

COVID-19: análise de terapêuticas pré-exposição de antimaláricos*COVID-19: analysis of pre-exposure antimalarial therapies**COVID-19: análisis de las terapias antipalúdicas previas a la exposición***Davi Oliveira Venzel Pego¹**

ORCID: 0000-0002-4795-6152

André Dias de Carvalho¹

ORCID: 0000-0002-5023-6068

Mariana Gomes Pimenta¹

ORCID: 0000-0001-5653-3840

Bruna Paula Penha Perpétuo¹

ORCID: 0000-0001-5932-653X

Maria Alice Mendes de Souza Grossi¹

ORCID: 0000-0002-2119-1032

Luzia Batista da Silva¹

ORCID: 0000-0002-7765-2264

Isabella de Souza Silveira¹

ORCID: 0000-0002-5027-6844

Emanuel Souza¹

ORCID: 0000-0002-6256-793X

Carolina Silva Lana¹

ORCID: 0000-0003-4487-2954

Marcella Ferroni Gouveia¹

ORCID: 0000-0003-0594-5620

¹Centro Universitário Vértice.
Minas Gerais, Brasil.

Como citar este artigo:

Pego DOV, Carvalho AD, Pimenta MG, Perpétuo BPP, Grossi MAMS, Silva LB, Silveira IS, Souza E, Lana CS, Gouveia MF. COVID-19: análise de terapêuticas pré-exposição de antimaláricos. *Glob Acad Nurs.* 2022;3(Spe.2):e281. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200281>

Autor correspondente:

Davi Oliveira Venzel Pego

E-mail: davipego46@gmail.com

Editor Chefe: Caroliny dos Santos

Guimarães da Fonseca

Editor Executivo: Kátia dos Santos

Armada de Oliveira

Editor Responsável: Rafael Rodrigues

Polakiewicz

Submissão: 02-05-2022

Aprovação: 30-07-2022

Resumo

Objetivou-se analisar o uso de antimaláricos na profilaxia pré-exposição da COVID-19. Trata-se de uma revisão bibliográfica, com a abordagem de análise de estudos randomizados, revisionais e de revisões integrativas da literatura. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados do PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados ao todo seis artigos de um total de 761, selecionados por diferentes critérios. Os artigos evidenciaram a ineficiência dos antimaláricos, hidroxicloroquina e cloroquina, como medida profilática à pré-exposição ao vírus da COVID-19, além disso, demonstraram também, alguns efeitos adversos, como a toxicidade provocada pelo uso contínuo de tais medicamentos. O uso de antimaláricos não possui efeitos benéficos cientificamente comprovados para a profilaxia da COVID-19 ou para seu tratamento. Ressalta-se, nesse contexto, a importância da utilização de medicamentos e outros procedimentos terapêuticos ou profiláticos cientificamente comprovados para a causa.

Descritores: Terapêutica; Antimaláricos; COVID-19; Pré-Exposição; Análise.**Abstract**

The aim was to analyze the use of antimalarials in the pre-exposure prophylaxis of COVID-19. This is a literature review, with the approach of analysis of randomized, review and integrative literature reviews. The research was carried out through online access to the PubMed and Google Scholar databases. A total of six articles were used out of a total of 761, selected by different criteria. The articles highlighted the inefficiency of antimalarials, hydroxychloroquine and chloroquine, as a prophylactic measure against pre-exposure to the COVID-19 virus; in addition, they also demonstrated some adverse effects, such as toxicity caused by the continuous use of such drugs. The use of antimalarials has no scientifically proven beneficial effects for the prophylaxis of COVID-19 or its treatment. In this context, the importance of using drugs and other scientifically proven therapeutic or prophylactic procedures for the cause is highlighted.

Descriptors: Therapeutics; Antimalarials; COVID-19; Pre-Exposure; Analysis.**Resumen**

El objetivo fue analizar el uso de antipalúdicos en la profilaxis preexposición de COVID-19. Se trata de una revisión bibliográfica, con el enfoque de análisis de literatura aleatorizado, de revisión e integrador. La investigación se realizó a través del acceso en línea a las bases de datos PubMed y Google Scholar. Se utilizaron un total de seis artículos de un total de 761, seleccionados por diferentes criterios. Los artículos evidenciaron la ineficacia de los antipalúdicos, la hidroxicloroquina y la cloroquina, como medida profiláctica frente a la preexposición al virus de la COVID-19, además, también demostraron algunos efectos adversos, como la toxicidad provocada por el uso continuado de tales fármacos. El uso de antipalúdicos no tiene efectos beneficiosos científicamente probados para la profilaxis de la COVID-19 o su tratamiento. En este contexto, se destaca la importancia del uso de fármacos y otros procedimientos terapéuticos o profiláticos científicamente probados para la causa.

Descritores: Terapêutica; Antipalúdicos; COVID-19; Pre-Exposición; Análisis.

Introdução

Em dezembro de 2019, na província de Wuhan-China, iniciou os primeiros surtos de pneumonia e internações por motivos desconhecidos. Em busca de respostas a essa problemática, a equipe de pesquisa de Huang¹ efetuou testes de reação da transcriptase reversa seguidos pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) os quais evidenciaram a existência de um patógeno viral, o SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19. Tal mecanismo viral, em poucas semanas, havia se difundido a inúmeros países, como Itália, Estados Unidos, França, Brasil, e outras dezenas de países. Consoante a isso, muitas pesquisas acerca desse vírus, até então não catalogado, foram efetuadas em busca de uma forma de contê-lo frente a sua peregrinação pelo globo.

Em uma análise mais contundente acerca das metodologias de prevenção ao vírus SARS-CoV-2, as medidas mais adotadas e mais eficazes foram o uso de máscaras (PFF2, KN-95 e tripla proteção), distanciamento social e lavagem das mãos. Em contrapartida a esses mecanismos de proteção, muitas autoridades se mostraram hostis e avessas a eles, trazendo, como consequências a esse comportamento, a elevação da curva de contaminação e uma subsequente expressividade de óbitos, dada a natureza letal do vírus^{2,3}.

Na busca de ações e medicações para conter a propagação do vírus, muitos dos medicamentos foram estudados, como remdesivir, cloroquina e hidroxicloroquina, a combinação de lopinavir e ritonavir houve uma

excepcional atenção aos medicamentos antimaláricos, no caso a cloroquina e a hidroxicloroquina. Contudo, é importante salientar que os medicamentos antimaláricos citados, tiveram forte impulso midiático frente a decisão de países como o Brasil de utilizá-los, ainda que sem grandes embasamentos científicos. Em prospecto geral, muitas decisões duvidosas acerca do combate à pandemia de COVID-19 foram tomadas, dentre elas quanto à forma de se prevenir, tratar e viver⁴.

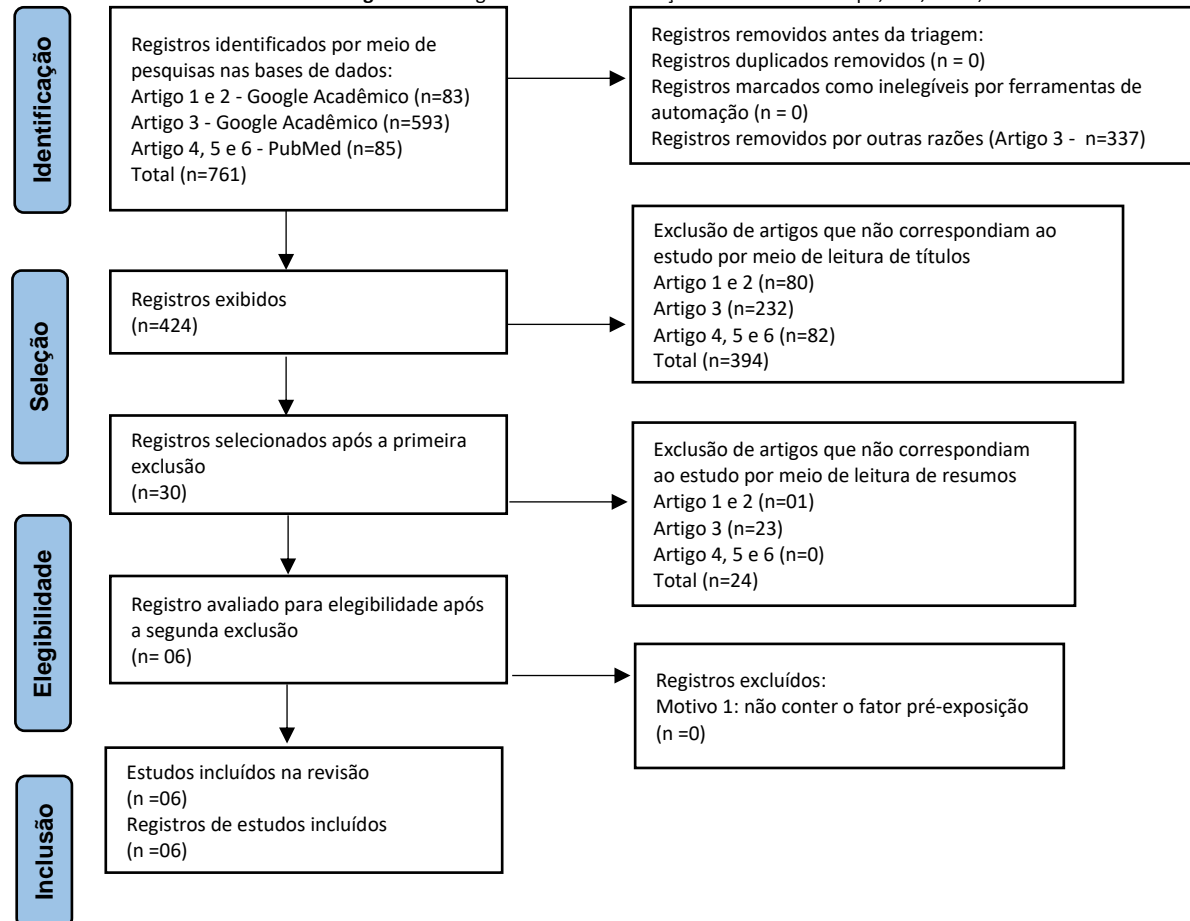
Sob uma ótica antropológica, é notório que medidas políticas como parte de um embate a uma ameaça real são uma forte forma de se consolidar uma influência ao comportamento coletivo, considerando-se a autoridade de figuras do mais alto grau do poder executivo⁵.

Sobre o exposto, o presente artigo tem por objetivo analisar o uso de antimaláricos na profilaxia pré-exposição da COVID19, a fim de trazer à luz do qual o real potencial profilático dos medicamentos antimaláricos em pacientes não infectados com a doença COVID-19.

Metodologia

O presente estudo, trata-se de um artigo de revisão bibliográfica e com a abordagem de análise de estudos randomizado, revisional e de revisão integrativa da literatura, os quais foram selecionados dentro da plataforma PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados ao todo seis artigos de um total de 761, selecionados por diferentes critérios.

Figura 1. Fluxograma de busca e seleção dos estudos. Matipó, MG, Brasil, 2022



Sendo os artigos um e dois selecionados pelo Google Acadêmico, utilizou-se os operadores booleanos “AND” e os descritores: “COVID-19”, “Antimaláricos” e “Profilaxia”. Não foram contemplados nenhum filtro para a exclusão da pesquisa. O resultado total foi de 83 artigos, dentre os quais foram selecionados apenas três, após a leitura de título e resumo, os demais foram excluídos por apresentar o tema de forma rasa e não efetiva do assunto abordado.

Já o artigo três, que também foi encontrado pela plataforma do Google Acadêmico, utilizou os descritores: “Antimaláricos” e “COVID-19”. Ao utilizar o filtro de língua portuguesa encontrou-se ao todo 256 artigos, que por meio da análise do título, foram eliminados 232. Em seguida, ao ler os resumos dos 24 selecionados, 23 não corresponderam devidamente ao assunto.

Os artigos quatro, cinco e seis encontrados no site PubMed utilizou dos seguintes filtros: artigo randomizado, publicações de até cinco anos (2017 a 2022), em língua inglesa e portuguesa e publicações gratuitas. Ademais a seleção passou também, pela filtragem através de operadores booleanos “AND” e os descritores utilizados para efetuar a busca foram: “COVID-19”, “Hidroxicloroquina” e “Profilaxia”. Após a análise do site, apareceram ao todo 85 artigos, dos quais 82 foram excluídos por leitura de títulos, os três restantes foram utilizados no estudo.

A revisão e análise crítica dos artigos selecionados, passou pelo crivo da temática a ser abordada evitando, portanto, desvios no assunto tratado, sendo selecionado somente artigos que contemplem uma medida profilática com antimaláricos em pacientes não infectados ou com carga viral inexpressiva para a manifestação ou detecção desse patógeno. A pergunta norteadora foi estabelecida

com base em estudos antropológicos e análises da conjuntura da saúde e da política de enfrentamento ao COVID-19 no Brasil, visando estabelecer um diálogo claro quanto à eficácia de medicações antimaláricas, sobretudo estabelecendo a pergunta "Qual é a eficácia do tratamento profilático do COVID-19 com antimaláricos?".

Como critérios de exclusão, foram retirados textos que não continham os descritores “pré-exposição”, e os que não contemplavam o descritor “antimaláricos”. Salienta-se ainda, a adição de critérios de exclusão por títulos sendo esse, artigos que não possuíam a temática profilaxia pré-expositiva à COVID-19 e/ou que o enfoque não era este. Como fonte de análise pertinente dos fatos, recorreu-se majoritariamente a artigos que traziam ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões integrativas da literatura e artigos revisionais acerca do tema abordado. Sendo estes parâmetros utilizados para uma análise mais clara e limpa acerca da temática central.

Resultados

Dos artigos analisados todos apresentaram resultados insatisfatórios ou negativos acerca do uso de medicamentos antimaláricos no enfrentamento à COVID-19, sobretudo, foi apresentado também uma taxa de adoecimento de causas secundárias devido a ingestão da medicação. Em suma, os artigos avaliados são bastante claros quanto a ineficiência apresentada por esse grupo de medicamentos no combate viral.

Foram recolhidos para estudo seis artigos, dos quais pretende-se analisar quando a metodologia aplicada, os objetivos por eles traçados, resultados obtidos e as conclusões apresentadas.

Quadro 1. Quadro sinóptico. Matipó, MG, Brasil, 2022

Título	Ano	Metodologia	Objetivo	Resultados	Conclusões
<i>A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of COVID-19</i>	2020	Ensaio clínico randomizado	Buscar evidências que corroborem para o uso de hidroxicloroquina como tratamento profilático à COVID-19.	A hidroxicloroquina não foi associada a uma menor incidência de transmissão de SARS-CoV-2 do que os cuidados habituais (18,7% e 17,8%, respectivamente).	A terapia pré-exposição com hidroxicloroquina não preveniu a infecção por SARS-CoV-2.
<i>Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers</i>	2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	Avaliar a eficácia da utilização da hidroxicloroquina como profilaxia a pré-exposição dos profissionais da saúde aos pacientes infectados com a COVID-19, a fim de prevenir a transmissão de SARS-CoV-2.	Em comparação aos participantes que receberam placebo e aos randomizados para receber a hidroxicloroquina, não ocorreu nenhuma diferença significativa nos níveis de infecção. Ademais, embora o ensaio clínico tenha sido encerrado precocemente, foi mais comum a presença de eventos adversos leves nos participantes que utilizaram a hidroxicloroquina em comparação aos que receberam placebo.	Embora a utilização da hidroxicloroquina tenha sido limitada pelo término precoce do ensaio, não houve nenhum benefício clínico da administração diária da hidroxicloroquina como profilaxia pré-exposição entre os profissionais da saúde randomizados.
<i>Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial</i>	2020	Ensaio clínico randomizado duplo cego, controlado por placebo	Analisar indicativos positivos ou negativos do uso de hidroxicloroquina como profilaxia pré-exposição ao vírus SARS-CoV-2 causador da COVID-19.	Nos profissionais da saúde, os quais 79% são expostos de forma direta ao novo coronavírus o uso da dosagem de hidroxicloroquina uma ou duas vezes por semana desencadearam uma taxa de 27% e 28% eventos/pessoas por ano, respectivamente, enquanto o com o uso de placebo foi uma taxa de 38%, o que demonstra que tal profilaxia não apresenta redução significativa.	A hidroxicloroquina não teve efetividade na redução da transmissão do COVID-19 entre indivíduos da área da saúde expostos ao vírus.



Cloroquina e hidroxiclороquina associado ao zinco e/ou azitromicina na COVID-19	2020	Revisão da literatura	Mostrar os usos da CQ e HCQ, os mecanismos propostos como anti-COVID-19 isoladamente ou em associação com azitromicina ou zinco e as controvérsias nos estudos.	A associação da CQ/HCQ com o Zn 2+, mostrou-se danosa, já que a interação com o Zn2+, aumenta significativamente a citotoxicidade da CQ. Além disso, a combinação ampliou significativamente o processo apoptótico devido ao influxo exacerbado de Zn 2+ para o interior celular.	Os resultados apresentados até o momento, se mostram duvidosos e insuficientes para corroborar o uso da CQ e da HCQ como tratamento de primeira escolha para casos de COVID-19, devido à sua curta janela de segurança e alta toxicidade.
Análise de possíveis intoxicações resultantes do uso indiscriminado de ivermectina e hidroxiclороquina durante a pandemia de COVID-19	2022	Revisão da literatura	Evidenciar, por meio de análises empíricas e atuais, os riscos associados ao uso indiscriminado de ivermectina e hidroxiclороquina como terapêutica contra a COVID-19, ressaltando os efeitos de toxicidade destes medicamentos.	Ainda não há estudos conclusivos que aceitem a hipótese de que a ivermectina apresente eficácia no tratamento da COVID-19.	O "Kit COVID", principalmente quando tratando-se da ivermectina e hidroxiclороquina, pode ser potencialmente tóxico ao organismo humano.
Análise de hidroxiclороquina e possíveis benefícios no tratamento da COVID-19	2020	Revisão da literatura	Refletir sobre os benefícios do uso de cloroquina e hidroxiclороquina na prevenção e tratamento de COVID-19.	Foram abordados os benefícios da utilização de cloroquina e hidroxiclороquina no tratamento da COVID-19, evidenciando um efeito antiviral significativo, tendo em vista a sua atuação terapêutica contra o SARS-CoV-2. Da mesma maneira, foi relevante ressaltar os efeitos colaterais desses fármacos nos pacientes infectados pelo vírus, dentre elas a alta toxicidade provocada pelo uso contínuo dos mesmos.	Apesar de alguns resultados favoráveis de tratamentos com o uso de cloroquina e hidroxiclороquina em infectados pelo SARS-CoV-2, conclui-se que, na data de publicação do artigo, não há medicamento profilático e terapêutico cientificamente eficaz para COVID-19.

Os antimaláricos, Cloroquina e Hidroxiclороquina, avaliados como possível medida profilática da COVID-19, foram escolhidos para tal determinação em decorrência de seus efeitos antivirais pesquisados, anteriormente, em outros tipos de coronavírus, incluindo o SARS-CoV-1. Além disso, a Cloroquina é um fármaco de vasta produção na indústria de medicamentos, o que demonstra alta disponibilidade de recurso, e, portanto, custo de produção relativamente baixo. Analisando os dados descritos no quadro acima, em virtude de sua efetividade na determinação da eficácia de medicamentos e de vacinas, percebe-se que o ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, foi o mais utilizado para a corroboração das pesquisas realizadas. Através dessa metodologia, buscou-se entender em que medida a utilização de tais medicamentos é eficaz na prevenção da COVID-19, principalmente, em profissionais da saúde, os quais são mais expostos ao vírus. Após a investigação realizada, muitos resultados foram obtidos, entre eles a alta toxicidade provocada pelo uso contínuo de tais medicamentos e a ineficácia dos mesmos como profilaxia à pré-exposição ao vírus, uma vez que não houve diferença significativa nos níveis de infecção entre os participantes medicados de fato e os participantes do grupo controle.

Discussão

A hidroxiclороquina (HCQ), fármaco antimalárico com propriedades anti-inflamatórias, e utilizado, também, como imunomodulador em casos de doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), estando facilmente acessível à população, é amplamente difundido e de fácil acesso favorecendo o abuso de seu uso,

mesmo sob obrigatoriedade de receita médica. Tendo em vista a pandemia do vírus SARS-CoV-2, com o início em 2019, muito foi discutido acerca da eficácia desse fármaco para a terapêutica dessa infecção viral. Dentre as discussões realizadas, estão os efeitos colaterais dessa medicação, e a influência política a qual a permeia⁶⁻⁹.

O uso da cloroquina (CQ) e da HCQ está relacionado com uma série de efeitos adversos, entre eles estão: pruridos, náusea, tontura, cefaleia, perda de apetite, diarreia e febre. Ademais, a CQ e a HCQ, também podem predispor os pacientes a arritmias graves ao causar a supressão do nó sinoatrial, gerando distúrbios de condução dos impulsos elétricos ocasionando uma insuficiência cardíaca. Tais interferências, acarretam o desencadeamento de um alongamento no intervalo QT cardíaco, aumentando os riscos de problemas no miocárdio. Essa elevação depende da concentração utilizada do fármaco, aumentando 6 milissegundos (ms) depois de uma dose de 600 mg e, 28 ms após uma dose de 1200 mg¹⁰.

Embora haja discussões se as doses ministradas são essenciais para a ocorrência de efeitos colaterais, o uso indevido de hidroxiclороquina pode causar efeitos colaterais severos e problemas de saúde que, em casos mais graves, levam a óbito. Consoante a tal fato, o uso indiscriminado desses fármacos antimaláricos pode ser caracterizado pela administração do medicamento em pessoas com COVID-19, visto que, durante a pandemia, entre a população brasileira, verificou-se um comportamento de automedicação, sendo este um fármaco em estado de estudo para essa atual comorbidade^{11,12}.

Apesar do longo uso da CQ no tratamento da malária e apresentar segurança em sua administração aos



pacientes, há ainda riscos como a retinopatia muscular e a cardiomiopatia as quais estão associadas a dose de segurança ocular da hidroxicloroquina e efeitos adversos abruptos da cloroquina respectivamente¹³.

Ao tratar sobre a farmacologia clínica da HCQ, mais especificamente sobre sua atuação cardiovascular, evidencia-se que distúrbios de condução e insuficiência cardíaca foram relatados com medicamentos antimaláricos, mas ambas as complicações são muito raras com HCQ. A respeito dos efeitos colaterais e contra-indicações apresentados pela CQ e pela HCQ, o efeito ototóxico da cloroquina tem feito que seu uso seja reduzido por ser sujeito a toxicidade e efeitos colaterais como hiperpigmentação cutânea e retinopatia. Sobretudo, salienta-se acerca do protocolo necessário do uso da CQ, sua utilização requer supervisão oftalmológica periódica, e os níveis de enzimas hepáticas também são avaliados,

periodicamente, com o intuito de detectar, precocemente, os sinais de toxicidade hepática¹³⁻¹⁵.

Mesmo após debates e pesquisas, há muitas controvérsias quanto ao uso dessa medicação. A pressão política para o uso destes compostos por vários governantes de vários países, incluindo o Brasil, gerou a aprovação para o seu uso, apesar dos estudos terem demonstrado resultados controversos e confusos quanto a sua utilização.

Conclusão

Diante dos estudos analisados e dos resultados obtidos, concluiu-se que o uso de antimaláricos não possui efeitos benéficos cientificamente comprovados, para a profilaxia da COVID-19 ou para seu tratamento. Sobretudo, ressalta-se a importância da busca por informações verídicas para o uso de medicamentos, sendo necessária, diante desse cenário, evitar indicações terapêuticas meramente políticas com embasamento científico rarefeito ou inexistente.

Referências

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Basch CH, Hillyer GC, Meleo-Erwin ZC, Jaime C, Mohlman J, Basch CE. Preventive Behaviors Conveyed on YouTube to Mitigate Transmission of COVID-19: Cross-Sectional Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e18807. DOI: 10.2196/18807. Erratum in: *JMIR Public Health Surveill*. 2020 May 6;6(2):e19601. PMID: 32240096; PMCID: PMC7124952.
- Aquino TF, Teixeira Júnior RM, José ESS, Silva JDD. Pandemia de COVID-19: o olhar da população em relação às medidas preventivas. *Glob Acad Nurs*. 2020;1(3):e43. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200043>
- Robles-Lessa MM, Dias VED, Silva SM, Cabral AJ, Cabral HLTB. Análise de Hidroxicloroquina e possíveis benefícios no tratamento da COVID-19. *Revista Transformar [Internet]*. 2020 [acesso em 22 set 2022];14(2):260-282. Disponível em: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/397/194>
- Weber M. *Economia e Sociedade: fundamentos da sociologia compreensiva*. 4. ed. Brasília: Editora Universidade de Brasília; 2009.
- Batista TAB, Gomes AHD, Bachur TPR. Clinical implications and cardiotoxicity in hydroxychloroquine overdose. *Revinter*. 2021;14(2):29-35. <https://doi.org/10.22280/revintervol14ed2.495>
- Imperador CHL, Espreafico Junior CR, Antonio MVN, Chin CM, Bosquesi PL. Cloroquina e hidroxicloroquina associado ao zinco e/ou azitromicina na COVID-19. *Ulakes Journal of Medicine [Internet]*. 2020 [acesso em 22 set 2022];1(Spe.COVID-19). Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/258>
- Párraga GCV, Pindusaca FFC, Laaz SAL, Quinto WPC. Recomendaciones de manejo farmacológico en COVID-19. *Recimundo*. 2020;4(2):31-39. DOI: 10.26820/recimundo/4.(2).mayo.2020.31-39
- Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105938. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
- Danza A, Díaz L, Ruiz-Iratorza G. Hidroxicloroquina en el embarazo y la lactancia. *Revista Médica del Uruguay [Internet]*. 2015 [acesso em 22 set 2022];31(2):128-132. Disponível em: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000200007
- Menezes CR, Sanches C, Chequer FMD. Eficácia e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento? *Journal of Health & Biological Sciences*. 2020;8(1):1-9.
- Figueiredo BQ de, Cancela BR, Rodrigues AEL, Falcão ALS, Prado DMM do, Rocha D da, Lima IC de M, Silva Segundo RJ e. Analysis of possible intoxications resulting from the indiscriminate use of ivermectin and hydroxychloroquine during the COVID-19 pandemic. *RSD [Internet]*. 2022Feb.16 [acesso em 22 set 2022];11(3):e14511326441. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26441>
- Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod M, et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in healthcare workers: a randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(11):e835-e843. DOI: 10.1093/cid/ciaa1571
- Villar OM, et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(5):417-427. DOI: 10.1056/NEJMoa2021801
- Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2021;181(2):195-202. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6319

