

**Louise Cominato**

**Disfunções endócrinas associadas à anorexia  
nervosa: importância do IGF-1 e da leptina**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria  
Orientador: Prof. Dr. Durval Damiani

**São Paulo  
2011**

## **DEDICATÓRIA**

Ao meu filho Enrico, minha maior realização, pelas horas perdidas longe de sua companhia para a execução deste projeto.

Aos meus pais Cleide e Atilio, pelo apoio constante.

Ao meu companheiro Mauricio, pelo carinho e compreensão.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Prof. Dr. Durval Damiani, pela competência e estímulo à carreira acadêmica.

À Dra. Bacy Fleitlich Bilyk, por abrir as portas do PROTAD e por ter me dado liberdade e incentivo para a execução do projeto.

Aos membros do PROTAD pela dedicação e colaboração neste projeto, em especial à Vanessa Pinzon e Gisela Turkiewicz pela ajuda na coleta de dados da pesquisa. À equipe de nutrição, coordenada por Manuela Figueiredo, sempre pronta a dispor informações necessárias à realização deste trabalho.

Aos assistentes da unidade de endocrinologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP, pelo incentivo, cooperação e compreensão nos momentos de minha ausência nas atividades do grupo a fim de me dedicar a este projeto. De modo especial, à Leandra Steinmetz, amiga de todas as horas, pelo apoio, incentivo e ajuda na execução desta pesquisa.

Ao amigo Prof. Ivan Tertuliano pela revisão e importantes observações feitas neste projeto.

Aos residentes e complementandos da unidade de endocrinologia pelo estímulo ao estudo e, em especial, à Mariana Xavier, pela importante ajuda na coleta de dados.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cominato, Louise

Disfunções endócrinas associadas à anorexia nervosa : importância do IGF-1 e da leptina / Louise Cominato. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Durval Damiani.

Descritores: 1.Anorexia nervosa 2.Fator de crescimento insulín-like I 3.Ciclo menstrual 4.Leptina

USP/FM/DBD-280/11



Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

[Lista de figuras](#)

Resumo

*Summary*

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	8
3 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	10
3.1	11
Casuística.....	
3.2	12
Métodos.....	
4 RESULTADOS.....	<a href="#">165</a>
5 DISCUSSÃO.....	<a href="#">2826</a>
6 CONCLUSÕES.....	<a href="#">343</a>
7 ANEXOS.....	<a href="#">353</a>
8 REFERÊNCIAS.....	<a href="#">5048</a>

## LISTA DE ABREVIATURAS

AN	anorexia nervosa
Ca	cálcio
Cai	cálcio iônico
Cr	creatinina
DO	densitometria óssea
E2	estradiol
FA	fosfatase alcalina
Fe	ferro
FSH	hormônio folículo estimulante
GH	hormônio de crescimento
GHBP	proteína ligadora do GH
GnRH	hormônio liberador de gonadotrofinas
Hb	hemoglobina
HMG	hemograma
Ht	hematócrito
IGF1	fator de crescimento do tipo insulina1
IGFBP3	proteína ligadora 3 do IGF1
IMC	índice de massa corpórea
K	potássio
LH	hormônio luteinizante
Na	sódio



P	fósforo
PTF	proteínas totais e frações
SNC	sistema nervoso central
TANE	transtorno alimentar não especificado
TRH	hormônio liberador de tireotrofina
TSH	hormônio estimulante de tireoide
T3	triiodotironina
T4	tiroxina
T4L	tiroxina livre
T 1	tempo 1
T 2	tempo 2
T 3	tempo 3
T 4	tempo 4
T 5	tempo 5
U	ureia

## LISTA DE TABELAS

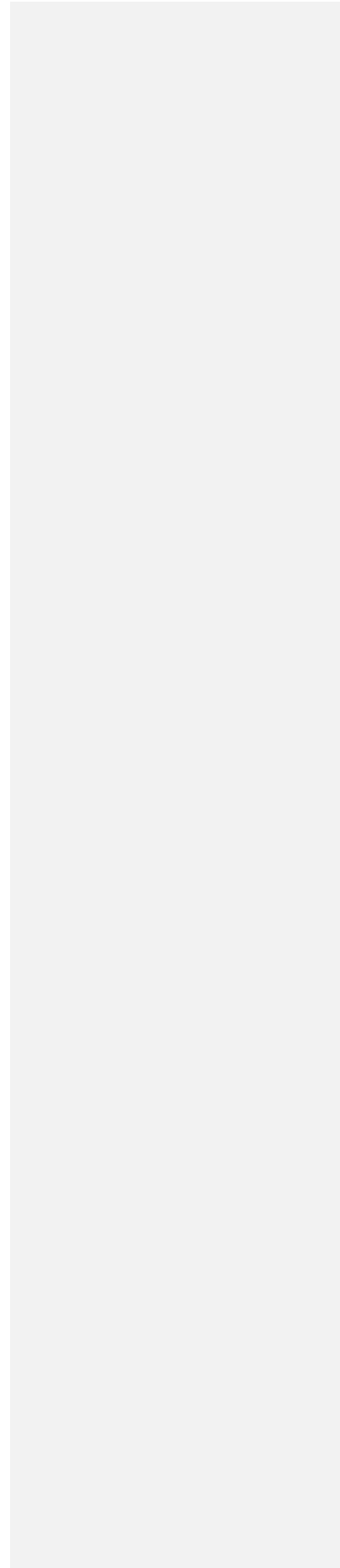
Tabela 1 - Média de IMC e valores hormonais no T1 (início do estudo) e a cada cinco semanas nos grupos TANE e AN. Análise da evolução das médias neste período.....	176
Tabela 2 - Anorexia X TANE.....	197
Tabela 3 - Comparação entre hormônios e IMC no início e na época do retorno do ciclo menstrual.....	221
Tabela 4 - Comparação entre pacientes que retornaram seus ciclos menstruais com as que permaneceram em amenorreia durante o estudo.....	231
Tabela 5 - z score de IMC e $\gamma$ Valores de IGF-1 à época do retorno menstrual.....	224
.	
<u>Tabela 6 - Valores de DO em 23 pacientes (AN+ TANE) no início do estudo e após 6 meses de tratamento.....</u>	<u>26</u>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Análise da época de retorno dos ciclos menstruais.....	<a href="#">4820</a>
Figura 2: Valores do IGF1 no início do estudo.....	<a href="#">253</a>
Figura 3: Valores de IGF1 à época do retorno menstrual.....	<a href="#">253</a>

## **RESUMO**

---



Cominato L. *Disfunções endócrinas em pacientes com anorexia nervosa: importância do IGF-1 e leptina* (Dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

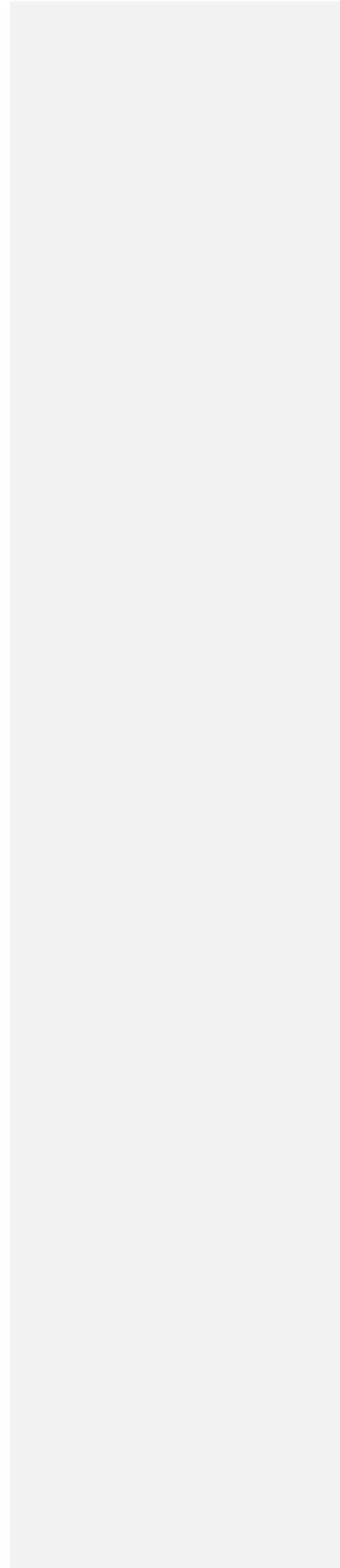
Anorexia nervosa e transtorno alimentar não especificado (TANE) são os transtornos alimentares mais frequentes na adolescência. Cursam com alterações hormonais e amenorreia. Este projeto tem como objetivo a maior compreensão das alterações laboratoriais e hormonais que ocorrem concomitantemente com esses transtornos alimentares na adolescência, em especial a relação com o retorno dos ciclos menstruais, a recuperação nutricional e a secreção de leptina e IGF-1. Vinte e oito adolescentes do sexo feminino, portadoras de anorexia nervosa ou TANE foram submetidas a coletas de amostras de sangue para dosagem de leptina, LH, FSH, PRL, estradiol, GH, IGF-1, TSH, T4L, T4, T3, proteínas totais e frações, função renal, hemograma, ferro, ferritina e eletrólitos no início do estudo e a cada cinco semanas num total de cinco coletas. Densitometria óssea foi realizada no início do acompanhamento e após seis meses para avaliar comprometimento ósseo. As principais complicações clínicas observadas foram amenorreia (78%) e osteoporose (14,8%). No início do estudo, 12 pacientes encontravam-se desnutridas com *z score* de IMC  $-2$ . As alterações hormonais presentes foram: diminuição do T3, estradiol, leptina, LH e IGF-1. As pacientes evoluíram com boa recuperação nutricional (variação da média de IMC ao longo do estudo IMC  $p < 0,01$ ) e melhora dos parâmetros clínicos e hormonais. O IGF-1 apresentou-se como o melhor marcador de recuperação nutricional ( $p = 0,0001$ ) e teve boa correlação com o retorno menstrual. À época do retorno menstrual as pacientes apresentaram IGF-1  $> 340\text{ng/mL}$  ( $p = 0,04$ ).

Descritores: anorexia nervosa; fator de crescimento insulín-like I; ciclo menstrual; leptina.



## **SUMMARY**

---



Cominato L. *Endocrine dysfunction associated with anorexia nervosa: importance of IGF-1 and leptin* (Dissertation). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011.

Anorexia Nervosa (AN) and eating disorder not otherwise specified (EDNOS) are the most frequent eating disorders in adolescence. The patients show hormonal alterations as well as amenorrhea. The aim of this study was to improve the knowledge of hormonal disturbances that occur together with AN and EDNOS, especially with regard to menstrual cycles, nutritional recovery as well as leptin and IGF-1 secretion. Twenty eight female adolescents with AN or EDNOS had blood collected for the following dosages: leptin, LH, FSH, PRL, estradiol, GH, IGF-1, TSH, FT4, T4, T3, total proteins and fractions, renal function, CBC, iron, ferritin, electrolytes in the beginning of the study and at every 5 weeks totalizing 5 samples per patient. Bone densitometry was performed at the start and after 6 months. The main clinical complications were amenorrhea (78%) and osteoporosis (14.8%). Twelve patients were undernourished at the start of the study (BMI z score = -2). Hormonal alterations were low T3, estradiol, leptina, LH, and IGF-1. The patients had good nutritional recovery, evaluated as a variation of BMI ( $p < 0.001$ ) and improved clinical and hormonal parameters. IGF-I was the best marker of nutritional recovery ( $p = 0.0001$ ) and correlated very well with menstrual cycles recovery. At the time when the patients resumed menstrual cycles, IGF-1 was above 340ng/mL ( $p = 0.04$ ).

Formatado

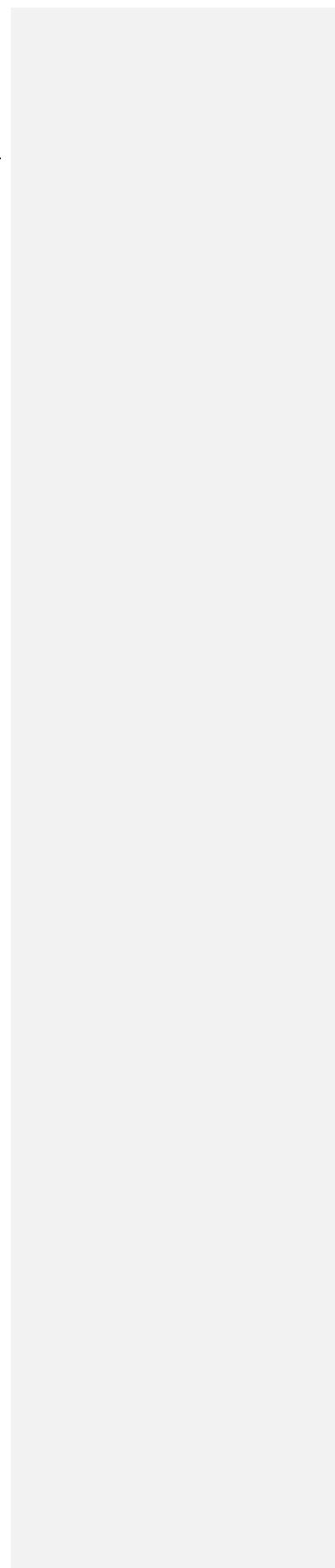
Descriptors: Anorexia nervosa, Insulin like growth factor I, Menstrual cycle, Leptin.

---



# 1 INTRODUÇÃO

---



Transtornos alimentares são doenças de origem multifatorial que levam o indivíduo a seguir um comportamento alimentar inadequado. Em geral, acometem adolescentes e adultos jovens, principalmente do sexo feminino, apresentando alta morbidade e mortalidade.

Na literatura médica há relatos de transtornos alimentares desde o século XVII, porém nas últimas décadas o interesse médico sobre o tema tem aumentado, bem como vêm aumentando o diagnóstico e a diferenciação entre os tipos de transtorno alimentar (Cordás, 2004).

~~O primeiro transtorno alimentar A anorexia nervosa foi o primeiro transtorno alimentar~~ descrito já no século XIX ~~foi a anorexia nervosa e foi,~~ reconhecida como doença na década de 1970. A bulimia foi descrita por Russell, em 1979, e reconhecida como transtorno alimentar diferenciado da anorexia nervosa. Na década de 1980 foram identificados transtornos alimentares que não preenchem critérios para a definição de anorexia ou bulimia e ficaram conhecidos como transtornos alimentares não especificados ou transtornos alimentares atípicos (Cordás, 2004).

Anorexia nervosa (AN) é um transtorno alimentar grave, de etiologia multifatorial e alto índice de morbidade e mortalidade. É caracterizada pela recusa da pessoa em manter um peso mínimo adequado à sua idade e à altura, pelo medo intenso em ganhar peso, pelo distúrbio na percepção de sua imagem corporal e pela amenorreia (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DMS IV - Anexo 1*) ~~evoluem com desnutrição grave.~~

Cerca de um terço dos pacientes que procuram tratamento apresentam um conjunto de sintomas que não permitem classificar como um transtorno alimentar "típico" e são chamados de síndromes parciais ou

Formatado

transtorno alimentar não especificado, segundo o manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais- DMS IV (Anexo 1).

O transtorno alimentar não especificado (TANE) é a categoria em que se encaixam pacientes que não satisfazem todos os critérios para bulimia ou anorexia. É o principal diagnóstico entre adolescentes com transtorno alimentar. Aproximadamente 50% evoluem para quadros completos, sendo importante seu diagnóstico precoce (Apolinário, 2000).

A prevalência da anorexia nervosa vem aumentando nos últimos anos. Estudos em países europeus, norte-americanos e na Austrália mostram prevalência de 0,5% em adolescentes do sexo feminino (Kohn; Golden, 2001; Makino et al., 2004). Atualmente, é considerada a terceira maior doença crônica em adolescentes do sexo feminino (Misra et al., 2004a).

Essas pacientes apresentam alterações hormonais que, geralmente, normalizam-se com a recuperação nutricional. Mudanças dos níveis hormonais ocorrem, provavelmente, para conservar energia durante a fase aguda da doença.

As principais complicações clínicas descritas em adolescentes com transtorno alimentar são amenorreia e osteoporose. A perda de massa óssea está associada aos baixos níveis estrogênicos, hipercortisolemia, diminuição do IGF-1 e desnutrição (Misra et al., 2003; Compston et al., 2005). A recuperação do peso é a conduta mais eficaz para o aumento da densidade mineral óssea (Dominguez et al., 2007).

A amenorreia ocorre por deficiência estrogênica, e está associada a baixos níveis de LH e FSH, à ausência de pulsatilidade na secreção de LH e à diminuição da resposta ao estímulo com GnRH. O retorno dos ciclos

Formatado

menstruais é de suma importância no tratamento da anorexia nervosa, pois é importante indicador de sucesso terapêutico.

A atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal depende de um adequado estoque energético. Frisch e McArthur publicaram na revista Science em 1974 que era necessário um mínimo de peso para restaurar os ciclos menstruais em pacientes com amenorreia por desnutrição. No tecido adiposo, os andrógenos são convertidos em estrógenos e a diminuição deste tecido contribui para a hipoestrogenemia (Stoving et al., 1999) e, conseqüentemente, a diminuição do *feedback* positivo para o LH.

O tecido adiposo também produz leptina, uma proteína composta por 146 aminoácidos produzida pelos adipócitos e codificada pelo gene *ob*. Essa proteína está relacionada com a regulação do balanço energético e composição corporal. O receptor de leptina é expresso no núcleo arqueado e no hipotálamo ventro-medial, áreas consideradas importantes para a ingestão alimentar e para o desenvolvimento sexual. Esses receptores são expressos especificamente nos neurônios secretores de GnRH, acelerando a pulsatilidade da secreção deste hormônio proporcionalmente ao estoque de gordura, ou seja, a perda excessiva de tecido adiposo leva à diminuição da produção de leptina que sinaliza ao Sistema Nervoso Central (SNC), este responde com diminuição de GnRH e, subseqüentemente, queda de LH e de FSH, o que ocasiona um hipogonadismo hipogonadotrófico. Níveis de leptina estão fortemente correlacionados com o índice de massa corpórea (IMC), sendo tanto mais elevado quanto maior o IMC (Hebebrand et al., 2007).

Fêmeas de ratos *ob/ob* apresentam deficiência de leptina, cursando com obesidade e hipogonadismo. Após a administração de leptina exógena, as ratas evoluem com perda de peso, desenvolvimento da puberdade e

fertilidade. Chan et al. (2005) demonstraram que, com a administração de doses de reposição de leptina em pacientes desnutridos, induz-se ao retorno do LH a níveis normais.

Na AN os níveis de leptina e de gonadotrofinas estão suprimidos na fase aguda da doença. Estudos realizados em pacientes por Koop et al. (1997) e, posteriormente, por Ballauff et al. (1999) demonstraram que níveis acima de 1,85ng/ml de leptina são necessários para elevar LH em valores mínimos necessários para o retorno dos ciclos menstruais.

-Di Carlo et al. (2002) compararam níveis de leptina em pacientes com AN e pacientes saudáveis com ingestão calórica normal e ciclos menstruais regulares, porém apresentando IMC < 18 (sem diferença significativa entre IMC dos dois grupos). As pacientes com anorexia apresentavam leptina significativamente inferior ao grupo de mulheres saudáveis, indicando que a leptina é importante no ciclo menstrual e que somente o IMC não é parâmetro para aferir níveis baixos de leptina ou recuperação nutricional adequada.

Com base nesses dados da literatura, nossa hipótese é que a leptina seria bom preditor do retorno dos ciclos menstruais.

Além da alteração na produção estrogênica, outros distúrbios hormonais estão presentes em pacientes com AN: baixos níveis de T3 e T4, aumento de T3 reverso, níveis normais de TSH, porém com resposta tardia ao estímulo com TRH, falando a favor de um hipotireoidismo terciário. Estudos mostram que há relação entre baixos níveis de leptina e diminuição dos hormônios tireoidianos (Riccione et al., 2004). A deficiência congênita de leptina está associada com alterações no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide em ratos e em humanos. Mutações no gene do receptor de leptina, que

levam à resistência deste hormônio, também estão associadas a hipotireoidismo em humanos. Administração exógena de leptina em doses fisiológicas em desnutridos humanos restaura a pulsatilidade de TSH, aumenta T4L e a expressão de TRH por ação direta nos neurônios produtores de TRH no núcleo hipotalâmico para-ventricular (Chan et al., 2003). O aumento de T3 reverso, combinado com baixos níveis de T4, T4L e T3, demonstra um aumento da conversão periférica de T4 em T3 reverso como na síndrome do eutireoídiano doente (Nedvickova et al., 2000; Reinehr et al., 2008).

O eixo GH- IGF-1 também está associado à ingesta de nutrientes. Em pacientes eutróficos. O hormônio de crescimento (GH) estimula a produção de IGF-1, polipeptídeo produzido em vários tecidos, principalmente no fígado.

A desnutrição crônica está associada à resistência ao GH e baixos níveis de IGF-1 (Haspolat et al., 2007; Brick, 2010). Em pacientes com AN a secreção de GH pode estar normal, aumentada ou diminuída, porém os níveis de GHBP, IGF-1 e IGFBP-3 são baixos. A hipersecreção de GH pode ocorrer por causa da diminuição de somatostatina e menor *feedback* positivo já que o IGF-1 é baixo (Stoving et al., 1999; Misra et al., 2003). A hipótese da resistência ao GH é sustentada pelo achado de diminuição GHBP circulante nestas pacientes (Argente et al., 1997), pois o GHBP representa a porção extracelular do receptor do GH.

No acompanhamento de meninas com AN, deparamos algumas vezes com pacientes em recuperação nutricional que apresentam IMC normal, porém ainda não apresentam ciclos menstruais. Para auxiliar no

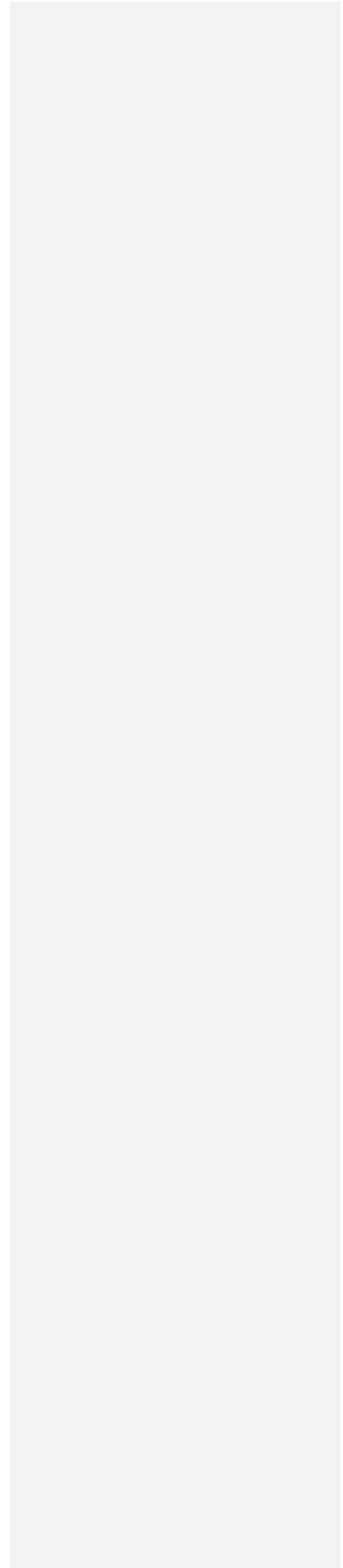
acompanhamento e tratamento destes pacientes, procuramos um parâmetro hormonal que seja preditor do retorno menstrual.

Este trabalho busca encontrar as diferenças entre os grupos TANE e anorexia nervosa, compreender as alterações bioquímicas e hormonais na fase aguda da doença e sua evolução durante a recuperação nutricional. Procura também verificar qual marcador seria um bom preditor do retorno dos ciclos menstruais.

-

## **2 OBJETIVOS**

---



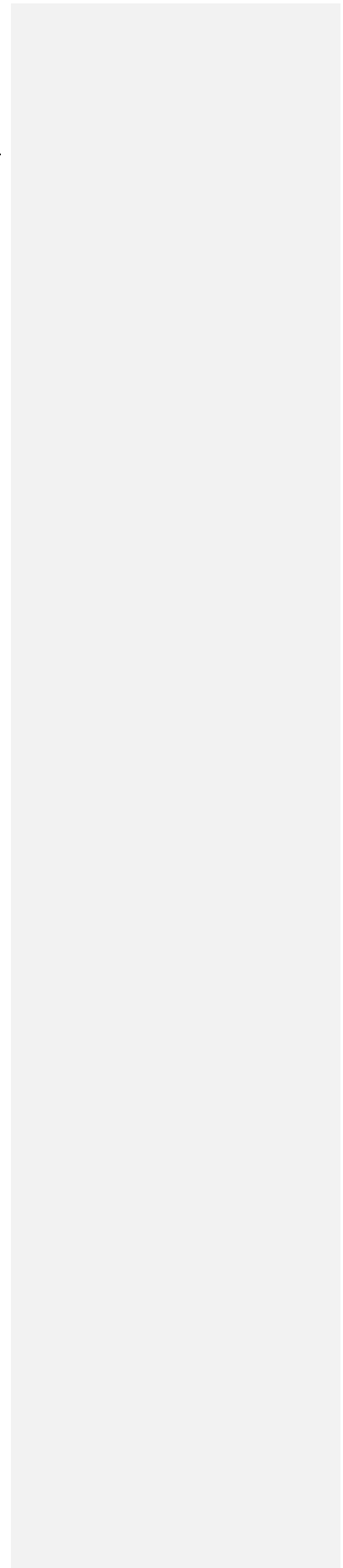


## **Primário**

1. Descrever as alterações endócrinas específicas de meninas portadoras de AN e TANE à época do diagnóstico e durante a fase de recuperação nutricional.
2. Analisar as variáveis clínicas e laboratoriais associadas à recuperação dos ciclos menstruais das pacientes portadoras de AN e TANE.
3. Comparar as diferenças antropométricas e laboratoriais entre pacientes que tiveram o retorno de seus ciclos menstruais e as que permaneceram amenorreicas.

## **3 CASUÍSTICA E MÉTODO**

---



### 3.1 Casuística

Realizou-se estudo prospectivo com duração de vinte semanas, envolvendo 28 pacientes do sexo feminino com transtorno alimentar, que foram diagnosticadas e classificadas com anorexia nervosa ou transtorno alimentar não especificado por psiquiatras do PROTAD (Projeto de Atendimento, Ensino e Pesquisa em Transtornos Alimentares na Infância e Adolescência), equipe multidisciplinar do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, utilizando os critérios do DMS-IV (Anexo 1).

Foram convidadas para inclusão no estudo adolescentes de 10 a 17 anos com transtorno alimentar, de acordo com os seguintes critérios:

1. ter diagnóstico de anorexia ou TANE;
2. ser do -sexo feminino.

Foram critérios de exclusão:

1. ser do sexo masculino;
2. ser portadora de doenças endocrinológicas concomitantes ;
3. ser portadora de outro tipo de transtorno alimentar como bulimia nervosa;
4. ter abandonado o estudo.

-Após tomarem conhecimento da pesquisa, os responsáveis pelas adolescentes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo [2A](#)).

Casuística inicial: 32 pacientes. Quatro pacientes foram excluídas do estudo por abandono. O projeto foi registrado na CAPPesq sob o número 1.181/2007.

Das 28 pacientes, dez não realizaram a coleta do T5, porém não foram excluídas, por terem sido acompanhadas clinicamente e por serem bem informativos os resultados nas quatro coletas anteriores. ~~bem informativos.~~

Durante o estudo, todas as pacientes foram submetidas a tratamento psicológico, acompanhamento psiquiátrico e nutricional ambulatorial (Anexo 3). Dessas pacientes, quatro necessitaram de um período de internação hospitalar para realimentação por falha terapêutica ambulatorial, e oito precisaram de baixas doses de inibidores da receptação de serotonina para tratamento de comorbidades (depressão e transtorno de ansiedade generalizada).

### **3.2 Métodos**

Foram colhidos 29 mL de sangue na primeira (T1), quinta (T2), décima (T3), décima quinta (T4) e vigésima (T5) semanas de tratamento de cada adolescente. Nessas coletas, fez-se a dosagem de leptina, LH, FSH, PRL, estrógeno, GH, IGF-1, TSH, T4L, T4, T3, hemograma, proteínas totais e frações, eletrólitos (Na, K, P, Ca e Cai) glicemia, fosfatase alcalina, ureia, creatinina, ferro e ferritina séricos. ~~.~~

As amostras foram analisadas pelo laboratório de neurociências - LIM 27 do Instituto de Psiquiatria e Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com a utilização dos métodos laboratoriais descritos do Quadro 1.

~~A densitometria óssea foi realizada no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da USP, com aparelho da marca Hologic® modelo Discovery série QDR, no início e após seis meses do estudo. Raios-X de punhos também foram realizados neste serviço, no início e no final do estudo, e calculada a idade óssea segundo o método de **Greulich & Pyle**.~~

~~Essas pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com o diagnóstico apresentado: TANE ou anorexia nervosa. Os valores laboratoriais e o IMC foram analisados e comparados entre os dois grupos.~~

**Quadro 1- Métodos utilizados para análise laboratorial**

TSH	Delfia imunoensaio por Fluorimetria de tempo resolvido como marcador fluorescente o Europio. DELFIA®- ParkinElmer®
T4	Delfia imunoensaio por Fluorimetria de tempo resolvido como marcador fluorescente o Europio. DELFIA®- ParkinElmer®
T4I	Delfia imunoensaio por Fluorimetria de tempo resolvido como marcador fluorescente o Europio. DELFIA®- ParkinElmer®
T3	Delfia imunoensaio por Fluorimetria de tempo resolvido como marcador fluorescente o Europio. DELFIA®- ParkinElmer®
LH	Delfia imunoensaio por Fluorimetria de tempo resolvido como marcador fluorescente o Europio. DELFIA®- ParkinElmer®
FSH	Delfia imunoensaio por Fluorimetria de tempo resolvido como marcador fluorescente o Europio. DELFIA®- ParkinElmer®
Estradiol	Delfia imunoensaio por Fluorimetria de tempo resolvido como marcador fluorescente o Europio. DELFIA®- ParkinElmer®
Prolactina	Delfia imunoensaio por Fluorimetria de tempo resolvido como marcador fluorescente o Europio. DELFIA®- ParkinElmer®
GH	Delfia imunoensaio por Fluorimetria de tempo resolvido como marcador fluorescente o Europio. DELFIA®- ParkinElmer®
Leptina	Elisa. DSL®
IGF-1	Elisa. LINCO/MILIPORE®
HMG	Automatização
PTF	Colorimétrico através de Biureto e Verde de Bromocresol
Na	Eletrodo Íon Seletivo
K	Eletrodo Íon Seletivo
Ca T	Colorimétrico através do complexo formado com o cresolftaleína
Ca i	Eletrodo Íon Seletivo
Glicemia	Enzimático na presença de hexoquinase
FA	Colorimétrico - Enzimático através do substrato P – nitrofenil-fosfato
Fé	Colorimétrico através da ação – ferrozine

Ferritina	Imunoturbidimetria
U	Cinético UV, através da ação da urease
Cr	Jaffé sem desproteinização

A densitometria óssea foi realizada no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da USP, com aparelho da marca Hologic® modelo Discovery série QDR, no início e após seis meses do estudo. Raios-X de punhos também foram realizados neste serviço, no início e no final do estudo, e calculada a idade óssea segundo o método de **Greulich & Pyle**.

Essas pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com o diagnóstico apresentado: TANE ou anorexia nervosa. Os valores laboratoriais e o IMC foram analisados e comparados entre os dois grupos.

Os resultados também foram comparados nas cinco coletas realizadas a cada cinco semanas.

No início do estudo e na época do retorno dos ciclos menstruais, foram comparados IMC, leptina, LH, estradiol e IGF-1, os quais também foram comparados entre pacientes que menstruaram e que não retornaram a menstruar durante o estudo.

Este projeto contou com auxílio financeiro da FAPESP (07/59785-6).

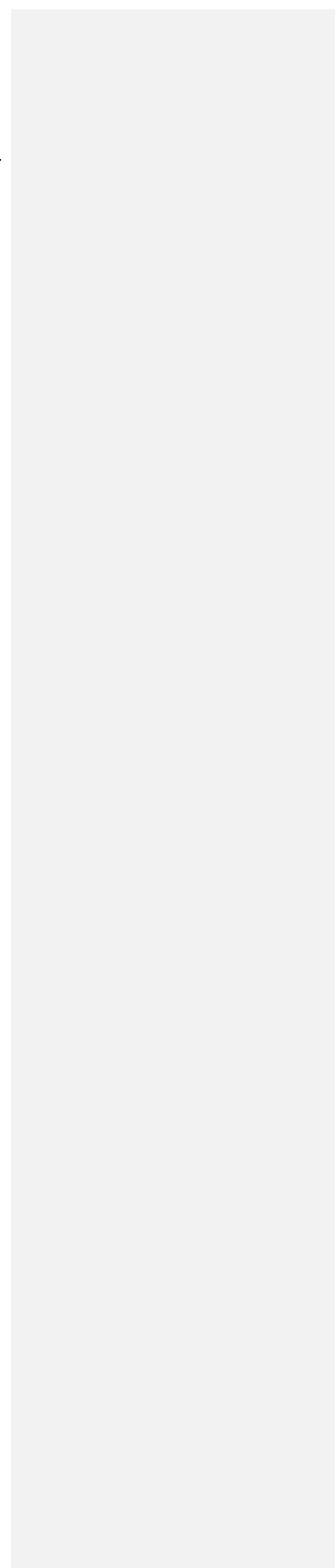
Na análise estatística, utilizou-se o programa SPSS 14. No estudo da evolução dos parâmetros no tempo e comparação entre o grupo TANE e AN, bem como no grupo de pacientes que menstruaram e não menstruaram foi utilizado ANOVA para medidas repetidas.

Na análise do retorno dos ciclos menstruais, empregou-se um modelo de sobrevivência de riscos proporcionais. Para o exame dos parâmetros na época do retorno menstrual utilizou-se *Wilcoxon* sinalizado, o Teste *t de Student*, para comparar as idades das pacientes dos dois grupos, e o Test *t* de uma amostra para analisar o valor do IGF-1 à época do retorno menstrual.

|

## **4 RESULTADOS**

---





Foram estudadas 28 adolescentes do sexo feminino com transtorno alimentar, 18 das quais eram portadoras de Anorexia Nervosa, e 10 apresentavam TANE.

As pacientes do grupo anorexia apresentavam média de idade de 14,8 anos, e as do grupo TANE, média de idade de 13,8 anos, diferença não significativa ( $p = 0,2$ ).

A média dos resultados dos exames hormonais e o IMC foram comparados nos dois grupos de pacientes (Tabela 1).

**Tabela 1: Média de IMC e valores hormonais no T1 (início do estudo) e a cada cinco semanas nos grupos TANE e AN. Análise da evolução das médias neste período**

Valor normal	T1		T2		T3		T4		T5		P
	AN	TANE	AN	TANE	AN	TANE	AN	TANE	AN	TANE	
IMC	15.84	16.53	16.96	17.43	17.96	17.94	18.67	18.26	18.97	18.99	*<0.01
Leptina >2 ng/mL	4.35	3.66	6.13	5.59	4.94	5.38	5.36	5.54	16.17	7.44	0.29
LH 0.9-14 U/L (f. folicular)	2.77	6.20	4.37	5.91	5.89	10.2	11.74	5.11	6.11	7.06	0.35
FSH 3.7-12.9 U/L	4.6	6.6	6.3	5.7	5.7	7.3	6.3	5.2	5.8	5.9	0.76
PRL 0-20 ng/mL	8.58	4.94	0.81	8.86	15.31	7.44	13.24	9.00	10.19	6.40	0.35
Estradiol 26-266 pg/mL	7.55	29.79	19.22	51.15	34.17	57.21	35.84	30.82	26.46	78.14	*0.021
GH ng/mL	2.0	3.1	3.6	2.7	2.1	1.1	2.0	2.8	1.96	1.5	0.13
IGF1 110-957 ng/mL	275.9	334.5	357.2	401.9	379.6	407.1	357.3	384.3	378.9	394.4	*0.0001
TSH 0.6-6.3 uU/mL	1.99	1.83	2.26	2.31	2.35	1.83	1.90	2.24	1.89	1.95	0.37
T4L 0.7-1.7 ng/dL	0.87	1.01	0.94	1.07	0.92	0.98	0.92	0.93	0.98	1.01	0.20
T4 4.2-11.8mcg/dL	7.83	8.32	7.56	8.26	7.85	7.94	7.47	8.79	8.22	8.59	0.9
T3 83-213ng/dL	90.6	109.0	94.5	95.6	108.8	104.5	114.4	108.9	115.4	103.9	0.26

Média do IMC e hormônios nos grupos anorexia e TANE no início do estudo (T1) e a cada cinco semanas (T2, T3, T4, T5). Análise da evolução destes valores durante as cinco semanas, \*p significativo < 0,05.

Durante as 20 semanas do estudo (de T1 a T5), o IMC ( $p < 0,01$ ), o estradiol ( $p = 0,021$ ) e o IGF1 ( $p = 0,0001$ ) aumentaram significativamente,

entretanto- não houve diferença estatística em relação aos outros hormônios analisados.

A maioria das pacientes evoluiu com aumento do IMC. Somente uma paciente permaneceu com z score de IMC < -2.

A média do IMC, no início do estudo, foi de 15,84 kg/m<sup>2</sup> no grupo anorexia (z score: -2,0) e 16,53 kg/m<sup>2</sup> no grupo TANE (z score: -1,3). No final do estudo, a média de IMC aumentou nos grupos AN e TANE para 18,97 e 18,99, respectivamente, (Z score: -0,45 e -0,17).

A média de IMC na época do retorno menstrual foi de 18,84 kg/m<sup>2</sup> nas meninas que recuperaram seus ciclos.

Onze pacientes apresentaram hipoleptinemia no início do estudo. A leptina aumentou durante a observação, e não houve aumento significativo durante o tempo do estudoentre os tempos, porém comparando-se o início e o fim do estudo (T1 e T5), observou-se (T1 e T5) diferença estatística- (p = 0,04). A maioria das pacientes com baixa de leptina apresentava IMC abaixo do percentil 3 (DP -2,0). Somente duas pacientes apresentavam IMC entre - 1,5 a -1 DP. Na análise da evolução da leptina no início e final do estudo (T1 e T5), houve aumento significativo (p = 0,041).

Na comparação do IMC e dos níveis hormonais entre os grupos TANE e anorexia, houve diferença estatística somente nos níveis de estradiol, como mostra a Tabela 2.

**Tabela 2 - Anorexia X TANE - Avaliação dos vários parâmetros estudados e a significância estatística da comparação entre pacientes com Anorexia X TANE. Apenas as concentrações de estrógeno mostraram diferença significativa quando analisados entre os grupos AN e TANE**

<b>IMC</b>	p = 0,79
<b>Leptina</b>	p = 0,31
<b>LH</b>	p = 0,73
<b>FSH</b>	p = 0,41
<b>PRL</b>	p = 0,24
<b>Estradiol</b>	*p = 0,009
<b>GH</b>	p = 0,83
<b>IGF1</b>	p = 0,26
<b>TSH</b>	p = 0,85
<b>T4L</b>	p = 0,33
<b>T4</b>	p = 0,25
<b>T3</b>	p = 0,96

Apenas as concentrações de estrógeno mostraram diferença significativa na comparação quando analisados entre os grupos AN e TANE.

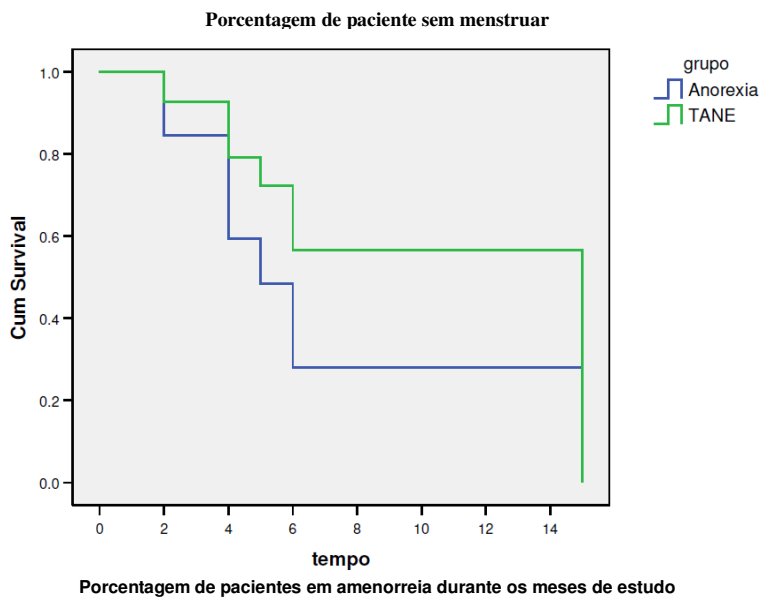
Formatado

~~A média de IMC, no início do estudo, foi de 15,84 kg/m<sup>2</sup> no grupo anorexia (z score: -2,0) e 16,53 kg/m<sup>2</sup> no grupo TANE (z score: -1,3). No final do estudo, a média de IMC aumentou nos grupos AN e TANE para 18,97 e 18,99, respectivamente, (Z score: -0,45 e -0,17). Todas as pacientes apresentaram aumento de IMC durante o estudo.~~

~~A média de IMC na época do retorno menstrual foi de 18,84 kg/m<sup>2</sup> nas meninas que recuperaram seus ciclos.~~

### **Eixo hipofisário-gonadal**

No início do estudo, 22 pacientes apresentavam-se amenorreicas. Somente duas com amenorria primária. Quatorze destas meninas voltaram a menstruar durante o estudo (64%). O tempo médio para o retorno da menstruação foi de quatro meses nas pacientes com TANE e cinco meses nas pacientes com AN.



**Figura 1:** Análise da época de retorno dos ciclos menstruais em pacientes portadoras de AN ou TANE, com a recuperação nutricional

A maioria das pacientes ( $9/14 = 64\%$ ) apresentava IMC, na época do retorno menstrual, entre os percentis 25 a 50. Duas menstruaram com IMC entre P50 e 75 e três já menstruaram com IMC entre P10-25.

Das oito pacientes que se mantiveram amenorreicas no final do estudo, duas apresentavam amenorria primária, duas perderam o seguimento, duas voltaram a menstruar alguns meses após o final do estudo e duas mantiveram-se amenorreicas durante um ano de acompanhamento.

As pacientes com anorexia nervosa apresentaram a média de estradiol mais baixa que as pacientes com TANE ( $p = 0,009$ ). Os valores de

E2 aumentaram juntamente com a recuperação de peso nos tempos 1 a 5 ( $p = 0,021$ ).

Na análise dos resultados do estradiol, observa-se que das 28 pacientes estudadas, 20 apresentaram E2 indetectável, sendo 16 do grupo anorexia. Houve melhora dos níveis de E2 durante a recuperação de peso, porém seis pacientes continuaram com E2 indetectável durante todo o estudo e três pacientes apresentavam E2 normal, porém não retornaram seus ciclos menstruais.

Doze meninas (42,8% - sendo 11 do grupo AN) apresentaram LH diminuído no início do estudo com normalização dos valores entre os tempos 2 e 3, conforme melhora nutricional. Todas as pacientes com LH diminuído estavam amenorreicas.

~~Dez pacientes com amenorreia apresentavam LH normal.~~

~~Analisando o perfil do LH, n~~Na comparação dos tempos 1 e 5 entre as meninas que menstruaram e as que não menstruaram, observamos que as que tiveram retorno de seus ciclos apresentaram um aumento de LH maior que as meninas que não menstruaram ( $p = 0,025$ ).

Doze meninas (42,8% - sendo 11 do grupo AN) apresentaram LH diminuído no início do estudo com normalização dos valores entre os tempos 2 e 3, conforme melhora nutricional. Todas as pacientes com LH diminuído estavam amenorreicas.

~~Dez pacientes com amenorreia apresentavam LH normal.~~

Em relação ao FSH e prolactina, não houve achados significativos neste estudo.

### **Função tireoidiana e eixo GH- IGF1**

Das 28 meninas estudadas, 12 (42,8%) apresentavam T3 inferior ao normal (nove do grupo AN) e quatro delas com T4L baixo no início do estudo. Duas pacientes apresentaram T3 e/ou T4L baixo durante todo o estudo, estas meninas apresentaram IMC inicial mais baixo ou dificuldade na recuperação do peso. Uma delas tinha histórico de sobrepeso prévio. Não houve alteração significativa de TSH e T4.

Não houve alterações significativas entre as médias dos valores de GH. Somente uma paciente apresentou GH aumentado (9,54 ng/mL) no início do estudo juntamente com IGF-1 baixo (52 ng/mL), caracterizando quadro de resistência ao GH.

Houve um aumento significativo do IGF1 durante o estudo (p 0,0001).

### **Retorno do ciclo menstrual**

Para avaliar a condição hormonal e de IMC à época do retorno do ciclo menstrual, foram feitas as comparações descritas na Tabela 3.

**Tabela 3 - Comparação entre IMC, Leptina, Estradiol, LH e IGF-1 no início do estudo e na época do retorno do ciclo menstrual**

	Início do estudo	Retorno dos ciclos menstruais	P
	Início do estudo	Quando menstruou	P
<b>IMC</b>	16,07	18,8	*0,03
<b>Leptina</b>	3,9	5,1	0,32
<b>Estradiol</b>	15,4	76,3	*0,008
<b>LH</b>	3,9	17,1	*0,026
<b>IGF1</b>	295,3	407,3	*0,05

p < 0,05

IMC, IGF1, Estradiol e LH apresentaram aumento significativo à época do retorno menstrual. A diferença dos valores de leptina não foi significativa.

Comparando as meninas que tiveram o retorno de seus ciclos menstruais com as que permaneceram amenorreicas, houve diferença significativa do IMC e do IGF1, analisando o tempo de estudo, porém somente o IGF1 foi significativamente maior nas meninas que voltaram a menstruar (Tabela 4).

**Tabela 4 - Avaliação do IMC, Leptina, IGF-I, LH e E2, durante as 20 semanas de estudo (TEMPO), comparando as pacientes que retornaram seus ciclos com as que não retornaram o ciclo (MxNM)**

	TEMPO	M X NM
IMC	*< 0,001	0,08
LEPTINA	*0,01	0,6
IGF1	*< 0,001	*0,02
LH	0,2	0,08
E2	0,14	0,6

\*P < 0.05

M: retornou menstruação. NM: não retornou menstruação.

Na época do retorno da menstruação, as pacientes apresentavam IGF1 > 340ng/mL (p = 0.04). A média do z score de IMC foi -0.74 e de IGF-1 foi -0.03 (426,4ng/mL).



Tabela 5: z score de IMC e vValores de IGF-1 das pacientes à época do retorno menstrual:

<u>Paciente</u>	Z score IMC	IGF-1 (ng/mL)	Z score IGF-1
<u>1</u>	-1,81	427,5	-0,09
<u>2</u>	-1,15	527,7	0,43
<u>3</u>	-0,84	460,3	-0,03
<u>4</u>	-0,52	469,5	0,01
<u>5</u>	-0,3	420,5	-0,2
<u>6</u>	-0,64	332,2	-0,61
<u>7</u>	0,69	491,7	1,12
<u>8</u>	-1,73	458,5	0,11
<u>9</u>	-1,29	317	-0,7
<u>10</u>	-0,77	Nr	Nr
<u>11</u>	-1,62	473,1	0,03
<u>12</u>	-0,49	345,2	-0,53
<u>13</u>	0,21	468,9	0,44
<u>14</u>	-0,15	352,2	-0,49

Correlação de Spearman entre z score de IMC e z score de IGF-1 =0.15 (p = 0.6).

Nr: não realizado

FFiguras 2 e 3: valores de IGF1 em pacientes que tiveram o retorno de seus ciclos menstruais durante o estudo.

**Figura 2:** Valores do IGF1 no início do estudo. A maioria das pacientes apresentava IGF-1 menor que 340 ng/mL

**Figura 3:** Valores de IGF1 à época do retorno menstrual. A maioria das pacientes apresentava IGF-1  $> 340,0$  ng/mL

## Resultados da avaliação radiológica

### 1- Rx punhos

Não houve diferença estatística entre os dois grupos. A média da idade óssea foi de 15-16 anos.

### 2- Densitometria óssea

Vinte e três pacientes foram submetidas ao exame de densitometria óssea no início e no final do estudo.

Tabela 64 - Valores de DO em 23 pacientes (AN+ TANE) no início do estudo e após 6 meses de tratamento

	Z score	Número pacientes
Início	Normal:	17
	< - 1:	3
	< - 2:	3
Após 6 m	Normal:	14
	< - 1:	8
	< - 2:	1

Não houve diferença estatística entre as densitometrias ósseas do grupo AN e TANE ( $p = 0,35$ ). ~~A diferença entre o início e após seis meses também não foi significativa ( $p = 0,69$ ).~~

Das 27 densitometrias realizadas no início do estudo, nove estavam alteradas com Z score < -1, e quatro pacientes (14,8%) apresentavam z score < -2.

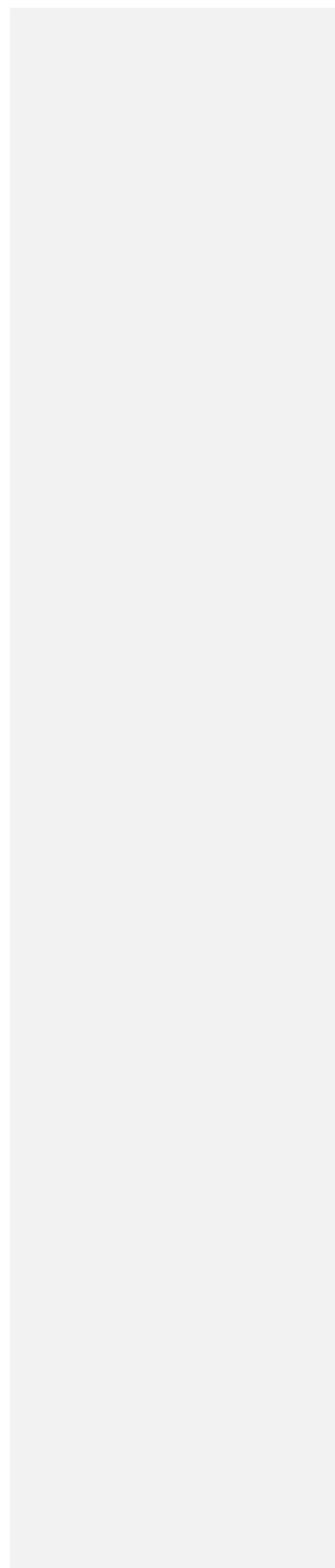
## Avaliação bioquímica

Os resultados entre os parâmetros bioquímicos (proteínas totais e frações, ureia, creatinina, hemograma, ferro, ferritina, sódio, potássio, glicemia, cálcio ionizado, cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina) foram semelhantes entre os dois grupos AN e TANE e, na evolução do estudo, sem diferença estatística significativa (Anexo 4).

Uma paciente apresentou hipoglicemia entre 55 e 59, assintomáticas, no início e na quinta semana do estudo (T2), evoluindo com melhora nas coletas subsequentes. Uma paciente apresentou hipocalcemia assintomática, sem repercussão cardiovascular no início da avaliação.

Na avaliação hematológica, os resultados também foram semelhantes entre os dois grupos. As médias de ferro e ferritina permaneceram dentro dos valores de normalidade. Somente duas pacientes apresentaram Hb/HT abaixo do valor normal, uma do grupo TANE e outra do Grupo AN, Hb: 11,7g% e 11,8g% com HT: 33,8% e 34,6%, respectivamente.

Em relação aos leucócitos, as médias foram menores que a média de valor normal ( $7.800 \text{ mm}^3$ ) e no T1 há uma tendência de estar abaixo da normalidade. No total, dez pacientes apresentaram leucopenia (7: AN e 3: TANE) e somente uma paciente apresentou leucopenia  $< 3000 \text{ mm}^3$  somente no T1. A maioria apresentou aumento desses níveis nas primeiras semanas do estudo, porém quatro pacientes apresentaram leucopenia leve ( $> 3000 \text{ mm}^3$ ) durante todo o seguimento.



Nosso estudo mostrou boa evolução nutricional tanto das pacientes com anorexia nervosa como nas meninas com TANE, com aumento do índice de massa corpórea em 96,4% dos casos.

Há poucos estudos na literatura médica que investigam alterações hormonais relacionadas ao retorno do ciclo menstrual, tampouco avaliam as alterações hormonais no momento decorrentes desse retorno.

Em nosso estudo, houve recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada em 64% (22 pacientes amenorreicas, 14 com retorno de seus ciclos) das pacientes que não menstruavam, recuperando seus ciclos menstruais. Entre as pacientes que não recuperaram o ciclo menstrual, duas apresentavam amenorreia primária, uma delas com 10 anos de idade e outra com 13 anos, porém com atraso do desenvolvimento dos caracteres sexuais devido à AN.

A maioria das pacientes (9/14 = 64%) voltou a menstruar apresentando IMC entre o percentil 25 a 50. Estes dados são compatíveis com a literatura (Golden et al., 2008). Porém, algumas pacientes alcançaram IMC normal para idade, entre percentil P25 -50 e não recuperaram seus ciclos menstruais, mostrando que somente o IMC não é bom preditor de retorno do ciclo menstrual, o que também está de acordo com Di Carlo et al. (2002) que afirmam que somente o IMC não é bom indicador de ciclo menstrual ou recuperação nutricional adequada.

O tempo médio para o retorno da menstruação foi de quatro meses nas pacientes com TANE e cinco meses nas pacientes com Anorexia.

A leptina aumentou juntamente com a recuperação nutricional, porém não teve relação direta com LH ou amenorreia. Apesar de não ter havido diferença quando comparamos as médias das concentrações de leptina no decorrer do estudo em cada um dos tempos e o subseqüente, a diferença no

início (T1) em relação ao fim do estudo (T5) do estudo para o final foi significativa, mostrando que vai havendo uma progressiva recuperação nutricional e da quantidade de tecido adiposo, refletida pela concentração de leptina que aumenta progressivamente, atingindo significância ao final do estudo ( $p = 0,04$ ).

A maioria das pacientes com baixa de leptina apresentava IMC abaixo do percentil 3 (DP -2,0), contudo duas pacientes apresentavam IMC entre -1,5 a -1 DP. Interessante este achado, a leptina baixa está presente mesmo em pacientes que não atingiram o IMC menor que -2 DP. Também chama a atenção o fato de muitas pacientes com baixo IMC e amenorreicas apresentarem leptina normal. Duas pacientes com uma dosagem baixa de leptina ainda ciclavam normalmente, provavelmente porque foi iniciada a recuperação de peso antes de a hipoleptinemia alterar o eixo gonadal.

No início do estudo, com base em dados da literatura, acreditava-se que a leptina seria o hormônio cujo aumento seria preditor de retorno menstrual, porém na prática clínica e no presente estudo este hormônio não se mostra bom preditor dos ciclos menstruais. Os estudos realizados por Kopp et al. (1997) e Ballauff et al. (1999) mostram correlação entre leptina baixa, LH baixo e amenorreia, porém não avaliam a leptina à época do retorno menstrual que é o grande diferencial deste estudo.

Houve aumento dos níveis de LH durante o estudo. Todas as pacientes com LH diminuído estavam amenorreicas, porém dez pacientes com amenorreia apresentavam LH normal. Provavelmente o LH está em nível normal, mas ainda não houve recuperação do ritmo cíclico da produção deste hormônio, importante para normalização deste eixo hormonal. Sua dosagem sérica basal não mostrou ser um bom parâmetro para prever retorno do ciclo menstrual.

A maioria das pacientes apresentava estradiol indetectável no início do estudo, principalmente, no grupo anorexia. Houve melhora dos níveis de E2 durante a recuperação de peso. Três meninas apresentaram normalização dos níveis de E2, mas não tiveram o retorno de seus ciclos menstruais, duas delas apresentavam amenorreia primária, portanto poderiam demorar mais a iniciar o ciclo menstrual após a normalização dos exames.

Ao analisarmos os parâmetros IMC, LH, estradiol, leptina, IGF-1 no início do estudo e compararmos com a época do retorno do ciclo menstrual, observamos que houve melhora significativa de todos os parâmetros, com exceção da leptina. Esse fato provavelmente ocorreu em razão da variabilidade da leptina durante as coletas, o número de pacientes do estudo ser pequeno e a possibilidade de uma pequena variação deste hormônio poder ser capaz de estimular o eixo gonadal.

O IGF-1 foi o parâmetro estudado que apresentou o maior aumento durante a recuperação nutricional e o único parâmetro que apresentou diferença significativa ao compararmos pacientes que tiveram o retorno de seus ciclos menstruais com pacientes que não o tiveram.

Até o limite de nossos conhecimentos, não há estudos comparando IGF-1 com retorno menstrual, e nossos dados acrescentam uma importante informação neste complexo distúrbio de comportamento e de nutrição. No entanto, pela complexidade do tema, novos estudos são necessários para confirmar ou infirmar nossa hipótese.

O hormônio tireoidiano mais afetado foi o T3 com recuperação conforme o ganho de peso.

A principal complicação clínica encontrada no estudo foi a amenorreia (78,5%), seguida da diminuição da massa óssea (48%). No final do estudo,



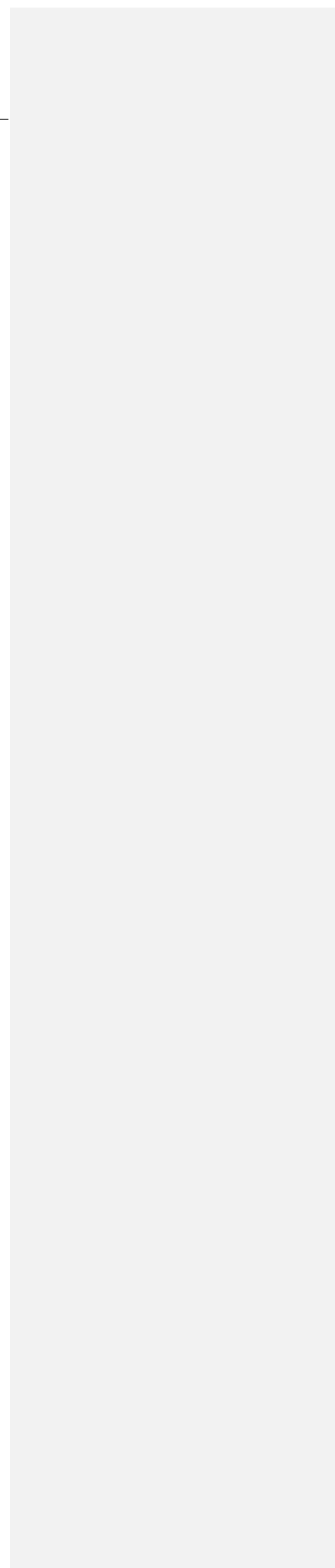
houve melhora da densidade óssea nas pacientes com z score < 2, porém aumentou o número de pacientes com densitometria óssea alterada. Provavelmente, esse fato ocorreu, porque as pacientes que pioraram a densidade estavam num processo evolutivo de perda de massa óssea.

~~Também pode ter ocorrido em razão da DO de controle ter sido realizada após seis meses,~~ talvez seja necessário mais tempo para uma melhora significativa da densidade óssea.

A avaliação bioquímica e hematológica confirmou o fato de que pacientes com anorexia nervosa não apresentam alterações laboratoriais importantes, o que, muitas vezes, mascara a gravidade da doença e posterga o tratamento adequado e necessidade de internações.

## **6 CONCLUSÕES**

---



Amenorreia e perda da massa óssea foram complicações frequentes encontradas no estudo. Houve retorno do ciclo menstrual e melhora da massa óssea na maioria dos casos estudados.

As principais alterações hormonais foram encontradas somente no início do estudo: T3 baixo, estradiol indetectável, diminuição de LH, leptina e IGF-1, com aumento conforme a recuperação nutricional.

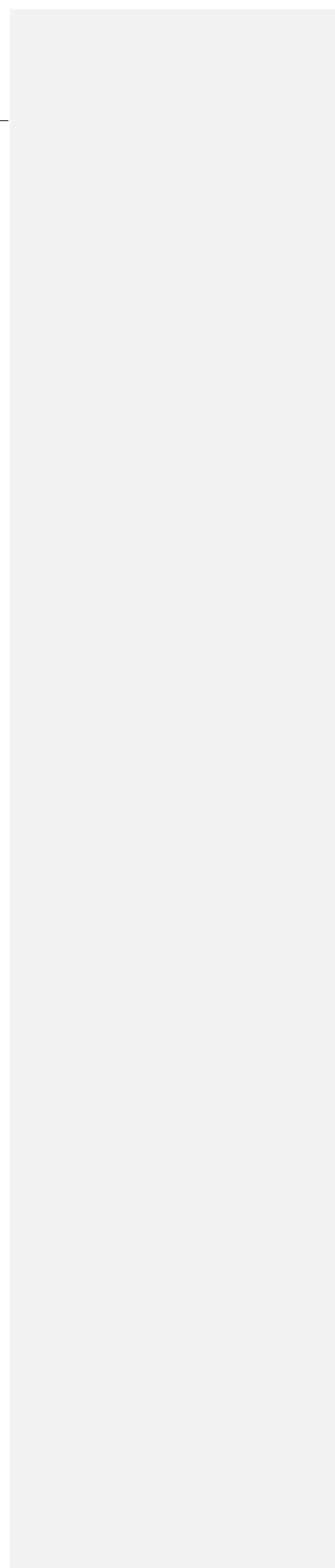
Não houve diferença hormonal entre os grupos AN e TANE. Somente o estradiol foi menor no grupo AN.

Não houve alteração bioquímica significativa em nenhum dos parâmetros analisados (proteínas totais e frações, ureia, creatinina, hemograma, ferro, ferritina, sódio, potássio, glicemia, cálcio ionizado, cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina).

O IGF-1 apresentou-se como o melhor parâmetro de recuperação nutricional. O valor de IGF-1 sérico basal acima de 340 ng/mL é um bom preditor dos ciclos menstruais. Novos estudos são necessários para confirmar ou infirmar nossa hipótese.

## **7 ANEXOS**

---



## **Anexo 1- Critérios diagnósticos de anorexia nervosa e TANE**

Anorexia nervosa (DSM IV):

1. recusa em manter o peso dentro ou acima do mínimo normal adequado à idade e à altura. Por exemplo, perda de peso, levando à manutenção do peso corporal abaixo de 85% do esperado, ou fracasso em ter o peso esperado durante o período de crescimento, levando a um peso corporal menor que 85% do esperado;
2. medo intenso de ganho de peso ou de se tornar gordo, mesmo com peso inferior;
3. perturbação no modo de vivenciar o peso, tamanho ou forma corporais; excessiva influência do peso ou forma corporais na maneira de se ~~autoavaliar~~ auto avaliar; negação da gravidade do baixo peso;
4. ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos (amenorreia primária ou secundária). Considera-se que uma mulher tem amenorreia se seus períodos menstruais ocorrem somente após o uso de hormônios, por exemplo, estrógeno administrado.

### **Tipos:**

- restritivo - não há episódio de comer compulsivamente ou prática purgativa (vômito autoinduzido, uso de laxantes, diuréticos, enemas);
- purgativo - existe episódio de comer compulsivamente e/ou purgação.

### **Transtorno alimentar não especificado (DSM IV):**

1. preenche critérios para AN, exceto amenorreia;
2. preenche critérios para AN com perda de peso, mas ainda dentro da faixa normal;
3. preenche critérios para BN, exceto pela frequência e cronicidade;
4. apresenta comportamento purgativo após ingestão de pequena quantidade de comida;
5. mastiga e joga fora os alimentos;
6. caracteriza transtorno de compulsão alimentar periódica.

|

**Anexo 2:** Consentimento livre e esclarecido.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU  
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE : .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº

..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL ..... LEGAL

.....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : .....SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO:

BAIRRO: ..... CIDADE: CEP:

TELEFONE: DDD (.....).....

---

## II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Relação entre transtornos alimentares e disfunções endócrinas múltiplas.

2. PESQUISADOR: Louise Cominato **Kanashiro**

3. CARGO/FUNÇÃO: Médica colaboradora do Instituto da Criança

4. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL – CRM-SP Nº 90.974 UNIDADE DO HCFMUSP:  
Instituto da Criança e Instituto de Psiquiatria

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO     RISCO MÍNIMO X     RISCO MÉDIO  
 RISCO BAIXO     RISCO MAIOR   

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

---

## III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Prezado(a) senhor(a), como já foi falado anteriormente, sua filha tem uma doença chamada transtorno alimentar.

No início e durante o tratamento, além das consultas, serão colhidas amostras de sangue para ver se a paciente está melhorando. O sangue é colhido com material descartável (usa uma vez e joga fora) de uma veia sob a pele em pequena quantidade. No local da picada de agulha poderá sentir um pouco de dor e poderá ocorrer uma mancha roxa no local da picada, como em qualquer coleta simples de sangue, que sumirá sozinha em alguns dias.

A pesquisa tem como objetivo a maior compreensão das mudanças de hormônios que ocorrem nestas pacientes para melhora no tratamento.

---

## IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. O(a) senhor(a) tem acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, para tirar qualquer dúvida.

2. Caso comece e queira retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sua filha continuará tendo o melhor tratamento possível.



3. Todas as informações da pesquisa em relação à sua filha serão mantidas em sigilo.

4. Sua filha terá total assistência do HC-FMUSP, se tiver algum problema durante a coleta de exames.

---

---

---

---

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Louise Cominato PROTAD

Fone: 9656 5377 \_\_\_\_\_

**VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

Formatado

**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de \_\_\_\_\_ de 200 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
assinatura do pesquisador

## Anexo 3 - Tratamento do transtorno alimentar

### Estrutura de atendimento do PROTAD

#### *Atendimento familiar*

No PROTAD, as entrevistas familiares são feitas por terapeuta familiar com todas as famílias de pacientes de forma individualizada, com o objetivo de diagnóstico familiar e para manejos pontuais, quando necessários. O grupo de mães é realizado quinzenalmente também por terapeuta familiar e possui como foco de trabalho psicodinâmico a relação mãe-filho ou mãe-filha. O grupo psicoeducativo multifamiliar, conduzido por terapeuta cognitivo-comportamental, visa oferecer informações sobre os transtornos alimentares, o tratamento e outros assuntos igualmente relevantes, como a adolescência.

#### *Atendimento cognitivo-comportamental*

**O atendimento é feito em grupo por terapeuta cognitivo-comportamental, reunindo pacientes com diferentes diagnósticos alimentares. Tem periodicidade semanal e duração de uma hora. Há reforço de que a autoavaliação positiva pode desenvolver-se a partir do sucesso em pequenas atividades e conquistas pessoais. É fundamental que os pacientes entendam a interação entre pensamentos, sentimentos e disfunções de comportamentos. Observam que o peso não é o problema real, mas que outros problemas mais importantes estão dirigindo e mantendo o transtorno alimentar.**

### *Atendimento nutricional*

O tratamento nutricional é feito por nutricionista que avalia o peso e a alimentação atual do paciente, passando conceitos sobre uma alimentação adequada, a fim de desmistificar falsos mitos e crenças. A realimentação é feita de forma gradativa envolvendo diretamente o paciente e seus responsáveis. As combinações são avaliadas pelas informações trazidas no diário alimentar, juntamente com o peso de cada atendimento e por meio de discussões com a equipe multidisciplinar.

### *Atendimento psicodinâmico*

Grupos de pacientes com transtorno alimentar são orientados por psicanalistas e co-orientados por psicólogos, semanalmente e com duração de uma hora, com o intuito de ajudar a entender o significado dos sintomas manifestados.

### *Atendimento médico*

A consulta médica possibilita a identificação e o manejo dos sintomas por meio de técnicas cognitivo-comportamentais de forma individualizada e a avaliação da necessidade de medicação.

O diário alimentar integra todos os atendimentos psiquiátricos. Ele permite ao profissional e ao paciente conhecer e manejar as peculiaridades da doença. Outro aspecto relevante do atendimento psiquiátrico diz respeito às medicações.

O enfoque medicamentoso, mais frequentemente, ocorre depois do peso restabelecido. Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina são

comumente considerados naqueles pacientes com transtorno psiquiátrico comórbido.

### *Internação*

Alguns pacientes são tratados em internação hospitalar com o objetivo de realimentação e ganhos de peso. Durante a internação, participam dos tratamentos acima descritos. Alguns necessitam de suplemento alimentar hipercalórico ou utilização de sonda nasogástrica para realimentação.

Os critérios para internação são:

- 1- desnutrição grave;
- 2- recusa em alimentar-se;
- 3- massa gordurosa < 10%;
- 4- frequência cardíaca < 50 durante o dia e < 45 dormindo;
- 5- hipotensão;
- 6- hipotermia;
- 7- arritmia;
- 8- distúrbios hidroeletrólíticos.

### **Anexo 4 - Avaliação hematológica e bioquímica**

Item (valor normal)	T1		T2		T3		T4		T5		P
	AN	TANE	AN	TANE	AN	TANE	AN	TANE	AN	TANE	
IMC	15,84	16,53	16,96	17,43	17,96	17,94	18,67	18,26	18,97	18,99	* < 0,001
Hemoglobina 12- 16g%	13,6	13,3	13,5	13,6	13,5	13,1	13,2	13,0	13,4	13,5	0,2
Hematócrito 37-45%	38,3	39,7	41,2	41,0	41,2	39,6	40,3	39,7	40,9	40,6	0,32
Leucócitos 7.800 mm3 (4.5-13.5)	5148	5376	5526	5866	6049	5759	6093	6226	5265	7202	0,21
Plaquetas 150-350.000 mm3	263,962	243,000	249,286	254,954	264,515	251,400	270,611	242,079	260,442	259,427	0,94
Ferro 50-170 mcg/dL	85,4	100,7	87,2	118,2	91,1	80,8	90,3	93,7	85,5	100,3	0,2

Ferritina 7-140 ng/mL	169,2	90,8	119,2	56,3	86,5	70,8	76,5	71,1	54,5	51,8	*0,01
Sódio 133-146mEq/L	141,4	139,7	140,5	139,6	140,7	139,7	139,8	139,9	139,9	138,8	0,2
Potássio 3,5-5,1 mEq/L	4,2	4,1	4,4	4,2	4,4	4,2	4,2	4,4	4,4	4,4	0,3
Cálcio 8,6-10 mg/dL	9,75	9,44	9,61	9,54	9,53	9,37	9,17	9,35	9,33	9,41	0,07
Cálcio ionizado 4,8-5,52 mg/dL	5,27	5,24	5,26	5,25	5,25	5,08	5,16	5,14	5,17	5,25	0,15
Fósforo 2,7-4,5 mg/dL	4,36	4,45	4,68	4,42	4,75	4,46	4,44	4,47	4,36	4,39	0,34
Uréia	27,8	23,8	29,1	26,5	27,9	23,2	25,7	23,8	28,4	26,5	0,7
Creatinina 0,5-1,0 mg/dL	0,74	0,62	0,68	0,63	0,64	0,64	0,62	0,66	0,62	0,64	0,6
Fosfatase alcalina Até 320 U/L	67,09	121,30	75,72	125,80	87,77	126,40	92,61	123,8	95,13	119,89	0,9
Proteínas totais 6,0-7,9g/L	7,6	7,4	7,6	7,5	7,5	7,5	7,3	7,5	7,3	7,5	0,6
Albumina 3,2-5,1g/L	5,0	4,6	4,9	4,8	4,7	4,6	4,5	4,6	4,7	4,6	*0,008
Glicemia 60-100 mg/dL	71,2	71,9	70,4	75,8	70,2	75,5	71,7	73,8	72,8	73,4	0,9

**Anexo 5: Comparação entre as médias dos itens abaixo entre os grupos anorexia e TANE**

<i>AN X TANE</i>	<i>P</i>
<b>Ca<sub>i</sub></b>	0,56
<b>Ca</b>	0,61
<b>P</b>	0,57
<b>FA</b>	0,12
<b>Na</b>	*0,02
<b>K</b>	0,4
<b>U</b>	1,1
<b>Cr</b>	0,6
<b>Glicemia</b>	0,19
<b>Proteínas T</b>	0,9
<b>Albumina</b>	0,1

\*P < 0,05

**Anexo 6:** Peso, estatura e IMC de cada paciente durante o estudo. Foi utilizado gráfico da OMS para definir z score (observação: o z score de peso não foi calculado, pois não há informação de peso acima de 10 anos de idade, segundo dados da OMS)

Paciente	T	IMC	P	E	z score IMC	z score P	z score E
1	T1	13.7	37,7	1,66	-3,5		0,58
	T2	16.4	45,6	1,67	-1,81		0,71
	T3	18.12	50,6	1,67	-0,93		0,7
	T4	16.8	47,2	1,67	-1,54		0,69
	T5	17.3	48	1,67	-1,41		0,68
2	T1	15.04	34,9	1,525	-2,3		-1,06
	T2	17.1	39,7	1,525	-1,15		-1,13
	T3	18.18	42,2	1,525	-0,67		-1,16
	T4	18.45	43,2	1,525	-0,51		-1,2
	T5	18.9	44	1,525	-0,42		-1,26
3	T1	14.2	36,7	1,6	-2,7		0,09
	T2	14.9	38,4	1,6	-2,26		0,07
	T3	15.1	39	1,6	-2,16		0,01
	T4	15.6	40	1,6	-1,94		-0,03
	T5	16,25	41,6	1,6	-1,61		-0,08
4	T1	16.5	41,6	1,59	-1,43		-0,14
	T2	17.8	44,9	1,59	-0,84		-0,23
	T3	17.7	44,7	1,59	-0,92		-0,27
	T4	16.7	43,8	1,61	-1,34		-0,02
	T5						
5	T1	17.19	42,9	1,58	-1,36		-0,6
	T2	18.55	46,3	1,58	-0,6		-0,75
	T3	18.92	47,2	1,58	-0,6		-0,6
	T4	19	47,6	1,58	-0,57		-0,6
	T5	19,22	48	1,58	-0,52		-0,65
6	T1	16.14	42,1	1,615	-1,44		0,44
	T2	17.14	44,6	1,615	-1		0,3
	T3	17.6	46,1	1,62	-0,8		0,3
	T4	17.29	45,3	1,62	-1		0,3
	T5	17.18	45,2	1,625	-1		0,3
7	T1	15.45	41,1	1,63	-2,31		0,14
	T2	15.04	40	1,63	-2,6		0,12
	T3	14.66	39	1,63	-2,9		0,1
	T4	14.8	39,6	1,63	-2,77		0,08
	T5	15.3	40,6	1,63	-2,54		0,07

continua



**Anexo 6:** Peso, estatura e IMC de cada paciente durante o estudo. Foi utilizado gráfico da OMS para definir z score (observação: o z score de peso não foi calculado, pois não há informação de peso acima de 10 anos de idade, segundo dados da OMS)

Continuação

Paciente	T	IMC	P	E	z score IMC	z score P	z score E
8	T1	17,83	37	1,44	0,32		0,05
	T2	18	38	1,45	0,39		0,11
	T3	18,17	39,8	1,48	0,37		0,37
	T4	18,17	40,5	1,49	0,36		0,41
	T5						
9	T1	13,86	32,8	154	-3,2		-0,94
	T2	15,4	36,6	154	-2,18		-1
	T3	15,94	38,3	155	-1,88		-0,89
	T4	18,49	45	156	-0,63		-0,75
	T5	19,31	46,3	156	-0,3		-0,91
10	T1	16,62	40,4	156	-1,7		-0,9
	T2	16,54	40,1	156	-1,74		-0,91
	T3	16,83	40,8	156	-1,62		-0,93
	T4	18,90	45,9	156	-0,66		-0,94
	T5						
11	T1	14,6	39,1	163,5	-3		0,12
	T2	16,6	44,5	163,5	-1,82		0,11
	T3	18,27	48,8	163,5	-1		0,11
	T4	18,42	49,2	163,5	-1		0,1
	T5	18,5	49,4	163,5	-0,97		0,1
12	T1	17,2	40,8	154	-1,52		-1,3
	T2	16,91	40,11	154	-1,67		-1,3
	T3	17,88	42,4	154	-1,23		-1,32
	T4	19,32	45,8	154	-0,63		-1,33
	T5	19,32	45,8	154	-0,64		-1,33
13	T1	15,21	34,6	151	-1,6		-0,31
	T2	16,6	37,9	151	-0,76		-0,31
	T3	18,77	42,8	151	0,13		-0,49
	T4	20,35	46,4	151	0,69		-0,49
	T5	20,04	45,6	151	0,51		-0,62
14	T1	15,44	36,6	154	-2,44		-1,26
	T2	16,75	39,7	154	-1,73		-1,28
	T3	17,8	42,2	154	-1,21		-1,28
	T4	18,1	43	154	-1,1		-1,31
	T5						

continua

**Anexo 6:** Peso, estatura e IMC de cada paciente durante o estudo. Foi utilizado gráfico da OMS para definir z score (observação: o z score de peso não foi calculado, pois não há informação de peso acima de 10 anos de idade, segundo dados da OMS)

Continuação

Paciente	T	IMC	P	E	z score IMC	z score P	z score E
15	T1	17.3	50,5	171	-1,5		1,22
	T2	17.73	51,8	171	-1,29		1,22
	T3	18.49	54	171	-0,97		1,22
	T4	18.2	53,2	171	-1,09		1,22
	T5	17.8	51,9	171	-1,31		1,21
16	T1	15.46	39,5	160	-2,55		-0,44
	T2	16.09	41,2	160	-2,17		-0,44
	T3	16.25	42	161	-2,12		-0,3
	T4	17.7	46,6	162	-1,34		-0,15
	T5	18.5	48,8	162			
17	T1	18.93	46	1,56	-0,8		-1,03
	T2	18.64	45,3	1,56	-0,93		-1,04
	T3	18.85	45,5	1,56	-0,9		-1,04
	T4	19.09	46,4	1,56	-0,77		-1,05
	T5	19.01	46,3	1,56	-0,8		-1,06
18	T1	18.1	44,4	1,56	-0,69		-0,73
	T2	20.12	49	1,56	0,03		-0,76
	T3	20.16	49,1	1,56	0,02		-0,79
	T4	20.57	50	1,56	0,13		-0,81
	T5	20.8	50,8	1,56	0,21		-0,84
19	T1	15.44	40,5	162	-2,3		0,02
	T2	15.69	41,9	163,5	-2,18		0,22
	T3	16.74	44,7	163,5	-1,62		0,19
	T4	17.07	45,4	163,5	-1,5		0,18
	T5	17.49	46,7	163,5	-1,28		0,17
20	T1	16.07	40,5	1,59	-2,14		-0,55
	T2	18.49	46,6	1,59	-0,95		-0,56
	T3	19.8	49,9	1,59	-0,43		-0,56
	T4	19.4	48,9	1,59	-0,6		-0,57
	T5	19.72	49,7	1,59	-0,49		-0,57
21	T1	16.62	41,4	1,58	-1,19		-0,06
	T2	18.1	46	1,59	-0,45		0,03
	T3	19.6	49,4	1,59	0,06		-0,01
	T4	20.11	50,7	1,59	0,21		-0,06
	T5	20.76	52,5	1,59	0,41		-0,13

continua

**Anexo 6:** Peso, estatura e IMC de cada paciente durante o estudo. Foi utilizado gráfico da OMS para definir z score (observação: o z score de peso não foi calculado pois não há informação de peso acima de 10 anos de idade, segundo dados da OMS)

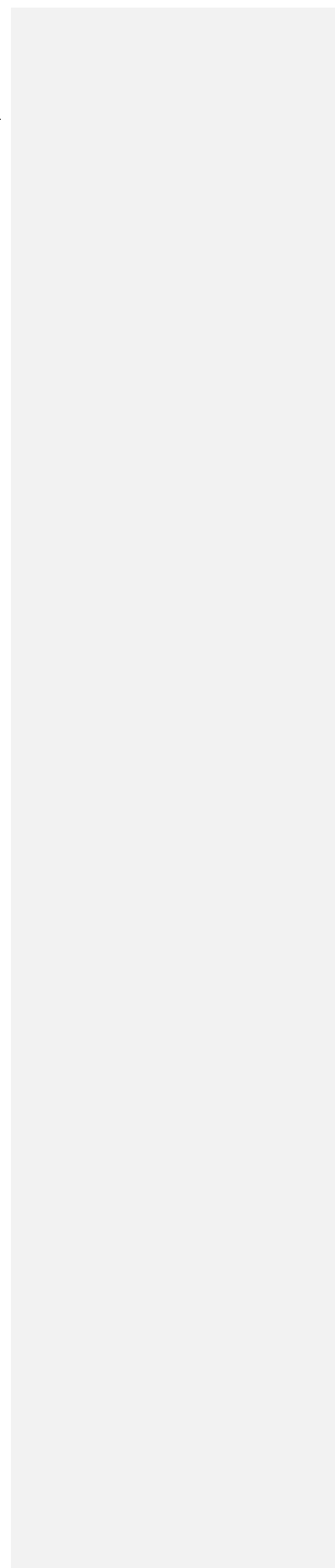
Continuação

Paciente	T	IMC	P	E	z score IMC	z score P	z score E
22	T1	16.47	47,6	1,7	-1,89		1,09
	T2	18	52,1	1,7	-1,12		1,08
	T3	19.7	57	1,7	-0,41		1,08
	T4	21	57,1	1,7	0,01		1,07
	T5						
23	T1	16.5	41,9	1,595	-1,21		0,22
	T2	17.36	44,3	1,6	-0,83		0,22
	T3	17.6	44,8	1,6	-0,77		0,17
	T4	17,3	44,5	1,6	-0,87		0,11
	T5	18	46,2	1,6	-0,6		0,06
24	T1	15	42	1,67	-2,5		0,78
	T2	14.17	39,6	1,67	-3,13		0,76
	T3	14.39	40,6	1,68	-3,02		0,88
	T4	16.67	45,9	1,68	-1,85		0,87
	T5	18.33	52,7	1,69	-0,78		1
25	T1	14.4	40,8	1,68	-3,08		0,82
	T2	16.6	47,4	1,69	-1,76		0,96
	T3	17.75	50,6	1,69	-1,21		0,95
	T4	18.21	51,9	1,69	-1,02		0,95
	T5	18.27	52,2	1,69	0,97		0,94
26	T1	17.79	45	1,59	-1,19		-0,53
	T2	18.3	46,6	1,595	-0,98		-0,47
	T3	19.7	50,2	1,595	-0,43		-0,49
	T4	19.77	50	1,595	-0,48		-0,49
	T5	21.8	55,2	1,595	0,21		-0,5
27	T1	18.89	55,9	1,725	-0,84		1,44
	T2	20.6	61,4	1,725	-0,15		1,44
	T3	21.9	65,3	1,725	0,27		1,44
	T4	22.88	67,8	1,725	0,53		1,44
	T5						
28	T1	15.86	37,5	1,54	-2,33		-1,34
	T2	16.6	39,34	1,54	-1,92		-1,35
	T3	18.1	42,8	1,54	1,19		1,36
	T4	18.8	44,5	1,54	-0,91		-1,36
	T5	18.1	42,9	1,54	-1,2		-1,37



## 8 REFERÊNCIAS

---



Ahima RS. Body fat, leptin, and hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004;351:959-62.

Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J, Carlsson B, Rosberg S, Carlsson L, Wikland A, et al. Leptin levels show diurnal variation throughout puberty in health children, and follow a gender-specific pattern. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:43-51.

Appolinário JC, Claudino AM. Transtornos alimentares. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(Supl II):28-31.

Argente J, Caballo N, Barrios V, Munoz MT, Pozo J, Chowen JA, et al. Multiple endocrine abnormalities of growth hormone and insulin growth factor axis in patients with anorexia nervosa: effects of short and long term weight recuperation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2084-92.

Audi L, Mantzoros CS, Vidal-Puig A, Vargas D, Gussinye M, Carracosa A. Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 1998;3(6):544-7.

Ballauff A, Ziegler A, Emons G, Sturm G, Blum WF, Remschmidt H, Hebebrand J. Serum leptin and gonadotropin levels in patients with anorexia nervosa during weight gain. *Mol Psychiatry*. 1999;4(1):71-5.

Baranowska B, Wolinska-Witort E, Wasileswska-Dziubinska E, Roguski K, Martynska L, Chmielowska M. The role of neuropeptides in the disturbed control of appetite and hormone secretion in eating disorders. *Neuroendocrinol Lett*. 2003;24(6):431-4.

Bluher S, Mantzoros CS. The role of leptin in Regulating Neuroendocrine Function in Humans. *J Nutr*. 2004;134:2469S-2474S.

Brambilla F, Monteleone P, Bortolotti F, Dalle Grave R, Todisco P, Favaro A, Santonastaso P, Ramacciotti C, Paoli R, Maj M. Persistent amenorrhea in weight-recovered anorexics: psychological and biological aspects. *Psychiatry Res*. 2003;118:249-57.

Brick DJ, Gerweck AV, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Fazeli P, et al. Determinants of IGF1 and GH across the weight spectrum: from anorexia nervosa to obesity. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):185-91.

Brick DJ, Gerweck AV, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Fazeli P, et al. Determinants of IGF1 and GH across the weight spectrum: from anorexia nervosa to obesity. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):185-91.

Calandra C, Musso F, Musso R. The role of leptin in the etiopathogenesis of anorexia nervosa and bulimia. *Eat Weight Disord.* 2003;8(2):130-7.

Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *Lancet.* 2005;366:74-85.

Chan JL, Heist K, DePaoli A, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short term starvation in healthy men. *J Clin Invest.* 2003;111:1409-21.

Compston JE, McConachie C, Stott C, Hanon RA, Kaptoge S, Debiram I, et al. Changes in bone mineral density, body composition and biochemical markers of bone turnover during weight gain in adolescents with severe anorexia nervosa: a 1-year prospective study. *Osteoporosis Int.* 2005.

Cordás TA. Transtornos alimentares: classificação e diagnóstico. *Rev Psiquiatr Clin.* 2004;31(4):154-7.

Dominguez J, Goodman L, Sen Gupta S, Mayer L, Etu SF, Walsh BT, et al. Treatment of anorexia nervosa is associated with increases in bone mineral density, and recovery is a biphasic process involving both nutrition and return of menses. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:92-9.

Di Carlo C, Tommaselli GA, De Filippo E, Pisano G, Nasti A, Bifulco G, et al. Menstrual status and serum leptin levels in anorectic and in menstruating women with low body mass indexes. *Fertil Steril.* 2002;78(2):376-81.

Ebeling H, Tapanainen P, Joutsenoja A, Koskinen M, Morin-Papunen L, Järvi L, et al. A practice guideline for treatment of eating disorders in children and adolescents. *Ann Med.* 2003;35:488-501.

Formatado

Formatado

Formatado

Elmlinger MW, Kuhnel W, Weber MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(6):654-64.

Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science.* 1974;185:949-51.

Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr.* 2004;134(2):294-8.

Golden NH. Eating disorders in adolescence and their sequelae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:57-73.

Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J, Solanto MV, Hertz SM, Shenker IR. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(1):16-21.

Golden NH, Jacobs MS, Sterling WM, Hertz S. Treatment goal weight in adolescents with anorexia nervosa: use of BMI percentiles. *Int J Eating Disord.* 2008;41:4 301-6.

Gordon CM, Nelson LM. Amenorrhea and bone health in adolescents and young women. *Cur Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:377-84.

Haspolat K, Ece A, Gurkan F, Atamer Y, Tutanç M, Yolbas I. Relationships between leptin, insulin, IGF-1 and IGFBP-3 in children with energy malnutrition. *Clin Biochemistr.* 2007;40:201-5.

Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpetz-Dahlmann B. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry.* 2007;12:23-35.

Heer M, Mika C, Grzella I, Drummer C, Herpertz-Dahlmann B. Changes in bone turnover in patients with Anorexia Nervosa during eleven weeks of inpatient dietary treatment. *Clin Chemistry.* 2002;48(5):754-60.

Holtkamp K, Mika C, Grzella I, Heer M, Pak H, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B. Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa.



[Leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. \*J Neural Transm.\* 2003;110:427-35.](#)

[Kohn M, Golden NH. Eating disorders in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and treatment. \*Paediatr Drugs.\* 2001;3\(2\):91-9.](#)

[Koop W, Blum WF, Prittwitz S von, Ziegler A, Lubbert H, Emons G. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disorders females. \*Mol Psychiatry.\* 1997;2:335-40.](#)

[Lob S, Pickel J, Bidlingmaier M, Schaaf L, Backmund H, Gerlinghoff M, Stalla GK. Serum leptin monitoring in anorectic patients during refeeding therapy. \*Exp Clin Endocrinol Diabetes.\* 2003;111\(5\):278-82.](#)

[Makino M, Tsuboi K, Dennerstein L. Prevalence of eating disorders: a comparison of Western and non-Western countries. \*Med Gen Med.\* 2004;6\(3\):49.](#)

[Miller KK, Grinspoon S, Gleysteen S, Grieco KA, Ciampa J, Breu J, et al. Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe under nutrition. \*J Clin Endocrinol Metab.\* 2004;89\(9\):4434-8.](#)

[Misra M, Miller KK, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, et al. Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. \*J Clin Endocrinol Metab.\* 2003;88\(12\):5615-23.](#)

Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan, C, Worley M, Soyka LA, et al. Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls. *Pediatrics*. 2004a;114:1574-83.

Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Lapcharoensap W, Worley W, et al. Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004b;89(10):4972-80.

Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Aggarwal A, Herzog DB. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004c;89(7):3486-95.

Monteleone P, DiLieto A, Castaldo E, Maj M. Leptin functioning in eating disorders. *CNS Spectr*. 2004;9(7):523-9.

Muñoz MT, Argente J. Anorexia nervosa: hypogonadotropic hypogonadism and bone mineral density. *Horm Res*. 2002;57:55-62.

Nedvidkova J, Papazova H, Haluzik M, Schreiber V. Interaction between serum leptin levels and hypothalamo-hypophyseal-thyroid axis in patients with anorexia nervosa. *Endocr Res*. 2000;26(2):219-30.

Reinehr T, Isa A, Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid Hormones and relation to weight status. *Horm Res*. 2008;70:51-7.

Riccioni G, Menna V, Lambo MS, Della Vecchia R, Di Ilio C, De Lorenzo A, D'Orazio N. Leptin and hypothalamus-hypophysis-thyroid axis. *Clin Ter*. 2004;155(1):29-31.

Seidenfeld MEK, Sosin E, Rickert VI. Nutrition and disorders in adolescents. *Mount Sinai J Med*. 2004;71:155-60.

Smiarowska M. Leptin and its potential role in the pathomechanism of some hormonal and metabolic disorders of patients with anorexia nervosa. *Ann Acad Med Stetin*. 2002;48:351-65.

Sperling AM. Nutricional disorders. In: Pediatric endocrinology. 2th ed. Pennsylvania: Saunders; 2002. p.716-8.

Stoving RK, Hangaard J, Hansen Nord M, Hagen C. A review of endocrine changes in anorexia nervosa. *J Psychiatric Res.* 1999;33:139-52.

Stoving RK, Veldhuis JD, Flyvbjerg A, Vinten J, Hangaard J, Koldkjaer OG, et al. Jointly amplified basal and pulsatile growth hormone (GH) secretion and increase process irregularity in women with anorexia nervosa: indirect evidence for disruption of feedback regulation within the GH-Insulin-Like Growth Factor I axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84 (6):2056-63.

World Health Organization. Anthro plus (computer program). Versão 1.0.4. Genève; 2007.

Zygman JM, Elmquist JK. Minireview: from anorexia to obesity- the yin and yang of body weight control. *Endocrinology.* 2003;144(9):3749-56.