

Anorexia nervosa: revisão baseada em evidências

Anorexia nervosa: evidence-based review

Angela Maggio da Fonseca¹
Vicente Renato Bagnoli¹
Wilson Maça Yuki Arie²
Erika Mendonça das Neves³
Edmund Chada Baracat⁴

Palavras-chave

Anorexia nervosa
Ensaio clínico
Nutrição em saúde pública
Suplementos dietéticos
Transtornos relacionados ao uso
de substâncias
Terapia de reposição hormonal

Keywords

Anorexia nervosa
Clinical trial
Nutrition, public health
Dietary supplements
Substance-related disorders
Hormone replacement therapy

Resumo

Este trabalho de revisão baseada em evidências foi idealizado para analisar aspectos relevantes de pacientes com anorexia nervosa, pois esta afeta grande número de mulheres, principalmente na adolescência, antes dos 25 anos, causando vários distúrbios clínicos. O objetivo foi avaliar, de acordo com a literatura, por meio de metodologia adequada, o quadro clínico mais característico, como fazer o diagnóstico e a melhor abordagem de tratamento. Os resultados desta revisão apontaram as melhores evidências de que o quadro clínico mostra distúrbios emocionais relacionados ao medo de engordar, perda de peso e suas repercussões clínicas. O diagnóstico é fundamentalmente clínico e o tratamento mais adequado consta de reabilitação alimentar, atendimento por equipe de especialistas, cuidados gerais e outras medidas, estas ainda sem evidências conclusivas de benefícios.

Abstract

This evidence-based review paper was organized in order to analyze relevant aspects of patients with anorexia nervosa because it affects a larger number of women, especially teenagers, before 25 years old, and causing a lot of clinical outcomes. The objective of the study was to evaluate according the literature by a proper methodology, the main clinical aspects, how to make the diagnosis and the best approach for treatment. The results of this review showed the best evidences of clinical aspects that were emotional disturbances related to gain weight, loss of weight and its clinical outcomes. The diagnostic is essentially by clinical data and the best treatment consists of assistance by a team of specialists, nutrition intervention, general cares and other treatments still without conclusive evidences of benefits.

Trabalho realizado na Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

¹Livre Docente em Ginecologia; Professor Associado da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

²Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

³Pós-graduanda em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴Professor Titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Angela Maggio da Fonseca – Avenida Pompeia, 515 – Pompeia – CEP: 05023-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: am.fonseca@uol.com.br

Conflito de interesse: não há.

Introdução

A anorexia nervosa (AN) é um distúrbio da saúde mental e faz parte do grupo de transtornos alimentares que também engloba a bulimia nervosa e suas variantes. Estes quadros são de natureza psiquiátrica e, nesta revisão, serão analisados apenas os aspectos relevantes da anorexia nervosa, que costuma afetar mais adolescentes e adultos jovens, com prevalência de 3,7%^{1,2} (A, B), principalmente em indivíduos do sexo feminino, causando grandes prejuízos biopsicossociais³ (D). Deve-se ressaltar que a AN com frequência apresenta-se associada a quadros depressivos e outros transtornos do humor, e, em 90% das vezes, ocorre antes dos 25 anos de idade^{2,4} (B).

Esse distúrbio pode comprometer a saúde e bem-estar dos indivíduos portadores do quadro em intensidade e expressões clínicas variáveis, decorrente dos distúrbios alimentares (parada de ingestão de alimentos)⁵ (A) e metabólicos próprios da doença. A essas alterações, associa-se a distorção da imagem corporal, distúrbio que em conjunto caracteriza clinicamente a anorexia nervosa⁵ (A).

Na mulher, a AN apresenta aspectos importantes e particulares que merecem ser destacados, tais como: irregularidades menstruais do tipo amenorreia, autoestima prejudicada, como já comentado, distorção negativa da sua imagem corporal, por vezes acompanhada de disfunções sexuais, redução da imunidade e da massa óssea. Essas alterações, em geral, são dependentes da duração da amenorreia, do grau de desnutrição e também da intensidade do comprometimento emocional⁶ (B). Por outro lado, o ganho de peso e reinício dos fluxos menstruais são considerados parâmetros importantes de melhora^{6,7} (B, A).

Em relação à etiopatogenia desses transtornos alimentares, principalmente da AN, estudos recentes apontam para deficiências de diferentes neurotransmissores atuantes nos processos neuroendócrinos da reprodução, fatores genéticos, psicológicos e socioculturais, caracterizando, pois, uma doença com etiologia múltipla⁸ (A).

O tratamento, em geral, é realizado por equipe multidisciplinar, com a meta de melhorar a saúde mental e física, empregando para tal tratamentos especializados, que conduzirão a recuperação do peso, das funções metabólicas e endócrinas, que são fundamentais para a cura^{6,8,9} (B, A, B). Ressalte-se, ainda, que a abordagem de mulheres com AN ainda nos dias atuais apresenta aspectos controversos na maioria dos casos, já que essas pacientes procuram ginecologistas, fato esse que justifica a permanente análise e reavaliação.

Objetivos

Esta revisão tem como objetivo pesquisar as melhores evidências da AN, com base na literatura pertinente, em relação ao

quadro clínico, diagnóstico e tratamento, procurando melhorar a abordagem das mulheres portadoras dessa alteração clínica.

Metodologia

Realizou-se pesquisa abrangente, nos bancos de dados da *Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* (Medline)/Public Medline (PubMed) e da Biblioteca Cochrane, com ênfase para trabalhos randomizados e controlados. Foram utilizados os seguintes descritores: *anorexia nervosa, clinical disorders, management clinical research, clinical trials, treatment of anorexia, cachexia syndrome*. A revisão da literatura englobou o período de 1979 a 2011.

Foram estudados 41 trabalhos randomizados e controlados, dos quais foram selecionados 26, baseados nas melhores evidências para esclarecer o quadro clínico mais característico, a melhor conduta para diagnóstico e o melhor conjunto de intervenções para o tratamento.

Quadro Clínico

As manifestações clínicas das mulheres portadoras de AN são polimorfas e abrangem a esfera emocional, o ciclo menstrual, as alterações físicas e funcionais, que se apresentam em diferentes associações e intensidade.

As alterações na esfera emocional são em maior número e, na grande maioria dos casos, manifestam-se pelos seguintes problemas psicológicos: a) baixa autoestima; b) sentimento de desesperança; c) desenvolvimento insatisfatório da identidade; d) tendência a buscar aprovação externa; e) extrema sensibilidade a críticas; e, finalmente, f) conflitos relativos aos temas autonomia *versus* dependência^{10,11} (A).

Aspecto relevante do quadro clínico e bastante sugestivo é a presença praticamente na totalidade dos casos de distorção da imagem corporal e medo intenso de ganhar peso ou ficar gorda, apesar do baixo peso real observado, e ambos associados a perturbação grave do funcionamento psicológico, físico e social¹ (A). A baixa autoestima e a distorção da imagem corporal são os principais componentes que conduzem a busca de emagrecimento incessante, levando à prática descontrolada de exercícios físicos, jejum, bem como uso de laxantes ou diuréticos de forma ainda mais intensa¹² (B).

O quadro clínico da AN, em geral, caracteriza-se pelas seguintes manifestações: distúrbios emocionais e comportamentais acima relatados, associados ao emagrecimento progressivo, amenorreia de duração variável, bradicardia, baixa temperatura corporal, edema nos membros inferiores, obstipação e cianose

periférica⁹ (B). As complicações decorrentes dos distúrbios alimentares e metabólicos, além das manifestações já comentadas, podem conduzir a perda óssea, com osteopenia e mesmo osteoporose com fraturas patológicas em idade mais tardia, assim como, na fase aguda, distúrbios eletrolíticos e desidratação, em intensidade e gravidade variáveis. É importante ressaltar que, com frequência, as pacientes com quadros mais graves apresentam complicações cardiovasculares, principalmente arritmias que podem levar a óbito^{9,12,13} (B).

Embora a literatura apresente reduzido número de estudos envolvendo gestações em mulheres com AN, existem evidências, que devem ser consideradas, de que mulheres com AN estão mais sujeitas a gravidez de alto risco, aumento do número de abortos, taxa elevada de partos prematuros e recém-nascidos de baixo peso, bem como maior risco de mortalidade materna^{2,14} (B, C).

Conclui-se pelas evidências apresentadas nos trabalhos consultados que o quadro clínico que mais caracteriza a AN é assim composto: alterações emocionais, principalmente as relacionadas aos transtornos alimentares como temor de ganhar peso e piora da autoestima; amenorreia; perda de peso; distúrbios metabólicos; hidroeletrólíticos e distúrbios cardíacos. Embora seja pouco frequente a gravidez entre mulheres com AN, quando essa for confirmada, deve ser tratada como gestação de alto risco.

Diagnóstico

O diagnóstico de mulheres com AN, em geral, é feito após profunda avaliação clínica através de anamnese detalhada. Como relatado no quadro clínico, há referência e comprovação clínica de alterações emocionais relacionadas aos transtornos alimentares com temor obsessivo de ganho de peso, distorção da imagem corporal e piora da autoestima, com frequência outros distúrbios emocionais, prática exagerada de atividade física e ingestão de laxantes e diuréticos para perder peso, amenorreia em geral secundária, perda de peso em intensidade variável, distúrbios metabólicos, hidroeletrólíticos e distúrbios cardíacos^{1,10,12} (A, A, B). O exame físico geral é da maior relevância, pois permite avaliar a gravidade de cada caso através da avaliação da massa corpórea, com maior ou menor redução, estado de hidratação, cianose, anemia, arritmias e outras disfunções cardiovasculares^{1,12,13} (A, B, B). Embora a possibilidade de gravidez seja pequena, estando a paciente em amenorreia, mesmo com quadro clínico sugestivo de AN, deve-se confirmar ou excluir gravidez, bem como aprofundar a pesquisa de transtornos alimentares, muitas vezes negado pelas pacientes^{2,14} (B, C).

A confirmação do diagnóstico, sugerido de forma importante pela anamnese e exame físico, deve ser feita através de avaliação

psíquica por especialista que, se indicado, aplicará testes especiais e paralelamente exames complementares.

Os aspectos mais relevantes da avaliação emocional são a seguir relatados em estudos selecionados com objetivos específicos.

Em trabalho comparativo, Zgorzalewicz-Stachowiak et al.⁸ (A), avaliaram 10 pacientes com AN e 20 saudáveis, como grupo controle. Foi feita a avaliação da função cognitiva e os resultados não mostraram diferenças significativas no funcionamento cognitivo entre as pacientes e as mulheres do grupo controle.

Loeb et al.¹⁵ (A) utilizaram o teste diagnóstico do *Eating Disorder Examination* (EDE) para avaliar 16 adolescentes e 20 adultos em admissões consecutivas e paralelas. Todos os participantes preencheram o teste em uma avaliação de base na admissão, que incluiu medidas de depressão e avaliação global de escalas de funcionamento. Esse estudo foi relevante e contribuiu para o crescente banco de dados que mostram pontuações mais baixas na EDE para adolescentes com AN em relação às suas contrapartes adultas, isto é, maior prevalência de AN em indivíduos mais jovens.

Estudo relevante foi conduzido por Reyes-Rodríguez et al.¹⁶ (A) que, a partir de uma amostra final de 753 mulheres com AN, observaram que, entre as que apresentavam transtornos de estresse pós-traumático (TEPT), a maioria relatou o primeiro evento traumático antes do aparecimento da AN (64,1%, n=66). Os eventos traumáticos mais comuns relatados por aquelas com diagnóstico de TEPT estavam relacionados a traumas sexuais durante a infância (40,8%) e durante a idade adulta (35,0%).

Jordan et al.¹⁷, estudando mulheres com AN (n=40) e mulheres com depressão (n=58), observaram que ambos os transtornos são comparáveis em quase todos os aspectos, exceto para a prevalência elevada de transtorno obsessivo compulsivo na AN.

A propedêutica complementar das alterações clínicas sem dúvida é da maior relevância e alguns estudos apontam para os exames mais indicados para avaliar o estado de saúde da paciente.

Os distúrbios metabólicos são muito comuns, podendo conduzir a distúrbios cardiocirculatórios, sendo as arritmias as mais frequentes. Por esses fatos, essas pacientes devem ser submetidas a exames gerais como hemograma, eletrólitos, glicemia, avaliação da tireoide, eletrocardiograma e outros exames mais específicos quando houver dúvidas clínicas. A bradicardia sinusal e a arritmia é a complicação cardiovascular mais frequente nas pacientes com AN e podem estar associadas à morte súbita quando não detectados e tratados em tempo hábil^{2,12,13} (B).

As mulheres com AN apresentam uma condição de desnutrição grave, caracterizada por distúrbios em vários sítios do eixo neuroendócrino e dos respectivos neuropeptídeos. A avaliação laboratorial do eixo neuroendócrino reprodutor mostra as seguintes disfunções:

estado de hipogonadismo hipogonadotrófico (hormônio folículo estimulante — FSH, hormônio luteinizante — LH e estradiol — E2 em níveis baixos), resistência nutricional adquirida ao hormônio do crescimento (GH) com diminuição de fator insulinoide de crescimento tipo 1 (IGF-1), hipercortisolemia relativa, baixa de triiodotironina (T3) total, apesar de níveis normais de hormônio estimulante da tireoide (TSH), baixos níveis de leptina e insulina, e elevados de grelina, peptídeo YY (PYY) e, possivelmente adiponectina. Embora muitas dessas alterações sejam adaptativas ao baixo peso, elas podem comprometer funções importantes como impactar o metabolismo ósseo, composição corporal, função reprodutiva e crescimento em altura. A baixa massa óssea é causada pelos distúrbios alimentares e metabólicos da AN em meninos e meninas adolescentes, podendo causar osteopenia grave e osteoporose em fase mais tardia da vida. Ainda, ressalta-se que, nos meninos com AN, o osso cortical é mais comumente afetado, enquanto, nas meninas, o osso trabecular é mais susceptível de ser afetado. A microarquitetura óssea também é comprometida, com diminuição na espessura e volume trabecular ósseo e aumento na separação trabecular^{18,19} (A).

Os preditores de baixa densidade mineral óssea em portadores de AN incluem fatores nutricionais com diminuição da massa magra, composição corporal, hipogonadismo, baixa de IGF-1, cortisol e dos níveis de PYY, com possíveis contribuições de insulina baixa, mostrando a importância dessa investigação complementar. Evolução a ser destacada é que o ganho de peso está associado à estabilização da densidade óssea, embora a diminuição residual persista por curto prazo e, em alguns casos, a longo prazo²⁰ (A).

A análise dos trabalhos selecionados mostra evidências que o diagnóstico de AN nem sempre é fácil e, na maioria dos casos, é feito pela avaliação clínica, quando as manifestações clínicas e antecedentes forem sugestivos, como acima comentado, o exame físico minucioso e exclusão de gravidez são fundamentais. O diagnóstico final de AN será através da avaliação emocional por especialistas, e exames complementares serão indispensáveis para avaliar a gravidade e as funções comprometidas em cada caso, porém sempre individualizados.

Tratamento

O tratamento de mulheres portadoras de AN, devido à etiologia e fisiopatologia multifatoriais deve preferencialmente ser realizado por equipe multidisciplinar. O tratamento para os distúrbios alimentares, entre eles a AN, inclui reabilitação nutricional, terapia comportamental e outras terapias medicamentosas individualizadas a cada caso^{2,6,20} (B, B, A).

A primeira etapa será a avaliação das informações da anamnese com ênfase para história de traumas diversos e TEPT, principalmente relacionados a abusos sexuais em idade precoce e questionar se modificações específicas ou dispositivos complementares, no tratamento padrão para AN, devem ser considerados em um subgrupo para tratar transtornos alimentares relacionados com a psicopatologia de TEPT de diferentes causas¹⁶ (A).

A atenção nutricional é da maior importância e a posição da *American Dietetic Association* é que a intervenção nutricional, incluindo aconselhamento nutricional por nutricionista, é componente essencial do tratamento de pacientes com anorexia nervosa, bulimia nervosa e outros transtornos alimentares²¹ (A). As estratégias de suplementação dietética não são capazes de substituir uma nutrição adequada, nem tão pouco suficientes para melhorar a eficácia do tratamento medicamentoso proposto²² (A).

A hospitalização é, sem dúvida, a opção mais agressiva, devendo ser recomendada para mulheres com alterações metabólicas importantes e para pacientes com peso menor do que 85% do seu peso corporal estimado como saudável² (B).

O tratamento de mulheres com AN, além da reabilitação alimentar e administração de suplementos, muitas vezes em regime hospitalar, inclui terapia comportamental de várias linhas e antidepressivos, que devem ser individualizados a cada caso na tentativa de melhorar o prognóstico, mas, até o momento, não existe fórmula ideal²²⁻²⁴ (A).

Hay et al.²³ (A) realizaram revisão sistemática para analisar os resultados da psicoterapia individual de pacientes com AN e encontraram poucos trabalhos pertinentes que apontaram para evidências de melhores resultados quando ao tratamento convencional adicionou-se psicoterapia, embora nenhuma técnica em especial mostrou-se mais efetiva, como também observado por Abreu e Cangelli¹⁰ (A), em pacientes mais jovens. Concluem que para se estabelecer o padrão ideal, novos e mais detalhados estudos precisam ser realizados.

Fisher et al.²⁵ (A), em revisão sistemática de tratamento da AN, encontraram evidências de bons resultados da terapia familiar junto ao tratamento convencional, principalmente em indivíduos jovens, mas os trabalhos são em número reduzido e não permitem conclusões definitivas.

Bacaltchuk e Hay²⁴ (A) analisaram de forma sistemática trabalhos que avaliaram diferentes grupos de antidepressivos com grupos placebo controlado, para verificar os resultados terapêuticos em portadores de bulimia nervosa e não especificamente na AN, e concluíram que todos os antidepressivos avaliados foram efetivos de forma semelhante. Em particular na AN, Barbarich et al.²⁶ (A) analisaram a fluoxetina como tratamento adicional, mas os resultados não foram conclusivos.

Em relação às características observadas no pré-tratamento para ganho de peso durante o tratamento, foram analisados, em 81 pacientes anoréxicas, alguns indicadores de prognóstico, correlacionando-se positivamente com o ganho de peso como a seguir relatados: sem internações anteriores por AN, hiperatividade antes do tratamento, não negação da doença, ausência de imaturidade psicosexual; porém, referência de sensação de fome seguida de altos níveis séricos de leptina na época da alta do tratamento hospitalar pode indicar risco de perda de peso renovado e resultado desfavorável^{27,28} (B, A).

A repercussão dos distúrbios alimentares e hormonais da AN no metabolismo ósseo é ainda grande preocupação. Assim, sabe-se que a remodelação óssea ainda apresenta aspectos conflitantes. Pode-se destacar o trabalho de Dominguez et al.²⁹ (A), que estudaram a densidade mineral óssea e marcadores de formação e de reabsorção óssea, osteocalcina e N-telopeptídeo (NTX), em pacientes com AN (n=28), incluídas em protocolo de ganho de peso comportamental, e concluíram que a reabilitação nutricional induz forte efeito anabólico no osso. No entanto, queda de NTX e mudança do estado dominante de reabsorção, que foi postulado para a recuperação completa, podem envolver mecanismo hormonal e precisam do retorno da menstruação. Reabilitação nutricional parece ser crítica para a recuperação óssea e pode explicar a ineficácia do tratamento com o estrogênio sozinho sobre a densidade mineral óssea (DMO) no estado caquético.

Terapias de antirreabsorção têm sido avaliadas em portadoras de AN com resultados conflitantes. O uso de terapia anabólica e antirreabsorção óssea com estrogênio oral sugere ter havido aumento significativo na DMO em estudo de mulheres adultas com AN¹⁹ (A). Contudo, o uso de terapia hormonal para aumentar a densidade mineral óssea em adolescentes com AN ainda tem resultados não conclusivos, e seu uso rotineiro deve ser desencorajado. A restauração do peso, cálcio e vitamina D ainda são a base do tratamento, e o retorno espontâneo da menstruação, ou pelo tratamento hormonal, podem acelerar o processo⁶ (B).

O ganho de peso faz com que ocorra melhora da massa óssea, mas não como observado nos grupos controle. Embora o estrogênio oral administrado em formulações contraceptivas orais não promova aumento da DMO em pacientes com AN, doses de reposição transdérmica de estrogênio e baixas doses de estrogênio oral, utilizadas em adolescentes com imaturidade óssea, comparadas com placebo, são eficazes em aumentar a DMO, embora persistam déficits residuais²⁰ (A).

Em relação aos bisfosfonatos, observa-se que os mesmos são eficazes em aumentar a DMO na coluna vertebral e no quadril em adultos com anorexia nervosa e do colo do fêmur em adolescentes;

porém, necessitam de cautelosa indicação para a população jovem, devido ao impacto na remodelação óssea e a meia-vida longa¹⁹ (A).

Iwamoto et al.³⁰ (C) relataram caso de mulher com 30 anos, histórico de AN, quando jovem, e agora apresentando dor nas costas, osteoporose e fraturas vertebrais múltiplas e fraturas morfológicas, foi tratada com etidronato cíclico (200 mg por 2 semanas a cada 3 meses) por 7 anos. Observou-se aumento na coluna lombar da DMO, da fosfatase alcalina sérica e urinária, N-terminal telopeptídeo dos níveis de colágeno tipo I; além disso, a dor nas costas diminuiu e não houve fraturas osteoporóticas ou eventos adversos.

A análise das evidências nos trabalhos selecionados para avaliação do tratamento permitiu as seguintes conclusões: a melhor conduta é a intervenção no padrão nutricional, incluindo aconselhamento por um nutricionista para alimentação correta e apropriada para recuperação do peso e colaboração de psiquiatra e ou psicólogo gabaritados para esclarecer e tratar a psicopatologia. Em relação à psicoterapia individual e familiar, as evidências apontam que ambas são efetivas para adolescentes, mas para adultos apenas a individual apresenta resultados favoráveis. O uso de antidepressivos ainda não apresenta consenso de seus reais benefícios, assim como a terapia hormonal para aumentar a densitometria óssea. Em síntese, a restauração do peso, através de dietas balanceadas e, quando necessário, se adicionando suplementos alimentares e ingestão correta de cálcio e vitamina D, juntamente a assistência emocional, constituem a base ideal para o tratamento da AN e as demais medidas devem ser individualizadas em cada caso.

Considerações Finais

Esta revisão sistemática, como destacado no objetivo, foi realizada para procurar responder três perguntas específicas: qual o quadro clínico que caracteriza a AN, qual o conjunto de tópicos que permite fazer o diagnóstico e qual o melhor tratamento para pacientes com AN.

A análise das evidências disponíveis nos trabalhos selecionados e consultados permitiu as seguintes conclusões:

- O quadro clínico mais característico é composto por emagrecimento, com distorção da imagem corporal, distúrbios alimentares com medo de ganho de peso, amenorreia, bradicardia, baixa temperatura corporal, edema de membros inferiores, obstipação, cianose periférica, arritmias cardíacas e perda de massa óssea;
- O diagnóstico é essencialmente feito pela anamnese, na qual o quadro clínico já comentado é fundamental, assim como o exame físico geral detalhado. Exames complementares

gerais são indicados para avaliação do estado geral, bem como dosagem de FSH, LH, E2 que se apresentam em níveis baixos, caracterizando o hipogonadismo hipogonadotrófico próprio da AN. Outros exames mais específicos deverão ser solicitados de acordo com as necessidades de cada caso;

- A melhor conduta terapêutica é o esclarecimento e tratamento da psicopatologia com a colaboração de especialista

gabaritado, associado à reabilitação no padrão nutricional orientado por nutricionista. Em relação à psicoterapia individual ou familiar e uso de antidepressivo, ainda não existe consenso de seus reais benefícios. A terapia hormonal para aumentar a densitometria óssea é limitada, mas a restauração do peso, ingestão de cálcio e vitamina D são efetivas.

Leituras suplementares

- Lindberg N, Sailas E. Anorexia nervosa and involuntary treatment. *Duodecim*. 2011;127(11):1090-6.
- Deering S. Eating disorders: recognition, evaluation, and implications for obstetrician/gynecologists. *Prim Care Update Ob Gyns*. 2001;8(1):31-5.
- Doyle J, Bryant-Waugh R. Epidemiology. In: Lask B, Bryant-Waugh R (Eds.). *Anorexia nervosa and related eating disorders in childhood and adolescence*. 2nd ed. East Sussex, UK: Psychology Press; 2000. p. 41-61.
- Andersen AE, Ryan GL. Eating disorders in the obstetric and gynecologic patient population. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1353-67.
- Mohr HM, Zimmermann J, Röder C, Lenz C, Overbeck G, Grabhorn R. Separating two components of body image in anorexia nervosa using fMRI. *Psychol Med*. 2010;40(9):1519-29.
- Golden NH. Eating disorders in adolescence: what is the role of hormone replacement therapy? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(5):434-9.
- Michala L, Antsaklis A. Anorexia nervosa: a psychiatric illness with gynecological manifestations. A survey of knowledge and practice among Greek gynecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;153(2):170-2.
- Zgorzalewicz-Stachowiak M, Peretiatkovic A, Bartkowiak Z. Neurophysiological evaluation of cognitive functions in patients with anorexia nervosa – preliminary report. *Przegl Lek*. 2011;68(3):150-3.
- Abreu CN, Cordás TA. Anorexia nervosa e bulimia nervosa: do diagnóstico médico ao tratamento em psicoterapia. In: Cury S. *Psicoterapia hospitalar*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2009.
- Abreu CN, Cangelli FR. Anorexia nervosa e bulimia nervosa – abordagem cognitivo construtivista de psicoterapia. *Rev Psiquiatr Clin*. 2004;31(4):177-83.
- Forcano L, Alvarez E, Santamaría JJ, Jimenez-Murcia S, Granero R, Penelo E, et al. Suicide attempts in anorexia nervosa subtypes. *Compr Psychiatry*. 2011;52(4):352-8.
- Garfinkel PE, Garner DM. *Anorexia nervosa: a multidimensional perspective*. New York: Brunner-Mazel; 1982.
- Portilla MG. Bradycardia: an important physical finding in anorexia nervosa. *J Ark Med Soc*. 2011;107(10):206-8.
- Andersen AE, Ryan GL. Eating disorders in the obstetric and gynecologic patient population. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1353-67.
- Loeb KL, Jones J, Roberto CA, Gugga S, Marcus SM, Attia E, et al. Adolescent-adult discrepancies on the eating disorder examination: a function of developmental stage or severity of illness? *Int J Eat Disord*. 2011;44(6):567-72.
- Reyes-Rodríguez ML, Von Holle A, Ulman TF, Thornton LM, Klump KL, Brandt H, et al. Posttraumatic stress disorder in anorexia nervosa. *Psychosom Med*. 2011;73(6):491-7.
- Jordan J, Joyce PR, Carter FA, Horn J, McIntosh VV, Luty SE, et al. Anxiety and psychoactive substance use disorder comorbidity in anorexia nervosa or depression. *Int J Eat Disord*. 2003;34(2):211-9.
- Misra M, Klibanski A. Neuroendocrine consequences of anorexia nervosa in adolescents. *Endocr Dev*. 2010;17:197-214.
- Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Metab Endocr Disord*. 2006;7(1-2):91-9.
- Misra M, Klibanski A. Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol Obes Diabetes*. 2011;18(6):376-82.
- Ozier AD, Henry BW, American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutrition intervention in the treatment of eating disorders. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(8):1236-41.
- Serfaty MA, Turkington D, Heap M, Ledsham L, Jolley E. Cognitive therapy versus dietary counseling in the outpatient treatment of anorexia nervosa. Effects of the treatment phase. *Eur Eat Disord Rev*. 1999;7(5):334-50.
- Hay P, Bacaltchuk J, Claudino A, Ben-Tovim D, Yong PY. Individual psychotherapy in the outpatient treatment of adults with anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003909.
- Bacaltchuk J, Hay P. Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003391.
- Fisher CA, Hetrick SE, Rushford N. Family therapy for anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD004780.
- Barbarich NC, McConaha CW, Halmi KA, Gendall K, Sunday SR, Gaskill J, et al. Use of nutritional supplements to increase the efficacy of fluoxetine in the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2004;35(1):10-5.
- Halmi KA, Goldberg SC, Casper RC, Eckert ED, Davis JM. Pretreatment predictors of outcome in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry*. 1979;134:71-8.
- Holtkamp K, Hebebrand J, Mika C, Heer M, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B. High serum leptin levels subsequent to weight gain predict renewed weight loss in patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(6):791-7.
- 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(1):92-9.
- Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Takeda T, Matsumoto H. Seven years' experience with etidronate in a woman with anorexia nervosa and vertebral fractures. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:275-81.