, pareceu ser eficaz a aumentar as taxas de acumulação óssea^{26,51,57}, em contraste com os contraceptivos orais combinados, e pode ser usada a curto prazo, se a função menstrual não retomar após 6 a 12 meses de intervenções nutricionais, psicológicas e relacionadas ao exercício físico⁵⁰, apesar de não ser suficiente para estabilizar ou melhorar a DMO, possivelmente porque não corrige outras anormalidades hormonais essenciais⁵². A não utilização dos contraceptivos orais combinados é atribuída ao facto de não serem uma forma fisiológica de estrogénio, podendo dar falsas garantias de normalidade, e porque devido à primeira passagem hepática, regulam negativamente o IGF-1, que tem um efeito anabólico no osso^{26,71}. Além disso, o estrogénio pode contribuir para a fusão das epífises e não deve ser administrado antes do crescimento estar completo⁴². Dados sobre a eficácia da reposição fisiológica de testosterona, no sexo masculino, não estão disponíveis⁵². Os bisfosfonatos e a teriparatida, aprovados para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, também foram estudados para a AN, mas não demonstraram benefícios^{50,52}. Inclusive, os bisfosfonatos têm uma semivida longa e são conhecidos por atravessar a placenta, pelo que devem usados com cautela em idade fértil e totalmente evitados em mulheres que pretendam engravidar num futuro próximo, dada a sua potencial teratogenicidade^{50,52,57}.

A AN de início precoce é uma doença grave que afeta a mineralização óssea antes da puberdade, resultando em ossos frágeis e com maior risco de fraturas, tanto na infância como mais tarde na idade adulta⁵⁶. Assim sendo, a saúde óssea deve ser promovida nesta população específica, para prevenir tais complicações, destacando-se a reabilitação nutricional, de forma a permitir o desenvolvimento puberal, processo fundamental para a aquisição óssea⁵⁶.

REPRODUTIVAS

A AN de início precoce coloca em risco a sequência de eventos pubertais, tendo um efeito especificamente devastador no desenvolvimento físico de uma menina⁵⁸. Pode causar um atraso prolongado da puberdade, ou seja, uma menarca tardia⁵⁸. Portanto, é crucial garantir o retorno a um peso ideal o mais rapidamente possível⁵⁸.

CARDIOVASCULARES

As complicações cardiovasculares documentadas na AN podem afetar qualquer parte do coração e envolvem alterações estruturais e funcionais⁴⁶.

As alterações estruturais incluem atrofia miocárdica, caracterizada por uma redução da massa e volume do ventrículo esquerdo, que comumente resulta em prolapso da válvula mitral; derrame pericárdico; e fibrose miocárdica (relatada em adultos)^{12,19,59,60}. O tamponamento cardíaco é muito raro¹⁹. O prolapso da válvula mitral pode causar dor no peito e palpitações⁵⁴, embora a função sistólica do ventrículo esquerdo permaneça preservada^{59,60}. Este regride geralmente com o ganho de peso⁵⁴, mas pode reaparecer novamente com a perda de peso⁶⁰. A recuperação do peso também demonstrou estar correlacionada com a normalização das dimensões cardíacas⁵⁴. O derrame pericárdico observa-se em aproximadamente 60% dos casos, quando realizado um ecocardiograma⁴⁶. Os fatores associados incluem baixo IMC, rápida perda de peso e baixos níveis de T3 e IGF-1⁴⁶. Por norma, são assintomáticos e resolvem após a recuperação do peso, sem necessidade de intervenção adicional⁵⁴. No entanto, em alguns casos, procedimentos de emergência, como no tamponamento cardíaco, são necessários para prevenir a morte súbita⁴⁶.

As alterações funcionais incluem bradicardia; hipotensão arterial e ortostática; e prolongamento do intervalo QT. Bradicardia, hipotensão arterial e ortostática estão muito frequentemente presentes⁴⁶. Suspeita-se que estas mudanças nos sinais vitais sejam devido ao aumento do tônus vagal (da atividade parassimpática), representando uma resposta adaptativa para conservar energia perante uma baixa ingestão calórica⁴⁶, e à medida que o IMC diminui, tornam-se mais pronunciadas⁶⁰. O prolongamento do intervalo QT, pode resultar da rápida ou severa perda de peso, mas também de distúrbios eletrolíticos, especialmente hipocalcemia e hipomagnesiemia, e certos medicamentos⁴⁶. Esta condição pode predispor para arritmias ventriculares, como a torsade de pointes e conseqüentemente a fibrilação ventricular, condicionando um maior risco de morte súbita⁴⁶.

Salientar ainda que a hipercolesterolemia, causada por um aumento na lipólise e uma diminuição na depuração do colesterol, pode também ser responsável por complicações cardiovasculares, como a doença cardíaca aterosclerótica e a insuficiência cardíaca congestiva⁴⁶.

A maioria destas complicações cardiovasculares, são reversíveis ou pelo menos tratáveis, com a recuperação do peso^{19,46,59}. No entanto, estima-se que pelo menos um terço da mortalidade na AN se deva a complicações cardiovasculares, principalmente a morte súbita inerente ao prolongamento do intervalo QT, que leva a arritmias ventriculares^{19,60}, pelo que é importante reconhecer que se não detetadas e corrigidas rapidamente, podem ser fatais⁴⁶.

Contudo, a AN de início precoce é conhecida por estar associada a complicações cardiovasculares que podem exigir avaliação imediata e não invasiva na admissão e monitorização rigorosa após a recuperação do peso¹⁹. Desta forma, diretrizes recentes aconselham uma avaliação de rotina usando eletrocardiograma e ecocardiograma, para promover a deteção atempada dessas alterações e limitar o agravamento do quadro clínico^{19,46}. Por outro lado, muitas vezes os sinais ou sintomas de comprometimento cardíaco são leves em crianças, não permitindo identificá-las⁵⁹. Assim sendo, os melhores preditores de complicações cardiovasculares são o grau de perda de peso e a cronicidade da doença⁵⁹.

GASTROINTESTINAIS

Queixas gastrointestinais são comuns e às vezes precedem o diagnóstico^{12,40}.

A presença de dismotilidade gastrointestinal, manifesta-se por gastroparésia, com atraso no esvaziamento gástrico, originando sintomas como saciedade precoce, enfiamento e náuseas; e por obstipação, distensão e/ou dor abdominal, com diminuição do trânsito intestinal^{26,61}. Em estados de fome, o trato gastrointestinal tenta compensar a diminuição da ingestão, prolongando o esvaziamento gástrico e diminuindo o trânsito intestinal, a fim de maximizar o tempo de absorção de nutrientes no intestino delgado³⁹. Por outro lado, a diminuição do trânsito intestinal, implica mais tempo para decompor os alimentos em gás e água, fazendo com que o primeiro pressione a parede intestinal e cause distensão e/ou dor abdominal, e o último reabsorvido, obstipação³⁹. Estas alterações como são uma resposta adaptativa, geralmente revertem com a reabilitação nutricional, embora possam persistir por dias, semanas ou meses^{26,39}. Agentes procinéticos (como metoclopramida) e agentes osmóticos (como polietilenoglicol) são estratégias farmacológicas de primeira linha para gastroparésia e obstipação, respetivamente, e podem ser necessárias temporariamente até que ocorra algum ganho de peso^{40,60,62}. Laxantes estimulantes devem ser

evitados⁴⁰. Antibióticos macrólidos (eritromicina ou azitromicina) também podem ser usados, conjuntamente com a metoclopramida, com cautela, para melhorar ainda mais o esvaziamento gástrico retardado⁶².

Menos frequentemente, somente em casos mais graves, podem apresentar dor epigástrica logo após o início da refeição e vômitos, devido à síndrome da artéria mesentérica superior^{26,62}. Com o agravamento da perda de peso, o tecido adiposo que normalmente sustenta a AMS (artéria mesentérica superior) é perdido, fazendo com que esta migre mediantemente e comprima a terceira porção do duodeno, entre ela e a aorta⁶². A cirurgia não é recomendada, porque uma dieta oral pastosa ou líquida ou a colocação de uma sonda nasogástrica (SNG), até que ocorra o ganho de peso suficiente para reconstruir esse tecido adiposo, é bem-sucedida na maioria dos casos^{60,62}.

Observam-se também alterações hepáticas, nomeadamente, o aumento das transaminases (AST e ALT), provavelmente surgindo da apoptose hepática desencadeada pela desnutrição, mas que normalizam com a recuperação do peso^{40,60,61}. No entanto, se começarem a aumentar anormalmente com a realimentação, pode ser devido à deposição de carboidratos e gordura no fígado, conhecida como esteatose hepática, que responde a uma redução do teor de carboidratos na dieta^{60,61}. A ecografia pode diferenciar estas duas condições, com achados normais na desnutrição, mas com alterações na realimentação⁶². Surpreendentemente, os níveis de fosfatase alcalina, bilirrubina e albumina são normais^{28,60,62}. Mas uma baixa albumina ou pré-albumina (marcador mais sensível de desnutrição do que a albumina) são fatores de mau prognóstico, devendo levantar a suspeita de uma doença inflamatória concomitante ou infecção oculta²⁸.

Raramente, causa disfagia orofaríngea, por fraqueza e/ou descoordenação da musculatura faríngea, que pode até mesmo resultar em pneumonia de aspiração^{54,61}.

Nos casos de vômitos autoinduzidos, pode desenvolver-se refluxo gastroesofágico, esofagite, erosões do esmalte dentário, aumento da incidência de cáries dentárias e hipertrofia das glândulas salivares^{26,40,62}. Se este comportamento persistir por mais de 2 anos, há risco de esôfago de Barrett²⁶.

Nos casos de abuso de laxantes, pode desenvolver-se cólon catártico, por danos causados no plexo nervoso intestinal, incapacitando o cólon de peristaltismo e propagação de fezes⁶². Por esse motivo, os laxantes devem ser descontinuados, mas não abruptamente^{26,62}.

Às vezes, o prolapso retal ocorre no contexto de obstipação e/ou abuso de laxantes^{40,62}.

RENAIS

Na prática clínica, para avaliar a função renal, geralmente usa-se a taxa de filtração glomerular (TFG) com base na creatinina sérica, intimamente ligada à ingestão de proteínas e à massa muscular^{28,63}. Portanto, é necessário ter em conta que a creatinina sérica pode estar falsamente baixa na AN, porque a ingestão de proteínas e a massa muscular são acentuadamente reduzidas, refletindo com menos precisão a função renal^{28,63}. Assim sendo, outro marcador potencial é a cistatina C, uma proteína menos dependente da ingestão de proteínas e massa muscular, sendo frequentemente usada para medir a função renal na população pediátrica^{28,63}.

As complicações renais têm maior probabilidade de ocorrer no subtipo purgativo e podem incluir LRA (lesão renal aguda), DRC (doença renal crônica), nefrolitíase, distúrbios eletrolíticos e ácido-base^{63,64}.

Distúrbios Hidroeletrólíticos e Ácido-Base

– **Hipocalemia**

A hipocalemia é uma das consequências mais prevalentes e perigosas da AN⁶⁴, pois está associada a um risco significativo de arritmia, quando concentração sérica de potássio < 2,5mmol/L^{28,52}. Este achado pode resultar do déficit de potássio na dieta, dos vômitos autoinduzidos recorrentes e do abuso de laxantes ou diuréticos⁶⁴.

Os vômitos induzem perda de sódio e depleção de volume, e em resposta, o sistema renina-angiotensina-aldosterona é estimulado, para manter a pressão arterial^{28,64}. O hiperaldosteronismo secundário vai então promover a excreção urinária de potássio e a reabsorção de sódio e bicarbonatos, contribuindo para a hipocalemia, bem como para a manutenção de uma alcalose metabólica concomitante, que também pode ser favorecida pela perda de ácido clorídrico nos vômitos^{28,64}. Assim, os que vomitam, podem ter uma alcalose metabólica hipocalémica e hipoclorêmica^{12,27}, conhecida como síndrome de Pseudo-Bartter^{28,63}. Se o comportamento purgativo for interrompido abruptamente, ocorre formação de edema e rápido ganho de peso, pois a aldosterona ao permanecer elevada, continua a exercer a sua função nos rins, propiciando a retenção de água e sódio^{28,63}. A alcalose metabólica, por sua vez, também contribui para a hipocalemia, através da perda de potássio na urina^{63,64}.

O abuso de laxantes, faz com que haja perdas gastrointestinais de potássio e pode ser responsável pelo aparecimento de acidose metabólica hiperclorêmica, relacionada com a perda de bicarbonato^{27,40,63}. O mesmo acontece com o abuso de diuréticos, que leva a perdas de potássio, mas renais⁶³.

A hipocalemia crônica pode predispor a nefropatia, ao causar lesões túbulo-intersticiais potencialmente irversíveis^{28,62,64}.

– **Hiponatremia**

A hiponatremia é também bastante observada na AN⁵⁰. As causas incluem polidipsia (pode refletir uma estratégia para reduzir a fome ou ser um efeito adverso anticolinérgico dos medicamentos psicotrópicos); hipovolemia devido à desnutrição (especificamente falta de ingestão de líquidos) e comportamentos purgativos (devido a vômitos autoinduzidos recorrentes e abuso de laxantes ou diuréticos); bem como SIADH^{50,52,63,64}. No entanto, a mais comum é a hipovolemia, pois a diminuição do volume arterial efetivo estimula a secreção da ADH, que aumenta a reabsorção renal de água, levando a hiponatremia^{63,64}. A avaliação dos níveis de sódio na urina pode ser útil para diferenciar hipovolemia (sódio na urina geralmente <10 mmol/l) de SIADH (sódio na urina geralmente >25 mmol/l)⁵⁰.

Este achado pode levar a náuseas/vômitos, sintomas neurológicos (cefaleias, obnubilação, convulsões, coma) e falha do sistema cardiovascular e respiratório⁶³.

– **Hipomagnesemia**

A hipomagnesemia pode ser induzida por desnutrição, perdas gastrointestinais no abuso de laxantes ou perdas renais no abuso de diuréticos^{28,63,64}. Frequentemente está associada a hipocalemia e hipocalcemia refratárias, assim como a arritmias cardíacas²⁸.

– **Hipofosfatemia**

A hipofosfatemia deve-se principalmente a uma absorção intestinal diminuída de fosfato causada pela ingestão insuficiente combinada com perdas gastrointestinais no abuso de laxantes ou a perdas renais no abuso de diuréticos^{63,64}. Pode provocar fraqueza muscular significativa, rhabdomiólise e, em casos mais graves, insuficiência cardiorrespiratória até mesmo fatal, devido ao comprometimento da contratilidade do miocárdio e dos músculos respiratórios^{63,64}. Se prolongadamente presente, afeta também a mineralização óssea⁶³.

- Por outro lado, hipocalcemia, hipomagnesiemia e hipofosfatemia, também podem advir da síndrome da realimentação, abordada posteriormente^{27,52}. Mas, basicamente, durante a realimentação, a ingestão de carboidratos induz a liberação de insulina que, por sua vez, leva à captação celular de potássio, magnésio e fosfato⁵².

PULMONARES

Na maioria dos casos, complicações pulmonares são raras, no entanto, pode ocorrer pneumotórax espontâneo, pneumomediastino e pneumonia por aspiração^{60,62}.

HEMATOLÓGICAS

Por ordem decrescente de frequência, as complicações hematológicas mais detetadas são: leucopenia, anemia (geralmente normocrômica e normocítica) e trombocitopenia^{28,60}.

Estes achados surgem com a substituição da gordura normal da medula por mucopolissacarídeos, que impedem a saída de células precursoras, resultando em hipoplasia medular, mas quase sempre revertem completamente com a recuperação do peso^{28,60,62}. E, curiosamente, apesar da leucopenia, não parece haver maior suscetibilidade infecciosa^{28,60,62}.

DERMATOLÓGICAS

As complicações dermatológicas incluem lanugo, xerodermia, pele amarelada e alterações no cabelo e unhas, consistindo numa resposta adaptativa à desnutrição e hipotermia, numa tentativa de conservar o calor^{40,60,62}. O sinal de Russell, mais especificamente, é considerado patognomónico para o subtipo purgativo⁶².

Todas estas manifestações melhoram com a recuperação do peso e a cessação dos vômitos autoinduzidos⁶².

NEUROLÓGICAS

Secundariamente à desnutrição, existe também evidência de atrofia cerebral²³. Em crianças, este achado demonstra ser mais preocupante, pois é presumível que iniba o crescimento normal de um cérebro em desenvolvimento², sendo responsável por défices neurocognitivos^{2,27}, especialmente no funcionamento executivo⁹⁰ (flexibilidade ineficiente e coerência central fraca)⁶⁹ e processamento visuoespacial⁹⁰. As alterações estruturais habitualmente revertem, mas os défices

cognitivos podem persistir e tornar-se permanentes^{60,62}, daí a importância de diagnosticar e tratar o mais rapidamente possível crianças com AN, para que possam ser evitados⁶⁹.

Comorbidades Psiquiátricas

As comorbidades psiquiátricas são extremamente prevalentes⁷, mas muitas vezes não diagnosticadas previamente⁴⁰. Na AN de início precoce, destacam-se os diagnósticos de perturbações da ansiedade, como o mais frequente, seguido de depressão e perturbação obsessivo-compulsiva^{2,10,11,12,15,16,27,48,68,71}. Mais concretamente, ansiedade e depressão, parecem surgir em consequência da desregulação hormonal na AN, estando associadas positivamente ao défice de estrogénios e androgénios, bem como aos níveis séricos altos de cortisol, PYY e pós-prandiais de ocitocina; e negativamente aos níveis séricos baixos de leptina⁵².

Adicionalmente, parece existir uma associação da AN com a perturbação do espectro do autismo^{2,15}, na qual compartilham preocupações, rituais e défices de interação social⁶⁵. A prevalência da perturbação do espectro do autismo na AN varia de 8 a 37%, comparativamente ao aproximado 1% na população geral⁶⁵. Clinicamente, é muito importante identificar uma perturbação do espectro do autismo subjacente, uma vez que as características que lhe são particulares, são fatores de manutenção para a AN⁶⁶.

Outras incluem perturbação do stress pós-traumático, perturbações de personalidade²⁷, perturbação do uso de substâncias (especialmente no subtipo purgativo)¹ e comportamentos autolesivos²⁷.

Tratamento

O tratamento da AN envolve uma abordagem médica e psicológica, assim como farmacológica, em determinadas circunstâncias¹², devendo incluir uma equipa multidisciplinar com profissionais de saúde especializados na área^{2,7,12} e pais ou cuidadores, além de outros membros importantes da família⁷⁰. Por outro lado, são também recomendadas atividades educacionais ou outras apropriadas para a idade, de forma a facilitar a reintegração na vida quotidiana².

De referir ainda que, em crianças e adolescentes, o tratamento tem um limiar de intervenção inferior ao dos adultos, devido ao risco de morte e aos potenciais efeitos irreversíveis no desenvolvimento físico e psicológico³⁵.

TRATAMENTO MÉDICO

O tratamento médico tem como objetivo estabilizar clinicamente e, após a recuperação, reabilitar nutricionalmente⁴⁰. Deve ser feita, sempre que possível, uma intervenção ambulatorial, mas perante instabilidade hemodinâmica, insucesso no tratamento em ambulatório (deterioração ou ausência de evolução), comorbilidades físicas ou psiquiátricas (especialmente risco de suicídio) graves, falta de colaboração familiar ou inexistência de qualquer tipo de apoio/supervisão, preferencialmente, uma intervenção hospitalar^{2,12,14,23,26,35,59,70,71}.

Os critérios de admissão hospitalar, de acordo com a *American Psychiatric Association* (APA), a *American Academy of Pediatrics*, e a *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, são descritos no quadro seguinte^{12,42,71}:

Tabela VII. Critérios de Admissão Hospitalar

<i>American Psychiatric Association</i>	<i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists</i>	<i>American Academy of Pediatrics</i>
peso corporal < 75% do esperado		
ou		
rápida perda de peso (>10% em 6 meses ou >20% em 12 meses)		
		crescimento e desenvolvimento interrompidos
hipotermia (<36°C)		

bradicardia (< 50 bpm)		bradicardia (< 50 bpm, durante o dia; < 45 bpm, durante a noite)
hipotensão ortostática (>20mmHg)		
hipotensão arterial (<90/45 mmHg)	hipotensão arterial (<80/50 mmHg)	hipotensão arterial (<90/45 mmHg)
hipocaliemia hiponatremia hipofosfatemia hipomagnesemia	hipocaliemia	hipocaliemia hiponatremia hipofosfatemia
hipoglicemia (<60 mg/dL)	neutropenia	
anormalidades no ECG: arritmia e prolongamento do intervalo QT (>450ms)		
insucesso no tratamento em ambulatório		
complicações médicas agudas (por exemplo, síncope, convulsões, insuficiência cardíaca, pancreatite)	comorbidade psiquiátrica severa	complicações médicas agudas (por exemplo, síncope, convulsões, insuficiência cardíaca, pancreatite)
		comorbidade psiquiátrica ou condição médica que proíbe ou limita o tratamento apropriado em ambulatório (por exemplo, depressão grave, ideação suicida, perturbação obsessivo-compulsiva, diabetes mellitus tipo 1)
		recusa em comer
comportamentos compensatórios incontrolláveis		

Reabilitação Nutricional

A reabilitação nutricional é o foco principal do tratamento^{27,35,72}. Esta consiste na restauração e manutenção de um peso saudável, que permita o adequado crescimento e desenvolvimento puberal, bem como na normalização dos padrões alimentares e no estabelecimento de uma boa relação com a comida^{12,42}.

Para a restauração do peso, inicialmente deve ser determinada uma meta de peso-alvo, avaliada e redefinida a cada 3 a 6 meses, em colaboração com um nutricionista e com base na idade, altura e trajetória de crescimento pré-mórbidos, estadiu puberal e histórico menstrual^{12,42}. No entanto, não há consenso sobre qual o peso saudável e, portanto, o peso-alvo^{2,73}. Uma estimativa do peso-alvo pode ser a necessária para uma função menstrual apropriada, que geralmente retoma quando atingem 90 a 95% do IMC^{40,42,74} ou uma percentagem de massa gorda de aproximadamente 21%⁴². Em crianças e adolescentes, para prever o peso-alvo, recomenda-se a utilização dos percentis de IMC, apontando um percentil de 20 a 25, como referência^{2,71,72,73}.

Posteriormente, também deve ser determinada uma meta de ingestão calórica, que proporcione o equilíbrio entre o obter ganho de peso rapidamente e o evitar a síndrome de realimentação^{12,42}, da qual advêm múltiplas complicações^{72,73}. As diretrizes mais bem estabelecidas recomendam uma abordagem conservadora para a realimentação, ou seja, uma baixa ingestão calórica de forma lenta e gradual^{75,88}, pela preocupação de precipitar a síndrome de realimentação^{42,88}. Porém, parecem estar desatualizadas, no sentido em que as evidências atuais mostram não haver associação entre o desenvolvimento da síndrome de realimentação e a maior e mais rápida ingestão calórica, quando sob monitorização médica apertada e imediata correção dos desequilíbrios eletrolíticos⁴². Por outro lado, como durante o processo de realimentação se tornam hipermetabólicos, aumentando as suas necessidades energéticas em repouso, pode muitas vezes resultar em perda de peso nas primeiras 2 semanas, porque as prescrições calóricas estão tipicamente abaixo dessas necessidades energéticas de repouso, dificultando o ganho de peso⁷⁵. Assim sendo, uma abordagem mais agressiva também pode ser segura, pois têm sido obtidos bons resultados e melhores prognósticos^{40,42,75}. Dietas de 1.000 a 2.000 kcal/dia geralmente são usadas inicialmente para o ganho de peso^{73,76}, enquanto o metabolismo é lento e se habitua a comer quantidades maiores⁷⁶. Mas, à medida que a restauração do peso prossegue, para continuar a atingir o ganho de peso, cerca de 0,25 a 1kg/semana, a ingestão calórica diária necessita de aumentar, com dietas de 3.000 a 4.000 kcal/dia^{40,42,76}. A ingestão calórica diária inicial mais favorável para prevenir a síndrome de realimentação ainda não está clara¹³, no entanto, a APA

sugere 70–100 kcal/kg/dia durante o ganho de peso e 40–60 kcal/kg/dia durante a fase de manutenção de peso⁷⁰. A realimentação oral é claramente a modalidade preferencial^{40,76}. Embora, em alguns casos, optem pela realimentação por SNG, como medida a curto-prazo, até fazer a transição para a oral^{13,42}. É bem tolerada e pode ser usada, dependendo das necessidades e preferências, continuamente durante a noite, como forma de auxiliar no retardo do esvaziamento gástrico ou em bólus durante as refeições, para reproduzir a demanda fisiológica^{7,13,15,42}. A realimentação por SNG como medida de longo-prazo, por gastrostomia ou jejunostomia colocada cirurgicamente e nutrição parentérica, não devem fazer parte do tratamento de rotina⁷¹, estando reservadas para casos particulares e extremos^{7,42}.

No que toca ao aconselhamento nutricional, tem o intuito de normalizar os padrões alimentares, fornecendo um plano alimentar individualizado composto por 3 refeições principais e 3 lanches⁷³ e montado de acordo com as necessidades calóricas e a quantidade suficiente de proteínas, carboidratos e gorduras⁷², que deve ser avaliado a cada 1 a 2 semanas⁷⁶. Este também pode ajudar a maximizar a ingestão calórica sem exigir grandes aumentos de volume, indicando fazer refeições menores e mais frequentes, consumir alimentos com maior densidade calórica e a substituir água por fluídos nutritivos (como sumo de frutas)^{12,40}. A diversidade alimentar também deve ser incentivada⁴⁰, reintroduzindo alimentos que foram evitados ou que induzem o medo de ganho de peso¹², como forma de enriquecer uma dieta severamente restrita⁷² e superar algumas das barreiras psicológicas associadas⁴⁰.

A atividade física durante a reabilitação nutricional também é avaliada e adaptada, segundo as motivações, riscos e benefícios⁴². Esta deve ser sempre cuidadosamente supervisionado, não mais de 1,5 horas/semana e interrompida na ausência de ganho de peso⁴². Quando alcançado um peso seguro, deve ser priorizado o ganho de condicionamento físico⁴². Inclusive o treino com pesos é bastante favorável para a promoção da saúde óssea⁴².

Por fim, após terem alcançado a meta de peso-alvo, o tratamento deve continuar para auxiliar na manutenção do peso, não reduzindo prematuramente a ingestão calórica, e para prevenir o aparecimento de padrões alimentares anteriores, pelo menos durante o primeiro ano, pois é o período de maior risco de recaída^{27,42}. No entanto, lembrar que um peso-alvo de manutenção geralmente é inadequado em populações pediátricas, visto que continuam a crescer e a desenvolver durante a puberdade e no início da idade adulta²⁷.

— Síndrome de Realimentação

A síndrome de realimentação é definida como as complicações clínicas que ocorrem como resultado das mudanças de fluidos e eletrólitos durante a reabilitação nutricional⁶⁴. O risco é mais pronunciado nas primeiras 2 semanas, mas vai dissipando progressivamente ao longo das restantes^{42,64}.

Esta é caracterizada por hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesiemia, deficiências de vitaminas e minerais e sobrecarga de volume⁶⁴. No entanto, a hipofosfatemia é o marcador bioquímico predominante e reflete a depleção das reservas corporais de fósforo subsequente da desnutrição⁶⁴. Para além disso, no início da realimentação, a ingestão de carboidratos induz a libertação de insulina, que por sua vez, leva à rápida absorção intracelular de fosfato, mas também de potássio e magnésio^{64,71,77}. Por outro lado, pode ocorrer hipoglicemia, desencadeada pela libertação de insulina e exacerbada pelas reservas de glicogénio esgotadas⁷¹.

Pode manifestar-se por uma variedade de sintomas clínicos, incluindo rabdomiólise, anemia hemolítica, convulsão, arritmias cardíacas, insuficiência ou paragem cardíaca, coma e morte súbita^{6,42}. Os que abusam de laxantes ou diuréticos podem desenvolver edema acentuado quando interrompidos abruptamente, devido à retenção de sódio e água causada por níveis elevados de aldosterona associados à desidratação crónica, portanto, a reposição rápida de fluidos também deve ser evitada^{42,76}.

Apesar de ser uma condição rara⁴², pode ser potencialmente fatal⁷⁵, pelo que é extremamente importante preveni-la, nomeadamente estar sob monitorização médica apertada, com medição regular (8-12 horas no início) de eletrólitos (especialmente fosfato) e níveis de glicose; e restaurar o peso com uma ingestão calórica próxima das necessidades energéticas de repouso, evitando aumentos rápidos^{23,52,64}. Por norma, são aconselhados aumentos semanais de 500kcal/dia⁶⁴. A suplementação profilática de fósforo, magnésio e/ou potássio deve ser administrada conforme clinicamente indicada e, na maioria dos casos, por via oral^{13,42,77}. Se alto risco de síndrome de realimentação (por exemplo IMC<13 kg/m²), a dieta deve ser suplementada com 500 mg de fosfato duas vezes ao dia e pelo menos 100 mg de tiamina diariamente, pelo menos durante a primeira semana⁷¹.

Contudo, perante o seu desenvolvimento, o suporte nutricional deve ser retardado ou interrompido em casos mais graves e os desequilíbrios eletrolíticos rapidamente corrigidos^{13,52,64}.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Primeiramente, ao considerar um tratamento farmacológico, deve-se ter em atenção, particularmente em crianças, as diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas, o risco de efeitos adversos e a reduzida adesão^{70,78}. Por exemplo, as crianças, à partida, requerem doses mais elevadas por kg de peso corporal para atingir o mesmo efeito terapêutico, visto que têm um metabolismo hepático mais rápido e uma depuração renal mais eficiente⁷⁰.

Diversos medicamentos psicotrópicos foram estudados para o tratamento da AN, mas ainda nenhum foi aprovado pela FDA ou pela *European Medicines Agency* (EMA)^{2,12,40,73}, sendo a maioria deles prescritos *off-label*^{7,80} e para tratar condições co-mórbidas^{12,40,79}, na esperança de que isso possa ajudar na recuperação da AN⁸⁰.

Porém, há um estudo que indica a sua utilização em 32% das crianças, sendo a fluoxetina a mais prescrita (46%), seguida da olanzapina (34%), quetiapina (7%), risperidona (3%) e lorazepam (3%)¹⁵.

Os antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, como a fluoxetina, podem ser considerados após a restauração do peso, se houver persistência de sintomatologia depressiva, ansiosa ou obsessivo-compulsiva^{35,42,79}, tendo um efeito favorável em termos de prevenção de recaída⁷⁰.

Os antipsicóticos típicos ou de 1ª geração não demonstraram alterações no peso ou nos sintomas comportamentais da AN⁹¹. Os antipsicóticos atípicos ou de 2ª geração, como a olanzapina, risperidona e quetiapina, revelaram pouco benefício no ganho de peso^{12,91}, mas podem diminuir a ansiedade, a depressão, os sintomas obsessivo-compulsivos e a agitação, durante a recuperação do peso^{35,79,91}. Na prática clínica, a olanzapina é o mais frequente, mas evidências do seu uso a longo-prazo são limitadas⁷⁹. A sonolência é o efeito adverso mais comumente observado⁷⁹.

A coadministração de olanzapina e inibidores seletivos da recaptção de serotonina contribui para o aumento da prolactina, pelo que parece ser contraindicada⁷⁹.

O papel do lítio no tratamento da AN em crianças é ainda limitado, pouco se sabe sobre os seus benefícios, devido à sua estreita janela terapêutica e aos seus possíveis efeitos adversos⁹². No entanto, foi documentada uma influência positiva em casos de AN complicada por instabilidade de humor ou fraca adesão⁹².

As benzodiazepinas, também parecem ter resultados⁴², sobretudo as de ação rápida antes das refeições, para diminuir a ansiedade relacionada com a alimentação⁷⁰.

No geral, nenhum medicamento demonstrou ter efeitos consistentes e se presentes, são poucos e não para o tratamento específico da AN, mas sim para gerir comorbidades psiquiátricas ou somáticas coexistentes^{80,91}.

TRATAMENTO PSICOLÓGICO

O tratamento psicológico é um elemento-chave no processo de recuperação física, comportamental e psicológica da AN, atuando tanto durante a restauração do peso como na prevenção de recaídas^{27,35,42}. Este visa, principalmente, mudar comportamentos e crenças disfuncionais, abordar a psicopatologia co-mórbida e os fatores de risco identificados, bem como melhorar o funcionamento interpessoal e social⁴². Embora apropriado para todas as faixas etárias⁴², sabe-se, nas crianças, que as habilidades cognitivas não estão no mesmo patamar de adolescentes e adultos¹⁰ e que estabelecer uma relação terapêutica colaborativa torna-se ainda mais difícil, uma vez que a negação, a minimização e o distanciamento são acentuados⁸². Assim sendo, a psicoterapia deve ser adaptada à fase de desenvolvimento, podendo ser adequado usar técnicas não verbais e lúdicas¹⁰.

Entre as psicoterapias existentes, o *Family-Based Treatment* (FBT), também referido como abordagem de Maudsley, foi a mais bem estudada e a que detém a mais forte base de evidências em adolescentes⁹, parecendo também ser a mais eficaz para crianças³⁵, em comparação com a terapia individual⁶, apesar de praticamente não haver estudos que indiquem se beneficiam de forma semelhante². A terapia cognitivo-comportamental aprimorada também pode ser útil^{7,35}, com resultados comparáveis ao FBT⁴².

Family-Based Treatment ou Abordagem de Maudsley

O *Family-Based Treatment* (FBT) ou Abordagem de Maudsley é, então, o tratamento psicológico de primeira linha, recomendado pela maioria das diretrizes internacionais^{12,26,27,79}, com estudos a demonstrar melhores taxas de recuperação do peso e menores taxas de recaída³⁹, ainda que o seu uso seja limitado pela escassez de profissionais de saúde qualificados²⁷. É comum que optem por modalidades de tratamento com as quais se sentem mais confortáveis, em vez de usar intervenções bem estabelecidas e com suporte empírico⁸¹.

Este afirma que os pais ou cuidadores não são vistos como a causa do problema⁸³ e desempenham um papel crucial na recuperação da AN¹². Para além disso, não se concentra exclusivamente nos componentes cognitivos e nas comorbilidades, mas sim, primeiramente, na recuperação do peso, uma vez que a desnutrição dificulta o benefício da psicoterapia⁸⁷.

As 3 fases de progressão pelas quais se divide são:

- **Fase 1** – Nesta fase os pais ou cuidadores devem estar muito envolvidos e são incentivados a assumir a responsabilidade do suporte alimentar da criança, para promover a restauração do seu peso^{7,12,39,42,82}. Além disso, é-lhes oferecida educação nutricional, a fim de a ajudarem a fazer escolhas alimentares mais adequadas⁸².
- **Fase 2** – Após a restauração do peso, a estratégia concentra-se na transferência gradual da autonomia da alimentação de volta para a criança, de forma apropriada à idade^{12,27,39,42}.
- **Fase 3** – Nesta fase o foco está em tratar questões gerais do desenvolvimento psicossocial, prevenindo recaídas^{12,27}.

Por norma, tem uma duração de 6 a 12 meses, em que 50-60% atinge a remissão total, 25-35% recupera parcialmente e apenas 15% não responde ao tratamento²⁷.

O acesso a cuidados especializados em saúde mental via telemedicina tornou-se particularmente importante à luz da pandemia COVID-19, e a sua aplicação no FBT demonstrou resultados significativamente bons, pelo que pode vir a tornar-se numa abordagem inovadora⁸¹.

Terapia Cognitivo-Comportamental Aprimorada

A terapia cognitivo-comportamental aprimorada, tem demonstrado resultados promissores, pelo que foi recentemente recomendada, sobretudo quando a FBT é contraindicada ou ineficaz⁸⁴. Esta visa abordar comportamentos e crenças disfuncionais que estão a contribuir para a manutenção da AN e a impedir o sucesso do tratamento⁴², incidindo no desenvolvimento de habilidades e estratégias para os alterar e de mecanismos de *coping* saudáveis, além de capacitar para lidar com os eventos do dia-a-dia⁴².

Geralmente são realizadas 20 sessões durante 20 semanas, mas se ainda significativamente abaixo do peso, podem ser necessárias 40 sessões durante 40 semanas⁴². A cada 4 semanas, uma sessão é dedicada à revisão dos progressos e obstáculos, bem como ao planeamento do trabalho subsequente⁴². O envolvimento dos pais ou cuidadores incluiu uma sessão sozinha na primeira

semana e 8 a 10 sessões conjuntas de 15 a 20 minutos, como forma de apoiar a implementação da terapia individual⁸⁴.

Prognóstico

O prognóstico da AN de início precoce é pouco conhecido, pois raros estudos evidenciaram especificamente esta faixa etária^{2,14}. No entanto, alguns deles demonstraram um bom resultado em 30-67% dos casos, recuperando totalmente; um resultado parcial em 7%-35% dos casos, melhorando significativamente apesar das sequelas; e um mau resultado em 17%-39% dos casos, seguindo um curso crônico com continuidade na adolescência e idade adulta^{2,14}. A maioria sofre remissão dentro de 5 anos depois da apresentação inicial¹. Em adolescentes, um bom resultado tem sido relatado em aproximadamente 70-80% dos casos, sugerindo que o prognóstico da AN na infância pode ser pior do que na adolescência^{2,36,78,89}, talvez pela menor compreensão das crianças sobre a sua condição⁷⁸ ou pela falha em diagnosticá-las e/ou tratá-las corretamente³⁰. Assim sendo, conclui-se que a idade de início precoce é um fator de mau prognóstico². Os fatores de prognóstico que podem influenciar o resultado da AN de início precoce, ainda não são bem compreendidos, mas têm sido associados a um mau prognóstico, nomeadamente comorbilidades médicas; trauma; e interação familiar⁸⁹, como famílias monoparentais, famílias em que um dos pais foi casado anteriormente e famílias em que vivem juntas várias gerações⁶. Por outro lado, a tendência recente para internamentos mais curtos pode ter uma vantagem para o ajuste social (como a escola), mas, inversamente, pode levar a ganho de peso insuficiente ou a resolução incompleta dos domínios psicológicos centrais da doença⁸⁶. A menor duração da doença e o maior peso corporal na admissão e na alta, foram identificados como fatores de prognóstico favoráveis, embora não possam ser diretamente considerados indicadores de melhores resultados a longo-prazo⁸⁹. Não houve diferença entre psicoterapia de curto (menos de 1 ano), médio (1 a 3 anos) ou longo prazo (>3 anos)⁶.

Para além do impacto negativo no desenvolvimento puberal, no crescimento estatural e na maturação cerebral^{36,85}, a AN é também particularmente preocupante, uma vez que detém a maior taxa de mortalidade de todas as doenças psiquiátricas^{16,68,76}, cerca de 20%^{7,14}, sendo a morte prematura 4 a 5 vezes maior¹². As principais causas são o suicídio e as complicações médicas^{1,68,76}. As tentativas de suicídio estão relacionadas com uma duração mais longa dos sintomas e a perturbações da ansiedade e depressão co-mórbidas⁸⁶. Embora a taxa de mortalidade da AN na infância seja menor, cerca de 0-5%^{30,86}, implica frequentemente um atraso no desenvolvimento

físico, psicológico e social da criança, que resulta num curso crónico, havendo uma necessidade urgente de procedimentos diagnósticos e terapêuticos atempados e específicos para a idade, de forma a melhorar o prognóstico do início precoce da AN^{9,85}. A falha em detetar numa fase inicial pode aumentar a gravidade da doença, tornando-a mais difícil de tratar⁷⁷.

Conclusão

A AN de início precoce continua a ser um desafio diagnóstico e terapêutico, pois trata-se de uma entidade que acarreta impactantes consequências médicas, psiquiátricas e psicossociais. A infância é um período crítico de desenvolvimento físico e cognitivo e uma janela de vulnerabilidade.

Reconhecê-la numa fase inicial e encaminhar para uma avaliação multidisciplinar com a maior brevidade possível é essencial para o tratamento especializado adequado e pode melhorar francamente o prognóstico. Uma intervenção atempada e eficaz é essencial para minimizar o risco da doença se prolongar e limitar um curso clínico mais desfavorável. É de enfatizar que com um diagnóstico e tratamento precoces, as crianças com AN têm altas taxas de recuperação, sendo muito importante que a família esteja atenta aos sinais de alerta e procurem imediatamente a ajuda de profissionais de saúde se houver preocupações. Não há tratamentos especiais para crianças com AN e poucas pesquisas foram realizadas. Nesse sentido, há uma urgente necessidade de procurar novas e promissoras estratégias para prevenção e cura. Esforços preventivos devem ocorrer na prática clínica e em ambientes comunitários, de forma a aumentar a literacia em saúde e minimizar o desenvolvimento de PCA, assim como auxiliar a sua deteção e intervenção precoces. Um aumento da literacia em saúde passa por educar sobre princípios de nutrição e atividade física adequada, incentivar refeições familiares mais frequentes, desencorajar conversas sobre o peso, promover uma imagem corporal saudável e alertar quanto aos efeitos prejudiciais da doença. A maior consciencialização entre os profissionais de saúde também é crucial, pelo que a formação contínua em PCA, nomeadamente os casos de início precoce, deve ser intensificada.

É fundamental a continuidade da investigação nesta área no sentido de promover uma otimização do diagnóstico e tratamento das PCA na infância e minimizar o seu impacto no desenvolvimento.

3. EDE-Q (Fairburn & Beglin, 2008)

Questions 1 to 12: Please circle the appropriate number on the right. Remember that the questions only refer to the past four weeks (28 days) only.

	ON HOW MANY OF THE PAST 28 DAYS ...	NO DAYS	1-5 DAYS	6-12 DAYS	13-15 DAYS	16-22 DAYS	23-27 DAYS	EVERY DAY
1	Have you been deliberately trying to limit the amount of food you eat to influence your shape or weight (whether or not you have succeeded)?	0	1	2	3	4	5	6
2	Have you gone for long periods of time (8 waking hours or more) without eating anything at all in order to influence your shape or weight?	0	1	2	3	4	5	6
3	Have you tried to exclude from your diet any foods that you like in order to influence your shape or weight (whether or not you have succeeded)?	0	1	2	3	4	5	6
4	Have you tried to follow definite rules regarding your eating (for example, a calorie limit) in order to influence your shape or weight (whether or not you have succeeded)?	0	1	2	3	4	5	6
5	Have you had a definite desire to have an empty stomach with the aim of influencing your shape or weight?	0	1	2	3	4	5	6
6	Have you had a definite desire to have a totally flat stomach?	0	1	2	3	4	5	6
7	Has thinking about food, eating or calories made it very difficult to concentrate on things you are interested in (for example, working, following a conversation, or reading)?	0	1	2	3	4	5	6
8	Has thinking about shape or weight made it very difficult to concentrate on things you are interested in (for example, working, following a conversation, or reading)?	0	1	2	3	4	5	6
9	Have you had a definite fear of losing control over eating?	0	1	2	3	4	5	6
10	Have you had a definite fear that you might gain weight?	0	1	2	3	4	5	6
11	Have you felt fat?	0	1	2	3	4	5	6
12	Have you had a strong desire to lose weight?	0	1	2	3	4	5	6

Questions 13-18: Please fill in the appropriate number in the boxes on the right. Remember that the questions only refer to the past four weeks (28 days).

13	Over the past 28 days, how many times have you eaten what other people would regard as an unusually large amount of food (given the circumstances)?	
14	... On how many of these times did you have a sense of having lost control over your eating (at the time you were eating)?	
15	Over the past 28 days, on how many DAYS have such episodes of overeating occurred (i.e. you have eaten an unusually large amount of food and have had a sense of loss of control at the time)?	
16	Over the past 28 days, how many times have you made yourself sick (vomit) as a means of controlling your shape or weight?	
17	Over the past 28 days, how many times have you taken laxatives as a means of controlling your shape or weight?	
18	Over the past 28 days, how many times have you exercised in a "driven" or "compulsive" way as a means of controlling your weight, shape or amount of fat, or to burn off calories	

Questions 19 to 20: Please circle the appropriate number. Please note that for these questions the term "binge eating" means eating what others would regard as an unusually large amount of food for the circumstances, accompanied by a sense of having lost control over eating.

	ON HOW MANY OF THE PAST 28 DAYS ...	NO DAYS	1-5 DAYS	6-12 DAYS	13-15 DAYS	16-22 DAYS	23-27 DAYS	EVERY DAY
19	Over the past 28 days, on how many days have you eaten in secret (ie, furtively)?...Do not count episodes of binge eating	0	1	2	3	4	5	6
		NONE OF THE TIMES	A FEW OF THE TIMES	LESS THAN HALF	HALF OF THE TIMES	MORE THAN HALF	MOST OF THE TIME	EVERY TIME
20	On what proportion of the times that you have eaten have you felt guilty (felt that you've done wrong) because of its effect on your shape or weight? ... Do not count episodes of binge eating.	0	1	2	3	4	5	6

In the past 28 days...

		NOT AT ALL	NOT MUCH	A LITTLE BIT	MODERATELY	QUITE A BIT	VERY MUCH	MARKEDLY
21	How concerned have you been about other people seeing you eat? (Do not count episodes of binge eating)	0	1	2	3	4	5	6
22	Has your weight influenced how you think about (judge) yourself as a person?	0	1	2	3	4	5	6
23	Has your shape influenced how you think about (judge) yourself as a person?	0	1	2	3	4	5	6
24	How much would it have upset you if you had been asked to weigh yourself once a week (no more, or less, often) for the next four weeks?	0	1	2	3	4	5	6
25	How dissatisfied have you been with your weight?	0	1	2	3	4	5	6
26	How dissatisfied have you been with your shape?	0	1	2	3	4	5	6
27	How uncomfortable have you felt seeing your body (for example, seeing your shape in the mirror, in a shop window reflection, while undressing or taking a bath or shower)?	0	1	2	3	4	5	6
28	How uncomfortable have you felt about others seeing your shape or figure (for example, in communal changing rooms, when swimming, or wearing tight clothes)?	0	1	2	3	4	5	6

What is your weight at present? (Please give your best estimate.): _____

What is your height? (Please give your best estimate.): _____

If female: Over the past three to four months have you missed any menstrual periods? Yes No

If so, how many?: _____

Have you been taking the "pill"? Yes No

Restraint

- 1 Restraint over eating
- 2 Avoidance of eating
- 3 Food avoidance
- 4 Dietary Rules
- 5 Empty stomach

Eating Concern

- 7 Preoccupation with food, eating or calories
- 9 Fear of losing control over eating
- 19 Eating in secret
- 21 Social eating
- 20 Guilt about eating

Shape Concern

- 6 Flat stomach
- 8 Preoccupation with shape or weight
- 23 Importance of shape
- 10 Fear of weight gain
- 26 Dissatisfaction with shape
- 27 Discomfort seeing body
- 28 Avoidance of exposure
- 11 Feelings of fatness

Weight Concern

- 22 Importance of weight
- 24 Reaction to prescribed weighing
- 8 Preoccupation with shape or weight
- 25 Dissatisfaction with weight
- 12 Desire to lose weight

3. Exemplos de perguntas perante um quadro clínico suspeito

TABLE 2 Example Questions to Ask Adolescents With a Possible Eating Disorder

History/Information	Example Questions
Weight history	What was your highest weight? How tall were you? How old were you? What was your lowest weight? How tall were you? How old were you?
Body image	What do you think your weight should be? What feels too high? What feels too low? Are there body areas that cause you stress? Which areas? Do you do any body checking (ie, weighing, body pinching or checking, mirror checking)? How much of your day is spent thinking about food or your body?
Diet history	24-h diet history Do you count calories, fat, carbohydrates? How much do you allow? What foods do you avoid? Do you ever feel guilty about eating? How do you deal with that guilt (ie, exercising, purging, eating less)? Do you feel out of control when eating?
Exercise history	Do you exercise? What activities? How often? How intense is your workout? How stressed do you feel when you are unable to exercise?
Binge eating and purging	Do you ever binge? On what foods? How much? How often? Any triggers? Do you vomit? How often? How soon after eating? Do you use laxatives, diuretics, diet pills, caffeine? What types? How many? How often?
Family history	Does anyone in your family have a history of dieting or an eating disorder? Anyone on special diets (eg, vegetarian, gluten-free)? Anyone with obesity? Does anyone in your family have a history of depression, anxiety, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, substance abuse, or other psychiatric illness? Does anyone in your family take psychiatric medication?

Review of systems	<p>Dizziness, syncope, weakness or fatigue?</p> <p>Pallor, easy bruising or bleeding, cold intolerance?</p> <p>Hair loss, lanugo, dry skin?</p> <p>Constipation, diarrhea, early fullness, bloating, abdominal pain, heartburn?</p> <p>Palpitations, chest pain?</p> <p>Muscle cramps, joint pains?</p> <p>Excessive thirst and voiding?</p> <p>For girls: Age at menarche? Frequency of menses? LMP? Weight at time of LMP?</p>
Psychosocial history (HEADSS)	
Home	<p>Who lives in the home?</p> <p>How well do the family members get along with each other?</p> <p>Is the family experiencing any stressors?</p>
Education	<p>Where do you attend school? What grade? Regular classroom?</p> <p>Is school challenging for you? What grades do you receive? Has there been a change in your grades?</p>
Activities	<p>What activities are you involved in outside of the classroom?</p> <p>Do you have friends you can trust? Have you experienced any bullying?</p> <p>What Web sites do you most often visit when you go online? How much time is spent each day online?</p>
Drug use	<p>Have you ever used tobacco, e-cigarettes, alcohol, or drugs? Which ones? How much? How often?</p> <p>Have you ever used anabolic steroids or stimulants? Caffeine consumption? Other substances?</p>
Depression/suicide	<p>How is your mood? Increased irritability? Feelings of depression or hopelessness? Any anxiety or obsessive-compulsive thoughts or behaviors?</p> <p>Any history of cutting or self-injury?</p> <p>Have you ever wished you were dead? How often do you have these thoughts? When was the last time? Any thoughts of suicide? What methods have you imagined? Any attempts?</p> <p>History of physical, sexual or emotional abuse?</p> <p>Any previous mental health care?</p>

TABLE 2 Continued

History/Information	Example Questions
Sexual history	<p>Do you feel that the gender you feel inside matches your body on the outside?</p> <p>Are you romantically or sexually attracted to guys, girls, or both? Not sure?</p> <p>Have you had any sexual contact with another person? If yes, was it with guys, girls or both? Use of condoms? Use of contraceptives? History of pregnancy or sexually transmitted infection?</p> <p>Has anyone touched you sexually when you didn't want to be touched?</p>

Referências Bibliográficas

1. American Psychiatric Association (APS). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Washington, DC: APS; 2013.
2. Herpertz-Dahlmann B, & Dahmen B. Children in Need – Diagnostics, Epidemiology, Treatment and Outcome of Early Onset Anorexia Nervosa. *Nutrients*, 2019, 11(8), 1932. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11081932>
3. Fisher M, Gonzalez M, & Malizio J. Eating disorders in adolescents: how does the DSM-5 change the diagnosis? *Int J Adolesc Med Health*, 2015, 27(4), pp. 437-441. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/ijamh-2014-0059>
4. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases 11th Revision. WHO. Disponível em: ICD-11 (who.int). Consultado pela última vez em: 13/04/2023.
5. Harrison P, Cowen P, Burns T, & Fazel M. *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. Seventh Edition. Oxford: Oxford, 2017.
6. Grewal SA. Comparison of the Presentation and Outcome of Anorexia Nervosa in Early and Late Adolescence. 2011. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Comparison-of-the-Presentation-and-Outcome-of-in-Grewal/bbc92726962be0f90dab47d8e6b1e1003982912d>
7. Silber TJ. Anorexia Nervosa Among Children and Adolescents. *Advances in Pediatrics*, 2005, 52, pp. 49-76. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2005.03.003>
8. Pruccoli J, & Parmeggiani A. Early onset anorexia nervosa: Multidisciplinary hospital intervention in a 1-year follow-up study. *Early Intervention in Psychiatry*, 2023, pp. 1-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/eip.13392>
9. Herpertz-Dahlmann B, Bonin E, & Dahmen B. Can you find the right support for children, adolescents and young adults with anorexia nervosa: Access to age-appropriate care systems in various healthcare systems. *Eur Eat Disorders Rev*, 2021, 29(3), pp. 316–328. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/erv.2825>
10. Koutek J, Kocourkova J, & Dudova I. Early Onset Anorexia Nervosa – Case Series. *Psychol Behav Sci Int J*, 2019; 11(4): 555818. DOI: 10.19080/PBSIJ.2019.11.555818
11. Peebles R, Wilson JL, & Lock JD. How Do Children with Eating Disorders Differ from Adolescents with Eating Disorders at Initial Evaluation? *J Adolesc Health*, 2006, 39(6), pp. 800-805. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.05.013>
12. Hornberger LL, & Lane MA. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 2021, 147(1), e2020040279. DOI: 10.1542/peds.2020-040279
13. Nicholls D, Hudson L, & Mahomed F. Managing anorexia nervosa. *Arch Dis Child*, 2011, 96(10), pp. 977-82. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.17739>

14. Le Heuzey M-F, & Acquaviva E. Anorexia mental de l'enfant prépubère. *Psychiatrie/Pédopsychiatrie*, 2006, 37-201-A-40. DOI: 10.1016/S0246-1072(06)41364-X
15. Morris A, Elliott E, & Madden S. Early-onset eating disorders in Australian children: A national surveillance study showing increased incidence. *Int J Eat Disord*, 2022, 55(12), pp. 1838-1842. DOI: 10.1002/eat.23794
16. Jenkins ZM, Chait LM, Cistullo L, & Castle DJ. A comparison of eating disorder symptomatology, psychological distress and psychosocial function between early, typical and later onset anorexia nervosa. *J Eat Disord*, 2020, 8(56). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00337-w>
17. Fosson A, Knibbs J, Bryant-Waugh R, & Lask B. Early onset anorexia nervosa. *Archives of Disease in Childhood*, 1987, 62, pp. 114-118. Disponível em: archdisch00701-0012.pdf (nih.gov)
18. Moreira L, & Moreira E. Características Clínicas da Anorexia Nervosa em Crianças de uma Amostra do Brasil. *Acta Pediátri Port*, 2005, 36(4), pp. 187-190. Disponível em: https://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/42/20130124170441_artigo_original_187.pdf
19. Spina G, Clemente A, Roversi M, *et al.* Early echocardiographic evaluation of children admitted to the emergency department for anorexia nervosa during the COVID-19 pandemic. *Eat Weight Disord*, 2022, 27, pp. 3409-3417. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40519-022-01474-8>
20. Monteiro P. *Psicologia e Psiquiatria da Infância e da Adolescência*. Lisboa: Lidel; 2014.
21. Saraiva CB, & Cerejeira J. *Psiquiatria fundamental*. Lisboa: Lidel; 2014.
22. Berksoy EA, Özyurt G, Anil M, Üzüm Ö, & Çağan-Appak Y. Can pediatricians recognize eating disorders? A case study of early-onset anorexia nervosa in a male child. ¿Puede un pediatra sospechar un trastorno de la conducta alimentaria? Un caso de comienzo precoz de anorexia nervosa en un varón. *Nutrición Hospitalaria*, 2018, 35(2), pp. 499-502. Disponível em: <https://doi.org/10.20960/nh.1744>
23. Hudson L, & Court A. What paediatricians should know about eating disorders in children and young people. *J Paediatr Child Health*, 48(10), pp. 869-875. DOI:10.1111/j.1440-1754.2012.02433.x
24. Grilo CM, & Udo T. Examining the significance of age of onset in persons with lifetime anorexia nervosa: Comparing child, adolescent, and emerging adult onsets in nationally representative U.S. study. *Int J Eat Disord*, 2021, 54(9), pp. 1632-1640. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/eat.23580>
25. Li A, Cunich M, Miskovic-Wheatley J, *et al.* Factors related to length of stay, referral on discharge and hospital readmission for children and adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 2021, 54(3), pp. 409-421. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/eat.23399>

26. Lantzouni E, & Grady R. Eating Disorders in Children and Adolescents: A Practical Review and Update for Pediatric Gynecologists. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2021, 34(3), pp. 281-287. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2021.01.010>
27. Campbell K, & Peebles R. Eating Disorders in Children and Adolescents: State of the Art Review. *Pediatrics*, 2014, 134(3), pp. 582-592. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0194>
28. Lemille J, Le Bras M, Fauconnier M & Grall-Bronnec M. Anorexie mentale : anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, 42(8), pp. 558-565. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.12.010>
29. Kan C, & Treasure J. Recent Research and Personalized Treatment of Anorexia Nervosa. *Psychiatr Clin North Am*, 2019, 42(1), pp. 11-19. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.010>
30. Bryant-Waugh R, & Lask B. Annotation: Eating Disorders in Children. *J Child Psychol Psychiatry*, 1995, 36(2), pp. 191-202. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1995.tb01820.x>
31. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, & Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(3), pp. 393-401. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.3.393>
32. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM, *et al.* Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet*, 2019, 51(8), pp. 1207-1214. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0439-2>
33. Phillipou A, Rossell SL, & Castle DJ. The neurobiology of anorexia nervosa: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014, 48(2), pp. 128-152. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0004867413509693>
34. Kaye WH, Wierenga CE, Bischoff-Grethe A, *et al.* Neural Insensitivity to the Effects of Hunger in Women Remitted from Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(7), pp. 601-610. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030261>
35. Casanova T, Santos P, Figueiredo C, & Silveira A. Anorexia Nervosa: proposta de linhas orientadoras. *Acta Pediatr Port*, 2009, 40(3), pp. 133-135.
36. Thibault I, Pauzé R, Bravo G, *et al.* What Are the Individual, Family, and Social Characteristics Differentiating Prepubertal from Pubertal Anorexia Nervosa? *Can J Psychiatry*, 2017, 62(12), pp. 837-844. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0706743717727239>
37. El-Radhi AS. Appropriate care for children with eating disorders and obesity. *Br J Nurs*, 2015, 24(10), pp. 518-522. DOI: 10.12968/bjon.2015.24.10.518

38. Hill LS, Reid F, Morgan JF, & Lacey JH. SCOFF, the development of an eating disorder screening questionnaire. *Int. J. Eat. Disord*, 2010, 43(4), pp. 344-351. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/eat.20679>
39. Sieke EH, & Rome, ES. Eating disorders in children and adolescents: what does the gynecologist need to know? *Curr Opin Gynecol Obstet*, 2016, 28(5), pp. 381-392. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000317>
40. Rosen DS. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 2010, 126(6), pp. 1240-1253. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2821>
41. Machado PP, Martins C, Vaz AR, Conceição E, Bastos AP, Gonçalves S. Eating Disorder Examination Questionnaire: Psychometric Properties and Norms for the Portuguese Population. *Eur Eat Disord Ver*, 2014, 22(6), pp. 448-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/erv.2318>
42. Crone C, Fochtmann L J, Attia E, Boland, *et al.* The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Eating Disorders. *Am J Psychiatry*, 2023, 180(2), pp. 167-171. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.23180001>
43. Mehler PS, Birmingham LC, Crow SJ, Jahraus JP. Medical complications of eating disorders. *In*: Grilo CM, Mitchell JE (Eds). *The Treatment of Eating Disorders: A Clinical Handbook*: pp. 66-80. New York: The Guilford Press, 2010.
44. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders*. Leicester: British Psychological Society, 2004.
45. Mehler PS, & Anderson, AE. *Eating Disorders: A guide to medical care and complications*, Third Ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2017.
46. Choi SY, Lee KJ, Kim SC, *et al.* Cardiac Complications Associated with Eating Disorders in Children: A Multicenter Retrospective Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2022, 25(5), pp. 432-440. Disponível em: <https://doi.org/10.5223/pghn.2022.25.5.432>
47. Marion M, Lacroix S, Caquard, M *et al.* Earlier diagnosis in anorexia nervosa: better watch growth charts! *Journal of eating disorders*, 8(42). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00321-4>
48. Gallelli, KA, Solanto MV, Hertz SH, & Golden NH. Eating-Related and comorbid symptoms in premenarchal anorexia nervosa. *Eating Disorders*, 1997, 5(4), pp. 309-324. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10640269708249237>
49. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Archives of internal medicine. Arch Intern Med*, 2005, 165(5), pp. 561-566. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.5.561>

50. Haines MS. Endocrine complications of anorexia nervosa. *J Eat Disord*, 2023, 11(24). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40337-023-00744-9>
51. Misra M, & Klibanski A. Anorexia Nervosa and Its Associated Endocrinopathy in Young People. *Horm Res Paediatr*, 2016, 85(3), pp. 147-157. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4792745/>
52. Schorr M, & Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(3), pp. 174-186. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.175>
53. Léger J, Fjellestad-Paulsen A, Bargiacchi A, *et al.* One Year of GH Treatment for Growth Failure in Children with Anorexia Nervosa: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(7), 2021, pp. e2535-e2546. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab203>
54. Mehler PS, & Brown C. Anorexia nervosa – medical complications. *J Eat Disord*, 2015, 3(11) (2015). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40337-015-0040-8>
55. Singhal V, Misra M, & Klibanski A. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21(1), pp. 64-70. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000026>
56. Clarke J, Peyre H, Alison M, *et al.* Abnormal bone mineral density and content in girls with early-onset anorexia nervosa. *J Eat Disord*, 2021, 9(9). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00365-6>
57. Hay P. Current approach to eating disorders: a clinical update. *Intern Med J*, 2020, 50(1), pp. 24-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/imj.14691>
58. Russell GF. Premenarchal anorexia nervosa and its sequelae. *J Psychiatr Res*, 1985, 19(2-3), pp. 363-369. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(85\)90041-x](https://doi.org/10.1016/0022-3956(85)90041-x)
59. Borgia F, Cirillo P, Riccio MP, *et al.* Anorexia nervosa – related cardiopathy in children with physical instability: prevalence, echocardiographic characteristics and reversibility at mid-term follow-up. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(11), 3379-3389. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04130-y>
60. Cost J, Krantz MJ, & Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa. *Cleavel Clin J Med*, 2020, 87(6), pp. 361-366. Disponível em: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19084>
61. Brown C, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa and their treatments: an update on some critical aspects. *Eat Weight Disord*, 2015, 20(4), pp. 419-425. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138740/>

62. Gibson D, Workman C, & Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Psychiatr Clin N Am*, 2019, 42(2), pp. 263-274. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.01.009>
63. Puckett L. Renal and electrolyte complications in eating disorders: a comprehensive review. *J Eat Disord*, 2023, 11(26). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40337-023-00751-w>
64. Bouquegneau A, Dubois BE, Krzesinski, J-M, & Delanaye P. Anorexia Nervosa and the Kidney. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(2), pp. 299-307. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.03.019>
65. Inoue T, Otani R, Iguchi T, *et al.* Prevalence of autism spectrum disorder and autistic traits in children with anorexia nervosa and avoidant/restrictive food intake disorder. *BioPsychoSocial Med*, 2021, 15(9). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13030-021-00212-3>
66. Dinkler L, Taylor MJ, Råstam M, *et al.* Anorexia nervosa and autism: a prospective twin cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*, 2021, 62(3). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13265>
67. Villa FM, Crippa A, Rosi E, Nobile M, Brambilla P, & Delvecchio G. ADHD and eating disorders in childhood and adolescence: An updated minireview. *J Affect Disord*, 2023, 321(15), pp. 265–271. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.10.016>
68. Tavares M, Teixeira B, Sousa B, Araújo M, Guerra J, Mansilha H. Pediatric anorexia nervosa: the impact of the COVID-19 pandemic. *Nascer e Crescer – Birth and Growth Medical Journal*, 2022, 31(3), pp. 266-272. Disponível em: <https://doi.org/10.25753/BirthGrowthMJ.v31.i3.27765>
69. van Noort BM, Pfeiffer E, Ehrlich S, & Kappel V. Cognitive performance in children with acute early-onset anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 25(11), pp. 1233-1244. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0847-0>
70. Gowers S, & Bryant-Waugh R. Management of child and adolescent eating disorders: the current evidence base and future directions. *J Child Psychol Psychiatry*, 2004, 45(1), pp. 63-83. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.0021-9630.2003.00309.x>
71. Hay P, Chinn D, Forbes D, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014, 48(11), pp.977-1008. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0004867414555814>
72. Herpertz-Dahlmann B, & Salbach-Andrae H. Overview of treatment modalities in adolescent anorexia nervosa. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2009, 18(1), pp. 131-45. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chc.2008.07.010>

73. Herpertz-Dahlmann, B. Treatment of eating disorders in child and adolescent psychiatry. *Curr Opin Psychiatry*, 2017, 30(6), pp. 438-445. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000357
74. Simon G. Treatment of anorexia nervosa in childhood and adolescence. *Psychiatry*, 2005, 4(4), pp. 14-17. DOI: 10.1383/psyt.4.4.14.63437
75. Staab R, Campagna J, Ma J, & Sengar A. Rapid refeeding in anorexia nervosa: A dialectic balance. *Int J Eat Disord*, 2022, 55(5), pp. 653-663. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/eat.23698>
76. Fisher M. Treatment of eating disorders in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Rev*, 2006, 27(1), pp. 5-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/pir.27-1-5>
77. American Academy of Pediatrics – Committee on Adolescence. Identifying and treating eating disorders. *Pediatrics*, 2003, 111(1), pp. 204-11. DOI: 10.1542/peds.111.1.204
78. Pruccoli J, Pettenuzzo I, & Parmeggiani A. Treatment response in children and adolescents with anorexia nervosa: a naturalistic, case-control study. *Eat Weight Disord*, 2022, 27(7), pp. 2879-2887. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40519-022-01425-3>
79. van den Heuvel, LL & Jordaan GP. The psychopharmacological management of eating disorders in children and adolescents. *J Child Adolesc Ment Health*, 2014, 26(2), pp. 125-137. DOI: 10.2989/17280583.2014.909816
80. Clausen L, Semark BD, Helverskov J, Bulik CM, & Petersen LV. Pharmacotherapy in anorexia nervosa: A Danish nation-wide register-based study. *J Psychosom Res*, 2023, 164. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.111077>
81. Steinberg D, Perry T, Freestone D, Bohon C, Baker JH, & Parks E. Effectiveness of delivering evidence-based eating disorder treatment via telemedicine for children, adolescents, and youth. *Eating Disorders*, 2023, 31(1), pp. 85-101. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10640266.2022.2076334>
82. Arnow B, Sanders MJ, & Steiner H. Premenarcheal Versus Postmenarcheal Anorexia Nervosa: A Comparative Study. *J Child Psychol Psychiatry*, 1999, 4(3), pp. 403-414. DOI:10.1177/1359104599004003010
83. Jewell T, Blessitt E, Stewart C, Simic M, & Eisler I. Family Therapy for Child and Adolescent Eating Disorders: A Critical Review. *Fam Proc*, 2016, 55(3), pp. 577-594. DOI: 10.1111/famp.12242
84. Grave RD, Sartirana M, & Calugi S. Enhanced cognitive behavioral therapy for adolescents with anorexia nervosa: Outcomes and predictors of change in a real-world setting. *Int J Eat Disord*, 2019, 52(9), pp. 1042-1046. DOI: 10.1002/eat.23122

85. Herpertz-Dahlmann B, Dempfle A, Egberts KM, *et al.* Outcome of childhood anorexia nervosa-The results of a five- to ten-year follow-up study. *Int J Eat Disord*, 2018, 51(4), pp. 295-304. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/eat.22840>
86. Tasaka K, Matsubara K, Takamiya S, Ishikawa, S-i, Iwata A, & Nigami H. Long-term follow up of hospitalized pediatric anorexia nervosa restricting type. *Pediatrics International*, 2017, 59(4), pp. 482-489. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ped.13194>
87. Trainor C, Gorrell S, Hughes EK, Sawyer SM, Burton C, Le Grange D. Family-based treatment for adolescent anorexia nervosa: What happens to rates of comorbid diagnoses? *Eur Eat Disord Rev*, 2020, 28(3), pp. 351-357. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/erv.2725>
88. Garber AK, Cheng J, Accurso EC, *et al.* Short-term Outcomes of the Study of Refeeding to Optimize Inpatient Gains for Patients with Anorexia Nervosa: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(1), pp. 19-27. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3359>
89. Jaite C, Bühren K, Dahmen B, *et al.* Clinical Characteristics of Inpatients with Childhood vs. Adolescent Anorexia Nervosa. *Nutrients*, 2019, 11(11), p. 2593. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11112593>
90. Stedal K, Scherer R, Touyz S, Hay P, & Broomfield C. Research Review: Neuropsychological functioning in young anorexia nervosa: A meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022, 63(6), pp. 616-625. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13562>
91. Pruccoli J, Bergonzini L, La Tempa A, & Parmeggiani A. Antipsychotics in the Treatment of Children and Adolescents with Anorexia Nervosa: A Systematic Review. *Biomedicines*, 2022, 10(12), p. 3167. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123167>
92. Pruccoli J, Rosa S, Bergonzini L, & Parmeggiani A. Lithium treatment in children and adolescents with anorexia nervosa: clinical use, side effects and tolerability. *Riv Psichiatr*, 2022, 57(4), pp. 198-202. DOI: 10.1708/3855.38385

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

