

PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO A HIV –REVISÃO DE LITERATURA

EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR PREVENTION OF HIV INFECTION- LITERATURE REVIEW

Ana Maria Fernandes Morais¹, Jórdan B. da Silva², Anna Gabriella Silva³, Haline Gerica Oliveira Alvim⁴

1. Acadêmica de Farmácia. Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. Goiás, Brasil

2. Farmacêutico. Mestre. Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. Goiás, Brasil

3. Fisioterapeuta. Especialista. Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. Goiás, Brasil

4. Química. Doutora. Faculdade de Ciência e Educação Sena Aires. Goiás, Brasil. halinegerica@senaaires.com.br

RESUMO

Este artigo trata-se de uma revisão de literatura, no qual foram identificados artigos publicados com a temática a Profilaxia de Pré-Exposição, mais conhecida como PrEP (do inglês *Pre-Exposure Prophylaxis*). Objetiva-se a identificação dos conhecimentos existentes sobre a PrEP na prevenção da infecção por HIV. A disseminação em massa do vírus da AIDS ocorreu na década de 70, mesmo embora este só tenha sido descoberto dez anos depois em 1980. Deste então, tem-se grandes esforços mundiais na busca de estratégias para o enfrentamento da doença, seja na etapa de prevenção e diagnósticos seja na etapa de tratamento e sensibilização da população. O vírus HIV apresenta duas classificações, HIV do tipo I e II e estima-se que 36,9 milhões de pessoas com HIV, sendo que a cada dia são contaminadas cerca de 6000 pessoas. Na Europa, a uma extensão dos diagnósticos desde a década de 80 foi reportado em 2014, e do total de 142197 casos, 920 foram em Portugal, 95% dos casos são referentes ao HIV tipo I. A PrEP é um tipo de profilaxia que consiste no uso de antirretrovirais para diminuir o risco de adquirir a infecção pelo HIV. São indicadas para indivíduos não infectados, mas que apresentam alta probabilidade de infecção. Tem-se atualmente uma única formulação aprovada para tal finalidade que é o medicamento Truvada. Essa tática se mostrou eficaz e segura em pessoas com risco aumentado de adquirir a infecção. Assim em 2012, a organização mundial de saúde (OMS), pela primeira vez, recomendou a utilização da PrEP na prevenção da infecção por HIV.

Descritores: PrEP; Infecção por HIV; Antirretrovirais.

ABSTRACT

This article is about a literature review, it has identified published articles on Pre-Exposure Prophylaxis, better known as PrEP. The objective is to identify existing knowledge about PrEP in the prevention of HIV infection. The mass dissemination of the AIDS virus occurred in the 1970s, even though it was only discovered ten years later in 1980. Since then, great efforts have been made worldwide in the search for strategies to cope with the disease, prevention and diagnosis is at the stage of treatment and sensitization of the population. The HIV virus has two classifications, HIV type I and II and it is estimated that 36.9 million people with HIV, with about 6000 people being infected each day. In Europe, an extension of diagnoses since the 1980s was reported in 2014, and out of a total of 142197 cases, 920 were in Portugal, 95% of the cases refer to HIV type I. PrEP is a type of prophylaxis consisting in the use of antiretrovirals to reduce the risk of acquiring HIV infection. They are indicated for individuals who are not infected, but who have a high probability of infection. There is currently only one approved formulation for this purpose which is Truvada. This tactic proved effective and safe in people at increased risk of acquiring the infection, so in 2012 the World Health Organization (WHO), for the first time, recommended the use of PrEP in the prevention of HIV infection.

Descriptors: PrEP; HIV Infection; Antiretroviral

Como citar: Morais AMF, Silva JB, Silva AG, Alvim HGO. Profilaxia pré-exposição a HIV –revisão de literatura. Rev Inic Cient Ext. 2019; 2(1): 62-8.

INTRODUÇÃO

A disseminação em Massa do vírus da AIDS ocorre na década de 70, mesmo embora este só tenha sido descoberto dez anos depois em 1980. O período de latência é o tempo que compreende o período de contaminação com o vírus HIV até a manifestação da AIDS que é a doença propriamente dita, esse tempo é variado de tempo de alguns fatores, no entanto a média gira em torno de dez anos. Esse fato, evidencia o problema inicial da AIDS, que se instalou de forma epidêmica e chegou a ser considerado o mal do século.¹

Desde seus primeiros casos, a infecção pelo HIV/AIDS causa enorme preocupação mundial. Entidades internacionais como Organização das Nações Unidas (ONU) periodicamente discute estratégias para o enfrentamento da doença, promovendo ações desde a etapa de prevenção, diagnóstico e tratamento até a sensibilização da população frente aos direitos que as pessoas portadoras possuem, discutindo questões vinculadas aos direitos humanos.¹⁻²

No Brasil, em 1996 uma Lei Federal (Nº 9313) garantiu o acesso universal as pessoas portadoras da doença a seu tratamento. A introdução da terapia antirretroviral mudou significativamente a taxa de mortalidade e o tempo de sobrevivência dos indivíduos com HIV e AIDS. Atualmente, verifica-se que nos vários conjuntos epidêmicos a incidência de HIV mantém-se elevada entre as populações vulneráveis.²

A introdução da terapia antirretroviral do HIV/AIDS promoveu a redução da morbidade e da mortalidade relacionados à doença. Inicialmente, em 1994, o tratamento consistia de uma monoterapia com o medicamento Zidovudina (AZT) a partir de 1996, a terapia passou a ser tríplice por meio da introdução de inibidores da protease. E desde então os novos regimes terapêuticos contribuíram significativamente para essa redução.³

MÉTODO

Realizou-se uma abordagem quali-quantitativa de revisão bibliográfica exploratória, discutindo sobre a Profilaxia Pré-Exposição ao HIV e seu uso atualmente em curso. Para a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados das bibliotecas do ScieLO, LILACS e PubMed, além do de sítios eletrônicos do Programa Nacional de DST/AIDS – Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Foram utilizados nesta pesquisa os seguintes descritores: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS); diagnóstico, AIDS e tratamento. Para isso, foram analisados 26 artigos científicos e selecionados 18 sobre a temática, obedecendo os critérios de inclusão que foram artigos publicados em português. Trata-se de publicações científicas acessadas pela pesquisa avançada na página do Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde.

RESULTADOS

O Vírus da Imunodeficiência Humana (conhecido como HIV, *Human Immunodeficiency Virus*) é o causador etiológico culpado pela Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA). O vírus diz respeito à família *Retroviridae*, gênero dos *Lentivirus*.⁴

A descoberta da AIDS ocorreu em 1981, no Estados Unidos. Ela foi clinicamente descoberta quando um grupo elevado de pacientes adultos do sexo masculino, homossexuais apresentavam sintomas de pneumonia *Pneumocystis carinii*, a qual caracteriza-se por uma infecção oportunista que até então era bastante incomum e apresentam sarcoma de Kaposi, um tipo de câncer de pelo raro. Neste contexto, observou-se que se tratava de uma nova doença, ainda não classificada. O caráter infeccioso foi confirmado pelo isolamento do agente etiológico.^{1,5}

O alvo deste microrganismo são os leucócitos, mais concretamente os linfócitos T CD4+. Sem um tratamento clínico, o vírus causa uma diminuição drástica das células CD4 (inferior a 200 células/mm), cometendo o organismo do hospedeiro mais recessivo a infecções (na maioria das vezes designadas de “infecções oportunistas”) e, conseqüentemente, debilitando o sistema imunológico.⁶

Após o contágio, tem-se a transposição das barreiras de defesa dos hospedeiros pelo vírus. O HIV atravessa as mucosas e os mecanismos de defesa, depois interage com os receptores dos linfócitos T CD4+, isto tanto pode resultar em invasão de órgãos linfóides quanto dos demais órgãos. Esta fase é caracterizada como aguda, que compreende em altos valores do vírus circulante no plasma, baixos níveis de linfócitos T e aumento de viremia. Somente após aproximadamente 30 dias, que o corpo começa a produzir anticorpos para combater o HIV, neste período o diagnóstico é possível por ensaios biológicos e isolamento do vírus. O tempo para a manifestação dos sinais sintomas não é determinado.^{1,5} As taxas de

progressão para AIDS apresentam variação entre indivíduos.^{1,5}

Atualmente, sabe-se da existência de dois tipos de vírus, classificados como: HIV-1 e o HIV-2. O mais dominante, o qual é responsável por 95% das infecções a nível mundial, é o HIV-1. O HIV-2 é infrequente, concentrando-se apenas em zonas a oeste do continente africano, distinguindo-se do HIV-1 pela sua genética, além de aumentar mais pausadamente que o HIV-1 e de ser menos infecciosos.⁷

Os sintomas são múltiplos e de intensidade variável, dependendo da fase em que o vírus se depara e se o paciente já toma uma terapia antirretroviral – uma classe de fármacos responsável pela mitigação do ciclo natural do vírus e também pelo impedimento de passar para um estado mais grave.⁸

No gráfico da Figura 1, é possível visualizar as fases pelas quais o indivíduo pode passar após infecção pelo vírus HIV. Observa-se que após a infecção pelo vírus os linfócitos T CD4⁺ diminuem em concentração ao longo de algumas semanas (fase aguda) depois entra-se no período de incubação, período este que pode durar anos. No outro eixo, observa-se que durante a fase aguda da infecção tem-se um pico na quantidade de RNA viral no plasma sanguíneo.⁹

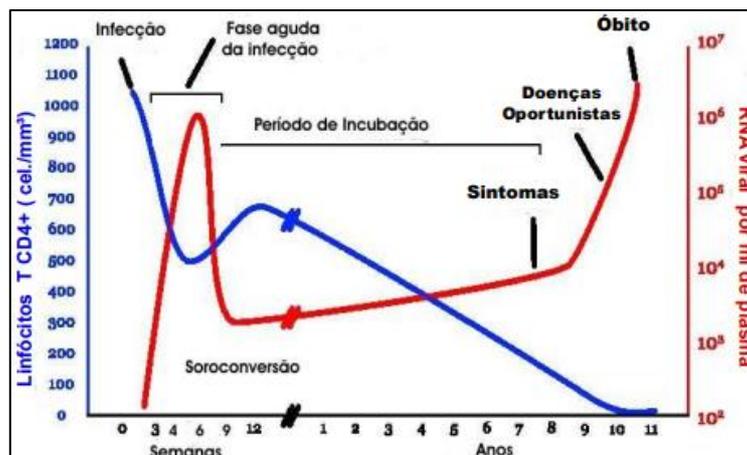


Figura 1- No gráfico de coloração azulada observa-se a relação da concentração de linfócitos T CD4⁺ na célula por tempo enquanto o gráfico em vermelho tem-se a relação da concentração de RNA viral por tempo.⁹

Nas semanas seguintes ao contágio, entre a 2^a e a 4^a semana do contato e infecção com o vírus, o conjunto de sintomas característicos são os de uma influenza comum – febre, sudorese, fadiga, erupção cutânea. Após este período, o vírus entra num período de latência, em que prossegue ativo, mas a reproduzir-se a um ritmo mais pausado. Este período, em pacientes não diagnosticados, pode durar até décadas, o que aumenta o risco de propagação do vírus.⁴ Por fim, a fase mais grave da doença a qual é conhecida como AIDS, consiste em um sistema imune já bastante debilitado, sendo frequente a existência de febres, perda de peso, fraqueza e linfedemas.¹⁰

A infecção pelo HIV pode ocorrer mediante três principais vias de transmissão: sexual, sanguínea (transplantes ou outras trocas sanguíneas (exemplo: partilha de seringas entre toxicod dependentes) e vertical.^{5,22} No primeiro caso, a transmissão pelas relações sexuais ocorre bidireccionalmente, e o risco é aumentado se houver úlceras genitais e se a doença (imunodeficiência do transmissor) estiver mais avançada. Dar-se-á enfoque no segundo meio de transmissão, pelo crescente aumento do consumo de drogas ao redor do mundo. Usuário de drogas do tipo injetáveis costumam compartilhar seringas e agulhas o que os tornam mais expostos a possíveis contaminantes por transmissão sanguínea.^{4,1} Uma transmissão vertical ocorre mediante passagem da doença de mãe para filho durante a gestação ou ainda durante aleitamento materno.⁵

É de extrema importância ressaltar que o vírus convive em diversos fluidos corporais, como o sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno e o contágio ocorre mediante exposição a estes e mesmo embora já tenham sido isolados o vírus em outros fluidos corpóreos, como saliva, urina e lágrimas a transmissão por estes não altamente improváveis.⁵

Nesta luz, a prática de sexo seguro (com uso do preservativo) é a forma mais eficiente de combate da transmissão do vírus. O vírus não é transmissível através de água ou pelo ar, de outros fluidos como suor, saliva ou urina, ou por sabonetes de casas de banho, comida ou bebida.¹¹

Em todo o mundo, estima-se que 36,9 milhões de pessoas com HIV, sendo que a cada dia são contaminadas cerca de 6000 pessoas. Na Europa, a uma extensão dos diagnósticos desde a década de 80 foi reportado em 2014, e do total de 142197 casos, 920 foram em Portugal.^{4,6}

Nos vários conjuntos epidêmicos, a incidência de HIV mantém-se elevada entre as populações vulneráveis. Analisando que uma parte substancial das novas infecções por HIV são decorridas de indivíduos não diagnosticados em fase aguda da enfermidade e que a infecção exige tratamento para toda a vida, de costume a diminuir a mobilidade e mortalidade, adicionar o diagnóstico precoce e instituir novas ferramentas de prevenção.¹²

Embora existam muitos esforços para o desenvolvimento eficaz de uma vacina contra o vírus HIV, destacam-se, recentemente, outras descobertas relacionadas com a terapêutica como prevenção com a profilaxia pré-exposição.¹²

A Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP, do inglês *Pre-Exposure Prophylaxis*) consiste no uso de antirretrovirais (ARV) para diminuir o risco de adquirir a infecção pelo HIV. Essa tática se mostrou eficaz e segura em pessoas com risco aumentado de adquirir a infecção.¹³

Depois do advertido, a partir de 2015, o tratamento de todos os doentes HIV+ independentemente da contagem de células CD4+ e do estágio da doença, ensaios clínicos com a PrEP mostraram taxas de redução na aquisição da infecção a rondar os 90%.^{11,14}

A PrEP tende a colaborar para a proteção de indivíduos não infectados por HIV, pessoas que apresentem um elevado risco de infecção. A única formulação aprovada com este fim é o Truvada®, em dose única diária, por via oral, que deve ser utilizada em conjunto com outros procedimentos de prevenção comportamental, como, por exemplo, o preservativo.¹⁵

O medicamento Truvada® apresenta-se na forma de comprimido. Apresentam uma associação dos medicamentos antivirais em doses fixas e contém 200 mg de entricitabina (TDF) e 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila (FTC) como princípios ativos, os quais apresentam as estruturas visualizadas na figura 2.¹⁶

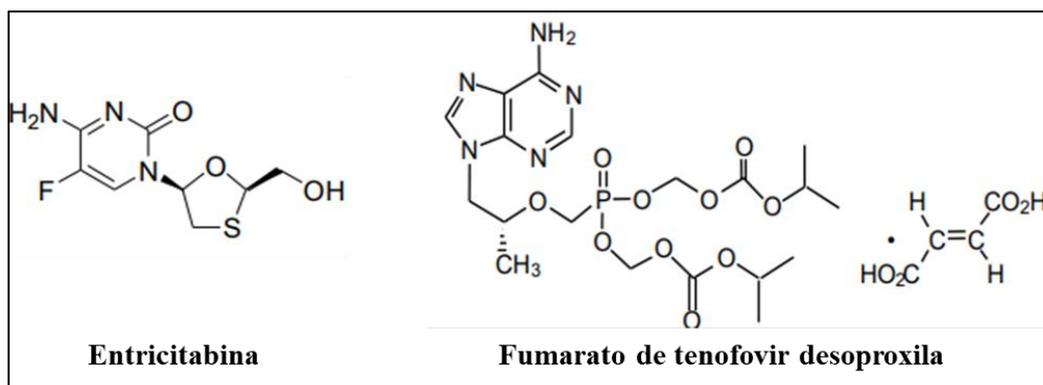


Figura 2- Estruturas químicas dos princípios ativos que compõem o medicamento Truvada®. 2018.

Os compostos são análogos de nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Estes fármacos são conduzidos sob a formato de pró-fármacos, sendo metabolizados a estado celular. São usados no tratamento da infecção por HIV há mais de 10 anos e têm um aspecto de segurança bem conhecido, ao qual aumenta um conjunto de características adequadas à sua utilização como PrEP: são fármacos de administração cotidiana, sem interação com fármacos antituberculosos, anticoncepcionais orais ou antimaláricos e cujo aumento de resistências é pouco frequente.¹⁶

A entricitabina é um composto análogo do nucleosídeo citidina, quando no organismo é fosforilado por enzimas celulares formando entricitabina 5'-trifosfato, responsável pela inibição da atividade da transcriptase reversa do HIV-1. Quando se incorpora na cadeia de ADN viral nascente acaba causando a sua terminação. O segundo composto fumarato de tenofovir desoproxila é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato, quando no organismo passa por algumas reações até chegar no composto ativo tenofovir difosfato o qual é responsável pela inibição da atividade da transcriptase reversa do HIV-1. Quando este se incorpora no DNA causa a sua terminação. Quando os compostos apresentam sinergismos em suas atividades.¹⁶

A PrEP é uma tática de prevenção de infecção do vírus HIV, que versa no uso da terapia antirretroviral para a precaução doença em indivíduos não mensageiros do vírus cuja formulação aprovada de administração oral. Apesar dos efeitos benéficos, esta inovadora abordagem à terapêutica traz algumas preocupações.⁹ Primeiro, as consequências secundárias em longo prazo ainda não são bem conhecidas em indivíduos soro negativos. Segundo, quando a adesão à PrEP é baixa, a potência também que se traduz num desperdício de recursos e num objetivo fracassado. Há também a probabilidade de aparecerem resistências aos fármacos, o que poderá comprometer um futuro tratamento

no caso de ocorrer infecção. Por fim, e talvez a extensão do desafio, prende-se com a compensação do risco, isto é, aumentar os comportamentos de risco devido à nova forma de prevenção “medicalização”.¹⁷

Embora bastante próspera, a PrEP deve ser implementada com cuidado e após uma revisão crítica epidemiológica do HIV em cada contexto, ao lado com estudos aprofundados acerca dos custos inerentes¹. No Brasil, a epidemia de HIV/AIDS é concentrada em alguns segmentos populacionais que rebatem pela maioria de casos novos da infecção, os casos concentram-se sobretudo em pessoas homossexuais e profissionais do sexo. Além disso, destaca-se o desenvolvimento da infecção pelo HIV em adolescentes e jovens.¹⁸⁻¹⁹ Contudo, pertencer a um desses grupos não é satisfatório para caracterizar indivíduos com frequentes situações de exposição ao HIV, o que é marcante por práticas sexuais, companhias ou contextos específicos que causam mais chances de apresentação ao vírus. Além de oferecerem maior risco de adquirir o HIV, essas pessoas frequentemente estão sujeitas a casos de discriminação, sendo alvo de estigma e preconceito e aumentando, assim, sua vulnerabilidade ao HIV/AIDS.²⁰

Para esses acontecimentos, a PrEP se coloca como uma tática adicional nova de prevenção disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de diminuir a transmissão do HIV e cooperar para o alcance das metas relacionadas ao fim da epidemia¹⁵. Para que essa estratégia seja ativa, é necessário que a rede de saúde desloque as barreiras de acesso a essas populações, acolhendo-as na sua integralidade e garantir seus direitos à saúde de qualidade.^{7,21} No ano de 2016 foi divulgada uma revisão sistemática que averiguou a eficácia e segurança de PrEP oral, contendo entricitabina na precaução da infecção por HIV. Para tal, incluiu uma metanálise de artigos escolhidos a partir de três bases de dados digitais em abril de 2015.^{7,18-21}

Esta análise avaliou 18 estudos, em desiguais populações e regimes de administração. Como resultado observou que a terapia oral enfraqueceu significativamente o risco de infecção por HIV comparativamente com placebo. Nos ensaios clínicos com adesão a PrEP elevado a 70% foi comprovada uma eficácia de 70%. Contudo, ns ensaios clínicos com baixa adesão à PrEP não se foi constatado uma decorrência protetora estatisticamente relevante. No estudo, não foram achadas diferenças significativas em termos de potência entre TDF-FTC e o TDF e não existiu diferenças significativas ao grau da ocorrência de efeitos adversos entre a PrEP e o placebo. Também no estudo fizeram análise quando a utilização da PrEP em infecção por estirpes de HIV resistentes a fármacos. Foi observado que a PrEP tem um risco referente de 3,34 em inclusão ao placebo nos participantes que se deparavam com infecção aguda por HIV na abertura do ensaio clínico. Sendo assim, o risco de oferecer uma estirpe resistente a FTC é 3,72 vezes maior nos participantes que atingiram TDF-FTC. Não houve alterações quanto à infecção por estirpes de HIV resistentes ao TDF.^{7,18-21}

A associação TDF-FTC é o único fármaco com destaque de segurança e eficácia aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para a PrEP em adultos saudáveis em risco de infecção por HIV, estando o fármaco recomendado pelo órgão americano CDC (*Centers for Disease Control*). Foi aprovada pela FDA em regime diário, pelo que os CDC aconselham apenas este regime. Após começar a PrEP, os usuários devem ser observados de três em três meses. E cada três meses, necessitam ser repetidos os exames sorológicos para infecção por HIV e analisados sinais e indícios de infecção por HIV aguda para admitir que os usuários se mantêm soronegativos. Sendo assim a cada seis meses deve ser analisada a função renal e necessitam ser investigadas clínica e laboratorialmente outras infecções sexualmente transmissíveis, como sífilis, gonorreia ou clamídias. E ao término de 12 meses de PrEP deve ser analisada se a necessidade de permanecer com PrEP enquanto instrumento de prevenção de infecção por HIV.^{7, 18-22}

A organização mundial de saúde (OMS) recomendou a utilização da PrEP na prevenção da infecção por HIV, pela primeira vez, em 2012. As normas de orientação clínica da OMS de 2016 são semelhantes às dos CDC. No entanto, distinguem-se pelo fato da OMS recomendar a PrEP apenas com o TDF, dispensando a FTC. A OMS defende esta decisão com base nos resultados da metanálise já referida, na qual não foram encontradas diferenças significativas entre o TDF e TDF-FTC.¹⁸⁻²⁴

A PrEP surge como uma estratégia adicional no combate à transmissão de HIV. Outras estratégias incluem não só o uso do preservativo e a terapêutica antirretroviral para os indivíduos infetados por HIV, mas também a circuncisão masculina e a PEP. Diversos estudos com modelos matemáticos procuraram esclarecer as diferenças entre cada uma destas estratégias e qual o impacto a nível de saúde pública da PrEP, tendo alguns avaliado também o custo-efetividade. Um dos principais receios em relação à PrEP é de que, com a sua utilização, haja uma diminuição do uso do preservativo e, conseqüentemente, um aumento de infecções sexualmente transmissíveis.¹⁸⁻²⁴

CONCLUSÃO

A PrEP é uma estratégia eficaz no combate à transmissão de VIH. Esta não deve ser vista como uma alternativa ao preservativo: não protege contra outras infeções sexualmente transmissíveis, não é um método anticonceptivo e requer um esforço económico muito superior. No entanto, a PrEP complementa o preservativo nas circunstâncias em que este não atinge o seu objetivo, principalmente por ser incorretamente utilizado ou por se romper, por se desejar uma concepção em segurança ou enquanto alternativa por opção do utente. A PrEP contribuirá para o controle do HIV, assim impedindo que se dissemine pelas restantes populações em risco. Mais estudos são necessários para compreender as consequências da PrEP a longo prazo, constituindo, no entanto, uma ferramenta pronta a ser utilizada nos subgrupos de maior risco.

REFERÊNCIAS

1. Galvão, MTG; Braga V.A; Carvalho CM J bras Doenças Sex Transm 16(4):50-55, 2004.
2. Sperotto, SD de M; Universidade de Pelotas, Diagnóstico tardio e o início do tratamento oportuno de HIV/AIDS na população do Rio Grande do Sul, Dissertação de Mestrado, 2010.
3. Guimaraes MDC; Gomes RR de FM; Bonolo PF; Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 16(4):261-278, 2007
4. Ministério da Saúde (BR). Portaria n° 224/92, de 29 de janeiro de 1992: dispõe sobre normas e diretrizes para os atendimentos hospitalares e extra hospitalares. Diário Oficial da União, Brasília, 30 de janeiro de 1992. Seção 1, p.1168-70.
- 5 Souza D. Universidade de São Paulo; Educação continuada em saúde para a prevenção do HIV/AIDS no local de trabalho; São Paulo, 2011
6. Vilela SC, Moraes MC. A prática de enfermagem em serviços abertos de saúde mental. Rev Enferm UERJ. 2008;16(4):501-6.
7. Calgaro A, Souza EN. Percepção do enfermeiro acerca da prática assistencial nos serviços públicos extra-hospitalares de saúde mental. Rev Gaúch Enferm. 2009;30(3):476-83.
8. Esperidião E, Cruz MFR, Silva GA. Perfil e atuação dos enfermeiros da rede especializada em saúde mental de Goiânia-Goiás. Rev Eletrônica Enferm 2018;13(4):493-501.
- 9 Tancredi MV; Universidade de São Paulo; Sobrevida de paciente com HIV e AIDS nas eras pré e pós terapia antirretroviral de alta potencial, São Paulo, 2010.
10. Ministério da Saúde (BR). Portaria/GM n° 336 de 19 de fevereiro de 2002. Legislação em Saúde Mental 1990 -2002. Diário Oficial da União, Brasília, 20 de fevereiro de 2002. 3ª ed. rev. e atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. p.125-36.
11. Oliveira AGB, Alessi NP. O trabalho de enfermagem em saúde mental: contradições e potencialidades atuais. Rev Latino-am Enferm. 2003;11(3):333-40.
12. Villela SC, Scatena MCM. A Enfermagem e o cuidar na área de Saúde Mental. Rev Bras Enferm. 2004 57(6):738-41.
13. Ministério da Saúde (BR). Relatório de Gestão 2011-2015: Saúde Mental no SUS: as novas fronteiras da Reforma Psiquiátrica. Brasília: Ministério da Saúde; 2016; Pag : 62
14. Kirschbaum DIR. Concepções produzidas pelos agentes de enfermagem sobre o trabalho em saúde mental com sujeitos psicóticos em um centro de atenção psicossocial. Rev Latino-am Enfermagem. 2009; 17(3):368-73.
15. Meola ME. O campo da saúde mental e as tecnologias de cuidado: uma reflexão. Rev Ter Ocup Univ São Paulo. 2000;11(1): 17-22.
16. Bula profissional de Saúde, Anvisa. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20845312016&pIdAnexo=3737756>. Acesso em: 15 de outubro de 2018.
17. Vilela SC. Assistência de enfermagem em serviços abertos de saúde mental: construindo a prática [dissertação]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2002.
18. McKenna L, Boyle M, Brown T, Williams B, Molloy A, Lewis B, et al. Levels of empathy in undergraduate nursing students. Int J Nurs Pract. 2012; 18(3):246-51.
19. Duran ECM, Toledo VP. Análise da produção do conhecimento em processo de enfermagem: estudo exploratório-descritivo. Rev Gaúcha Enferm. 2011; 32(2):234-40.
20. Fernandes, J. D., Sadigursky, D., Silva, R.M.O, Amorim, A.B., Teixeira, G.A.S., & Araújo, M.C.F. (2009). Ensino da enfermagem psiquiátrica/saúde mental: sua interface com a Reforma Psiquiátrica e

diretrizes curriculares nacionais. Rev. Esc. Enferm. da USP, São Paulo, 43(4), 962-8.

21. Schneider ARS. A rede de atenção em saúde mental: a importância da interação entre a atenção primária e os serviços de saúde mental. Rev Ciênc Saúde. 2009; 2(2):78-84.

22. Dias CB, Aranha e Silva AL. O perfil e a ação profissional da(o) enfermeira(o) no Centro de Atenção Psicossocial. Rev Esc Enferm USP 2010 57(1):739-11.

23. Villa, E. A.; Cadete, M. M. M. (2000). Portas abertas: novas possibilidades no ensino da enfermagem psiquiátrica. Rev. Latino-Am. Enfermagem, Ribeirão Preto, 8(6), 13-19.

24. Oliveira AGB, Alessi NP. A reforma psiquiátrica e o processo de trabalho das equipes de saúde mental. Rev Paul Enferm. 2003;22(1):31-42.

Recebido em: 10/11/2018

Aceito em: 18/12/2018