



ciência plural

ANOREXIA NERVOSA E O EFEITO NO QUADRO CLÍNICO COM O USO DOS ANTIPSICÓTICOS

Anorexia nervosa and the effect on the clinical framework with the use of antipsychotics

Anorexia nervosa y el efecto sobre el marco clínico con el uso de antipsicóticos

Rebeca Dias Rodrigues Araújo • Acadêmica do curso de medicina do Centro Universitário de Patos - UNIFIP • E-mail: rebecadiasmed@gmail.com

Rodolfo Porto de Melo • Professor especialista do curso de medicina do Centro Universitário de Patos - UNIFIP • E-mail: rodolfoporto@fiponline.edu.br

Milena Nunes Alves de Sousa • Professora doutora do curso de medicina do Centro Universitário de Patos - UNIFIP • E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

Autora correspondente:

Rebeca Dias Rodrigues Araújo • E-mail: rebecadiasmed@gmail.com

Submetido: 04/01/22

Aprovado: 20/02/22

RESUMO

Introdução: a anorexia nervosa caracteriza-se por um transtorno alimentar com quadro clínico típico de restrição dietética e desnutrição. **Objetivo:** verificar a eficácia do uso dos fármacos antipsicóticos olanzapina, quetiapina, risperidona no aumento ponderal de pacientes com tal patologia. **Metodologia:** utilizou-se de 9 Ensaios Clínicos Randomizados anexados na plataforma Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed, sendo todos analisados a partir de critérios de inclusão e exclusão feitos aos pares para a realização de uma Revisão Sistemática de Literatura. Os artigos foram avaliados através do sistema Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation/GRADE. **Resultados e discussão:** Percebeu-se a prevalência da olanzapina sobre o aumento do peso entre os pacientes com anorexia comparado ao placebo. Pouca eficácia sobre o ganho ponderal com relação a quetiapina. A risperidona não demonstrou alteração do peso ao utilizá-la durante o tratamento da anorexia nervosa. **Conclusões:** Os achados sugeriram que a olanzapina, apresentou o efeito mais significativo sobre o ganho de peso em um menor intervalo de tempo.

Palavras-Chave: Transtorno alimentar. Anorexia nervosa. Antipsicóticos.

ABSTRACT

Introduction: Anorexia nervosa is characterized by an eating disorder with a typical clinical of food restriction and malnutrition. **Objective:** to verify the effectiveness of the use of the antipsychotic drugs olanzapine, quetiapine, risperidone in the weight gain of patients with this pathology. **Methodology:** 9 Randomized Clinical Trials (RCT) were used attached to the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed/MEDLINE platform, all of which were analyzed based on inclusion and exclusion criteria made in pairs to carry out a Systematic Literature Review. **Results and discussion:** It was noticed the prevalence of olanzapine on weight gain among patients with anorexia compared to placebo. Little diligence on weight gain with regard to quetiapine. Risperine showed no weight change when used during the treatment of anorexia nervosa. **Conclusions:** The findings suggest that olanzapine had the most significant effect on weight gain in a short period.

Keywords: Eating disorder. Anorexia nervosa. Antipsychotics.

RESUMEN

Introducción: La anorexia nerviosa se caracteriza por un trastorno alimentario con un cuadro clínico típico de restricción alimentaria y desnutrición. **Objetivo:** verificar la efectividad del uso de los medicamentos antipsicóticos olanzapina, quetiapina, risperidona en el aumento de peso de pacientes con esta patología. **Metodología:** Se utilizaron 9 Ensayos Clínicos Aleatorizados (RCT) adjuntos a la plataforma Medical Literature Analysis and Retrieval System Online / PubMed (MEDLINE), todos fueron analizados en base a criterios de inclusión y exclusión realizados en pares para realizar una Revisión Sistemática de la Literatura. **Resultados y discusión:** Se notó la prevalencia de la olanzapina en la ganancia de peso entre pacientes con anorexia en

comparación con el placebo. Poca diligencia en la ganancia de peso con respecto a la quetiapina. Risperine no mostró cambios de peso cuando se usó durante el tratamiento de la anorexia nerviosa. **Conclusiones:** Los hallazgos sugieren que la olanzapina tuvo el efecto más significativo sobre el aumento de peso en un lapso de tiempo más corto.

Palabras clave: Desorden alimenticio. Anorexia nerviosa. Antipsicóticos.

Introdução

Os transtornos alimentares são patologias incapacitantes e prejudiciais à saúde física e psicológica do indivíduo. Atitudes excessivas de controle do peso estão relacionadas com origem e manutenção da anorexia nervosa. A mesma considerada uma doença complexa, de caráter multifatorial que acomete crianças e adultos¹.

A restrição de alimentos da dieta, a perda significativa do peso, exercícios físicos intensos são os critérios clínicos preconizados pelo Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). Outro distúrbio como o transtorno depressivo maior e o transtorno de ansiedade podem estar relacionados com o quadro²⁻³.

A etiologia dos transtornos alimentares tem correlação com fatores genéticos e ambientais, o gene por si só não predispõe a ocorrência da doença, mas tem papel significativo no prognóstico. Outro fator é a microbiota intestinal, aponta-se que a desregulação na flora intestinal pode preceder a uma piora no quadro de anorexia nervosa⁴.

Na epidemiologia estima prevalência de acometimento da patologia no sexo feminino entre os adolescentes. A ocorrência no sexo masculino acontece em menores proporções. Sendo este inclusive subestimado, uma vez que também é considerada frequente a preocupação com o corpo, alimentação e toda a sintomatologia do quadro clínico⁵⁻⁶.

Para o diagnóstico precoce, os hábitos alimentares devem ser questionados com a finalidade de investigar possíveis casos de anorexia nervosa em estágio inicial. O acometimento de órgãos e sistemas como as alterações musculoesqueléticas e hormonais indicam que há um comprometimento no metabolismo basal do organismo. Nessas situações buscam-se, as intervenções psicológicas, as nutricionais e os psicofármacos como medidas de auxílio terapêutico^{1,7}.

Desse modo o tratamento da anorexia nervosa dentre os antipsicóticos atípico, a olanzapina, apresenta efeito positivo para o aumento do peso. Tal fármaco, torna-se um dos promissores em ganho ponderal em adultos e diminuição da agitação, no entanto, não há correlação com a psicopatologia do transtorno alimentar¹.

Além disso, a abordagem da psicoterapia torna-se recomendada durante o plano terapêutico. Nesse caso, o prognóstico da doença depende também de uma rede de profissionais da saúde e do indivíduo para a tomada da medicação e melhora do quadro clínico, definido como a etapa mais complexa durante o tratamento⁸.

As terapêuticas existentes têm como objetivo auxiliar o ganho de peso, para isso é estimulado a reeducação alimentação dos pacientes. Os psicofármacos têm contribuído positivamente, entretanto, pesquisas e investigações futuras com enfoque à anorexia e a terapia medicamentosa são necessárias, haja vista, a presença de lacunas durante o tratamento⁹⁻¹⁰.

Para indivíduos adultos, a abordagem da Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) torna-se mais aceita. A terapia mostra considerável melhoria na aceitação corporal, na redução dos sintomas e contribui para diminuição no nível de estresse. Ressalta-se ainda a necessidade de estratégias contínuas para manter a remissão da anorexia nervosa como o acompanhamento nutricional e mudança dietética na família sob indicação de um profissional⁶.

Assim, a proposta desse estudo visa enaltecer a gravidade dos transtornos alimentares, verificar a eficácia do uso dos medicamentos antipsicóticos no aumento ponderal. Dado que a anorexia nervosa permanece afetando diversos indivíduos, com consequências graves à saúde mental e física de pacientes e familiares.

Metodologia

O estudo utiliza-se de uma Revisão Sistemática da Literatura. A questão principal da pesquisa foi realizada a partir do acrônimo PICO (população, intervenção, comparador, desfecho). Sendo a mesma a seguinte, em pacientes com anorexia nervosa há evidência sobre a melhoria ponderal o uso dos fármacos olanzapina/risperidona/quetiapina comparado aos demais antipsicóticos?

Dessa forma, a população estudada são os pacientes com anorexia nervosa, a intervenção diz sobre o uso de fármacos antipsicóticos, o comparador o tratamento realizado com olanzapina/risperidona/quetiapina e os demais antipsicóticos, o desfecho a melhoria no quadro ponderal.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*/PubMed (MEDLINE), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library* (CENTRAL). Sendo utilizado os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), (((((anorexia nervosa) AND (antipsychotic)) AND (olanzapine)) OR (risperidone)) OR (quetiapine)) AND (weight) com o operador booleano “AND” adicionado e “OR”.

Os critérios de elegibilidade e exclusão pré-estabelecidos seguiu o modelo disponível do programa *Review Manager* que estrutura o protocolo de revisão nos moldes exigidos pela revisão da Cochrane Library. A primeira triagem foi realizada pela leitura de título e resumo, sendo selecionados apenas: (1) ensaios clínicos randomizados (2) temática condizente com a questão central da pesquisa. Descartou-se aqueles (1) não respondiam à questão da pesquisa.

O segundo processo de seleção foi realizado pela leitura detalhada dos artigos aos pares segundo o modelo da ficha de avaliação disponibilizada na diretriz metodológica do Ministério da Saúde.

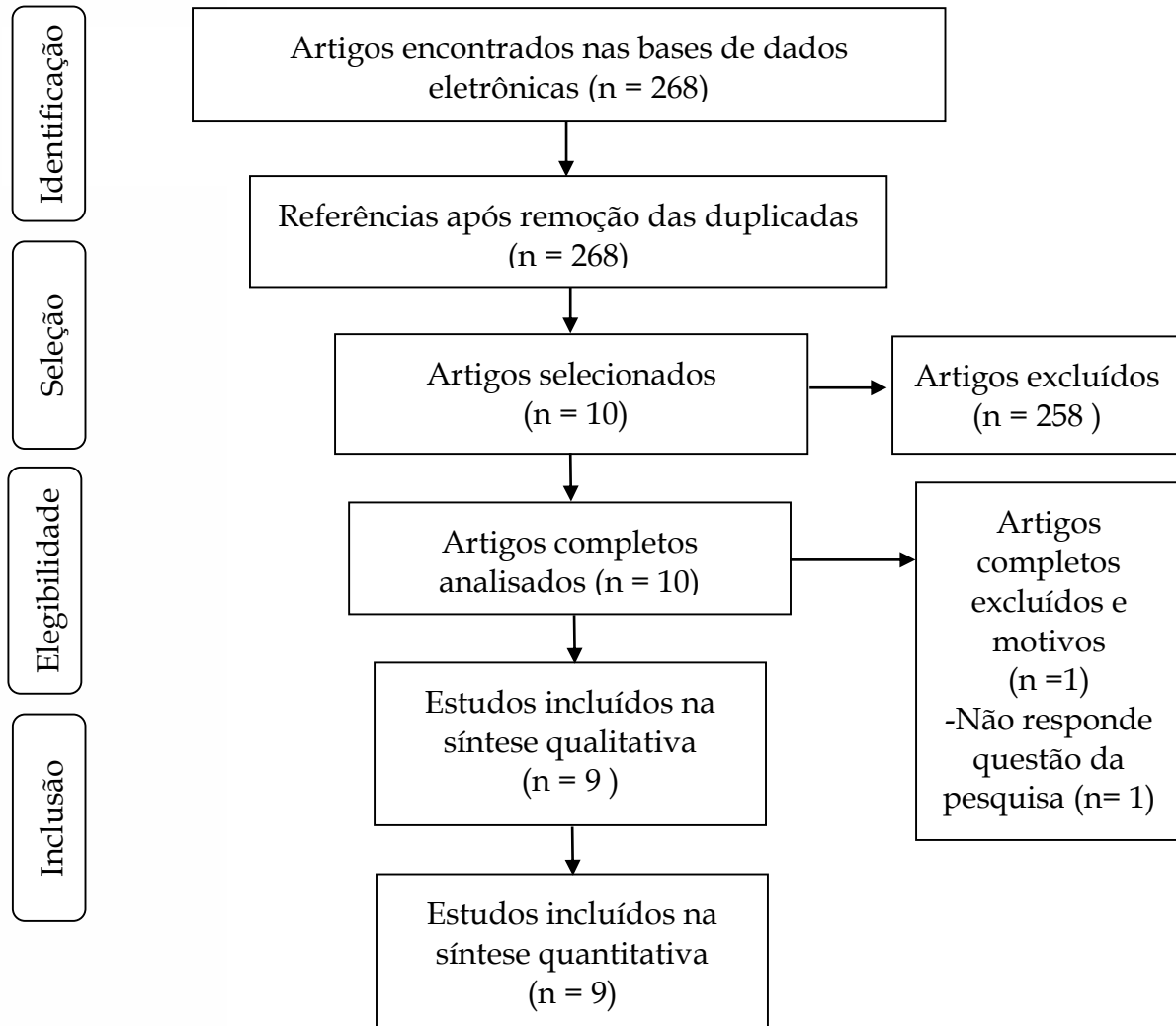
Utilizou-se do *Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹¹ como fluxograma para detalhamento da seleção dos artigos com o uso dos critérios de elegibilidade. E da matriz de síntese para classificar o nível de evidência e de recomendação dos estudos selecionados, baseados na Recomendação do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)¹².

Resultados e Discussão

Durante o processo de busca dos artigos nas bases de dados foram encontrados 268 resultados a partir do uso dos DeCS na MEDLINE/PUBMED. Além disso, foram utilizados a BVS e a CENTRAL como fonte de busca, mas não se encontraram publicações. Portanto, foram selecionados dez artigos na base de dados (MEDLINE) a

princípio pela leitura do título e resumo. E após análise da composição baseado nos critérios de inclusão resultou em nove estudos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos da Revisão Sistemática, Patos-PB, 2022



Fonte: Autoria própria.

A partir dessa totalidade, avaliaram-se os dados de cada pesquisa a fim de responder o questionamento central sobre o tratamento da anorexia nervosa com o uso dos antipsicóticos.

O nível de evidência dos ensaios clínicos randomizados foi verificado baseado na Recomendação GRADE, tendo os desfechos dos estudos e a totalidade de participantes das pesquisas especificados (Quadro 1). Dentre a avaliação pelo GRADE, a maioria dos artigos (n=8) foram considerados em grau moderado tendo como critérios que reduziram a evidência o seguimento incompleto do estudo e imprecisão.

Sendo um ECR (n=1) classificados com alto, dada a amostra significativa e sem limitações metodológicas.

Com relação aos desfechos encontrados nos artigos (n=6) percebe-se a prevalência da olanzapina sobre o aumento do peso entre os pacientes com anorexia comparando-se ao placebo. As demais pesquisas (n=1) afirmam pouca eficácia sobre o ganho ponderal com relação a quetiapina comparada ao placebo, e somente um artigo (n=1) favorece a quetiapina em baixa dosagem dada a diminuição dos efeitos adversos. A pesquisa sobre a risperidona (n=1) não demonstra modificação do peso ao adicionar tal fármaco durante o tratamento da anorexia nervosa.

Quadro 1 - Matriz de síntese para composição da pesquisa, Patos-PB, 2022

Autor	Desfechos (prognóstico)	Amostra (estudos)	Nível de evidência (GRADE)
Attia et al. ¹³	Pequeno estudo sugere que a olanzapina é geralmente bem tolerada e pode fornecer mais benefícios do que o placebo para pacientes ambulatoriais. Mas novos estudos são indicados para determinar se a olanzapina pode afetar sintomas psicológicos além do Índice de Massa Corporal.	23 indivíduos	Moderado
Attia et al. ¹⁴	Efeito terapêutico modesto da olanzapina em comparação com o placebo sobre o peso em pacientes ambulatoriais, mas nenhum benefício significativo para os sintomas psicológicos. No entanto, o achado sobre o peso é notável, pois alcançar mudança no peso é notoriamente desafiador neste transtorno.	75 indivíduos	Alto
Bissada et al. ¹⁵	Olanzapina pode ser usada com segurança na obtenção de ganho de peso mais rápido e na melhora dos sintomas obsessivos entre mulheres com anorexia nervosa. Mas um grande ensaio multicêntrico, é recomendado.	34 indivíduos	Moderado
Brambilla et al. ¹⁶	Os dados antecipam sugestões sobre o mecanismo de ação das terapias medicamentosas; no entanto, a falta de	112 indivíduos (3 estudos)	Moderado

	correlações entre efeitos bioquímicos e psicológicos lançam dúvidas sobre seu significado.		
Court et al. ¹⁷	Melhora clínica psicológica e física (ponderal) com baixa dose de quetiapina e a presença de poucos efeitos colaterais com a medicação.	33 indivíduos	Moderado
Hagman et al. ¹⁸	O estudo não demonstra um benefício para a adição de risperidona em adolescentes com AN durante a fase de restauração de peso.	40 indivíduos	Moderado
Kafantaris et al. ¹⁹	Os achados preliminares não indicam um papel de superioridade da olanzapina para o tratamento da anorexia nervosa.	15 indivíduos	Moderado
Powers et al. ²⁰	Não houve diferença entre quetiapina e placebo no ganho de peso e nos sintomas recorrentes. Estudo sugere que a pouca quantidade de participantes ou grande quantidade não ia acrescentar muita alteração.	21 indivíduos	Moderado
Spettigue et al. ²¹	Novos ensaios clínicos randomizados projetados para medir a segurança e eficácia da olanzapina em comparação com placebo são extremamente necessários, especialmente na população adolescente.	67 indivíduos	Moderado

Fonte: Autoria própria.

O antipsicótico olanzapina aparece como o mais promissor dentre a risperidona e quetiapina. De forma que, foi verificado através do Ensaio Clínico Randomizado, *olanzapine versus placebo for out-patients with anorexia nervosa*, realizado durante 8 semanas, composto por 23 pacientes, no qual comparou a olanzapina com o placebo e obteve como dado da pesquisa acréscimo no IMC dentre tal período. Inclusive, não houve grandes alterações metabólicas no grupo controle com o fármaco que possam sugerir significativo efeito adverso^{12,22}.

O aumento do IMC é corroborado durante outro ECR, *olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, em que se compara a olanzapina e o placebo, em

termos quantitativos o acréscimo no peso é mais expressivo com o fármaco. Apesar de haver aumento ponderal também para quem fez uso do placebo, a pesquisa foi completada com 28 participantes (14 participantes no grupo olanzapina e 14 participantes grupo placebo), tendo encontrado resultados consideráveis como diminuição dos sintomas de depressão, ansiedade e de comportamentos compulsivos¹⁵.

Identificou-se que a administração da olanzapina age mais sobre as comorbidades como depressão, ansiedade e sinais de compulsão alimentar. Existe uma falta de correlação ainda como uso da olanzapina diretamente na fisiopatologia da anorexia nervosa. Todavia, os resultados analisados indicam que tal medicação oferece modesto efeito no ganho de peso cerca de 0,165 kg/m² por mês sobre o IMC do que aqueles com o uso do placebo^{14,16}.

Em adolescente, a adição da olanzapina comparada ao placebo não resultou em grandes incrementos na porcentagem do Índice de Massa Corpórea (IMC) e indica que não contribui diretamente na fisiopatologia da doença e nas atitudes alimentares. Algo que pode sugerir que o fármaco em adolescentes seja menos responsivo do que em adultos¹⁹.

Existe uma eficácia significativa na indução do ganho ponderal, com o aumento do IMC comparado com as demais classes medicamentosas. Entretanto, ainda é um desafio significativo em determinar o prognóstico do paciente e o benefício dos psicofármacos a longo prazo²³⁻²⁴.

A quetiapina preconiza impacto positivo no distúrbio da imagem corporal e na fobia do ganho de peso. Dentre os resultados encontrados nos estudos percebe-se que esse fármaco apresenta resposta terapêutica favorável com poucos efeitos adversos¹⁷.

A partir do ECR, *investigating the effectiveness, safety and tolerability of quetiapine in the treatment of anorexia nervosa in young people: a pilot study*, com 33 pacientes em que se comparou o uso da quetiapina em baixa dosagem com dose habitual do fármaco, verificou-se efeito considerável no dimorfismo corporal. Porém, percebeu que não houve diferença em se tratando do peso entre os dois grupos de participantes^{17,20,25}.

A risperidona foi colocada em análise para verificar a eficácia sobre o tratamento da anorexia nervosa. Durante o ECR, *a double-blind, placebo-controlled study*

of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: a pilot study, foi considerado como objetivo central da pesquisa apontar se existe, a partir do uso do antipsicótico, diminuição da insatisfação pelo corpo e alteração na distorção da imagem corporal. Ao final do estudo verificou que a risperidona não afeta significativamente tais questões relacionadas ao corpo¹⁸.

Apesar dos avanços na neurobiologia dos distúrbios alimentares e dos fármacos ainda existe significativa falha durante o tratamento e inclusive carência de diagnósticos clínicos e de tratamento para a anorexia nervosa²⁶. Contudo, percebeu-se que os antipsicóticos têm implicações gerais positivas e podem auxiliar em melhorias na qualidade de vida dos indivíduos com anorexia nervosa. Adicionalmente, parece oportuno que sejam desenvolvidas ações educativas e de promoção da saúde, pois entende-se que promover a saúde implica em transformações nos determinantes gerais de saúde, como estilos de vida, condutas e outros²⁷.

Conclusões

Reconhece que a olanzapina dentre os antipsicóticos quetiapina e risperidona, apresenta efeito mais significativo sobre o ganho de peso em um menor intervalo de tempo. Nota-se que a anorexia nervosa é um transtorno alimentar de difícil prognóstico com necessidade de uma abordagem multifatorial. Por essa razão, estudos com grandes amostras são necessários para ampliar o campo de tratamento dos transtornos alimentares.

Referências

- 1- Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):899-911.
- 2- Kan C, Treasure J. Recent Research and Personalized Treatment of Anorexia Nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019 Mar;42(1):11-19.
- 3- Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia Nervosa. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1343-1351.
- 4- Bulik CM, Flatt R, Abbaspour A, Carroll I. Reconceptualizing anorexia nervosa. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Sep;73(9):518-525.

- 5- Gorrell S, Murray SB. Eating Disorders in Males. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019 Oct;28(4):641-651.
- 6- Herpertz-Dahlmann B, Dahmen B. Children in Need-Diagnostics, Epidemiology, Treatment and Outcome of Early Onset Anorexia Nervosa. *Nutrients*. 2019 Aug;11(8):1932.
- 7- Lock J. Updates on Treatments for Adolescent Anorexia Nervosa. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019 Oct;28(4):523-535.
- 8- Zeeck A, Herpertz-Dahlmann B, Friederich HC, Brockmeyer T, Resmark G, Hagenah U, et al. Psychotherapeutic Treatment for Anorexia Nervosa: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*. 2018 Mai;9:158.
- 9- Peterson K, Fuller R. Anorexia nervosa in adolescentes. *Nursing*. 2019 Oct;49(10):24-30.
- 10- Resmark G, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Zeeck A. Treatment of Anorexia Nervosa. New Evidence-Based Guidelines. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):153.
- 11- Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*. 2015; 24 (2): 335-342
- 12- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- 13- Attia E, Kaplan AS, Walsh BT, Gershkovich M, Yilmaz Z, Musante D, et al. Olanzapine versus placebo for out-patients with anorexia nervosa. *Psychol Med*. 2011 Oct;41(10):2177-82.
- 14- Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, Wang Y, Wu P, Schreyer C, et al. Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):449-456.
- 15- Bissada H, Tasca GA, Barber AM, Bradwejn J. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2008 Oct;165(10):1281-8.
- 16- Brambilla F, Amianto F, Dalle Grave R, Fassino S. Lack of efficacy of psychological and pharmacological treatments of disorders of eating behavior: neurobiological background. *BMC Psychiatry*. 2014 Dec 24;14:376.

- 17- Court A, Mulder C, Kerr M, Yuen HP, Boasman M, Goldstone S, et al. Investigating the effectiveness, safety and tolerability of quetiapine in the treatment of anorexia nervosa in young people: a pilot study. *J Psychiatr Res.* 2010 Nov;44(15):1027-34.
- 18- Hagman J, Gralla J, Sigel E, Ellert S, Dodge M, Gardner R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011 Sep;50(9):915-24.
- 19- Kafantaris V, Leigh E, Hertz S, Berest A, Schebendach J, Sterling WM, et al. A placebo-controlled pilot study of adjunctive olanzapine for adolescents with anorexia nervosa. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011 Jun;21(3):207-12.
- 20- Powers PS, Klabunde M, Kaye W. Double-blind placebo-controlled trial of quetiapine in anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev.* 2012 Jul;20(4):331-4.
- 21- Spettigue W, Buchholz A, Henderson K, Feder S, Moher D, Kourad K, et al. Evaluation of the efficacy and safety of olanzapine as an adjunctive treatment for anorexia nervosa in adolescent females: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bmc Pediatrics*, [S.L.], 2008 jan;8(1)
- 22- Bryant-Waugh R. Feeding and Eating Disorders in Children. *Psychiatr Clin North Am.* 2019 Mar;42(1):157-167
- 23- Meftah AM, Deckler E, Citrome L, Kantrowitz JT. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research. *Postgrad Med.* 2020 Jan;132(1):80-90.
- 24- Couturier J, Isserlin L, Spettigue W, Norris M. Psychotropic Medication for Children and Adolescents with Eating Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2019 Oct;28(4):583-592.
- 25- Naguy A, Al-Mutairi A. An Adolescent Male With Anorexia Nervosa Favorably Responded to Mirtazapine. *Am J Ther.* 2018 Nov/Dec; 25(6):e675-e676.
- 26- Hilbert A, Hoek HW, Schmidt R. Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. *Curr Opin Psychiatry.* 2017 Nov;30(6):423-437.
- 27- Machado FCA, Silva ME, Teles MB. Educação problematizadora nas ações de integração ensino-serviço e promoção à saúde nos territórios. *Revista Ciência Plural.* 2021; 7 (1):191-210.