

Mediadores Inflamatórios e suas repercussões clínicas na anorexia nervosa

Inflammatory mediators and their clinical repercussions on anorexia nervosa

Mediadores inflamatorios y sus repercusiones clínicas em la anorexia nervosa

Recebido: 25/12/2020 | Revisado: 26/12/2020 | Aceito: 28/12/2020 | Publicado: 02/01/2021

Anny Priscylla Silva de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2992-9107>

Faculdade Estácio de Macapá, Brasil

E-mail: annysilca@gmail.com

Larissa Silva de Assis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1479-9434>

Faculdade Estácio de Macapá, Brasil

E-mail: larissa.silvasilva@hotmail.com

Dayane Lorraine Vale Simões

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-5445>

Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Brasil

E-mail: dayane.simoies@outlook.com

Wollner Materko

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9000-0201>

Universidade Federal do Amapá, Brasil

E-mail: wollner.materko@gmail.com

Maysa de Vasconcelos Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6078-9996>

Faculdade Estácio de Macapá, Brasil

E-mail: maysavb@yahoo.com.br

Resumo

A Anorexia Nervosa (AN) é um distúrbio alimentar que atinge adultos, jovens e crianças, é de etiologia multifatorial, caracterizada por uma distorção da imagem corporal associada ao medo de engordar, levando o indivíduo a cometer severa restrição alimentar, causando emagrecimento extremo e desnutrição, assim, manifestações clínicas e metabólicas associadas à biomarcadores inflamatórios são desencadeados, a partir de evidências na desregulação de uma imunomodulação inflamatória durante a NA. O presente estudo tem como objetivo apresentar evidências que demonstram como mediadores inflamatórios estão relacionados às manifestações clínicas mais comuns na AN de forma sistemática. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a partir de consulta às bases de dados: MEDLINE e LILACS. Foram selecionados 16 estudos no período de 2014 a 2020 com 56,25% de NE 3, seguido de 31,25% com NE 5 e 12,5% com NE 2. Os estudos apontaram que biomarcadores inflamatórios como interleucinas e quimiocinas, leptina, grelina, omentina-1, adinonectina, BDNF, VEGF, VCAM, PCR, OC, CTX, OPG, RANK, RANKL, IFN- γ , ON, IGF e algumas classes de TNF estão relacionados a manifestações clínicas na AN contribuindo para sintomas prolongados e de difícil reversão, como depressão, distúrbios de sono, memória e aprendizado, comportamento alterado, lesão tecidual, diminuição do apetite, risco para doenças cardiovasculares, alteração no microbioma intestinal, osteoporose, amenorreia, inflamação no hipotálamo, metabolismo energético prejudicado e estado inflamatório desregulado. Contudo, ainda é preciso mais esclarecimentos a cerca desta temática, pois, ainda há poucos estudos nesta linha pesquisa.

Palavras-chave: Anorexia nervosa; Transtornos alimentares; Inflamação; Neuroimunomodulação.

Abstract

Anorexia Nervosa (AN) is an eating disorder that affects adults, young people and children, has a multifactorial etiology, characterized by a distortion of body image associated with fear of gaining weight, leading the individual to commit severe food restriction, causing extreme weight loss and malnutrition. This, clinical and metabolic manifestations associated with inflammatory biomarkers are triggered, based on evidence on the dysregulation of the immune system and an inflammatory immunomodulation during AN. The present study aims to present evidence that demonstrates how inflammatory mediators are systematically related to the most common clinical manifestations more in AN. This is an integrative review, based on consultation of the databases: MEDLINE and LILACS. Sixteen studies were selected from 2014 to 2020 with 56, 25% NE3, followed by 31, 25% NE 5 and 12, 5% NE 2. Studies have shown that inflammatory biomarkers such as interleukins, and chemokines, leptin, ghrelin, omentine-1, adinonectin, BDNF, VEGF, VCAM, PCR, OC, CTX, OPG, RANK, RANKL, IFN - γ , NO, IGF and some classes of TNF are related to clinical manifestations in AN contributing to prolonged and difficult to reverse symptoms, such as depression, sleep disorders, memory and learning, altered behavior, tissue damage, decreased appetite, risk for cardiovascular disease, changes in the intestinal microbiome, osteoporosis, amenorrhea, inflammation of the

hypothalamus, impaired energy metabolism and unregulated inflammatory state. However, further clarification is needed on this topic, as there are still few studies in this line of research.

Keywords: Anorexia nervosa; Eat disorders; Inflammation; Neuroimmunomodulation.

Resumen

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno de la alimentación que afecta a adultos, jóvenes y niños, tiene una etiología multifactorial, caracterizada por una distorsión de la imagen corporal asociada al miedo a aumentar de peso, llevando al individuo a cometer una severa restricción alimentaria, provocando una pérdida extrema de peso y desnutrición. así, se desencadenan manifestaciones clínicas y metabólicas asociadas a biomarcadores inflamatorios, basadas en evidencias sobre la desregulación del sistema inmunológico y una inmunomodulación inflamatoria durante la AN. El presente estudio tiene como objetivo presentar evidencia que demuestre cómo los mediadores inflamatorios se relacionan con manifestaciones clínicas más común en AN sistemáticamente. Se trata de una revisión integradora de la literatura, asada em la consulta de las bases de datos: MEDLINE y LILACS. Se seleccionaron 16 estudios de 2014 a 2020 com 56,25% NE 3, seguido de 31,25% NE 5 y 12,5% NE 2. Los estudios han demostrado que los biomarcadores inflamatorios como interleucinas y químicas, leptina, grelina, omentina-1, adinonectina, BDNF, VEGF, VCAM, PCR, OC, CTX, OPG, RANK, RANKL, IFN- γ , NO, El IGF y algunas clases de TNF están relacionados con manifestaciones clínicas en la AN que provocan un ambiente inflamatorio desregulado, provocando inflamación en varios órganos y sistemas del cuerpo, con síntomas prolongados y difíciles de revertir, como depresión, trastornos del sueño, memoria y aprendizaje, alteración del comportamiento, daño tisular, disminución del apetito, riesgo de enfermedad cardiovascular, cambios en el microbioma intestinal, osteoporosis, amenorrea, inflamación del hipotálamo, deterioro del metabolismo energético y estado inflamatorio no regulado. Sin embargo, es necesaria una mayor aclaración sobre este tema, ya que aún existen pocos estudios en esta línea de investigación.

Palabras clave: Anorexia nerviosa; Transtornos alimentarios; Inflamación; Neuroimmunomodulación.

1. Introdução

Os transtornos alimentares são distúrbios psiquiátricos que causam graves alterações no comportamento alimentar. Nessa categoria se encontra a Anorexia Nervosa (AN), distúrbio potencialmente fatal, caracterizado principalmente por perda de peso excessiva voluntária, distorção da imagem corporal e medo patológico de engordar; características estas que servem de base para o critério diagnóstico estabelecido pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos da Saúde Mental em sua 5ª edição (DSM-5, 2014).

O quadro clínico inicia-se, frequentemente, com dieta de restrição a grupos alimentares, passando a restrição do número de refeições, podendo chegar ao extremo jejum; esse início se dá geralmente após fator estressante, e concomitantemente, o paciente desenvolve inúmeros sintomas psicológicos, assim como mudança significativa no seu funcionamento social. O emagrecimento extremo com grave desnutrição leva a disfunções endócrinas e cardiológicas, bem como a graves alterações dos metabolismos esquelético, digestivo e reprodutivo, coexistindo com alterações hematológicas, bioquímicas e dermatológicas (Grzelak et al, 2017).

A etiopatogenia é evidenciada através do modelo multifatorial, com contribuição de fatores biológicos, genéticos, psicológicos, socioculturais e familiares (Peterson & Fuller, 2019).

A compreensão do mecanismo fisiopatológico da anorexia nervosa tem despertado interesse de inúmeras pesquisas, o que tem ampliado o foco de investigação nas últimas décadas. Vem ganhando força a ideia de que alterações na imunomodulação inflamatória estão ligadas ao desenvolvimento de distúrbios bioquímicos que mantêm ou agravam o estado patológico desses pacientes atingindo diferentes sistemas do organismo (Caroleo et al, 2019).

Em apoio a essa corrente, Gibson e Mehler (2019) reuniram evidências de que a anorexia nervosa está associada à desregulação do sistema imunológico. Para esses autores, esse distúrbio exibe um estado inflamatório que difere do observado na desnutrição primária com alterações nas concentrações de citocinas inflamatórias e aumento da proliferação de células T apresentando uma relação CD4/CD8 elevada.

Em consonância, recentemente Nilsson et al (2020) identificaram um perfil plasmático inflamatório aberrante na anorexia nervosa o qual, não foi observado nos casos que se recuperaram do distúrbio alimentar. Entre as proteínas

inflamatórias proeminentes durante a fase aguda da doença, várias delas estão envolvidas no ganho ou perda de peso e foram associadas positivamente ao IMC.

Dessa forma, as restrições calóricas extremas e as alterações na composição corporal de pessoas com AN, principalmente o baixo estoque lipídico, vem sendo correlacionadas a alterações no sistema imunológico, apesar destes pacientes normalmente não demonstrarem risco aumentado para infecções sistêmicas. Esta condição está associada à significativas variações dos níveis de citocinas inflamatórias, como a TNF- α , IL-6, IL-1 β , IFN- γ e outras afetando o equilíbrio neuro-imuno-endócrino e favorecendo o comprometimento sistêmico do organismo (Caroleo et al, 2019).

Com base nas evidências recentes relacionando a AN à desregulação do sistema imunológico e a uma imunomodulação inflamatória levando ao comprometimento sistêmico, percebe-se que as múltiplas relações metabólicas presentes no desenvolvimento e manutenção da anorexia nervosa devem ser analisadas sob diferentes abordagens, explorando suas variadas manifestações clínicas, no intuito de melhora na resposta ao tratamento dessa patologia. Nesse contexto o presente estudo buscou realizar uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de apresentar o corpo de evidências que demonstram como mediadores inflamatórios estão relacionados às manifestações clínicas mais comuns na anorexia nervosa de forma sistemática.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório de revisão integrativa da literatura. Esse tipo de estudo tem como objetivo reunir e sintetizar diferentes resultados de pesquisas a respeito de um tema ou questão de forma sistemática, estruturada e ampla (Ercole, Melo & Alcoforado, 2014). Foi desenvolvida em 6 etapas: Elaboração da pergunta norteadora; Consulta eletrônica aos bancos de dados; Seleção das publicações; Análise dos resultados; Discussão dos resultados; Preparação escrita do artigo científico.

Para a elaboração de um problema de pesquisa bem delineado, empregou-se a estratégia PICO. Conforme apresentam Santos e Galvão (2014), nesta técnica, a pergunta norteadora é formulada baseada em quatro (4) componentes formando o acrônimo PICO com as seguintes definições: P, população; I, intervenção ou componente ou evento; C, comparação; O, “Outcomes” – desfecho. As informações da temática em estudo foram dispostas para cada componente do acrônimo PICO, em que se estabeleceu (Quadro 1):

Quadro 1 – Informações do tema em estudo correspondente a cada componente do acrônimo PICO

P	População	Pacientes com anorexia nervosa
I	Intervenção ou evento	Mediadores inflamatórios
C	Comparação	Impacto ou não de mediadores inflamatórios
O	“Outcomes” – desfecho	Manifestações clínicas na anorexia nervosa

Fonte: Autores, 2020.

Com base nesses componentes, traçou-se o problema de pesquisa: Mediadores inflamatórios estão envolvidos em quais manifestações clínicas na anorexia nervosa?

A pesquisa bibliográfica foi conduzida na Biblioteca Virtual em Saúde por meio de consulta ao site <https://bvsalud.org/>. Foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE); Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As buscas foram conduzidas através de descritores catalogados no Descritor em Ciências da Saúde – DeCS e no Medical Subject Headings – MeSH, em português e em inglês contidos no título ou nos resumos dos estudos. Utilizou-se o operador booleano “AND” e “OR”, além da utilização das aspas a fim de facilitar a busca aos manuscritos. A combinação de termos utilizados juntos ou separados nas respectivas bases de dados foram: “Anorexia nervosa (Anorexia Nervosa)”; “Inflamação (Inflammation)”; “Mediadores inflamatórios (Inflammatory mediators)”.

Para a seleção dos artigos adotou-se como critérios de inclusão: artigos publicados de 2014 a 2020, indexados em uma das bases anteriormente citadas, que se enquadrassem na temática do estudo e escritos nos idiomas inglês ou português. Como critérios de exclusão foram considerados: estudos publicados fora do período de 2014 a 2020, em outros idiomas que não sejam português ou inglês e que estejam fora dos objetivos da pesquisa. A análise das publicações ocorreu por categorização dos resultados conforme mediador inflamatório e sua associação com manifestação clínica na anorexia nervosa, níveis de evidências e grau de recomendação.

Os artigos foram pré-selecionados, atentando se primeiramente, ao título e o resumo, depois foram minuciosamente lidos, na íntegra, aqueles que respondiam a temática de pesquisa bem como aos critérios de inclusão estabelecidos. Para apresentar os níveis de evidência dos artigos selecionados, adotou-se a classificação do Centro de Medicina Baseado em Evidências de Oxford, que compreende de 1 à 5, sendo também organizada em graus de recomendação, A à D, conforme descrito no quadro 2 (Oxford Centre For evidence - Based Medicine, 2009; Pinheiro et al, 2020).

Quadro 2- Classificação dos níveis de evidência de produções científicas de acordo com o Centro de Medicina Baseado em Evidências de Oxford.

GR	NE	Tipos de estudos
A	1A	Revisão Sistemática de Ensaio Clínico Controlados e Randomizados, podendo ser testado em diferentes centros clínicos.
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com estreito intervalo de confiança, testado em único centro clínico.
	1C	Resultado do tipo "tudo ou nada", com sensibilidade e especificidade aproximadas de 100%.
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Corte.
	2B	Estudo de Corte com randomização de menor qualidade.
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos e Estudo Ecológico.
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso – Controle.
	3B	Estudo de Caso-Controlado ou padrão de referência pouco consistente.
C	4	Relato de caso ou padrão de referência pobre ou não independente.
D	5	Opinião de especialistas desprovida e avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais).

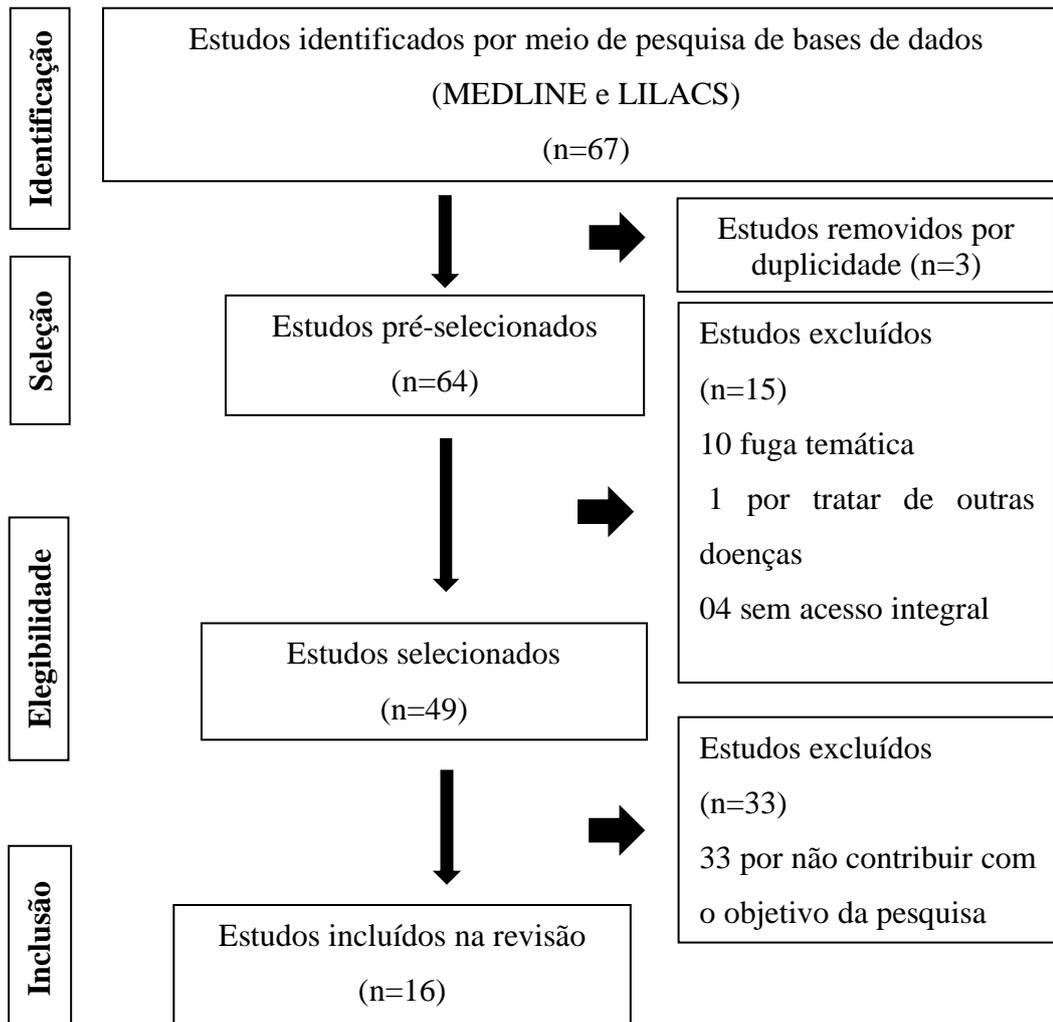
Legenda: GR= Grau de recomendação; NE = Nível de evidência. Fonte: Oxford Centre for Evidence based Medicine, 2009; Pinheiro et al, 2020).

A fim de melhor caracterização dos estudos presentes na amostra final, utilizou-se software Microsoft Excel 2013 para análise quantitativa, bem como elaboração de gráfico e quadros para composição dos resultados da pesquisa.

3. Resultados

Na busca inicial da presente revisão foram identificados um total de 67 estudos, os quais três foram excluídos por duplicidade e 64 por não atenderem aos critérios de elegibilidade, sendo incluídos uma amostra de 16 artigos no total, conforme ilustrado na Figura 1. Os estudos foram caracterizados quanto ao ano de publicação e níveis de evidências.

Figura 1- Fluxograma da seleção dos artigos, conforme PRISMA com adaptações.

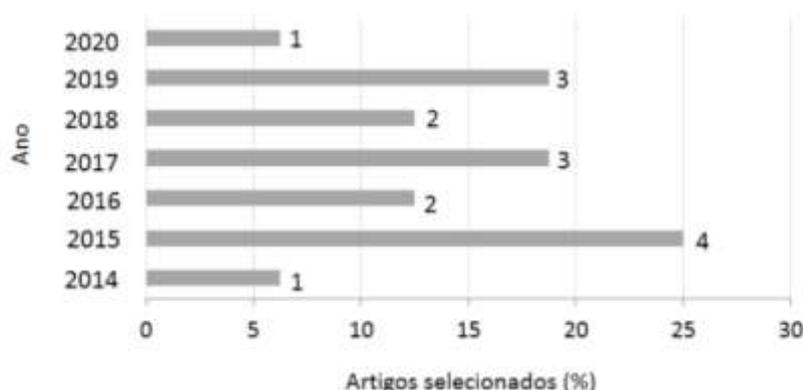


Fonte: Autores (2020).

Do total de estudos selecionados, notou-se que 2015 foi o ano que mais concentrou publicações correspondendo a 25% (n=4), seguido de 2017 e 2019, ambos com 18,75% (n=3). Os anos com menor percentual foram 2014 e 2020 ambos com 6,25% (n=1) como ilustrado na Figura 2.

Figura 2 – Ilustração gráfica da distribuição de artigos selecionados por ano de publicação.

Fonte: Autores, 2020.



Fonte: Autores (2020).

Os estudos selecionados foram avaliados quanto ao desenho metodológico empregado, sendo categorizados em graus de recomendação e níveis de evidências conforme classificação do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford. Observou-se que a maior parte dos estudos concentrou grau de recomendação (GR) B, sendo que 56,25% (n=9) apresentou NE 3 e 12,5% com NE 2, seguido de GR 5 com 31,25% (n=5) correspondendo a NE 5. Não houve seleção de estudos com GR A (NE 1), nem com GR C (NE 4) (Quadro 3).

Quadro 3 - Classificação dos artigos selecionados quanto ao grau de recomendação (GR) e níveis de evidências (NE), de acordo com o Centro de Medicina Baseada em Evidência de Oxford.

GR	NE	Nº de artigos selecionados	%
A	1	0	0
B	2	2	12,5
	3	9	56,25
C	4	0	0
D	5	5	31,25
Total		16	100

Nº: número; %: percentual. Fonte: Autores, 2020.

A partir da leitura dos 16 estudos evidenciou-se que diferentes manifestações clínicas vêm sendo atribuídas a uma grande variedade de mediadores inflamatórios (Quadro 4). Biomarcadores inflamatórios como interleucinas e quimiocinas, leptina, grelina, omentina-1, adinectina, BDNF, VEGF, VCAM, PCR, OC, CTX, OPG, RANK, RANKL, INF- γ , ON, IGF e algumas classes de TNF estão relacionados a manifestações clínicas na AN causando um ambiente inflamatório desregulado, provocando inflamações a vários órgãos e sistemas do corpo, com sintomas prolongados e de difícil reversão, como depressão, distúrbios de sono, memória e aprendizado, comportamento alterado, lesão tecidual, diminuição do apetite, risco para doenças cardiovasculares, desequilíbrio no microbioma intestinal, osteoporose, amenorréia, alterações no hipotálamo e metabolismo energético prejudicado.

Quadro 4- Artigos selecionados de acordo com a característica clínica, o biomarcador inflamatório e referência.

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	BIOMARCADOR INFLAMATÓRIO	REFERÊNCIAS
Efeitos anorexígenos	IL-6, TNF α , IL-1 β , leptina, grelina	Solmi et al (2015); Grzelak et al (2017)
Depressão	IL-2, IL-4, TNF- α , BDNF, TNF- β , VEGF-A, IL-18, IL-6, IL-15, VCAM-1	Słotwińska & Słotwiński (2017); Dalton et al (2018); Tanaka et al (2019)
Distúrbios do sono	IL-15, IL-6, VCAM-1	Dalton et al (2018b)
Desregulação no microbioma intestinal	IL-1 β , PCR, IL-6, zonulina	Belmonte et al (2016); Mörkl et al (2019); Dwarkasing et al (2016)
Prejuízos de memória e aprendizado	IL-15, IL-6, VEGF-A, BDNF, VECAM-1, TNF- β	Dalton et al (2018a)
Desequilíbrio no metabolismo ósseo	OC, CTX, OPG, RANK, RANKL, omentina-1, TNF- α , IL-6, IL-1 β , INF- γ , IL-1 β	Golabek et al (2015); Ostrowska et al (2015); Milkowska et al (2017)
Lesão tecidual generalizada	NO	Oświęcimska et al (2014)
Risco aumentado de doenças cardiovasculares	IL-6, TNF- α , VCAM-1	Victor et al (2015)
Alteração hipotalâmica	IL-6, IL-1 β , ON	Dwarkasing et al (2016); Belmonte et al (2016); Oświęcimska et al (2014)
Metabolismo energético prejudicado com capacidade imune preservada	Leptina, IGF-1, Adinonectina, TNF-R1, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-2, IL-4	Omodei et al (2015); Słotwińska & Słotwiński (2017)
Amenorreia	IL-2, IL-4	Słotwińska; Słotwiński (2017)
Estado inflamatório desregulado	25 proteínas diferentes, com destaque para IL-6, IL-7 e TNF	Nilsson et al (2020)
Comportamento alterado e/ou restritivo	IL-15, IL-6, VEGF-A, BDNF, VECAM-1, TNF- β , IL-2, IL-4, TNF- α , IL-1 α , IL-10, EGF, INF- γ	Słotwińska; Słotwiński (2017); Dalton et al (2018); Caroleo et al (2019)

Fonte: Autores (2020).

4. Discussão

A partir da leitura e análise dos artigos selecionados, foi observado que nos anos de 2014 a 2020, é cada vez mais emergente as evidências das interferências de mediadores inflamatórios no quadro de anorexia nervosa, havendo publicação identificada em todos os anos do período estudado. Identificou-se que a maior parte dos estudos foi categorizada com grau de recomendação (GR) B e D, não havendo identificação de estudos com GR A e C. A ausência de pesquisa com GR A, enfatiza a necessidade de aperfeiçoamento de modelos de estudos clínicos mais robustos que tragam resultados com maior exatidão e compreensão dos casos acompanhados na rotina de atendimentos de anorexia nervosa.

Entretanto, isso não significa que os trabalhos desenvolvidos com GR D não tenham sido relevantes para auxiliar na compreensão de como mediadores inflamatórios podem repercutir no quadro clínico da anorexia nervosa. A seleção da presente revisão incluiu 5 publicações com abordagens experimentais murinas (Słotwińska & Słotwiński, 2017; Belmonte et al, 2016; Dwarkasing et al, 2016; Milkowska et al, 2017). Os modelos animais são considerados um recurso extremamente

relevante no estudo da anorexia nervosa. Pesquisas com camundongos anx/anx mostraram a contribuição de processo inflamatório para o estabelecimento da anorexia nervosa. Esse tipo de camundongo não consegue capturar todos os aspectos da AN, mas compartilha várias características dos pacientes, incluindo emagrecimento, fome, morte prematura e baixa leptina, o que permite explorar e avançar na compreensão da neurobiologia desse distúrbio alimentar (Nilsson, 2019).

A AN possui associação a várias consequências sistêmicas de curto e longo prazo, enfatiza Olivo, Gaudio e Schiöth (2019), afetando diretamente o sistema reprodutivo, cardiovascular, gastrointestinal e esquelético, com ênfase para o eixo neuroendócrino que atinge diretamente o aparelho reprodutor e a química cerebral, com sequelas em outros sistemas.

Entre os sintomas mais comuns estão a intolerância ao frio, fadiga, queda de cabelos, constipação, dor abdominal, letargia, pés e mãos frias, amenorreia e dificuldades de concentração. As alterações metabólicas são diversas e muitas ainda com esquemas de funcionamento que não estão totalmente esclarecidos, dentre elas há preocupação de complicações que atinjam sistemas importantes como renal ou o pulmonar (Carmo, Pereira & Cândido, 2014).

Há evidências de que a inflamação está ligada a fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos prejudicando a comunicação entre o sistema imunológico e o cérebro. Nesse contexto, ocorre ativação de células, mediadores e biomarcadores de inflamação como as citocinas, a partir disso, ocorrem interações entre células desencadeando desordens cognitivas, neurais, humorais e hipotalâmicas, respostas da inflamação (Savitz & Harrison, 2019).

Em uma meta-análise de estudos transversais e longitudinais, feita por Dalton et al (2018), que examina as concentrações de citocinas em pacientes com transtornos alimentares, 25 estudos foram incluídos e neles foram medidas as concentrações de citocinas em pessoas com AN ou Bulimia nervosa, os mediadores avaliados foram IL-1 β , IL-6, TGF- β e TNF- α , os resultados demonstraram que o TNF- α e a IL-6 estavam elevados em pacientes com AN. Portanto a AN parece estar associada às concentrações de TNF- α e a IL-6. Considerando o papel dessas citocinas pró-inflamatórias na regulação do apetite, imunomodulação e ansiedade, elas podem ser, futuramente, um potencial alvo terapêutico a base de medicamentos que concentrem suas ações nos mecanismos de funcionamento da atividade inflamatória, no que concerne à sua atuação prejudicial ao organismo.

A partir de então podemos conceituar citocinas, nos termos apresentados por Oliveira et al (2011) como glicoproteínas produzidas mediante um quadro de inflamação e podem contribuir para o processo de cicatrização de uma lesão, no entanto, alterações em sua produção no organismo tendem a provocar distúrbios metabólicos afetando a função de vários sistemas, se apresentam na forma pró ou anti-inflamatória, agindo de modo aumentado ou reduzido na resposta inflamatória no curso de uma patologia; são apresentadas de forma numerada por não ser possível classifica-las de acordo com suas respectivas células de origem.

Palomino e Marti (2015) conceituam as quimionas como subtipos de citocinas, muitas com ação pró-inflamatória. Estudos apontam não apenas citocinas e quimionas como mediadores de inflamação na AN; o Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A), Fator neurotrópico derivado do cérebro (BDNF), Molécula de adesão celular vascular (VECAM-1), Omentina-1, Osteoprotegerina (OPG), Fator nuclear $\kappa\beta$ ligante RANK/RANK-L e Oxido nítrico (NO) também figuram entre os marcadores inflamatórios em pacientes com anorexia nervosa.

É importante trazer à luz da discussão um dos efeitos mais potencialmente fatais da Anorexia nervosa, a complicação cardíaca, a qual envolve sistemas e eixos metabólicos igualmente importantes, o neuroendócrino, imune e cardiovascular. Tendo em vista que as aberrações neuroendócrinas induzidas pela ingestão limitada de alimentos possuem consequências a curto e longo prazo principalmente no sistema cardiovascular, cerca de 80% dos pacientes graves nesse transtorno apresentam complicações desse tipo, como alterações da massa cardíaca, intervalo QT (designação dada no eletrocardiograma correspondente ao intervalo de tempo da sístole ventricular a frequência cardíaca) prolongado e arritmias. Victor et al (2015), em estudo de caso multicêntrico transversal com 24 pacientes anoréxicas e 36 controles, ambos do sexo feminino, demonstrou

a ligação da anorexia nervosa a diminuição do peso e do índice de massa corporal (IMC), da pressão arterial sistólica, entre outros efeitos metabólicos. No tocante ao sistema imune foram observados aumentos da IL-6, TNF- α e da molécula de adesão VCAM-1, apoiando a hipótese de íntima relação entre a AN, inflamação e indução do sistema de interação entre leucócitos e endotélio. Os achados explicam, parcialmente, o risco aumentado de doença vascular entre esses pacientes.

Mediadores inflamatórios também foram associados a saciedade precoce na AN. Solmi et al (2015) explanam sobre várias linhas de pesquisas que podem demonstrar a interação de citocinas pró-inflamatórias com neuropeptídios hipotalâmicos resultando nessa característica. Modelos animais evidenciam atividade das Interleucinas IL-6 e IL-1-beta junto a Leptina provocando efeitos anorexígenos e apesar de evidências sugerirem que medicações anti-inflamatórias possam ter utilidade no tratamento de transtornos como esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão, não há ensaios clínicos randomizados para o uso dessas drogas em AN, embora haja sugestão de ações envolvendo anti-TNF alfa em terapias.

A fome e a quantidade de alimento ingerido são regulados no cérebro através de monoaminas e neuropeptídios, cheiro e sabor ativam regiões específicas como a do córtex frontal, na AN é possível que essas vias de regulação e estímulo estejam prejudicadas, o hipotálamo é o responsável específico pela regulação de apetite e ingestão de alimentos, através do controle de entradas hormonais, neurais e resposta à níveis sanguíneos de nutrientes, assim gerando resposta correspondente as necessidades calóricas e equilíbrio de energia, entretanto as evidências são cada vez mais numerosas em relação a mediadores inflamatórios que desregulam essa interação (Bordignon, Coutinho & Fernandes, 2014).

Dalton et al (2018) sugerem manifestações psiquiátricas, distúrbios de sono e prejuízos de memória e aprendizado na AN correlacionados ao aumento nos níveis de IL-15, que interfere na modulação de serotonina. Os impactos na memória e aprendizado são elucidados pelo fato da diminuição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) e fator neurotrópico derivado do cérebro (BDNF) possibilitarem algum processo de interrupção na neurogênese em adultos.

Em estudo recente, Omodei et al (2015) demonstraram que pessoas com AN tem níveis séricos mais baixos de leptina e IGF-1 e níveis mais altos de adiponectina em relação ao grupo controle, as análises também mostraram que subpopulações de linfócitos estavam em quantitativo menor, embora ainda dentro da faixa de normalidade, em comparação ao controle. O metabolismo energético dos pacientes com AN foi prejudicado conforme valores baixos de glicólise e respiração mitocondrial, embora o potencial antioxidante tenha sido aumentado, com aumento no estresse oxidativo de fibroblastos humanos cultivados com soro desses pacientes. A análise desse estudo sugere que a restrição calórica excessiva em pacientes anoréxicos curiosamente permite a preservação da capacidade imune de combater infecções apesar da atividade metabólica prejudicada e da redução de várias populações de células imunes chave para o sistema de defesa.

Caroleo et al (2019) explica que a dieta anoréxica, mesmo com a deficiência em carboidratos e gordura, é relativamente suficiente em proteínas, o que talvez possa explicar o funcionamento intacto do sistema imune em relação ao oposto onde ocorre desnutrição energético-proteica. A deficiência de proteínas reduz a capacidade de monócitos de produzir citocinas, evidenciando a diferenciação da AN de outras situações de privação nutricional associadas à imunossupressão grave. Sugere-se que pacientes com AN possuem nutrientes suficientes que sustentem uma resposta normal de transformação de linfócitos.

Além disso, em estudo transversal e exploratório apresentou-se a importância do equilíbrio das citocinas a partir do sistema imune dentro do contexto de transtornos alimentares, mais especificamente nos extremos opostos de IMC, avaliando citocinas e fatores de crescimento. O estudo englobou 90 pacientes classificados de acordo com o IMC, comorbidades depressivas e transtornos alimentares. Os mediadores IL-1 α , IL-10, EGF e TNF- γ se encontraram alterados em indivíduos com anorexia nervosa e transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP), curiosamente a alteração nos níveis de IL-2 não foi relacionada diretamente a algum transtorno alimentar, mais sim à interação depressão e IMC, ambos são fatores presentes (IMC abaixo do padrão para saudável) na AN. Os resultados sugerem que pesquisas futuras devem incluir mais variáveis nas

análises dessas correlações para que possa ser identificado se esses fatores são responsáveis pelas diferenças entre os grupos para marcadores inflamatórios (Caroleo et al, 2019).

Tanaka et al (2019), investigando a relação entre desnutrição e IL-18, realizaram análises comparativas dos níveis plasmáticos de IL-18 entre pacientes com AN e controles saudáveis, e correlações entre IMC e IL-18 em ambos os grupos. Os resultados demonstraram níveis plasmáticos de IL-18 significativamente baixos nos anoréxicos em relação ao grupo saudável, houve correlação entre IL-18 e IMC nos controles, mas não nos pacientes com anorexia. Sugerindo que os níveis baixos de IL-18 em AN não possui influência apenas da desnutrição, mas também a outras alterações fisiopatológicas. Cabe ressaltar que a IL-18 atua no mecanismo de reação do cérebro ao estresse crônico e tristeza e que seus baixos níveis em anoréxicos implica interferência na resposta cerebral.

Em análise sistemática robusta realizada por Grzelak et al (2017) há ênfase da presença de inflamação alterando significativamente o sistema neuroendócrino, com conseqüente modulação da secreção de algumas substâncias, a exemplo da grelina, que apesar de ser encontrada em níveis elevados no sangue de pacientes com AN, não produz o efeito esperado nessa situação, mas sim demonstra que ocorre resistência ao seu efeito usual da necessidade de aumento do consumo alimentar. A restrição calórica extrema de longo prazo, e suas conseqüências metabólicas, proporciona alterações em diversos sistemas incluindo o imunológico; meta-análise recente demonstra que a condição está associada a níveis elevados de citocinas inflamatórias, em especial a TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Levando em consideração alguns estudos em animais, enfocando a relação da grelina com as citocinas supracitadas, há sugestão de que ocorre influência na regulação da expressão de grelina por essas citocinas, podendo assim explicar o impacto indireto dos mediadores inflamatórios no comportamento alimentar de pacientes com AN.

Um outro ponto de interferência de desregulação inflamatória na AN encontra-se nas graves alterações hormonais. Evidências apontam que a diminuição da IL-2 e IL-4 afeta o eixo imunoneuroendócrino, ocasionando aumento nos níveis de noradrenalina e, por conseguinte, diminuição de serotonina. A perturbação desse sistema está ligada também ao ciclo menstrual, de onde pode se originar amenorreia nas pacientes com AN (Słotwińska & Słotwiński, 2017).

Para Vale et al (2014), a amenorreia, conceituada como a ausência de ciclos menstruais, está associada aos transtornos alimentares em 68% dos casos, sua ligação com os transtornos alimentares não está claramente estabelecida, mas, os autores mencionam que fatores como baixo peso corporal devido baixa ingestão calórica, exercício excessivo, estresse e balanço energético negativo estão ligados ao aparecimento da mesma em mulheres e meninas com transtornos alimentares; na AN se desencadeia devido a restrição calórica severa que o organismo sofre seguido da supressão do hipotálamo causando disfunção no eixo hipotálamo – pituitária, a recuperação do peso corporal pode ser considerada como uma possível solução para amenorreia na AN.

Evidências deste fenômeno, também chamado de amenorreia hipotalâmica funcional, estão ligadas às alterações neuroendócrinas; a comunicação entre hipotálamo e glândula pituitária fica deficitária, provocando uma desconexão de sinais afetando a troca de informação entre este eixo e os ovários e conseqüentemente a ovulação, esse conjunto de anormalidades endócrinas deve-se a baixa disponibilidade de energia, conseqüência da severa desnutrição juntamente com a grave perda de peso corporal (Foo, Hamnvik & Mantzoros, 2012). Além das alterações hormonais de androgênio e estrogênio que contribuem neste processo, essa indisponibilidade de energia corporal é citada também por Schorr e Miller (2017) como causa resultante da amenorreia hipotalâmica, os autores também demonstram um estudo realizado por (Golden et al, 1997) com um grupo de 100 meninas anoréxicas onde 86% destas que alcançaram 90% de seu peso ideal voltaram ao seu ciclo menstrual normal, após 06 meses. Assim, nota-se que é imprescindível a recuperação do peso saudável destes pacientes.

Phillipou, Rossel e Castle (2020) em revisão recente observaram que a fome por conseqüência da severa restrição alimentar e a fome provocada por anoréxicos com objetivo de perda de peso possuem fatores comuns na fisiologia humana

com resultado de intensa desnutrição, evidências sugerem que hábitos restritivos continuados em longo prazo podem influenciar alterações de caráter mais profundo no cérebro, alterações psicológicas e fisiológicas comprometendo negativamente o emocional, resultando em comportamentos depressivos, compulsivos e repetitivos. Esses sintomas estão intimamente ligados a alterações nos níveis de serotonina tanto na AN como na fome por outros motivos restritivos, vale citar que grande parte da produção de serotonina é produzida no trato gastrointestinal, e em ambos os casos esse sistema é afetado no estágio inicial, assim, fica evidente a correlação cérebro-intestino afetada na AN e que são necessárias maiores investigações que esclareçam esses mecanismos na doença a ponto de haver melhores opções terapêuticas.

Durante a AN há repercussão na microbiota intestinal levando a uma inflamação intestinal resultante da produção aumentada da IL-1 β sugerindo também inflamação hipotalâmica (Belmonte et al, 2016). Dwarkasing et al (2016) em estudo experimental também relata que o aumento da IL-6 provoca alterações nos níveis de serotonina hipotalâmica de natureza inflamatória na AN.

Nesse contexto, um estudo piloto do tipo transversal com pacientes anoréxicos hospitalizados e controles saudáveis realizados por Mörkl et al (2019) demonstrou uma redução significativa da diversidade alfa (DA) do microbioma intestinal, medida do número de diferentes espécies bacterianas no intestino, e pela primeira vez a zonulina foi determinada na AN, porém seus níveis não mostraram consistente diferença em relação ao grupo controle. A disbiose com número reduzido de espécies na microbiota intestinal comumente leva a alterações imunológicas e consequente falta no ganho de peso, além de proporcionar ambiente inflamatório crônico com fácil alcance da barreira intestinal e aumento dos níveis de zonulina e citocinas inflamatórias, especialmente a IL-8, entretanto, no estudo foram utilizados como biomarcadores inflamatórios a proteína C reativa (PCR) e IL-6 que não estavam em níveis alterados nos pacientes anoréxicos. São necessários estudos intervencionistas que possam corroborar as implicações clínicas suspeitas, futuramente o uso de prebióticos e probióticos podem se tornar uma opção terapêutica.

Há poucas evidências consistentes que demonstrem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias em adolescentes e crianças, embora Milkowska et al (2017) em revisão sistemática de estudos realizados com adolescentes anoréxicas apresente resultados que demonstram níveis elevados de TNF- α , IL-6 e IL-1 β , incluindo a possível influência destas em marcadores ósseos, interferindo negativamente para o desenvolvimento ósseo esperado nessa faixa etária.

Em meninas com anorexia nervosa, algumas pesquisas também relacionam alterações na produção de certas citocinas inflamatórias ao desenvolvimento de osteoporose. O estudo de Ostrowska et al (2015) objetivou determinar se ocorre relação entre os mediadores IL-1 β , IL-6 e TNF- α e marcadores de remodelação óssea OC e CTx, OPG, RANKL e a razão OPG/RANKL. Os resultados sugerem uma correlação entre o estado de desnutrição e as concentrações dessas citocinas assim como dos biomarcadores do metabolismo ósseo, também evidenciou o envolvimento de citocinas pró-inflamatórias e a concentração aumentada dos marcadores ósseos, OPG e seu ligante, assim como a razão OPG/RANKL, sugerindo potencial envolvimento dessas citocinas no mecanismo de densidade mineral óssea em pacientes anoréxicas infanto-juvenil, resultando em falta de aumento ósseo esperado para as faixas etárias. Cada uma dessas citocinas teria relação direta na diferenciação de células precursoras, ou no estímulo da reabsorção óssea, na própria osteoclastogênese ou ainda no aumento da expressão direta dos marcadores ósseos envolvidos no mecanismo de remodelação óssea. O estudo também cita resultados de investigações *in vitro* que indicam fatores secretados por adipócitos, incluindo as citocinas pró-inflamatórias, ficou demonstrado que adipócitos humanos modulam a expressão de OPG e RANKL.

Nesse sentido Golabek et al (2015) argumentam que a omentina-1, uma adipocina produzida no tecido adiposo visceral, pode ajudar a inibir a formação e reabsorção óssea quando em níveis aumentados no organismo de anoréxicos em relação a controles saudáveis; o estado aumentado dessa adipocina interfere na formação de osteoclastos e acaba por desregular a razão RANK/RANKL e OPG. A OPG, proteína expressa pelos osteoblastos, impede a conexão do RANK ao seu ligante, o

que impede a formação dos osteoclastos e essa cascata de reações contribui para o desenvolvimento de osteoporose em pacientes com AN.

O óxido nítrico (ON) participa dos mecanismos que sustentam o comportamento alimentar e está presente na resposta inflamatória do organismo alterado. Há evidências de que sua produção se encontra alterada em pacientes jovens com AN. Oświęcimska et al (2014) avaliaram o nível de ON exalado em 23 meninas com AN, comparado a controles não atópicos de mesma idade e gênero. Os resultados evidenciaram os níveis de óxido nítrico exalado significativamente mais elevados em pacientes anoréxicas quando comparadas as meninas saudáveis de mesma idade. Suspeita-se que a superprodução de NO nas plaquetas de anoréxicos seja da regulação positiva de óxido nítrico induzível i NOS, entretanto relatos e estudos são escassos na literatura, com dados conflitantes acerca do padrão de comportamento do NO na AN.

É necessário ressaltar que há sugestão de que o NO participa de mecanismo modulatório do hipotálamo, inibindo neurônios arqueados contendo NPY orexigênicos que são excitados pela grelina, evento que pode ser responsável por anorexia crônica no curso de doenças inflamatórias. Oświęcimska et al (2014) sugerem que a Anorexia nervosa é acompanhada de aumento nos níveis de ON circulante que afeta paralelamente o ON exalado, provavelmente como resultado de uma produção desregulada deste mediador em função de diferentes alterações neuroendócrinas e imunoinflamatórias afetadas pelo estado catabólico grave. Mais estudos são necessários para confirmar se há um papel na via comprometida de ON na patogênese da Anorexia nervosa.

O TNF- α é um dos principais mediadores responsáveis pela inflamação crônica de baixo grau, associada a obesidade, e resistência à insulina, mas sabe-se que também se encontra alterado na Anorexia nervosa e na Caquexia, interfere com os sinais do receptor de insulina ativado, induzindo resistência à insulina. Este mediador está positivamente relacionado com o gasto energético de 24h, tem efeitos anoréxicos que induzem a lipólise e inibem a adipogênese, contudo, há sugestão de que ocorre certa resistência a esses mecanismos em indivíduos obesos (Peluso & Palmery, 2015; Caso et al, 2020). Com o alto potencial de envolvimento de desregulação inflamatória na AN, pesquisas para o desenvolvimento de recursos terapêuticos que possam contribuir para seu tratamento. Método terapêutico com anticorpos anti-TNF- α está sendo estudado no manejo de doenças inflamatórias crônicas e testado em pacientes com câncer e síndrome metabólica (Nocturne et al, 2017).

Peluso e Palmery (2015) revisaram 35 estudos, dos quais 13 fizeram medição de massa magra e/ou tecido adiposo visceral, massa gorda, gordura torácica após o tratamento com anti-TNF- α , entre esses 8 constataram aumento de pelo menos um desses parâmetros; o ganho de massa magra variou de 0,8 kg a 1,4 kg e o de massa gorda entre 1,4 kg e 3,8 kg. Os resultados dos estudos sobre o efeito do tratamento no peso corporal, com pelo menos 2 semanas de acompanhamento em adultos, relataram aumentos estatisticamente significativos no IMC e/ou peso corporal em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, entretanto não foram encontrados efeitos significativos na síndrome metabólica, câncer e polimialgia reumática. Entre os objetivos do tratamento está o cessar das sequelas acarretadas pela inflamação crônica e pela resistência à insulina, contudo seu efeito colateral, o aumento de peso, pode dificultar uma progressão positiva nas pesquisas, todavia, foi sugerido que este resultado pode abrir oportunidades para mecanismos terapêuticos na Anorexia nervosa.

Dentro desse contexto, com várias pesquisas apontando para o cenário inflamatório na NA, vale destacar uma meta-análise de estudos longitudinais que avaliou a influência dos inibidores de TNF- α em relação ao IMC e o peso corporal. Patsalos et al (2020) examinaram 26 estudos longitudinais com um total de 1.245 participantes para esta meta-análise. É necessário expor que o TNF- α induz perda de peso através de dois mecanismos distintos, influenciando a regulação central de peso diretamente no cérebro e/ou induzindo processos catabólicos na periferia do corpo, pois seus receptores são expressos na superfície de cada tipo de célula do corpo humano investigada até o momento, portanto, a inibição deste pode afetar mecanismos centrais e periféricos de regulação do peso. As evidências sugerem um pequeno aumento de peso corporal à base dessas terapias. Os resultados suportam a hipótese de que tratamentos com inibidores de TNF- α podem aumentar o peso e o

IMC como potencial efeito colateral e que, portanto, modular a sinalização de citocinas pode ser um futuro recurso terapêutico em distúrbios como a anorexia nervosa.

5. Considerações Finais

A presente revisão reuniu corpo de evidências que mostram o quanto mediadores inflamatórios podem moldar o quadro clínico da anorexia nervosa envolvendo estudos com GR B e D. Sua etiologia é multifatorial e amplamente estudada desde suas primeiras caracterizações, porém, a ausência de estudos recentes com GR A pode representar um importante fator para a fisiopatologia desse distúrbio alimentar ainda não ter a totalidade de seu mecanismo esclarecido, apesar dos indícios de que cria e mantém um ambiente inflamatório desregulado, proporcionando um alcance amplo dessa enfermidade através dos mediadores de inflamação à vários sistemas do corpo.

Percebe-se que a temática já está despertando o interesse de pesquisadores das diversas áreas envolvidas. Apesar da necessidade de avanços no conhecimento, alguns mediadores já são mais antepostos que outros, como o caso das citocinas IL-6, IL-1 e TNF- α que contam com um quantitativo maior de pesquisas constatando as alterações de seus níveis séricos e suas implicações, em contraste com marcadores como óxido nítrico e adipocinas que intervêm em sistemas importantes e desencadeiam distúrbios críticos de curto e longo prazos em fase aguda ou de recuperação da patologia, mas que contam com uma minoria de estudos disponíveis.

O quadro inflamatório na Anorexia nervosa é causa de extrema preocupação, pois atinge uma diversidade de sistemas pelo corpo de maneiras diferentes e com sequelas variadas que podem inclusive ser base e/ou manutenção para sintomas psicológicos. As evidências já são numerosas, por exemplo da interferência inflamatória no funcionamento de regiões do hipotálamo que pode gerar resistência a grelina ou mesmo de citocinas que alteram o mecanismo de atuação da serotonina, facilitando e mantendo a depressão em pacientes anoréxicos.

Dessa forma, é necessário um maior número de investigações que possam desvendar com maior detalhe a complexa atuação das proteínas inflamatórias bem como estudos que evidenciem de que maneira acionam as diferentes vias metabólicas e neurais que causam os sintomas prolongados e de difícil reversão. Estudos futuros devem focar em quantificar e interpretar esses mediadores para que o maquinário de atividades subjacentes a essa patologia seja desmembrado e associado as suas respectivas manifestações clínicas, pois podem propiciar o desenvolvimento de novas aplicações terapêuticas.

Referências

- Belmonte, L., Achamrah, N., Nobis, S., Guérin, C., Riou, G., Bôle-Feysot, C., Boyer, O., Richard, V., Rego, J. C., Déchelotte, P., Goichon, A., & Coëffier, M. (2016). A role for intestinal TLR4-driven inflammatory response during activity-based anorexia. *Scientific reports*, 6, 35813. <https://doi.org/10.1038/srep35813>.
- Bordignon, J. A., Coutinho, V. F., & Fernandes, A. C. (2014). Anorexia: Aspectos clínicos e nutricionais. *Inova Saúde*, 3(1). <http://periodicos.unesc.net/Inovasaude/article/view/1312/1621>.
- Carmo, C., Pereira, P., Cândido, A. P. (2014). Transtornos alimentares: uma revisão dos aspectos etiológicos e das principais complicações clínicas. *HU ver.*, 173-181. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/09/1845/2439-13557-1-pb.pdf>.
- Caroleo, M., Carbone, E. A., Greco, M., Corigliano, D. M., Arcidiacono, B., Fazia, G., Rania, M., Aloï, M., Gallelli, L., Segura-Garcia, C., Foti, D. P., & Brunetti, A. (2019). Brain-Behavior-Immune Interaction: Serum Cytokines and Growth Factors in Patients with Eating Disorders at Extremes of the Body Mass Index (BMI) Spectrum. *Nutrients*, 11(9), 1995. <https://doi.org/10.3390/nu11091>.
- Caso, J. R., Graell, M., Navalón, A., MacDowell, K. S., Gutiérrez, S., Soto, M., Leza, J. C., Carrasco, J. L., & Marsá, M. D. (2020). Dysfunction of inflammatory pathways in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 96, 109727. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109727>.
- Dalton, B., Campbell, I. C., Chung, R., Breen, G., Schmidt, U., & Himmerich, H. (2018a). Inflammatory Markers in Anorexia Nervosa: An Exploratory Study. *Nutrients*, 10(11), 1573. <https://doi.org/10.3390/nu10111573>.
- Dalton, B., Bartholdy, S., Robinson, L., Solmi, M., Ibrahim, M., Breen, G., Schmidt, U., & Himmerich, H. (2018b). A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. *Journal of psychiatric research*, 103, 252-264. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.06.002>.

- Dwarkasing, J. T., Witkamp, R. F., Boekschoten, M. V., Ter Laak, M. C., Heins, M. S., & van Norren, K. (2016). Aumento do turnover da serotonina hipotalâmica na anorexia induzida por inflamação. *BMC neuroscience*, 17(1), 1-13.
- Ercole, F. F., Melo, L. S. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 9-12.
- Foo, J. P., Hamnvik, O. P., & Mantzoros, C. S. (2012). Optimizing bone health in anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea: new trials and tribulations. *Metabolism: clinical and experimental*, 61(7), 899-905. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.01.003>.
- Gibson, D., & Mehler, P. S. (2019). Anorexia Nervosa and the Immune System-A Narrative Review. *Journal of clinical medicine*, 8(11), 1915. <https://doi.org/10.3390/jcm8111915>.
- Gołąbek, K., Ostrowska, Z., Ziora, K., Oświęcimska, J., Świętochowska, E., Marek, B., Kajdaniuk, D., Strzelczyk, J., & Kos-Kudła, B. (2015). Association between omentin-1, bone metabolism markers, and cytokines of the RANKL/RANK/OPG system in girls with anorexia nervosa. *Endokrynologia Polska*, 66(6), 514-520. <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0063>.
- Grzelak, T., Dutkiewicz, A., Paszynska, E., Dmitrzak-Weglarz, M., Slopian, A., & Tyszkiewicz-Nwafor, M. (2017). Neurobiochemical and psychological factors influencing the eating behaviors and attitudes in anorexia nervosa. *Journal of physiology and biochemistry*, 73(2), 297-305. <https://doi.org/10.1007/s13105-016-0540-2>.
- Milkowska, P., Popko, K., Demkow, U., & Wolańczyk, T. (2017). Pro-Inflammatory Cytokines in Psychiatric Disorders in Children and Adolescents: A Review. *Advances in experimental medicine and biology*. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/5584_2017_24.
- Mörkl, S., Lackner, S., Meinitzer, A., Gorkiewicz, G., Kashofer, K., Painold, A., Holl, A., & Holasek, S. (2019). Pilot studie: Mikrobiom und Darmbarriere bei Anorexia nervosa [Pilot study: Gut microbiome and intestinal barrier in anorexia nervosa]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 87(1), 39-45. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123826>.
- Nilsson, I. A. (2019). The anx/anx mouse—a valuable resource in anorexia nervosa research. *Frontiers in neuroscience*, 13, 59.
- Nilsson, I., Millischer, V., Göteson, A., Hübel, C., Thornton, L. M., Bulik, C. M., Schalling, M., & Landén, M. (2020). Aberrant inflammatory profile in acute but not recovered anorexia nervosa. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 718-724. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.024>.
- Nocturne, G., Boudaoud, S., Ly, B., Pascaud, J., Paoletti, A., & Mariette, X. (2017). Impact of anti-TNF therapy on NK cells function and on immunosurveillance against B-cell lymphomas. *Journal of autoimmunity*, 80, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.02.001>
- Oliveira, C. M. B., Sakata, Ri., K., Issy, A., M., Gerola, L., R., & Salomão, R. (2011). Citocinas e dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61(2), 260-265. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000200014>.
- Olivo, G., Gaudio, S., & Schiöth, H. B. (2019). Brain and Cognitive Development in Adolescents with Anorexia Nervosa: A Systematic Review of fMRI Studies. *Nutrients*, 11(8), 1907. <https://doi.org/10.3390/nu11081907>.
- Omodei, D., Pucino, V., Labruna, G., Procaccini, C., Galgani, M., Perna, F., Pirozzi, D., De Caprio, C., Marone, G., Fontana, L., Contaldo, F., Pasanisi, F., Matarese, G., & Sacchetti, L. (2015). Immune-metabolic profiling of anorexic patients reveals an anti-oxidant and anti-inflammatory phenotype. *Metabolism: clinical and experimental*, 64(3), 396-405. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.025>.
- Ostrowska, Z., Ziora, K., Oświęcimska, J., Marek, B., Świętochowska, E., Kajdaniuk, D., Strzelczyk, J., Cieslicka, A., Wołkowska-Pokrywa, K., & Kos-Kudła, B. (2015). Selected pro-inflammatory cytokines, bone metabolism, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in girls with anorexia nervosa. *Endokrynologia Polska*, 66(4), 313-321. <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0040>.
- Oświęcimska, J., Ziora, K., Ziora, D., Machura, E., Smerdziński, S., Pyś-Spychała, M., Kasperski, J., Zamłyński, J., & Kasperska-Zajac, A. (2014). Elevated levels of exhaled nitric oxide in patients with anorexia nervosa. *European child & adolescent psychiatry*, 23(9), 845-850. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0467-x>.
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of evidence (2009). Inglaterra. Produced by Phillips, B., Ball, C., Sackett, D., Badenoch, D. Straus, S., Haynes, B. Updated by Howick, J. March (2009).
- Patsalos, O., Dalton, B., Leppanen, J., Ibrahim, M., & Himmerich, H. (2020). Impact of TNF- α Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*, 11, 481. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00481>.
- Palomino, D. C. T. & Marti, L. C. (2015). Quimiocinas e imunidade. *einstein*, 13(3), 469-473. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RB3438>.
- Peterson, K., & Fuller, R. Anorexia nervosa in adolescents: An overview. *Nursing*. 2019 Oct;49(10):24-30. doi: 10.1097/01.NURSE.0000580640.43071.15. PMID: 31568077.
- Peluso, I., & Palmery, M. (2016). The relationship between body weight and inflammation: Lesson from anti-TNF- α antibody therapy. *Human immunology*, 77(1), 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.10.008>.
- Phillipou, A., Rossell, S. L., & Castle, D. J. (2018). Anorexia nervosa or starvation?. *The European journal of neuroscience*, 48(11), 3317-3318. <https://doi.org/10.1111/ejn.14158>.
- Pinheiro, M. A. R., Costa, I. K. F., da Cruz Matos, J., Júnior, B. S. S., de Albuquerque, A. M., da Silva, R. A. R., ... & de Mendonça, A. E. O. (2020). Instrumentos de avaliação da cicatrização de lesões por pressão: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 9(11), e65991110292-e65991110292.
- Santos, M. A. R. C., & Galvão, M. G. A. (2014). A elaboração da pergunta adequada de pesquisa. *Introdução à Metodologia Científica*, 4(2), 53-56.

- Savitz, J., & Harrison, N. A. (2018). Interoception and Inflammation in Psychiatric Disorders. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 3(6), 514–524. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.12.011>.
- Schorr, M., & Miller, K. K. (2017). The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(3), 174–186. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.175>.
- Ślotwińska, S. M., & Ślotwiński, R. (2017). Immune disorders in anorexia. *Central-European journal of immunology*, 42(3), 294–300. <https://doi.org/10.5114/ceji.2017.70973>.
- Solmi, M., Veronese, N., Favaro, A., Santonastaso, P., Manzato, E., Sergi, G., & Correll, C. U. (2015). Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 237–252. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.031>.
- Tanaka, S., Oya-Ito, T., Murakami, Y., Saito, K., Furuta, S., Yu, Y., Imaeda, M., Kunimoto, S., & Ozaki, N. (2019). Decline of Plasma Concentrations of Interleukin-18 in Severely Malnourished Patients with Anorexia Nervosa: Exploratory Analysis. *Nutrients*, 11(3), 540. <https://doi.org/10.3390/nu11030540>.
- Vale, B., Brito, S., Paulos, L., & Moleiro, P. (2014). Menstruation disorders in adolescents with eating disorders-target body mass index percentiles for their resolution. *Einstein (São Paulo, Brazil)*, 12(2), 175–180. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082014ao2942>.
- Víctor, V. M., Rovira-Llopis, S., Saiz-Alarcón, V., Sangüesa, M. C., Rojo-Bofill, L., Bañuls, C., de Pablo, C., Álvarez, Á., Rojo, L., Rocha, M., & Hernández-Mijares, A. (2015). Involvement of leucocyte/endothelial cell interactions in anorexia nervosa. *European journal of clinical investigation*, 45(7), 670–678. <https://doi.org/10.1111/eci.12454>.