



ARTIGO DE REVISÃO

Differences in cortisol concentrations in adolescents with eating disorders: a systematic review[☆]



Laércio Marques da Luz Neto^{a,*}, Flávia Maria Nassar de Vasconcelos^a,
Jacqueline Elineuza da Silva^b, Tiago Coimbra Costa Pinto^a,
Éverton Botelho Sougey^a e Rosana Christine Cavalcanti Ximenes^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Recife, PE, Brasil

Recebido em 19 de janeiro de 2018; aceito em 24 de fevereiro de 2018

KEYWORDS

Cortisol;
Eating disorders;
Anorexia;
Anorexia nervosa;
Adolescent

Abstract

Objective: To perform a systematic review of the literature for scientific evidence of possible differences in cortisol concentrations in adolescents with eating disorders.

Source of data: Electronic searches were conducted in the PubMed, Scientific Electronic Library Online, Virtual Health Library, and Science Direct databases for articles published between 2007 and 2017 using the keywords, cortisol, hydrocortisone; eating disorders, bulimia, bulimia nervosa, anorexia, anorexia nervosa; adolescence, adolescent, adolescents.

Synthesis of data: A total of 192 articles were found. After the analysis of the eligibility criteria using the PRISMA method, 19 articles were selected for the present review. Most studies were conducted in Europe. Adolescents diagnosed with anorexia nervosa were evaluated in all studies, except one, when other eating disorders were investigated. Blood was the means used for the determination of cortisol. In ten studies, cortisol levels were higher in the group with anorexia than the control group and a reduction in cortisol levels occurred in the adolescents after being submitted to nutritional recovery.

Conclusions: Patients with eating disorders may have several clinical consequences, such as changes in body fat distribution, changes in bone mineral density, worsening of neurocognitive ability, and endocrine changes (e.g., hypercortisolemia), which in turn can lead to hyperglycemia, insulin resistance, hypertension, and increased risk of infections. The findings demonstrate

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.02.007>

[☆] Como citar este artigo: Luz Neto LM, Vasconcelos FM, Silva JE, Pinto TC, Sougey ÉB, Ximenes RC. Differences in cortisol concentrations in adolescents with eating disorders: a systematic review. J Pediatr (Rio J). 2019;95:18–26.

* Autor para correspondência.

E-mail: laercio.nutri@yahoo.com.br (L.M. Luz Neto).

PALAVRAS-CHAVE

Cortisol;
Transtornos
alimentares;
Anorexia;
Anorexia nervosa;
Adolescente

that adolescents with eating disorders, especially anorexia nervosa, have increased cortisol levels, which are reduced after the treatment period. Further studies on differences in cortisol concentrations in adolescents with other eating disorders are needed, using different methods. © 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Diferenças nas concentrações de cortisol em adolescentes com transtornos alimentares: uma análise sistemática**Resumo**

Objetivo: Realizar uma análise sistemática da literatura em busca de evidências científicas de possíveis diferenças nas concentrações de cortisol em adolescentes com transtornos alimentares.

Fonte de dados: Pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do Pubmed, da *Scientific Electronic Library Online*, da Biblioteca Virtual da Saúde e do Science Direct em busca de artigos publicados entre 2007 e 2017 que utilizaram as palavras-chave: cortisol, hidrocortisona, transtornos alimentares, bulimia, bulimia nervosa, anorexia, anorexia nervosa, adolescência, adolescente e adolescentes.

Síntese dos dados: Foram encontrados 192 artigos. Após a análise dos critérios de elegibilidade utilizando o método PRISMA, 19 artigos foram selecionados para esta análise. A maioria dos estudos foi realizada na Europa. Os adolescentes diagnosticados com anorexia nervosa foram avaliados em todos os estudos, com exceção de um, em que outros transtornos alimentares foram investigados. A coleta de sangue foi o meio utilizado para a determinação do cortisol. Em dez estudos, os níveis de cortisol estavam mais elevados no grupo com anorexia do que no grupo de controle e ocorreu uma redução nos níveis de cortisol nos adolescentes após serem submetidos a uma recuperação nutricional.

Conclusões: Os pacientes com transtornos alimentares podem apresentar diversas consequências clínicas, como alterações na distribuição de gordura corporal, alterações na densidade mineral óssea, piora da capacidade neurocognitiva e alterações endócrinas, como a hipercortisolemia que, por sua vez, pode levar à hiperglicemia, resistência à insulina, hipertensão e ao aumento do risco de infecções. Os achados demonstraram que os adolescentes com transtornos alimentares, principalmente a anorexia nervosa, apresentaram níveis mais elevados de cortisol, que são reduzidos após o período de tratamento. São necessários estudos adicionais sobre as diferenças nas concentrações de cortisol em adolescentes com outros transtornos alimentares, utilizando meios diferentes.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5), os transtornos alimentares são caracterizados por graves alterações no comportamento alimentar e apresentam uma etiologia multifatorial que envolve tanto predisposição genética quanto influências socioculturais, biológicas e psicológicas.¹ Os comportamentos relacionados a transtornos alimentares, como dietas permanentes, o desejo de ser mais magra ou comportamento compensatório (vômito autoinduzido e exercícios excessivos) ocorrem com mais frequência em mulheres jovens.²

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a adolescência como a segunda década de vida (de 10 a 19 anos).³ Mäkinen et al.⁴ descrevem a adolescência como uma fase da vida marcada por profundas mudanças físicas, cognitivas, emocionais e sociais que exigem adaptações para a adoção

de novas práticas, novos comportamentos e autonomia para a vida adulta. Diante dessa situação, a adolescência se torna o período perfeito para diversos transtornos comportamentais, inclusive os alimentares.

O estresse foi identificado como um fator de risco potencial para o desenvolvimento de transtornos alimentares.⁵ Há evidências de que os pacientes normalmente vivenciam um estresse crônico grave decorrente de acontecimentos em suas vidas anteriores ao acometimento de transtornos alimentares.⁶ O cortisol é um dos hormônios esteroides diretamente relacionados a níveis elevados de estresse. Estudos preliminares oferecem evidências de que pacientes com anorexia nervosa apresentam níveis elevados de cortisol devido à associação entre esses transtornos e características comportamentais (níveis elevados de depressão e estresse). Além disso, hipercortisolemia, aumento do cortisol urinário livre e alteração do ritmo circadiano do cortisol poderão estar presentes em pacientes com peso

normal que apresentam bulimia nervosa.⁷ Pacientes com transtornos alimentares não especificados também apresentam níveis mais elevados de cortisol do que seus controles correspondentes.⁸⁻¹⁰

O cortisol é um dos hormônios mais abundantes no corpo e seus níveis aumentam na presença de estresse físico e/ou psicológico. Um nível elevado de cortisol pode ser um gatilho para reações psicofisiológicas que resultam na hiperfunção do sistema nervoso simpático e do sistema endócrino, especificamente das glândulas adrenais.^{11,12} O cortisol é produzido pela glândula adrenal, que está envolvida na resposta ao estresse, e pode desempenhar um papel importante no comportamento alimentar, além de estar associado ao aumento da absorção de energia em indivíduos saudáveis. A produção de cortisol tem um ritmo circadiano que depende do estímulo do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Seu nível é alto próximo ao início das atividades diárias, reduz-se ao longo das 24 h.¹³

Embora as manifestações clínicas da hipercortisolemia em pacientes com anorexia nervosa possam parecer incompatíveis com as observadas em pacientes com a síndrome de Cushing, com exames adicionais existem diversos paralelos.¹⁴ Os níveis de cortisol no sangue durante a noite estão inversamente associados à densidade mineral óssea e positivamente associados à severidade dos sintomas da depressão e da ansiedade em mulheres com anorexia nervosa.¹⁵ Conforme o cortisol estimula a gliconeogênese, um aumento das concentrações de cortisol, além dos níveis elevados de GH, poderá ser outro mecanismo adaptativo para manter a euglicemia nessa condição de desnutrição severa. Além disso, os glicocorticoides são agonistas endógenos de leptina e insulina.¹⁶

Normalmente, o cortisol apresenta uma excelente associação entre sua produção e a atividade do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e é facilmente detectado na saliva, no sangue e na urina. Ele pode ser considerado um excelente biomarcador da função do HPA e, conseqüentemente, do estudo dos efeitos do estresse em seres humanos.¹⁷ A ativação repetida e prolongada de certos

sistemas, inclusive do HPA, aumentará o risco de desenvolvimento de transtornos físicos (como infarto do miocárdio, esclerose múltipla, dor abdominal, transtornos menstruais, infecções virais, diabetes, artrite reumatoide, câncer) e psicológicos (como depressão, esquizofrenia, ansiedade)¹⁸ em seres humanos.

Considerando a importância das alterações hormonais que ocorrem como resultado de complicações clínicas em pacientes com transtornos alimentares, bem como a relação dessas alterações na manutenção desses transtornos, o objetivo deste estudo foi fazer uma análise sistemática da literatura sobre as diferenças nas concentrações de cortisol em adolescentes com transtornos alimentares.

Métodos

Configuração e registro do estudo

Os métodos usados neste estudo tiveram como base os Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (Prisma). O protocolo para esta análise foi inscrito no número de referência do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (Prospero) CRD42017067630. Os artigos selecionados para análise foram submetidos a uma análise interpretativa direcionada pela pergunta norteadora.

Estratégia de busca

Três analistas buscaram artigos publicados em periódicos indexados às bases de dados do Pubmed, da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), da Biblioteca Virtual de Saúde (Bireme) e do Science Direct. Foram usadas as seguintes palavras-chave: hidrocortisona OU cortisol E transtornos alimentares OU anorexia OU anorexia nervosa OU bulimia OU bulimia nervosa E adolescentes OU adolescente OU adolescência (MeSH).

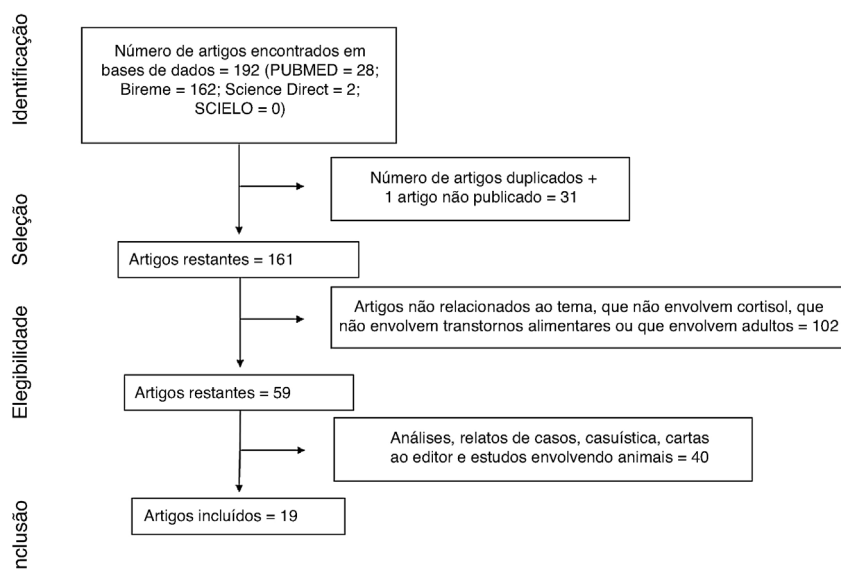


Figura 1 Fluxograma do processo de seleção de artigos para análise sistemática com base em critérios de elegibilidade.

Critérios de seleção

Para esta análise sistemática, foram selecionados estudos com base nos seguintes critérios de inclusão: estudos epidemiológicos (transversais, casos-contrôle, coortes e ensaios clínicos) que avaliavam a concentração de cortisol em adolescentes com transtornos alimentares publicados entre 2007 e 2017. Estudos epidemiológicos não relacionados ao tema de interesse, estudos experimentais, cartas ao editor, estudos de casos, revisão da literatura e estudos que envolveram animais foram excluídos.

Resultados

A pesquisa eletrônica levou à recuperação de 192 artigos (fig. 1). Um dos artigos havia sido aceito para publicação, mas o texto completo ainda não havia sido publicado. Depois de remover os artigos duplicados, os artigos restantes foram lidos e analisados por três analistas independentes submetidos a um treinamento e exercício de calibragem. Foram excluídos 102 artigos por não abordar o tema de interesse, não analisar o cortisol e não abordar transtornos alimentares ou envolver adultos. Após a exclusão dos artigos de análise, dos relatos de caso, da casuística, das cartas ao editor e dos estudos que envolveram animais, 19 artigos foram selecionados (tabela 1) e submetidos à análise com base nas categorias previamente estabelecidas. Sete categorias foram consideradas: o local em que o estudo foi feito; o ano da publicação; a amostra selecionada; o tipo de transtorno alimentar; os métodos de diagnóstico de transtornos alimentares; os métodos de coleta e análise do cortisol; e os resultados do cortisol na comparação entre o grupo com transtornos alimentares e o grupo de controle saudável.

A maioria dos estudos (n = 14) foi feita na Europa.¹⁹⁻³² Três foram nas Américas³³⁻³⁵ e dois na Ásia.^{36,37} O ano com o maior número de publicações (n = 4) foi 2012.²²⁻²⁵ Todos os estudos envolveram adolescentes do sexo feminino e três envolveram também adolescentes do sexo masculino.^{28,30,31}

Com relação ao método de coleta, os níveis de cortisol foram avaliados em amostras de sangue na maioria dos estudos (n = 14).^{21,22,24,26-36} Em quatro,^{20,23,25,37} cortisol foi medido em amostras de saliva e em um¹⁶ em folículos capilares. Com relação ao momento da amostragem, a maior parte dos estudos (n = 11) fez a coleta do hormônio exclusivamente de manhã.^{20-22,24,26,28-32,36} Somente um estudo não avaliou os adolescentes com diagnóstico de anorexia nervosa.²³

Em dez estudos, os níveis de cortisol estavam mais elevados no grupo de adolescentes com anorexia em comparação com o grupo de controle.^{20-22,25-27,29,34,35,37} Em um estudo, os níveis de cortisol foram inferiores no grupo de adolescentes com anorexia em comparação com o grupo de controle.¹⁶ Em três estudos, o cortisol foi medido em um grupo de adolescentes com anorexia, sem comparação com um grupo de controle.^{32,33,36} Em quatro estudos, os níveis desse hormônio foram comparados antes e depois de um tratamento que envolveu o aumento de peso e constatou-se uma redução dos níveis de cortisol na avaliação após o tratamento.^{24,28,30,31}

Discussão

O objetivo deste estudo foi fazer uma análise sistemática da literatura a respeito das diferenças nas concentrações de cortisol em adolescentes com transtornos alimentares. A análise dos artigos confirma que a anorexia nervosa é o transtorno alimentar mais amplamente estudado, especialmente na Europa. O principal achado foi o nível mais elevado de cortisol em adolescentes com anorexia nervosa em comparação com os controles saudáveis, bem como a redução nos níveis desse hormônio após a recuperação de peso.

A anorexia nervosa é uma doença que causa severa desnutrição, é prevalente entre meninas adolescentes e mulheres jovens e afeta de 0,2 a 1% dessa população.³⁸⁻⁴² Estudos que abordam a anorexia são mais comuns do que os que abordam outros transtornos alimentares, o que pode ser explicado pelo fato de que os sinais e sintomas são mais fáceis de detectar. Ademais, as complicações clínicas dessa doença são mais severas e a taxa de mortalidade é maior. A anorexia nervosa é caracterizada por uma imagem distorcida do corpo, peso muito baixo associado à incapacidade de ganhar ou manter peso e, com relação às mulheres, o DSM-IV incluiu a amenorreia por pelo menos três ciclos menstruais nos critérios de diagnóstico.⁴³ Contudo, os critérios revisados com relação ao peso são menos rigorosos no DSM-5 e a amenorreia não é mais necessária para obter um diagnóstico.¹ Apesar de a maioria dos estudos analisados terem sido feita com adolescentes com anorexia nervosa, a pesquisa tentou incluir transtornos alimentares em geral.

Três artigos explorados nesta análise também incluíram homens nas amostras de adolescentes. Os dados sobre a prevalência de transtornos alimentares na população do sexo masculino são, de certa forma, escassos. Por muitos anos, acreditou-se que os transtornos alimentares afetavam somente a população do sexo feminino e vários testes de avaliação apresentam um viés de gênero devido a essas medidas terem sido criadas para mulheres, poderiam, portanto, levar a uma subestimação do problema na população do sexo masculino.⁴⁴ O estudo mais citado estima taxas de prevalência de 0,3% para anorexia nervosa, 0,5% para bulimia nervosa e 2% para transtorno de compulsão alimentar entre homens, com o uso dos critérios do DSM-IV.⁴⁰ Assim, os homens representam 25% dos casos de anorexia e bulimia e 36% dos casos de transtorno de compulsão alimentar. No que diz respeito a diferenças nos níveis de cortisol entre os sexos, alguns estudos indicam que diferenças na resposta ao estresse neurobiológico favorecem os homens,^{45,46} porém muitos relatos têm demonstrado o efeito oposto^{47,48} e alguns não relatam diferenças entre sexos.^{49,50} Além disso, outros fatores podem ter influência, entre eles os transtornos neuropsiquiátricos, como ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático, que são relacionados ao estresse e influenciados por hormônios sexuais e gonadais.⁵¹⁻⁵⁴

O cortisol foi medido em amostras de sangue, amostras de saliva e, em um estudo, em folículos capilares. Independentemente do tipo de coleta, foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com transtornos alimentares e os controles saudáveis. Contudo, a avaliação das concentrações hormonais na saliva é mais confiável, já que o processo de coleta de sangue em si causa estresse e

Tabela 1 Características dos 19 estudos incluídos nesta análise de estudos das alterações do cortisol em adolescentes com transtornos alimentares

| Primeiro autor | Ano | Amostra | Sexo | Idade | Cortisol | Horário da coleta de cortisol | Transtorno alimentar | Resultados (concentração média de cortisol) |
|----------------------------------|------|--|----------|---|-----------|---|-------------------------|--|
| Föcker et al. ¹⁹ | 2016 | 22 adolescentes com AN – tipo restritivo 20 adolescentes CS 117 adolescentes do grupo de controle psiquiátrico | Feminino | 14-18 anos | Capilar | - | AN | Média/Mediana (pg/mg) AN = 6,72 (5,19)/5,30 CS = 12,55 (9,69)/9,25 PC = 10,99 (12,41)/7,72 |
| Levy-Shraga et al. ³⁶ | 2016 | 174 adolescentes com AN (64 com hiponatremia e 110 com normonatremia) | Feminino | 10-19 anos (média: 15,7 ± 1,8) | Sérico | 07h00-09h00 | AN | Total = 607,3 ± 170,0 (nmol/L) Hiponatremia = 574,9 ± 169,6 Normonatremia = 624,8 ± 168,6 |
| Paszynska et al. ²⁰ | 2016 | 101 adolescentes (47 com AN e 54 controles) | Feminino | 15,0 ± 2,0 | Salivar e | 09h00-11h00 | AN | Média (DP)/Mediana (ng/mL): AN = 5,03 ± 2,85/4,5 CG = 3,77 ± 2,2/3,58 |
| Pitts et al. ³³ | 2014 | 37 adolescentes com AN (24 com retorno de menstruação [ROM]) | Feminino | Idade média: 18 anos | Sérico | - | AN | Média (µg/dL) Total = 15,9 (7,6) Sem ROM = 16,5 (8,3) ROM = 15,6 (7,3) |
| Ostrowska et al. ²¹ | 2013 | 107 adolescentes (86 com AN e 21 controles) | Feminino | AN = 15,48 ± 1,58 C = 15,86 ± 1,94 | Sérico | 09h00 | AN | Média (DP) µg/dL: AN = 24,17 ± 11,91 CG = 13,45 ± 4,67 |
| Bühren et al. ²² | 2012 | 55 adolescentes (28 com AN) | Feminino | Idade média (DP): AN = 15,6 ± (1,5) GC = 15,0 (1,7) | Sérico | 07h00-10h00 | AN | Média (DP) nmol/L: AN T ₀ = 912,4 (205,3) AN T ₁ = 686,5 (201,3) CG = 514,8 (201,0) |
| Ginty et al. ²³ | 2012 | 24 adolescentes (12 com transtornos alimentares e 12 CS) | Feminino | Idade média: 19 anos | Salivar | - | Transtornos alimentares | Aumento dos níveis de cortisol após tarefa estressante somente nas adolescentes saudáveis |
| Mainz et al. ²⁴ | 2012 | 19 adolescentes com AN 19 adolescentes CS | Feminino | AN = 15,6 ± 1,9 CG = 15,7 ± 1,5 | Soro | 07h30-08h30 | AN | AN (internação) = 880 ± 190 nmol/L AN (após recuperação de peso) = 652 ± 147 nmol/L |
| Oskis et al. ²⁵ | 2012 | 8 adolescentes com AN – tipo restritivo 41 adolescentes CS | Feminino | AN = 15,46 ± 1,53 CG = 15,13 ± 1,64 | Salivar | Após acordar, 30 minutos e 12 horas depois. | AN | Níveis de cortisol mais elevados em adolescentes com AN todas as três vezes (sem dados absolutos) |
| Buehren et al. ²⁶ | 2011 | 28 adolescentes (10 com AN e 18 controles) | Feminino | 12-17 anos | Soro | 07h30-08h30 | AN | Média (DP) nmol/L: AN T ₀ = 895,9 (192,5) AN T ₁ = 704,2 (204,9) CG = 530,0 (165,0) |

Tabela 1 (Continued)

| Primeiro autor | Ano | Amostra | Sexo | Idade | Cortisol | Horário da coleta de cortisol | Transtorno alimentar | Resultados (concentração média de cortisol) |
|---------------------------------------|------|---|----------------|------------------------------------|----------|-------------------------------|----------------------|---|
| Shibuya et al. ³⁷ | 2011 | 21 adolescentes com AN 22 adolescentes CS | Feminino | AN = 14,4 ± 1,4 CG = 14,0 ± 1,2 | Salivar | 07h00-19h00 | AN | Níveis de cortisol mais elevados durante a manhã, diminuindo gradualmente até a noite em ambos os grupos (dados não descritos) AUC: AN (antes do tratamento) = 55,7 ± 17,7 AN (após tratamento) = 39,1 ± 10,9 CG = 37,0 ± 11,7 |
| Ziora et al. ²⁷ | 2011 | 195 adolescentes: 87 com NA restritiva; 17 com TANE; 30 com OB; 61 CS | Feminino | 11-19 anos | Soro | - | AN e TANE | Média (DP) µg/dL: AN = 23,91 ± 11,92 TANE = 21,90 ± 10,93 OB = 14,02 ± 4,93 H = 13,31 ± 4,78 |
| Castro-Fornieles et al. ²⁸ | 2009 | 21 adolescentes (12 com AN e 9 controles) | Ambos os sexos | 11-17 anos | Soro | Em jejum de manhã | AN | Média (DP) µg/dL: AN = 18,0 (4,1) AN (após recuperação nutricional) = 13,6 (2,8) |
| Haas et al. ²⁹ | 2009 | 50 adolescentes com AN 40 adolescentes CS | Feminino | AN = 15,2 ± 1,5 CG = 14,8 ± 0,8 | Soro | 07h00 -09h00 | AN | AN = 396 ± 190 pmol/L CG = 173 ± 59 pmol/L |
| Castro-Fornieles et al. ³⁰ | 2008 | 60 adolescentes (44 com AN e 16 controles) | Ambos os sexos | 10-17 anos | Sérico | Manhã | AN | Média (DP) µg/dL: AN = 19,3 (8,2) AN (após recuperação de peso) = 18,6 (15,7) |
| Misra et al. ³⁴ | 2008 | 67 adolescentes (34 com AN e 33 controles) | Feminino | 12-18 anos | Sérico | - | AN | mcg/dL 12h: AN = 6.208 ± 1.300 CG = 4.245 ± 2.824 |
| Castro-Fornieles et al. ³¹ | 2007 | 24 adolescentes (12 com AN e 12 controles) | Ambos os sexos | 11-17 anos | Sérico | Manhã | AN | Média (DP) µg/dL: AN = 18,0 (4,1) AN (após recuperação de peso) = 13,6 (2,8) |
| Misra et al. ³⁵ | 2007 | 36 adolescentes (17 com AN e 19 controles) | Feminino | 12-18 anos | Sérico | - | AN | mcg/dL 12h: AN = 6.208 ± 1.300 CG = 4.119 ± 820 |
| Oświęcimska et al. ³² | 2007 | 25 adolescentes com AN 17 adolescentes CS | Feminino | 12-18 anos | Sérico | 08h00-09h00 | AN | AN = 19,31 ± 13,13 µg/dL (valores normais = 7-25 µg/dL) |

AN, anorexia nervosa; AUC, área sob a curva; CG, grupo de controle; CS, controles saudáveis; OB, obesidade simples; PC, controles psiquiátricos; ROM, retorno da menstruação; TANE, transtorno alimentar não especificado.

pode elevar o nível de cortisol. Ademais, foram encontradas fortes correlações entre o cortisol salivar e o cortisol sérico em indivíduos normais de todas as idades e as amostras permanecem estáveis ao ser congeladas por longos períodos. As concentrações hormonais na saliva refletem a fração não vinculada à proteína carreadora (fração livre do hormônio).⁵⁵ Um dos estudos nesta análise validou o uso de cortisol salivar para investigar a atividade do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) em adolescentes com anorexia nervosa.³⁷ De acordo com um estudo recente, os pacientes que sofrem de transtornos alimentares apresentam uma reatividade elevada do eixo HPA à exposição ao estresse e, normalmente, uma atividade simpática reduzida e parassimpática exagerada do sistema nervoso, ou seja, o eixo HPA interfere no ciclo circadiano.⁵⁶

Em dez estudos, os níveis de cortisol foram comparados entre adolescentes com anorexia e controles saudáveis, constataram-se níveis mais elevados no grupo com o transtorno alimentar. Outros estudos relataram que a anorexia nervosa está associada a um estado de hipercortisolemia relativa em adultos e adolescentes.^{15,57,58} O cortisol elevado apresenta múltiplos efeitos, como uma redução na densidade mineral óssea⁵⁹ e um desempenho cognitivo menor.⁶⁰ O cortisol elevado também promove um aumento da liberação de ácidos graxos livres devido à lipólise e à menor atividade da lipoproteína lipase, causa, assim, o aumento da resistência à insulina e a hiperglicemia.⁶¹ Shibuya et al.³⁷ concluíram que uma concentração mais elevada de cortisol basal pode ser um indicador da gravidade da anorexia. Da mesma forma, Estour et al.⁵⁷ sugerem que o cortisol poderia ser usado como um importante preditor prognóstico. Entretanto, os níveis raramente excederam em duas vezes o limite superior de normalidade. Os indivíduos com um índice de massa corporal baixo, bem como níveis baixos de massa de gordura, glicemia de jejum e insulina, apresentam níveis mais elevados de cortisol, o que é compatível com a teoria de que o aumento do cortisol é um mecanismo de adaptação para manter a normoglicemia em um baixo estado de energia.⁶²

O aumento dos níveis de cortisol em adolescentes com anorexia se deve à hiperatividade do eixo HPA,⁶³ que resulta na liberação do cortisol pelas glândulas adrenais. Estudos demonstraram um aumento nos níveis de cortisol salivar ou sérico na fase aguda da anorexia⁶⁴⁻⁶⁶ e foi sugerido que essa situação é uma adaptação biológica do apetite como consequência da privação crônica de alimentação.³⁷ A redução nos níveis de cortisol após a recuperação de peso embasa essa teoria.

Neste estudo, foram consideradas apenas as alterações nos níveis de cortisol em adolescentes com transtornos alimentares. Existe a possibilidade de que uma análise que envolva adultos ofereça resultados conflitantes no que diz respeito aos níveis de cortisol.

Conclusão

Os adolescentes com anorexia nervosa apresentam altos níveis de cortisol (sérico ou salivar) em comparação com os controles saudáveis. Um nível elevado de cortisol tem muitas consequências, inclusive a baixa densidade mineral óssea, e um desempenho cognitivo menor. Uma frequência muito baixa de outros transtornos alimentares, como a

bulimia nervosa, foi encontrada nos estudos analisados e seus resultados poderiam ser conflitantes em comparação com pacientes com anorexia nervosa. A principal dificuldade no diagnóstico da bulimia diz respeito à ausência de perda de peso significativa, o que a difere da anorexia.

O aumento nos níveis de cortisol em adolescentes com anorexia nervosa gera dúvidas sobre em que medida essa população pode sofrer as consequências dessa doença em longo prazo e se essas alterações, como a hiperglicemia e a hiperinsulinemia, continuam mesmo após a recuperação do peso e a normalização dos níveis desse hormônio.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

À agência de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), por financiar este estudo, e aos pesquisadores do Grupo de Pesquisa de Comportamentos e Transtornos Alimentares da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Referências

1. American Psychiatry Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders – DSM-5*. 5th ed. Washington: APA; 2013.
2. Murray K, Rieger E, Bryne D. The relationship between stress and body satisfaction in female and male adolescents. *Stress Health*. 2015;31:13–23.
3. World Health Organization. Addressing the socioeconomic determinants of healthy eating habits and physical activity levels among adolescents; 2006. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/98231/e89375.pdf [cited 18.03.13].
4. Mäkinen M, Marttunen M, Komulainen E, Terevnikov V, Puukko-Viertomies LR, Aalberg V, et al. Development of self-image and its components during a one-year follow-up in non-referred adolescents with excess and normal weight. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2015;9:5.
5. Jacobi C, Hayward C, de Zwaan M, Kraemer HC, Agras WS. Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychol Bull*. 2004;130:19–65.
6. Rojo L, Conesa L, Bermudez O, Livianos L. Influence of stress in the onset of eating disorders: data from a two-stage epidemiologic controlled study. *Psychosom Med*. 2006;68:628–35.
7. American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders. Practice guidelines for the treatment of patients with eating disorders [revision]. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1–39.
8. Schneider LF, Warren MP. Functional hypothalamic amenorrhea is associated with elevated ghrelin and disordered eating. *Fertil Steril*. 2006;86:1744–9.
9. Schneider LF, Monaco SE, Warren MP. Elevated ghrelin level in women of normal weight with amenorrhea is related to disordered eating. *Fertil Steril*. 2008;90:121–8.
10. Warren MP, Voussoughian F, Geer EB, Hyle EP, Adberg CL, Ramos RH. Functional hypothalamic amenorrhea: hypoleptinemia and disordered eating. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:873–7.
11. Santos AF, Santos LA, Melo DO, Júnior AA. Estresse e estratégias de enfrentamento em pacientes que serão submetidos à cirurgia de colecistectomia. *Interação em Psicol*. 2006;10:63–73.

12. Díaz-Marsá M, Carrasco JL, López-Ibor M, Moratti S, Montes A, Ortiz T. Orbitofrontal dysfunction related to depressive symptomatology in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord.* 2011;134:410–5.
13. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, Turek FW. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett.* 2008;582:142–51.
14. Miller KK. Endocrine dysregulation in anorexia nervosa update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2939–49.
15. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, Misra M, Meenaghan E, Lydecker J, et al. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4710–6.
16. Misra M, Klibanski A. Neuroendocrine consequences of anorexia nervosa in adolescents. *Endocr Dev.* 2010;17:197–214.
17. Hellhammer J, Wust S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:163–71.
18. Dougall AL. Stress, health and illness. In: Baum A, Revenson T, Singer J, editors. *Handbook of health psychology.* London: Lawrence Erlbaum Associates; 2001. p. 321–36.
19. Föcker M, Stalder T, Kirschbaum C, Albrecht M, Adams F, de Zwaan M. Hair cortisol concentrations in adolescent girls with anorexia nervosa are lower compared to healthy and psychiatric controls. *Eur Eat Disord Rev.* 2016;24:531–5.
20. Paszynska E, Dmitrzak-Weglarz M, Tyszkiewicz-Nwafor M, Slopian A. Salivary alpha-amylase, secretory IgA and free cortisol as neurobiological components of the stress response in the acute phase of anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry.* 2016;17:266–73.
21. Ostrowska Z, Ziara K, Oświecimska J, Wołkowska-Pokrywa K, Szapska B. Assessment of the relationship between melatonin, hormones of the pituitary-ovarian, -thyroid and -adrenocortical axes, and osteoprotegerin and its ligand sRANKL in girls with anorexia nervosa. *Postepy Hig Med Dosw (online).* 2013;67:433–41.
22. Bühren K, Mainz V, Herpertz-Dahlmann B, Schäfer K, Kahraman-Lanzerath B, Lente C. Cognitive flexibility in juvenile anorexia nervosa patients before and after weight recovery. *J Neural Transm (Vienna).* 2012;119:1047–57.
23. Ginty AT, Phillips AC, Higgs S, Heaney JL, Carroll D. Disordered eating behaviour is associated with blunted cortisol and cardiovascular reactions to acute psychological stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37:715–24.
24. Mainz V, Schulte-Rüther M, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Structural brain abnormalities in adolescent anorexia nervosa before and after weight recovery and associated hormonal changes. *Psychosom Med.* 2012;74:574–82.
25. Oskis A, Loveday C, Hucklebridge F, Thorn L, Clow A. Diurnal patterns of salivary cortisol and DHEA in adolescent anorexia nervosa. *Stress.* 2012;15:601–7.
26. Bühren K, Konrad K, Schaefer K, Kratzsch J, Kahraman-Lanzerath B, Lente C, et al. Association between neuroendocrinological parameters and learning and memory functions in adolescent anorexia nervosa before and after weight recovery. *J Neural Transm (Vienna).* 2011;118:963–8.
27. Ziara KT, Oświecimska JM, Swietochowska E, Ostrowska Z, Stojewska M, Gorczyca P, et al. Assessment of serum levels resistin in girls with anorexia nervosa. Part II. Relationships between serum levels of resistin and thyroid, adrenal and gonadal hormones. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32:697–703.
28. Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, Andrés S, Falcon C, Plana MT, et al. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.* 2009;43:331–40.
29. Haas VK, Kohn MR, Clarke SD, Allen JR, Madden S, Müller MJ, et al. Body composition changes in female adolescents with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1005–10.
30. Castro-Fornieles J, Deulofeu R, Baeza I, Casulà V, Saura B, Lázaro L, et al. Psychopathological and nutritional correlates of plasma homovanillic acid in adolescents with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.* 2008;42:213–20.
31. Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, Andrés S, Falcon C, Plana MT, et al. Adolescent anorexia nervosa: cross-sectional and follow-up frontal gray matter disturbances detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatr Res.* 2007;41:952–8.
32. Oświecimska J, Ziara K, Adamczyk P, Roczniak W, Pikiewicz-Koch A, Stojewska M, et al. Effects of neuroendocrine changes on results of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in adolescent girls with anorexia nervosa. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007;28:410–6.
33. Pitts S, Blood E, Divasta A, Gordon CM. Percentage body fat by dual-energy X-ray absorptiometry is associated with menstrual recovery in adolescents with anorexia nervosa. *J Adolesc Health.* 2014;54:739–41.
34. Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, Goldstein MA, Mickley D, Clauss L, et al. Prognostic indicators of changes in bone density measures in adolescent girls with anorexia nervosa-II. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1292–7.
35. Misra M, Miller KK, Cord J, Prabhakaran R, Herzog DB, Goldstein M, et al. Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2046–52.
36. Levy-Shraga Y, David D, Vered I, Kochavi B, Stein D, Modan-Moses D. Hyponatremia and decreased bone density in adolescent inpatients diagnosed with anorexia nervosa. *Nutrition.* 2016;32:1097–102.
37. Shibuya I, Nagamitsu S, Okamura H, Komatsu H, Ozono S, Yamashita Y, et al. Changes in salivary cortisol levels as a prognostic predictor in children with anorexia nervosa. *Int J Psychophysiol.* 2001;82:196–201.
38. Jaite C, Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents. *Eat Weight Disord.* 2013;18:157–65.
39. Fernandez PM, Labrador FJ, Raich RM. Prevalence of eating disorders among adolescent and young adult scholastic population in the region of Madrid (Spain). *J Psychosom Res.* 2007;62:681–90.
40. Hudson JL, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry.* 2007;61:348–58.
41. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19:389–94.
42. Wade TD, Bergin JL, Tiggemann M, Bulik CM, Fairburn CG. Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort. *Aust N Z J Psychiatry.* 2006;40:121–8.
43. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* Washington: APA; 1987.
44. Darcy A, Lin IH. Are we asking the right questions? A review of assessment of males with eating disorders. *Eat Disord.* 2012;20:416–26.
45. Gallucci WT, Baum A, Laue L, Rabin DS, Chrousos GP, Gold PW, et al. Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Health Psychol.* 1993;12:420–5.
46. Jezová D, Juránková E, Mosnářová A, Kriska M, Skultétýová I. Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 1996;56:779–85.

47. Kajantie E, Phillips DI. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:151–78.
48. Kudielka BM, Hellhammer DH, Wüst S. Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:2–18.
49. Earle TL, Linden W, Weinberg J. Differential effects of harassment on cardiovascular and salivary cortisol stress reactivity and recovery in women and men. *J Psychosom Res*. 1999;46:125–41.
50. Owens JF, Stoney CM, Matthews KA. Menopausal status influences ambulatory blood pressure levels and blood pressure changes during mental stress. *Circulation*. 1993;88:2794–802.
51. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*. 1999;160:1–12.
52. Boyer P. Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000:24–9.
53. Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23:199–208.
54. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7:254–75.
55. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. *Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): boas práticas em microbiologia clínica*. São Paulo – Barueri, SP: Manole; 2015.
56. Het S, Vocks S, Wolf JM, Hammelstein P, Herpertz S, Wolf OT. Blunted neuroendocrine stress reactivity in young women with eating disorders. *J Psychosom Res*. 2015;78:260–7.
57. Estour B, Germain N, Diconne E, Frere D, Cottet-Emard JM, Carrot G, et al. Hormonal profile heterogeneity and short-term physical risk in restrictive anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2203–10.
58. Lawson EA, Misra M, Meenaghan E, Rosenblum L, Donoho DA, Herzog D, et al. Adrenal glucocorticoid and androgen precursor dissociation in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1367–71.
59. Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, Enriquez RF, Thomas GP, Gardiner EM, et al. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest*. 2002;109:915–21.
60. Chui HT, Christensen BK, Zipursky RB, Richards BA, Hanratty MK, Kabani NJ, et al. Cognitive function and brain structure in females with a history of adolescent-onset anorexia nervosa. *Pediatrics*. 2008;122:e427–37.
61. Doweiko JP, Nompleggi DJ. The role of albumin in human physiology and pathophysiology. Part III: Albumin and disease states. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991;15:476–83.
62. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:581–92.
63. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, hypothalamic–pituitary–adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology*. 2008;57:95–115.
64. dos Santos E, dos Santos JE, Ribeiro RP, Rosa E, Silva AC, Moreira AC, et al. Absence of circadian salivary cortisol rhythm in women with anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007;20:13–8.
65. Putignano P, Dubini A, Toja P, Invitti C, Bonfanti S, Redaelli G, et al. Salivary cortisol measurement in normal-weight, obese and anorexic women: comparison with plasma cortisol. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:165–71.
66. Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, Nieman LK, Gallucci WT, Kaye W, et al. Abnormal hypothalamic–pituitary–adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med*. 1986;314:1335–42.