

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM FUNDAMENTAL

HERICA EMILIA FÉLIX DE CARVALHO

**Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento da síndrome gripal: uma revisão  
sistemática**

Ribeirão preto

2022

HERICA EMILIA FÉLIX DE CARVALHO

**Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento da síndrome gripal: uma revisão sistemática**

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutora em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Linha de Pesquisa: Fundamentação teórica, metodológica e tecnológica do processo de cuidar.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Denise de Andrade

Ribeirão preto

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Carvalho, Herica Emilia Félix de

Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento da síndrome gripal: uma revisão sistemática. Ribeirão Preto, 2022.

131 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Denise de Andrade

1. Intervenções não farmacológicas. 2. Modelos de Assistência à Saúde. 3. Síndrome gripal. 4. Comunidade. 5. Revisão Sistemática.

CARVALHO, Herica Emilia Félix de

Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento da síndrome gripal: uma revisão sistemática

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutora em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Presidente

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Comissão julgadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

**Dedico esta tese a Deus, à minha família e  
aos anjos que me cercam!**

## AGRADECIMENTOS

*Ao Todo Poderoso, Senhor Deus, minha fortaleza.*

*Aos meus pais Heliodório Caldas de Carvalho e Rísalva Félix de Carvalho, pela força, pelo empenho, pela dedicação em me ajudar a alcançar meus objetivos. Pai e Mãe, vocês são a base da minha vida;*

*Aos meus irmãos, Heliodório Caldas de Carvalho Filho e Helionara Félix de Carvalho, pelas palavras de apoio e pelos entusiasmos;*

*Ao meu marido, Pedro Neto, por todas as palavras de incentivo, por ouvir minhas reclamações e conseguir me acalmar, por me dar força, carinho, amor e a confiança que eu precisava para não sair do foco;*

*À família Santos - Dona Ceíça, Luciana e Giovana - por serem apoio para mim em todos esses anos ao lado do Pedro Neto;*

*Aos meus amigos, Álvaro e Layze, por todo carinho, nessa jornada.*

*Vocês foram e são, desde o começo, os responsáveis por tudo isso acontecer. Por caminharem junto comigo;*

*À Dona Ana Carvalho, por me acolher em sua casa, por cuidar de mim, por ser minha família em Ribeirão Preto. Gratidão por ter por perto pessoas tão maravilhosas;*

*À professora Dr.<sup>a</sup> Denise de Andrade, por ser mais que uma orientadora, és um ser maravilhoso que entrou em minha vida, és inspiração, és um exemplo de enfermeira, professora e profissional.*

*Nosso encontro foi programado por Deus e, todos esses anos de doutorado, foram só o começo da nossa amizade;*

*Aos meus queridos colegas do NEPECISS, em nome do professor Evandro Watanabe e da professora Denise Andrade, pelo carinho, pela amizade, pelas palavras alegres e divertidas no laboratório. Em especial para o “Bom dia com muita alegria (André), ao paciente Guilherme que, muitas vezes, ouviu minhas angústias e sempre tinha palavras de conforto para me ajudar. À Leticia que, juntamente com o Guilherme, foram meus parceiros de pesquisa;*

*À Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, em nome do Departamento de Enfermagem Fundamental, que contribuiu para a minha formação profissional e pelas trocas de experiências vivenciadas ao longo desta jornada de ensino-aprendizagem. Aos docentes que fazem parte desse Departamento, à secretária Edilaine, obrigada por todo o empenho e por toda a dedicação;*

*O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) -*

*Código de Financiamento 001.*

*Eu sou grato por tudo e por todos... pela experiência mais desafiadora da minha vida, pelos amigos que ganhei, pelos espaços que conquistei, pela profissional e ser humano que me tornei, por tudo que essa experiência ainda vai me dar. Obrigada, Papai do Céu!!*

### **Admite-se sonhadores**

Pouco importa a idade, mas tem que ter a alegria de uma criança  
Experiência em paz e harmonia  
Disposição para lutar  
Duas fotos 3x4 sorrindo ou gargalhando  
Não Aceitamos cópia do coração, só a original  
Tem que saber amar, beijar e abraçar  
Noções de contabilidade (tem que saber contar estrelas)  
Boa aparência: despido de qualquer preconceito  
Tem que gostar de poesia escrita, falada e vivida, nem precisa  
saber rimar  
Pode ser triste, fraco, mas sem covardia  
Horário: da hora que quiser até a hora que tiver afim  
Sexta-básica todos os dias  
Ticket-amizade  
Plano de saúde espiritual  
Sem vale-transporte  
\*Se tiver essas qualidades, não precisa enviar currículo, a gente  
te acha!

***Sérgio Vaz – Fábrica dos sonhos***



## RESUMO

CARVALHO, Herica Emilia Félix de. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento da síndrome gripal: uma revisão sistemática. 2022. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2022.

**Introdução:** As intervenções não farmacológicas consistem em quaisquer medidas ou ações, que não o uso de vacinas ou medicamentos, que podem ser implementadas para retardar a disseminação de determinada doença infecciosa na população. **Objetivo:** Fornecer evidências científicas relacionadas às intervenções não farmacológicas que conferem a prevenção de síndrome gripal na comunidade. **Método:** Revisão sistemática da literatura realizada nas bases de dados, Cochrane, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, *Web of Science* e, no que tange à literatura cinzenta, uma busca adicional foi realizada no Google Scholar. A busca eletrônica foi realizada no dia 06 de setembro de 2021. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados que avaliassem a eficácia de intervenções não farmacológicas na comunidade para a prevenção da disseminação de síndrome gripal. A avaliação do risco de viés foi realizada por meio da ferramenta Risk of Bias 2.0. A síntese dos resultados foi apresentada de modo qualitativo. A síntese quantitativa (estatística) dos resultados não foi possível, devido à acentuada heterogeneidade de configurações metodológicas, bem como as qualidades metodológicas dos ensaios clínicos randomizados. **Resultados:** Foram compilados 34 ensaios clínicos randomizados. A avaliação metodológica demonstrou que a maioria dos ensaios apresentam falhas na sua condução. No tocante aos países onde as intervenções foram utilizadas, destacam-se Estados Unidos da América, China e Espanha, respectivamente; e de acordo com o local onde foram realizadas – em domicílios, em escolas, em creches, em residências universitárias e em ambiente comunitário. Com relação à situação epidemiológica, observa-se que 13 estudos foram realizados no período sazonal de influenza, 11 estudos em períodos pontuais, cinco estudos em períodos pandêmicos por SARS-CoV-2, quatro estudos em períodos concomitantes e um estudo durante a pandemia de influenza. A respeito da infecção avaliada, observa-se estudos que avaliam infecções respiratórias agudas, influenza e COVID-19. Dos 34 ensaios clínicos, 30 avaliaram intervenções individuais, dois intervenção individual e ambiental, uma intervenção individual e comunitária; e um ensaio clínico avaliou uma intervenção comunitária. Intervenções individuais: máscara facial; higiene das mãos com água e sabão, com formulação à base de álcool, com cloreto benzalcônio; etiqueta respiratória; e limpeza nasal asséptica. Intervenções comunitárias: triagem, ventilação do ar, campanha publicitária (distanciamento social). Intervenção ambiental: limpeza de superfície. **Conclusão:** Algumas intervenções não farmacológicas individuais (higiene das mãos com água e sabão, higiene das mãos com formulação à base de álcool, etiqueta respiratória e limpeza nasal antisséptica) e ambientais não têm momento para início da implementação, elas devem se tornar cultural, pois são mais simples e de baixo custo. Essas intervenções e outras, como o uso de máscara facial, devem ser incentivadas durante os períodos sazonais desses vírus, considerando as particularidades de subgrupos populacionais, para prevenir maior disseminação. As intervenções combinadas (individuais/comunitárias e individuais/ambientais) potencializam os efeitos na redução da síndrome gripal e das infecções respiratórias agudas. Ressalta-se que as intervenções não farmacológicas representam a primeira escolha na prevenção da disseminação microbiana, são determinantes no controle das doenças e, de forma articulada, necessita da vacinação para minimizar os impactos deletérios na comunidade.

**Palavras-chave:** Intervenções não farmacológicas. Modelos de Assistência à Saúde. Síndrome gripal. Comunidade. Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

CARVALHO, Herica Emilia Félix de. Non-pharmacological interventions for coping with the influenza-like illness: a systematic review. 2022. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2022.

**Introduction:** Non-pharmacological interventions consist of any measures or actions, other than the use of vaccines or drugs, that can be implemented to delay the spread of a certain infectious disease in the population. **Objective:** To provide scientific evidence related to non-pharmacological interventions that prevent the flu syndrome in the community. **Method:** Systematic review of the literature carried out in the databases Cochrane, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science and, regarding the gray literature, an additional search was performed on Google Scholar. The electronic search was performed on September 6, 2021. The inclusion criteria were randomized clinical trials that evaluate the effectiveness of non-pharmacological interventions in the community to prevent the spread of flu-like illness. The risk of bias assessment was performed using the Risk of Bias 2.0 tool. The synthesis of the results was presented in a qualitative way. The quantitative (statistical) synthesis of the results was not possible, due to the marked heterogeneity of methodological settings, as well as the methodological qualities of the randomized clinical trials. **Results:** 34 randomized clinical trials were compiled. The methodological evaluation showed that most of the trials have flaws in their conduction. With regard to the countries where the interventions were used, the United States of America, China and Spain, respectively, stand out. According to the place where they were carried out, at home, in schools, in day care centers, in university residences and in a community environment. Regarding the epidemiological situation, it is observed that 13 studies were carried out in the seasonal period of influenza, 11 studies in specific periods, five studies in pandemic periods due to SARS-CoV-2, four studies in concomitant periods and one study during the pandemic of influenza. Regarding the evaluated infection, there are studies that evaluate acute respiratory infections, influenza and COVID-19. Of the 34 clinical trials, 30 evaluated individual interventions, two individual and environmental intervention, one individual and community intervention; and a clinical trial evaluated a community intervention. Individual interventions: face mask; hand hygiene with soapy water, with alcohol-based formulation, with benzalkonium chloride; respiratory etiquette; and aseptic nasal cleaning. Community interventions: triage, air ventilation, publicity campaign (social distancing). Environmental intervention: surface cleaning. **Conclusion:** Some individual non-pharmacological interventions (hand hygiene with soap and water, hand hygiene with alcohol-based chemical formulation, respiratory etiquette and antiseptic nasal cleaning) and environmental do not have a time to start implementation, they must become cultural, because they are simpler and of low cost. These interventions, and others such as the use of a face mask, should be encouraged during the seasonal periods of these viruses, taking into account the particularities of population subgroups, to prevent further spread. Combined interventions (individual/community and individual/environmental) potentiate the effects in reducing flu syndrome and acute respiratory infections. It should be noted that non-pharmacological interventions represent the first choice in preventing microbial dissemination, are crucial in disease control and, in an articulated way, require vaccination to minimize deleterious impacts on the community.

**Keywords:** Non-pharmacological interventions. Healthcare Models. Flu syndrome. Community. Systematic Review.

## RESUMEN

CARVALHO, Herica Emilia Félix de. Intervenciones no farmacológicas para afrontar el síndrome gripal: una revisión sistemática. 2022. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2022.

**Introducción:** Las intervenciones no farmacológicas consisten en cualquier medida o acción, distinta del uso de vacunas o medicamentos, que puede implementarse para retrasar la propagación de una determinada enfermedad infecciosa en la población. **Objetivo:** Aportar evidencia científica relacionada con intervenciones no farmacológicas que prevengan el síndrome gripal en la comunidad. **Método:** Revisión sistemática de la literatura realizada en las bases de datos Cochrane, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science y en cuanto a la literatura gris se realizó una búsqueda adicional en Google Scholar. La búsqueda electrónica se realizó el 6 de septiembre de 2021. Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos aleatorios que evalúan la efectividad de las intervenciones no farmacológicas en la comunidad para prevenir la propagación de enfermedades similares a la gripe. La evaluación del riesgo de sesgo se realizó mediante la herramienta Risk of Bias 2.0. La síntesis de los resultados se presentó de forma cualitativa. No fue posible la síntesis cuantitativa (estadística) de los resultados, debido a la marcada heterogeneidad de los marcos metodológicos, así como a las cualidades metodológicas de los ensayos clínicos aleatorizados. **Resultados:** Se recopilaron 34 ensayos clínicos aleatorizados. La evaluación metodológica mostró que la mayoría de los ensayos presentan fallas en su realización. En cuanto a los países donde se utilizaron las intervenciones, destacan Estados Unidos de América, China y España, respectivamente. Según el lugar donde se realizaron, en el hogar, en las escuelas, en las guarderías, en las residencias universitarias y en el ámbito comunitario. En cuanto a la situación epidemiológica, se observa que se realizaron 13 estudios en el periodo estacional de influenza, 11 estudios en periodos específicos, cinco estudios en periodos pandémicos por SARS-CoV-2, cuatro estudios en periodos concomitantes y un estudio durante el pandemia de gripe. En cuanto a la infección evaluada, existen estudios que evalúan infecciones respiratorias agudas, influenza y COVID-19. De los 34 ensayos clínicos, 30 evaluaron intervenciones individuales, dos intervención individual y ambiental, uno intervención individual y comunitaria; y un ensayo clínico evaluó una intervención comunitaria. Intervenciones individuales: mascarilla facial; higiene de manos con agua jabonosa, con formulación a base de alcohol, con cloruro de benzalconio; etiqueta respiratoria; y limpieza nasal aséptica. Intervenciones comunitarias: triaje, ventilación de aire, campaña publicitaria (distanciamiento social). Intervención ambiental: limpieza de superficies. **Conclusión:** Algumas intervenções não farmacológicas individuais (higiene das mãos com água e sabão, higiene das mãos com formulação à base de álcool, etiqueta respiratória e limpeza nasal antisséptica) y ambientais no tienen un tiempo para iniciar su implementación, deben convertirse en culturales, porque son más sencillos y de bajo costo. Estas intervenciones, y otras como el uso de cubrebocas, deben fomentarse durante los periodos estacionales de estos virus, teniendo en cuenta las particularidades de los subgrupos de población, para evitar una mayor propagación. Las intervenciones combinadas (individual/comunitaria e individual/ambiental) potencian los efectos en la reducción del síndrome gripal y de las infecciones respiratorias agudas. Cabe señalar que las intervenciones no farmacológicas representan la primera opción para prevenir la diseminación microbiana, son cruciales en el control de enfermedades y, de manera articulada, requieren vacunación para minimizar los impactos deletéreos en la comunidad.

**Palabras clave:** Intervenciones no farmacológicas. Modelos de Atención de Salud. Síndrome gripal. Comunidade. Revisión Sistemática.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	11
<b>1.1</b>	<b>Doenças infecciosas com o potencial pandêmico: breves considerações históricas</b>	12
<b>1.2</b>	<b>Justificativa e relevância do estudo</b>	18
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	20
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	20
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b>	21
<b>3.1</b>	<b>Delineamento do estudo</b>	21
<b>3.2</b>	<b>Aspectos éticos e legais</b>	21
<b>3.3</b>	<b>Protocolo de revisão sistemática</b>	21
<b>3.3.1</b>	<b>Questão de pesquisa</b>	21
<b>3.3.2</b>	<b>Definições/Bases Conceituais</b>	22
<b>3.4</b>	<b>CrITÉrios de elegibilidade</b>	23
<b>3.5</b>	<b>Processo de identificação de estudos na literatura científica</b>	23
<b>3.6</b>	<b>Processo de análise e seleção dos estudos identificados na literatura científica</b>	30
<b>3.7</b>	<b>Processo de extração dos dados dos estudos selecionados</b>	32
<b>3.8</b>	<b>Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados</b>	33
<b>3.9</b>	<b>Síntese dos dados</b>	33
<b>3.10</b>	<b>Avaliação da certeza da evidência</b>	34
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	35
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	64
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	76
	<b>REFERÊNCIAS</b>	79
	<b>APÊNDICE A – RELATÓRIO DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA</b>	93
	<b>ANEXO A – PROTOCOLO DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA REGISTRADO NA BASE DA OPEN SCIENCE FRAMEWORK (OSF)</b>	127

## 1 INTRODUÇÃO

Surtos intermitentes de doenças infecciosas com o potencial pandêmico marcaram a história da humanidade. Há registros de graves consequências que dizimaram sociedades, exterminaram populações inteiras, determinaram resultados de guerra, levaram a desigualdades sociais e econômicas sem precedentes, contudo, também, proporcionaram inovações e avanços nas ciências, nas práticas de saúde, na indústria, bem como a promoção de “boas práticas de saúde e de higiene pessoal”, a produção de antimicrobianos, vacinas e a criação de sistemas de vigilância epidemiológica, proporcionaram o controle relativo de doenças (OPAS, 2010; HUREMOVIĆ, 2019; PIRET; BOIVIN, 2020).

Embora inúmeras doenças infecciosas populares tenham sido totais ou parcialmente controladas, sua magnitude ainda é considerável em comunidades de diferentes áreas do mundo, ou seja, verifica-se a persistência de problemas tradicionais e pelo surgimento de novos problemas. Por exemplo, a cólera, o sarampo, a dengue, a malária, a tuberculose, a doença de Chagas, as infecções de transmissão sexual, entre outras, ressurgiram, em todo o mundo, como causa de morbidade e mortalidade. Além da volta das doenças tradicionais, somam-se as populações em risco como migrantes ou refugiados (OPAS, 2010). Essa condição agrava sua complexidade em função das condições sociais e econômicas, destacando-se as situações sanitárias e as desigualdades atreladas aos comportamentos de negação da doença e baixa adesão às intervenções.

Sem dúvida que o tema tem nos colocado diante de questionamentos e preocupações acerca dos riscos de disseminação microbiana e da proliferação de infecções, especialmente à luz da precariedade dos aspectos socioculturais, comportamentais e cognitivos, o que inclui as degradações ambientais. Não é aceitável uma visão única e isolada da realidade e, sim, uma perspectiva pautada nos desafios impostos pela mudança constante no perfil microbiano que são decorrentes, muitas vezes, de questões complexas e que, por sua vez, deve ser analisada em uma perspectiva interdisciplinar.

Desse modo, propomos o desenvolvimento deste estudo, intitulado “**Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento da síndrome gripal: uma revisão sistemática**”.

### 1.1 Doenças infecciosas com o potencial pandêmico: breves considerações históricas

Antes de apresentar uma síntese da história das doenças infecciosas com potencial para pandemias, é necessário destacar alguns processos que influenciam na transmissão microbiana, ou seja, a veiculação zoonótica (de animais para humanos), a participação ambiental incluindo a degradação e as mudanças climáticas, a globalização, o processo de migração nacional e internacional (EL-SAYED; KAMEL, 2020; WHITE; RAZGOUR, 2020).

As pandemias fazem parte da experiência humana e traçar sua historicidade torna-se bastante complexa em função da diversidade de fatores peculiares a cada época, as quais permitiam o contato das pessoas com o agente etiológico como vírus, bactérias, fungos, parasitas, entre outros. Destacam-se as exposições ao ambiente, aos animais, ao lixo e à água contaminada. Ressalta-se que as infecções saem de controle quando esses agentes, além de se hospedarem no corpo humano, conseguem se reproduzir e se disseminar entre as pessoas por um processo, facilitado, pelas atividades como viagens, comércio, guerras e invasões.

Como exemplo, tem-se a peste humana causada pela bactéria *Yersinia pestis* que é transmitida ao ser humano por pulgas, roedores e outros hospedeiros mamíferos; em função das condições precárias de higiene. Teve início na Ásia Central e espalhou-se pela Europa e África. A doença pode ter sido levada à Europa por navegantes e comerciantes genoveses que fugiam da Crimeia, se estendeu na idade média e resultou na morte de cerca de 150 milhões de pessoas. Após a pandemia inicial, surtos intermitentes ocorreram a cada oito ou 12 anos e as hipóteses são que a bactéria persistiu em reservatórios de roedores na Europa e, periodicamente, reemergia na população ou estava relacionada aos surtos climáticos de *Y. pestis*. A bactéria desapareceu subitamente e isso pode estar ligado à extinção de reservatórios de roedores locais (PIRET; BOIVIN, 2020; SEIFERT *et al.*, 2016; SPYROU *et al.*, 2016).

É importante destacar que, naquela época, não havia tratamento eficaz contra a peste. As Intervenções Não farmacológicas (INFs) para a doença iniciaram no curso da Peste Negra, quando um cordão sanitário foi formado por guardas armados ao longo das rotas de trânsito e nos pontos de acesso as cidades para separar as pessoas saudáveis das infectadas. As cidades portuárias foram fechadas para não receberem navios de áreas infectadas pela peste, navios com suspeita de peste foram colocados em quarentena, passageiros e tripulantes foram isolados em lazaretos que eram hospitais permanentes de pessoas infectadas pela peste (BRAMANTI *et al.*, 2016). Desde a década de 1990, a peste é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença infecciosa reemergente (WHO, 2017).

Uma figura bastante conhecida na época foi chamada de “médico da peste”, que usava roupas protetoras com uma capa longa e máscaras em forma de bico sobre a boca e o nariz, talvez uma versão inicial do vestuário de proteção (RIEDEL, 2005). Outro ponto de destaque é que os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) classificam *Y. pestis* como um agente biológico de categoria A para potencial bioterrorismo (ANSARI; GRIER; BYERS, 2020). A exemplo, os Tártaros catapultavam os cadáveres infestados de peste no porto marítimo Caffa (ZIETZ; DUNKELBERG, 2004); e em 1940 aviões de guerra japoneses lançaram arroz e pulgas contaminados pela peste em Chuhsien, na China (ZIETZ; DUNKELBERG, 2004; ANSARI; GRIER; BYERS, 2020).

Outra infecção preocupante refere-se à cólera, responsável por sete pandemias, e considerada uma doença aguda grave causada pela bactéria *Vibrio cholerae* que coloniza o intestino delgado e produz a toxina colérica. A taxa de mortalidade relatada é superior a 50%, principalmente, quando não tratada (WHO, 2017). Os humanos são infectados pela ingestão de água ou alimentos contaminados, ou pela contaminação pessoa a pessoa. A *V. cholerae* pode persistir indefinidamente em reservatórios aquáticos e são capazes de criar um biofilme e sobreviver durante períodos inter-epidêmicos (SULTANA *et al.*, 2018; RODRIGUEZ; KAHWAJI, 2021).

A cólera era endêmica na Ásia até 1817-1824 quando a primeira pandemia se alastrou da Índia para várias outras regiões do mundo. Emergiu do processo tecnológico associado a expansão dos transportes e as medidas de prevenção em saúde eram as mesmas implementadas ao longo da Peste Negra. Depois da primeira pandemia de cólera, outras cinco grandes pandemias foram originadas na Índia e disseminadas para outros continentes durante os séculos XIX e XX (FARUQUE; ALBERT; MEKALANOS, 1998). Por ser um habitante natural dos ecossistemas aquáticos, a cólera não pode ser erradicada, mas prevenida pela garantia de saneamento básico, água potável e o uso de vacinas (PIRET; BOIVIN, 2020).

É importante destacar que durante o início do século XIX, duas teorias se destacaram na tentativa de explicar a causa da cólera, a Teoria do Miasma e a dos Germes. Sendo uma causada pelo “ar ruim”, proveniente de matéria orgânica em decomposição ou “miasmas”. A outra, causada por uma célula germinativa, ainda não identificada, transmitida de uma pessoa para a outra pela água. Com a descoberta dos microrganismos e a chegada do microscópio, a teoria do miasma foi substituída pela teoria dos germes no final do século XIX e alterando drasticamente a etiologia das doenças infecciosas na época e marcou o início da compreensão de saúde pública (MA; SHEETZ, 2017).

Durante o curso da teoria dos germes, a infecção era sinônimo de doença, que muitas vezes era sinônimo de morte. Contudo, havia observações que não se encaixam perfeitamente nesta teoria, por exemplo, nem todos os indivíduos doentes morreram da infecção, sugerindo que outros fatores estavam influenciando (KRUIF, 1926; METCHNIKOFF, 1993). Entre 1880 e 1882, Pasteur teve uma descoberta pioneira, a prevenção de doenças infecciosas e os fundamentos da imunologia, com o uso de micróbios atenuados para vacinar contra a cólera aviária e o antraz ovino, o que deu suporte a teoria imunológica das doenças infecciosas (PASTEUR, 1933; CASANOVA; ABEL, 2013).

Com relação à vacinação, é importante pontuar a primeira doença infecciosa a ser erradicada com sucesso, em todo o mundo, por meio de uma vacina, foi a varíola em 1980 (HENDERSON, 2011). A varíola é causada por um vírus membro do gênero Orthopoxvirus (OPV) da família Poxviridae, é transmitida por aerossol e pelo contato com a pele, fluidos corporais ou material das pústulas. O número exato de mortes causada por essa doença não são registrados, porém, as estimativas chegam a 400 milhões de pessoas apenas no século XX (HENDERSON *et al.*, 1999; MEYER; EHMANN, SMITH, 2020).

Ainda sobre as pandemias de maior extensão e mortalidade da história, estão as pandemias de gripe (JESTER; UYEKI; JERNIGAN, 2020). A gripe é uma doença respiratória viral infecciosa, em geral, associada aos gêneros: *Alphainfluenzavirus* (influenza A), *Betainfluenzavirus* (influenza B), *Gammainfluenzavirus* (influenza C) e *Detainfluenzavirus* (influenza D). Os três primeiros vírus influenza A, B e C tiveram registros de infecção ativa em humanos (WILLE; HOLMES, 2019) e, acredita-se que o vírus influenza D esteja limitado a pequenos ruminantes, porcos (SALEM *et al.*, 2017) e camelos (WILLE; HOLMES, 2019).

Não há precisão do momento que o vírus da influenza começou a infectar humanos ou a causar uma pandemia, porém, muitos historiadores concordam que a primeira pandemia ocorreu em 1510 (MORENS *et al.*, 2010). Entre os anos de 1889 e 1893, ocorreu a Gripe Russa, a primeira pandemia bem descrita e, com base em dados sorológicos e epidemiológicos, sugeriu-se que tenha sido causada pelo vírus influenza A (H3N8). Em apenas quatro meses, o vírus havia se espalhado para todo o planeta e reaparece, anualmente, sendo responsável por milhares de mortes (SAUNDERS-HASTINGS; KREWSKI, 2016; VALLERON *et al.*, 2010; ANTIA; HALLORAN, 2021).

Após 25 anos, a pandemia de gripe espanhola aconteceu nas primeiras décadas do século XX (1918-1919), uma pandemia causada pelo vírus A/H1N1 que, aparentemente, surgiu por adaptação genética de um vírus da gripe aviária. O vírus da gripe espanhola causou cerca de 500 milhões de infecções e cerca de 100 milhões de mortes em todo o mundo



(JOHNSON; MUELLER, 2002; TAUBENBERGER; MORENS, 2006). Diferente das outras pandemias que foram disseminadas ao longo das rotas comerciais, a gripe espanhola teve ajuda das guerras com movimentação em massa de militares e civis aliado as más condições de saúde e saneamento nas trincheiras (SAUNDERS-HASTINGS; KREWSKI, 2016).

Pontua-se que a origem da gripe espanhola é incerta (EUA, China, Espanha, França ou Áustria) por conta de momento de Guerra Mundial e censuras das mídias de comunicação (CDC, 2019; HUREMOVIĆ, 2019). Acerca da censura, é importante destacar que ela prejudicou muito o conhecimento da população sobre a gravidade da pandemia, pois os países em guerra eram impedidos de escrever sobre a pandemia que estava em curso. Felizmente, a Espanha pela neutralidade de guerra conseguiu relatar os efeitos do vírus na população Espanhola, por isso a pandemia de H1N1 foi rotulada como “gripe espanhola” (NICKOL; KINDRACHUK, 2019).

A pandemia de H1N1 (1918-1919) apresentou, pelo menos, três ondas distintas em um intervalo de nove meses. A primeira onda, causou alta morbidade e baixa mortalidade. As demais tiveram alta mortalidade. A mortalidade da pandemia de influenza segue uma curva característica em forma de U com alta mortalidade em crianças menores de cinco anos e em idoso maiores de 65 anos. Todavia, a pandemia de 1918-1919 apresentou uma curva em formato de W com altas taxas de mortalidade entre crianças e idosos, bem como em adultos jovens sem comorbidades com idade entre 20-40 anos (MORENS; TAUBENBERGER, 2018; MARTINI *et al.*, 2019).

Dentre as manifestações clínicas da pandemia de H1N1, duas são destaques, a broncopneumonia agressiva aguda, muitas vezes seguida por invasão bacteriana (MORENS; FAUCI, 2007), e a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) associada a cianose facial grave (SHANKS, 2015). As medidas para prevenir a propagação da doença foram o fechamento de ambientes comunitários; suspensão de reuniões públicas; incentivo a higiene pessoal e respiratória; distanciamento social; restrições de viagens e controle de fronteiras. Contudo, as intervenções eram desordenadas e dificilmente implementadas (PIRET; BOIVIN, 2020).

Durante o século passado, foram responsáveis por quase todas as epidemias sazonais de influenza A e pelas pandemias de 1957, 1968 e 2009. A pandemia de gripe asiática (1957-1959) foi causada pelo novo subtipo A/H2N2, sendo sua mortalidade global estimada em cerca de 2 milhões de pessoas. A gripe de Hong Kong (1968-1970) foi motivada por outro rearranjo genético que originou o vírus A/H3N2 com mortalidade estimada de 0,5 a 2 milhões (TAUBENBERGER; MORENS, 2006).

Ressalta-se que, durante a pandemia de gripe asiática, em 1952, a OMS implementou uma rede global para vigilância da influenza com o intuito de fornecer informações sobre o novo vírus e a pandemia de 2009 foi a primeira a combinar vacina e o uso de antivirais, contudo não obteve impacto significativo devido à cobertura inadequada. No geral, evidencia-se que os impactos das pandemias de influenza dependeram da propagação e virulência da cepa, bem como da susceptibilidade da população. Os impactos podem, também, ocorrer em epidemias sazonais, contudo, uma mudança na distribuição da mortalidade por idade para grupos mais jovens distingue os impactos desta para aquela (MORENS; TAUBENBERGER, 2018; PIRET; BOIVIN, 2020).

Nessa retrospectiva história das doenças com potencial para pandemias, é importante destacar os Coronavírus; pertencentes à família *Coronaviridae* e, possuem quatro gêneros (alfa, beta, gama e delta coronavírus). Pandemia ainda em curso, relacionada a vírus de NRA envelopados, de fita simples, de sentido positivo que infectam tanto humanos como animais. Alguns vírus do gênero alfa-coronavírus são responsáveis pelo resfriado comum. Determinados vírus do gênero beta-coronavírus causam infecções mais graves do trato respiratório superior e inferior, embora raramente fatais. Os gammacoronavírus inclui o vírus da bronquite infecciosa aviária e o deltacoronavírus inclui vários coronavírus a vários recentemente descobertos (SONG *et al.*, 2019; PARK, 2020).

Os beta-coronavírus abrangem três vírus altamente transmissível: coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e SARS-CoV-2. Os três vírus induzem pneumonia grave em humanos (ZHENG, 2020). A epidemia de SARS-CoV se originou na China em 2003 e foi relatada em 29 países na América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia. A infecção apresentava sinais e sintomas semelhantes a influenza, sendo que de 20 a 30% dos infectados evoluiu para uma pneumonia atípica com necessidade de cuidados intensivos ou ventilação mecânica. Devido ao seu rápido poder de transmissão e alta taxa de mortalidade, o SARS-CoV se tornou uma ameaça global (PARK, 2020).

A epidemia de MERS-CoV originou-se na Arábia Saudita em 2012 e até 2020 foram confirmados em laboratório 2.519 casos com, pelo menos, 866 mortes em 27 países (WHO, 2020). Quase metade dos casos de MERS-CoV estão associados a transmissão nosocomial de pacientes internados, profissionais de saúde e visitantes (HUI *et al.*, 2018). De 13 a 21% foram relacionados a transmissão entre membros da família (CHOWELL *et al.*, 2015). Os indivíduos com MERS-CoV podem apresentar uma infecção assintomática a leve (25-50%

dos casos), assim como a forma grave da doença que, em geral, acometem pessoas com mais de 65 anos. A taxa de letalidade foi de 34% (PETERSEN *et al.*, 2020; MEMISH *et al.*, 2020).

Em novembro de 2019, em Wuhan/China, ocorreu a pandemia de COVID-19, doença infecciosa altamente contagiosa causada pelo SARS-CoV-2 que resulta nos casos graves em uma pneumonia atípica, com colapso respiratório e envolvimento de outros órgãos vitais (SOUZA *et al.*, 2021). A infecção por SARS-CoV-2 pode ser assintomática em até 40% dos casos ou causar doença que apresentam desde sintomas leves, moderados e graves (WIERSINGA *et al.*, 2020). Com etiologia questionável especulam-se como prováveis reservatórios para a COVID-19, os animais e como hospedeiro intermediário do vírus - os morcegos (CASCELLA *et al.*, 2021) e pangolins (ZHANG; WU; ZHANG, 2020).

A pandemia de COVID-19 foi responsável por mais de 4 milhões de mortes no planeta, sendo cerca de 600 mil mortes no Brasil (WHO, 2021). É considerada a crise de saúde global mais consequente desde a era da pandemia de influenza de 1918 (CASCELLA *et al.*, 2021). As manifestações clínicas mais comuns são febre, tosse seca, falta de ar, fadiga, mialgia, náusea/vômito ou diarreia, dor de cabeça, fraqueza, rinorreia, anosmia e ageusia. Com relação às complicações mais comuns entre pacientes hospitalizados incluem pneumonia, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, lesão hepática aguda, lesão cardíaca, coagulopatia protrombótica, lesão renal aguda, manifestações neurológicas, tempestade de citocinas e uma síndrome de ativação macrofágica (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Ainda, a globalização de viagens, comércio de animais e alimentos de origem animal aumentam a disseminação de doenças infecciosas e a velocidade com que se espalha pelo mundo. A urbanização e o uso da terra modificam os habitats de patógenos, hospedeiros e vetores das doenças afetando a dinâmica de transmissão de infecções aos humanos. As mudanças climáticas também respondem pelas alterações na distribuição geográfica de vetores e hospedeiros, bem como os seus habitats. O contato mais próximo entre humanos e animais por meio da caça, mercados, comércio de animais de estimação exóticos favorecem o risco de contaminação com patógenos zoonóticos (PIRET; BOIVIN, 2020). Em resumo, verifica-se que não estamos alheios a uma nova infecção, pelo contrário, especula-se sobre as ameaças de doenças infecciosas provavelmente oriundas de infecções emergentes e reemergentes (BAKER *et al.*, 2022).

## 1.2 Justificativa e relevância do estudo

Surtos e epidemias sempre assolaram a sociedade e, infelizmente a complexidade dos agentes etiológicos associado aos mecanismos de adaptação dificultam drasticamente a previsão de uma próxima pandemia. Por isso, é fundamental que haja um sistema constante de vigilância epidemiológica, para precocemente realizar a identificação dos primeiros casos e, a introdução das INFs.

O controle da COVID-19 no Brasil, considerado país de dimensão continental, passa por uma série de dificuldades e desafios, ainda não superados, os quais esbaram na desinformação, na variedade de condutas ou diretrizes e na escassez de recursos.

A OMS, desde 2020, considera que supressão e/ou mitigação da pandemia de COVID-19 dependeram das INFs (uso de máscaras, distanciamento social, fechamento de escolas e isolamento de casos). Com a introdução de vacinas contra a COVID-19, observam-se um relaxamento nas medidas não farmacológicas e um aumento da circulação das pessoas e, por conseguinte, uma preocupação dos especialistas com o ressurgimento da epidemia, caso as intervenções sejam eliminadas (YANG *et al.*, 2021b).

As INFs são medidas econômicas para conter a transmissão e disseminação de agentes. As intervenções individuais, comunitárias e ambientais criam diferentes barreiras para quebrar e/ou dificultar a cadeia de transmissão do vírus. De acordo com um estudo realizado na China, a utilização de INFs foi eficaz não apenas para a redução da transmissão de SARS-CoV-2, mas também para outros microrganismos (YANG *et al.*, 2021a). Outros estudos destacam a importância dessas intervenções durante a vacinação em massa (YANG *et al.*, 2021b; GALANTI *et al.*, 2020).

As INFs comunitárias são destinadas a reduzir as oportunidades de exposição como, por exemplo, fechamento de escolas, bares, restaurantes, distanciamento social e cancelamento de atividades que promovam aglomeração. As INFs pessoais podem ser aplicadas tanto no dia a dia (isolamento domiciliar voluntário de pessoas doentes, a etiqueta respiratória e a higiene das mãos) quanto em momentos de pandemia (quarentena, uso de máscaras faciais em ambientes comunitários). As INFs ambientais também são recomendadas em todos os momentos e compreendem a limpeza rotineira de superfícies e de objetos tocados com frequência em domicílios, creches, escolas e locais de trabalho (QUALLS *et al.*, 2017).

A literatura apresenta como um grande desafio na determinação do momento para o início das INFs uma vez que a implementação prematura pode ocasionar dificuldades econômicas e sociais, fadiga comportamental e redução da adesão pela população. Em

contrapartida a implementação tardia pode ser catastrófica (GARCIA; DUARTE, 2020; GEVERTZ *et al.*, 2021). Além do melhor momento para o início das INFs, existe a indagação de qual intervenção é teoricamente ideal (MORRIS *et al.*, 2021), quando e como elas devem ser descontinuadas (HARVEY, 2020). Além disso, deve-se considerar as particularidades de subgrupos populacionais, suas condições de saneamento básico e os impactos das INFs nas atividades de vida diária (ARMITAGE; NELLUMS, 2020; GARCIA; DUARTE, 2020).

Diante do exposto e, no tocante a prevenção de síndrome gripal e, por conseguinte, de futuras pandemias causadas por vírus respiratórios, principalmente, vírus da influenza e o SARS-CoV-2, tem como determinante as INFs consideradas práticas simples, de baixo custo, empregadas no dia a dia e durante períodos sazonais (MOGHADAMI, 2017; AUDI *et al.*, 2020; MORIYAMA; HUGENTOBLER; IWASAKI, 2020), todavia, a diversidade de condutas individuais e coletivas impactam na disseminação do agente infeccioso, na redução do número de casos e, conseqüentemente, na mitigação das complicações clínicas, bem como, na ocorrência de óbitos.

A relevância científica desta pesquisa insere-se na produção de evidências sobre a eficácia das INFs na prevenção de síndrome gripal em ambientes comunitários, em que as evidências podem subsidiar Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a prevenção e o controle dessas infecções na comunidade. A relevância social enquadra-se no controle da síndrome gripal, na redução de óbitos e na possibilidade de implementação de intervenções seguras em futuros surtos ou pandemias.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Fornecer evidências científicas relacionadas às intervenções não farmacológicas (INFs) que conferem a prevenção de síndrome gripal na comunidade.

### **2.2 Objetivos específicos**

- ✓ Identificar as evidências científicas sobre intervenções não farmacológicas, implementadas na comunidade, efetivas na prevenção da disseminação de síndrome gripal;
- ✓ Avaliar as evidências científicas sobre as intervenções não farmacológicas, implementadas na comunidade, segundo autoria, ano de publicação, país, situação epidemiológica e tipo de infecção envolvida;
- ✓ Caracterizar as intervenções não farmacológicas, implementadas na comunidade, de acordo com a categoria da intervenção, o público-alvo, local, o tamanho amostral, a intervenção, o controle, a duração e a avaliação;
- ✓ Determinar os principais desfechos na utilização das intervenções não farmacológicas implementadas na comunidade para prevenir síndrome gripal.

## 3 MÉTODO

### 3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos de intervenção a fim de identificar quais intervenções não farmacológicas implementadas na comunidade são eficazes na prevenção da disseminação de síndrome gripal. Este tipo de revisão da literatura, por preconizar a construção de estudos embasados por métodos sistemáticos e rigorosos, são projetados para evitar possíveis vieses e, assim, tornar confiáveis os dados identificados, analisados e sintetizados (HIGGINS *et al.*, 2020). Além disso, a revisão sistemática serve como base para a elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (BRASIL, 2016, 2019).

Para nortear o planejamento e desenvolvimento da revisão sistemática da literatura foram percorridas as etapas propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) Group 2021 (PAGE *et al.*, 2021).

### 3.2 Aspectos éticos e legais

Por se tratar de uma revisão sistemática da literatura científica e, conseqüentemente, não envolver seres humanos ou animais, o presente estudo dispensa aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

### 3.3 Protocolo de revisão sistemática

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado na base da *Open Science Framework* (OSF) no dia 27 de agosto de 2021. Link: <https://osf.io/f42zg/>. Doi: 10.17605/OSF.IO/F42ZG (ANEXO A).

#### 3.3.1 Questão de pesquisa

A questão de pesquisa foi elaborada com auxílio da estratégia PICO (THOMAS *et al.*, 2020), de modo que:

- População (P) = Comunidade;

- Intervenção (I) = Intervenções não farmacológicas para a prevenção da disseminação de síndrome gripal;
- Comparação (C) = Nenhuma medida para a prevenção da disseminação de síndrome gripal;
- Outcome (O) = Redução na Incidência de síndrome gripal.

Dessa forma, definiu-se a seguinte questão de pesquisa: “Quais intervenções não farmacológicas implementadas na comunidade são eficazes na prevenção da disseminação de síndrome gripal?”

### 3.3.2 Definições/Bases Conceituais

A seguir são apresentadas as principais definições e considerações a respeito do desenvolvimento da presente revisão de literatura:

- Intervenções não farmacológicas (INFs): consistem em quaisquer medidas ou ações, que não o uso de vacinas ou medicamentos, que podem ser implementadas para retardar a disseminação de uma determinada doença infecciosa na população. Nos estágios iniciais de epidemias e pandemias, as INFs são frequentemente as intervenções mais acessíveis, levando em consideração a sua praticidade de implementação em comparação com medidas farmacológicas (vacinas e drogas específicas), devido ao tempo necessário para o desenvolvimento, avaliação e disponibilização. Portanto, essas medidas de mitigação desempenham um papel importante na redução da transmissão comunitária (CDC, 2020).

- Síndrome gripal: quadro de sinais e sintomas, sem causa específica, em que o indivíduo apresenta febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico (STELLRECHT, 2017; BRASIL, 2020b). Dentro dessas infecções, encontram-se a gripe e a COVID-19.

- Gripe: é uma infecção aguda do sistema respiratório causada pelo vírus influenza humano, tem evolução clínica aguda e febril, em surtos anuais, preferencialmente no inverno (vírus sazonal) de grande transmissibilidade e gravidade variável (CDC, 2021).



- COVID-19: é uma doença infecciosa, altamente contagiosa, causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (CASCELLA *et al.*, 2021).
- Comunidade: para a Saúde Pública significa um grupo de pessoas com diversas características que estão ligadas por laços sociais, compartilham perspectivas comuns e se engajam em ações conjuntas em locais ou ambientes geográficos (MAC QUEEN *et al.*, 2001).
- Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: são documentos com a finalidade de garantir o melhor cuidado de saúde no Sistema Único de Saúde. Inclui: recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas de um agravo à saúde ou de uma determinada condição (BRASIL, 2019).

### **3.4 Critérios de elegibilidade**

Dentre os critérios de elegibilidade, foram considerados como critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados que avaliam a eficácia de intervenções não farmacológicas na comunidade para a prevenção da disseminação de síndrome gripal.

Em contrapartida, foram definidos como critérios de exclusão: estudos secundários, editoriais, artigos de simulação e/ou modelagem matemática, artigos de comentários e opiniões de especialista, cartas ao editor, livros, capítulos de livros, guidelines, relatórios técnicos, monografias, dissertações, teses e anais/resumos apresentados em congressos.

### **3.5 Processo de identificação de estudos na literatura científica**

A busca eletrônica foi realizada no dia 06 de setembro de 2021 por meio da combinação de descritores controlados e/ou palavras-chave relacionadas à temática nas seguintes bases de dados: Cochrane, MEDLINE via portal *PubMed da US National Library of Medicine*, *Excerpta Medical data BASE* (EMBASE), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), Web of Science (WoS). No que tange a literatura cinzenta, uma busca adicional foi realizada no *Google Scholar*.

A estratégia de busca foi formulada, por meio da combinação de descritores controlados e palavras-chave relacionadas à temática de interesse, sendo adaptada para cada uma das fontes de informação mencionadas acima, ou seja, respeitando as particularidades de cada uma. Destaca-se que com o intuito de identificar, de modo mais abrangente possível, os

estudos referentes a questão de pesquisa, não foram utilizados filtros relacionados ao período e ao idioma de publicação.

No caso excepcional do *Google Scholar*, por se tratar de um mecanismo de pesquisa que tende a identificar infindáveis resultados, optou-se por delimitar o processo de análise e seleção de estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade, somente, aos 100 primeiros resultados identificados por ordem de relevância.

O Quadro 1, a seguir, apresenta detalhadamente as estratégias de busca em cada uma das bases de dados:

**Quadro 1** – Estratégias de busca nas bases de dados (06/09/2021), Ribeirão Preto, São Paulo

Base de dados	Estratégia de busca	Tipo de busca	Estudos identificados em 06/09/2021
Cochrane	<p>(“General Population” OR “General Public” OR Community OR Communities OR Household OR Households OR House OR Houses OR Home OR Homes OR Residence OR Residences OR Domicile OR Domiciles OR Neighborhood OR Neighborhoods OR “Non-healthcare Settings” OR “Non-clinical settings”)</p> <p>AND</p> <p>(“Prevention Measures” OR “Preventive Measures” OR “Control Measures” OR “Public Health Measures” OR “Respiratory Hygiene” OR “Respiratory Etiquette” OR “Cough Etiquette” OR “Sneeze Etiquette” OR Masks OR Mask OR Masks OR “FFP” OR “FFP1” OR “FFP2” OR “FFP3” OR “N95” OR “Hand Hygiene” OR “Hand Hygiene” OR “Hand Sanitization” OR “Hand Washing” OR Handwashing OR “Hand Disinfection” OR “Hand Disinfection” OR “Hand Sanitizers” OR “Hand Sanitizer” OR “Hand Sanitizers” OR “Hand Antiseptic” OR “Hand Antiseptics” OR “Hand Disinfectant” OR “Hand Disinfectants” OR Antisepsis OR Asepsis OR Disinfection OR Cleaning OR Decontaminate OR Decontaminates OR Decontamination OR Decontaminating OR “Physical Distancing” OR “Physical Distancing” OR “Social Distancing” OR “Home Isolation” OR “Stay Home” OR “Self-Isolation” OR “Social Isolation” OR Quarantine OR Quarantine OR “Non-pharmaceutical Measure” OR “Non-pharmaceutical Measures” OR “Nonpharmaceutical Measure” OR “Nonpharmaceutical Measures” OR “Non-pharmaceutical Intervention” OR “Non-pharmaceutical Interventions” OR “Nonpharmaceutical Intervention” OR “Nonpharmaceutical Interventions”)</p> <p>AND</p> <p>(“SARS-CoV-2” OR SARS-CoV-2 OR COVID-19 OR “Influenza, Human” OR “Influenza Virus” OR Influenza OR Influenzas OR “Seasonal Influenza” OR “Seasonal Influenzas” OR “Flu Virus” OR Flu OR Flus OR “Seasonal Flu” OR “Seasonal Flus” OR “Flu Syndrome” OR “Flu Syndromes” OR Grippe OR Gripes OR “Influenza-Like Illness” OR “Influenza-Like Illnesses”)</p>	“Convencional”	618

Base de dados	Estratégia de busca	Tipo de busca	Estudos identificados em 06/09/2021
Medline	<p>(“General Population” OR “General Public” OR Community OR Communities OR Household OR Households OR House OR Houses OR Home OR Homes OR Residence OR Residences OR Domicile OR Domiciles OR Neighborhood OR Neighborhoods OR “Non-healthcare Settings” OR “Non-clinical settings”)</p> <p>AND</p> <p>(“Prevention Measures” OR “Preventive Measures” OR “Control Measures” OR “Public Health Measures” OR “Respiratory Hygiene” OR “Respiratory Etiquette” OR “Cough Etiquette” OR “Sneeze Etiquette” OR Masks[Mesh] OR Mask OR Masks OR “FFP” OR “FFP1” OR “FFP2” OR “FFP3” OR “N95” OR “Hand Hygiene”[Mesh] OR “Hand Hygiene” OR “Hand Sanitization” OR “Hand Washing” OR Handwashing OR “Hand Disinfection”[Mesh] OR “Hand Disinfection” OR “Hand Sanitizers”[Mesh] OR “Hand Sanitizer” OR “Hand Sanitizers” OR “Hand Antiseptic” OR “Hand Antiseptics” OR “Hand Disinfectant” OR “Hand Disinfectants” OR “Antisepsis”[Mesh] OR Antisepsis OR “Asepsis”[Mesh] OR Asepsis OR “Disinfection”[Mesh] OR Disinfection OR Cleaning OR Decontaminate OR Decontaminates OR Decontamination OR Decontaminating OR “Physical Distancing”[Mesh] OR “Physical Distancing” OR “Social Distancing” OR “Home Isolation” OR “Stay Home” OR “Self-Isolation” OR “Social Isolation” OR Quarantine[Mesh] OR Quarantine OR “Non-pharmaceutical Measure” OR “Non-pharmaceutical Measures” OR “Non-pharmaceutical Measure” OR “Nonpharmaceutical Measures” OR “Non-pharmaceutical Intervention” OR “Non-pharmaceutical Interventions” OR “Nonpharmaceutical Intervention” OR “Nonpharmaceutical Interventions”)</p> <p>AND</p> <p>(“SARS-CoV-2”[Mesh] OR SARS-CoV-2 OR “COVID-19”[Mesh] OR COVID-19 OR “Influenza, Human”[Mesh] OR “Influenza Virus” OR Influenza OR Influenzas OR “Seasonal Influenza” OR “Seasonal Influenzas” OR “Flu Virus” OR Flu OR Flus OR “Seasonal Flu” OR “Seasonal Flus” OR “Flu Syndrome” OR “Flu Syndromes” OR Grippe OR Gripes OR “Influenza-Like Illness” OR “Influenza-Like Illnesses”)</p>	“Convencional”	8.712

Base de dados	Estratégia de busca	Tipo de busca	Estudos identificados em 06/09/2021
Embase	<p>(“General Population” OR “General Public” OR Community OR Communities OR Household OR Households OR House OR Houses OR Home OR Homes OR Residence OR Residences OR Domicile OR Domiciles OR Neighborhood OR Neighborhoods OR “Non-healthcare Settings” OR “Non-clinical settings”)</p> <p>AND</p> <p>(“Prevention Measures” OR “Preventive Measures” OR “Control Measures” OR “Public Health Measures” OR “Respiratory Hygiene” OR “Respiratory Etiquette” OR “Cough Etiquette” OR “Sneeze Etiquette” OR Mask OR Masks OR “FFP” OR “FFP1” OR “FFP2” OR “FFP3” OR “N95” OR “Hand Hygiene” OR “Hand Sanitization” OR “Hand Washing” OR Handwashing OR “Hand Disinfection” OR “Hand Sanitizer” OR “Hand Sanitizers” OR “Hand Antiseptic” OR “Hand Antiseptics” OR “Hand Disinfectant” OR “Hand Disinfectants” OR “Antisepsis” OR “Asepsis” OR “Disinfection” OR Cleaning OR Decontaminate OR Decontaminates OR Decontamination OR Decontaminating OR “Physical Distancing” OR “Social Distancing” OR “Home Isolation” OR “Stay Home” OR “Self-Isolation” OR “Social Isolation” OR Quarantine OR “Non-pharmaceutical Measure” OR “Non-pharmaceutical Measures” OR “Nonpharmaceutical Measure” OR “Nonpharmaceutical Measures” OR “Non-pharmaceutical Intervention” OR “Non-pharmaceutical Interventions” OR “Nonpharmaceutical Intervention” OR “Nonpharmaceutical Interventions”)</p> <p>AND</p> <p>(“SARS-CoV-2” OR “COVID-19” OR “Influenza Virus” OR Influenza OR Influenzas OR “Seasonal Influenza” OR “Seasonal Influenzas” OR “Flu Virus” OR Flu OR Flus OR “Seasonal Flu” OR “Seasonal Flus” OR “Flu Syndrome” OR “Flu Syndromes” OR Grippe OR Gripes OR “Influenza-Like Illness” OR “Influenza-Like Illnesses”)</p>	<p>“Title, Abstracts, Keywords” e Source (Embase +[Embase+Medline])</p>	4.579
CINAHL	<p>(“General Population” OR “General Public” OR Community OR Communities OR Household OR Households OR House OR Houses OR Home OR Homes OR Residence OR Residences OR Domicile OR Domiciles OR Neighborhood OR Neighborhoods OR “Non-healthcare Settings” OR “Non-clinical settings”)</p>	“Convencional”	2.756

Base de dados	Estratégia de busca	Tipo de busca	Estudos identificados em 06/09/2021
	<p style="text-align: center;">AND</p> <p>(“Prevention Measures” OR “Preventive Measures” OR “Control Measures” OR “Public Health Measures” OR “Respiratory Hygiene” OR “Respiratory Etiquette” OR “Cough Etiquette” OR “Sneeze Etiquette” OR Mask OR Masks OR “FFP” OR “FFP1” OR “FFP2” OR “FFP3” OR “N95” OR “Hand Hygiene” OR “Hand Sanitization” OR “Hand Washing” OR Handwashing OR “Hand Disinfection” OR “Hand Sanitizer” OR “Hand Sanitizers” OR “Hand Antiseptic” OR “Hand Antiseptics” OR “Hand Disinfectant” OR “Hand Disinfectants” OR “Antisepsis” OR “Asepsis” OR “Disinfection” OR Cleaning OR Decontaminate OR Decontaminates OR Decontamination OR Decontaminating OR “Physical Distancing” OR “Social Distancing” OR “Home Isolation” OR “Stay Home” OR “Self-Isolation” OR “Social Isolation” OR Quarantine OR “Non-pharmaceutical Measure” OR “Non-pharmaceutical Measures” OR “Nonpharmaceutical Measure” OR “Nonpharmaceutical Measures” OR “Non-pharmaceutical Intervention” OR “Non-pharmaceutical Interventions” OR “Nonpharmaceutical Intervention” OR “Nonpharmaceutical Interventions”)</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p>(“SARS-CoV-2” OR “COVID-19” OR “Influenza Virus” OR Influenza OR Influenzas OR “Seasonal Influenza” OR “Seasonal Influenzas” OR “Flu Virus” OR Flu OR Flus OR “Seasonal Flu” OR “Seasonal Flus” OR “Flu Syndrome” OR “Flu Syndromes” OR Grippe OR Gripes OR “Influenza-Like Illness” OR “Influenza-Like Illnesses”)</p>		
Web of Science	<p>(“General Population” OR “General Public” OR Community OR Communities OR Household OR Households OR House OR Houses OR Home OR Homes OR Residence OR Residences OR Domicile OR Domiciles OR Neighborhood OR Neighborhoods OR “Non-healthcare Settings” OR “Non-clinical settings”)</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p>(“Prevention Measures” OR “Preventive Measures” OR “Control Measures” OR “Public Health Measures” OR “Respiratory Hygiene” OR “Respiratory Etiquette” OR “Cough Etiquette” OR “Sneeze Etiquette” OR Mask OR Masks OR “FFP” OR “FFP1” OR “FFP2”</p>	“Topic”	7.033

Base de dados	Estratégia de busca	Tipo de busca	Estudos identificados em 06/09/2021
	<p>OR “FFP3” OR “N95” OR “Hand Hygiene” OR “Hand Sanitization” OR “Hand Washing” OR Handwashing OR “Hand Disinfection” OR “Hand Sanitizer” OR “Hand Sanitizers” OR “Hand Antiseptic” OR “Hand Antiseptics” OR “Hand Disinfectant” OR “Hand Disinfectants” OR “Antisepsis” OR “Asepsis” OR “Disinfection” OR Cleaning OR Decontaminate OR Decontaminates OR Decontamination OR Decontaminating OR “Physical Distancing” OR “Social Distancing” OR “Home Isolation” OR “Stay Home” OR “Self-Isolation” OR “Social Isolation” OR Quarantine OR “Non-pharmaceutical Measure” OR “Non-pharmaceutical Measures” OR “Nonpharmaceutical Measure” OR “Nonpharmaceutical Measures” OR “Non-pharmaceutical Intervention” OR “Non-pharmaceutical Interventions” OR “Nonpharmaceutical Intervention” OR “Nonpharmaceutical Interventions”)</p> <p>AND</p> <p>(“SARS-CoV-2” OR “COVID-19” OR “Influenza Virus” OR Influenza OR Influenzas OR “Seasonal Influenza” OR “Seasonal Influenzas” OR “Flu Virus” OR Flu OR Flus OR “Seasonal Flu” OR “Seasonal Flus” OR “Flu Syndrome” OR “Flu Syndromes” OR Grippe OR Gripes OR “Influenza-Like Illness” OR “Influenza-Like Illnesses”)</p>		
Google Scholar	<p>(Community)</p> <p>AND</p> <p>(“Prevention Measures” OR “Preventive Measures” OR “Non-pharmaceutical Measures” OR “Non-pharmaceutical Interventions”)</p> <p>AND</p> <p>(“COVID-19” OR Influenza OR Flu OR Grippe OR “Influenza-Like Illness”)</p>	Ordem de relevância ou período de publicação	100 primeiros identificados

**Fonte:** Quadro elaborado pelo autor.

**TOTAL: 23698 + 100 Google Scholar**

### **3.6 Processo de análise e seleção dos estudos identificados na literatura científica**

Inicialmente, os 23.798 registros identificados nas bases de dados e na literatura cinzenta foram importados para o gerenciador de referências Mendeley, versão desktop, no qual procedeu-se a remoção 10.572 duplicatas, totalizando em 13.226 registros rastreados que, em seguida, foram importados no software Rayyan® (*Qatar Computing Research Institute*), por meio do qual se conduziu o processo de análise e seleção dos estudos com base nos critérios de elegibilidade.

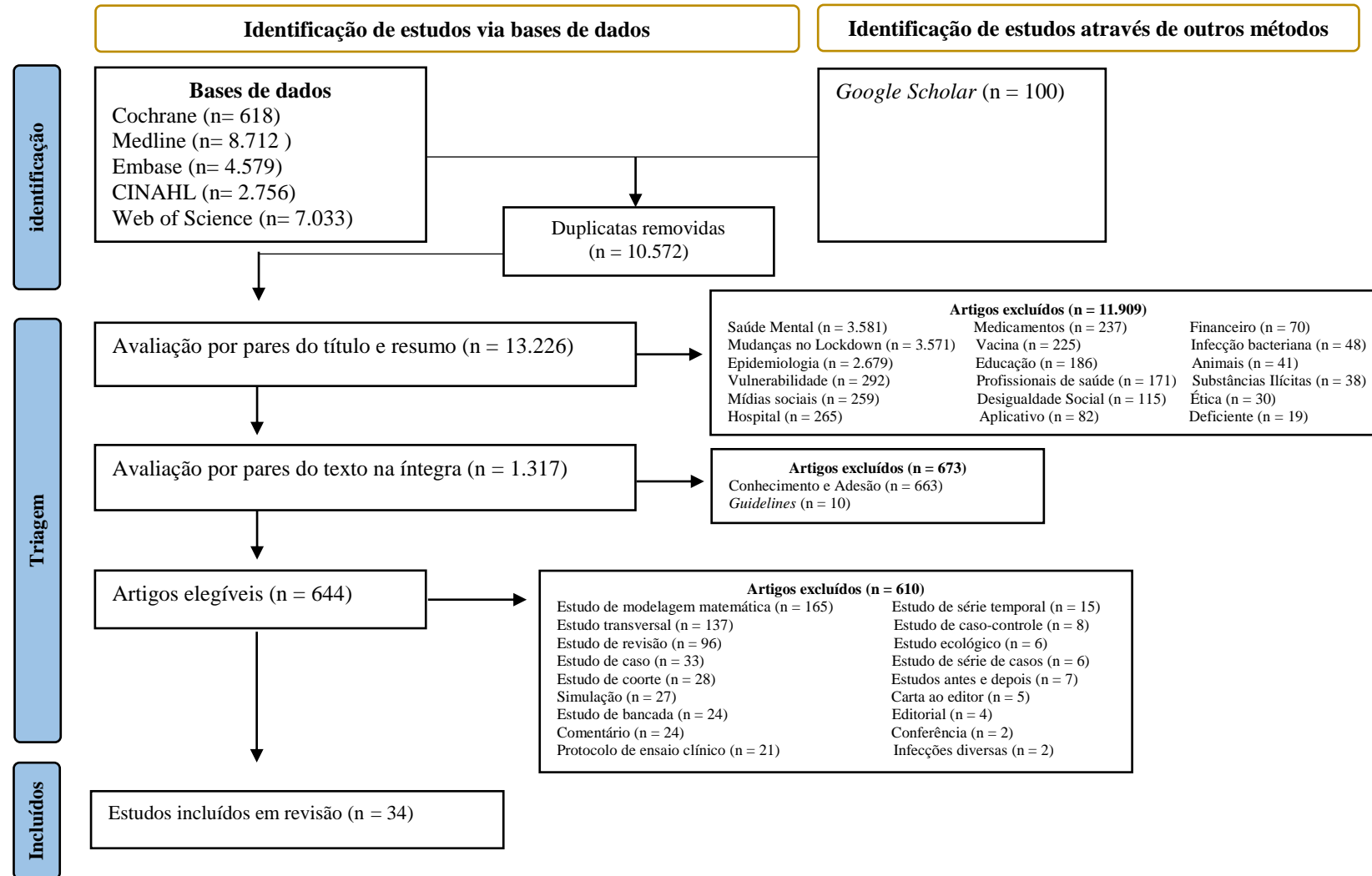
Dois pesquisadores, de maneira independente e cega, executaram o processo de análise e seleção dos estudos, em duas fases: na fase 1, mediante leitura de título e resumo de todos os 13.266 registros rastreados, foram excluídos 11.909 registros, por não abordarem o tema da questão de pesquisa. Com isso, 1.317 relatórios seguiram para a fase 2 na qual, por meio da leitura de texto completo, 673 relatórios foram excluídos. Dos 644 estudos considerados elegíveis para inclusão na presente revisão, somente 34 foram considerados.

Ao considerar o número alto de registros recuperados, os pesquisadores apresentam, em todas as etapas de seleção dos estudos, as justificativas para a exclusão dos artigos. Os relatórios de exclusão dos artigos elegíveis estão referenciados e apresentados no Apêndice A. As discordâncias contaram com um terceiro pesquisador com expertise na temática de interesse.

O processo completo de análise e seleção dos estudos pode ser visualizado no Fluxograma 1, a seguir



**Fluxograma 1** – Fluxograma, adaptado do PRISMA, do processo de análise e seleção dos estudos identificados na literatura científica



Fonte: figura adaptada do fluxograma PRISMA pelo próprio autor.

### 3.7 Processo de extração dos dados dos estudos selecionados

Dois pesquisadores, novamente, de maneira independente e cega, executaram o processo de extração dos seguintes dados dos estudos selecionados:

- Avaliação metodológica dos ensaios clínicos: protocolo de intervenção validado, desfecho primário, cálculo do tamanho amostral, teste piloto, poder estatístico dos testes utilizados, discussão da magnitude de efeito dos testes e limitações;
- Características do estudo: autor, ano, país, situação epidemiológica e infecção(es) avaliada(s);
- Características da intervenção: categoria da intervenção(es), público-alvo, local, tamanho amostral, intervenção(es), controle, duração e avaliação;
- Principais desfechos: eficácia da(s) intervenção(ões) não farmacológica(s) na prevenção da disseminação de síndrome gripal.

Após a conclusão da extração dos dados dos estudos selecionados, realizou-se o cruzamento entre as informações registradas, e, em caso de eventuais divergências foram resolvidas por discussão e concordância mútua. No caso de quaisquer desacordos, um terceiro pesquisador com expertise na temática de interesse estava disponível para consulta e tomada de decisão final. Na sequência, os dados recuperados referentes a cada um dos estudos selecionados foram registrados em quadros de caracterização de estudos, a saber:

- Quadro de avaliação metodológica dos ensaios clínicos incluídos na revisão;
- Quadro de caracterização dos estudos com intervenções não farmacológicas no domicílio;
- Quadro de caracterização dos estudos com intervenções não farmacológicas em escolas;
- Quadro de caracterização dos estudos com intervenções não farmacológicas em creches;
- Quadro de caracterização dos estudos com intervenções não farmacológicas em residências universitárias;
- Quadro de caracterização dos estudos com intervenções não farmacológicas em ambiente comunitário, evento fechado (religiosos e outros) e ambiente de trabalho.

### 3.8 Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados

A avaliação do risco de viés de cada um dos estudos selecionados foi realizada por meio da ferramenta Risk of Bias 2.0 (STERNE *et al.*, 2019), ferramenta específica e apropriada para Ensaios Clínicos Randomizados, sendo disponibilizadas pela Colaboração Cochrane.

A ferramenta Risk of Bias (RoB 2.0) é estruturada em cinco domínios, por meio dos quais o risco de viés foi avaliado, sendo eles: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito obtido não relacionado à intervenção); (3) viés devido à ausência de dados de desfechos; (4) viés na mensuração dos desfechos e (5) viés na seleção do desfecho relatado. O risco de viés em cada estudo foi categorizado como "Baixo risco", "Algumas preocupações" e "Alto risco" (STERNE *et al.*, 2019).

Portanto, a avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores de forma independente e cega, utilizando os materiais disponibilizados pela Colaboração Cochrane, disponíveis para acesso<sup>1-2</sup>, foi utilizado para gerar as figuras decorrentes da análise. As divergências durante esse processo foram resolvidas por acordo mútuo entre os revisores, e caso necessário, o terceiro revisor, com expertise na temática e conhecedor das ferramentas.

### 3.9 Síntese dos dados

A síntese dos resultados foi apresentada de modo qualitativo, descrevendo, de maneira geral, as INFs utilizadas na comunidade para a prevenção da disseminação de síndrome gripal, considerando, também, as qualidades metodológicas dos estudos selecionados. A síntese quantitativa (estatística) dos resultados não foi possível, devido à acentuada heterogeneidade de configurações metodológicas entre os estudos selecionados, bem como devido às qualidades metodológicas ECRs.

---

<sup>1</sup> Disponível para acesso em: <https://www.riskofbias.info/welcome>

<sup>2</sup> Disponível para acesso em: <https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>

### **3.10 Avaliação da certeza da evidência**

Devido à impossibilidade de realização da síntese quantitativa (estatística) dos resultados, determinou-se a não avaliação da certeza das evidências sintetizadas (qualitativamente), por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (SCHÜNEMANN *et al.*, 2013), conforme planejado, previamente, no protocolo de revisão sistemática.

## 4 RESULTADOS

No estudo sobre INFs que conferem a prevenção de síndrome gripal na comunidade está subsidiado em 34 ensaios clínicos randomizados. A caracterização dos ECRs foi apresentada com relação à avaliação metodológica e de acordo com o local onde as INFs foram realizadas: em domicílios, em escolas, em creches, em residências universitárias e em ambiente comunitário, respectivamente, nos quadros 3, 3, 5, 6 e 7. Os ensaios foram assim organizados para uma melhor visualização das intervenções não farmacológicas realizadas em locais que compartilham características similares. A avaliação do risco de viés desses ECRs está subsidiada na ferramenta Risk of Bias 2.0, disponibilizada pela Cochrane.

A avaliação metodológica demonstrou que a maioria dos ECRs apresenta falha na condução de um ensaio clínico como, por exemplo, somente um estudo validou o protocolo de intervenção. Dos 34 ECRs, três não descrevem como foi realizado o cálculo do tamanho amostral e seis não atingiram o tamanho necessário da amostra. A respeito das limitações apresentadas pelos ECRs, 26 destacaram dificuldades com o cegamento, 12 pontuaram que a avaliação dos resultados foi realizada por autorrelato da infecção respiratória aguda e não na confirmação microbiológica da infecção. Outras dificuldades foram associadas à ausência de dados por subnotificação e pela perda de acompanhamento, bem como as dificuldades com a adesão dos participantes a intervenção (Quadro 2).

Quadro 2 – Avaliação metodológica dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática sobre intervenções não farmacológicas na prevenção da disseminação de síndrome gripal, 2022

Nº	Autores (ano)	Protocolo de intervenção validado	Desfecho Primário	Cálculo do tamanho amostral	Teste piloto	Poder estatístico dos testes utilizados	Análise de poder <i>a posteriori</i>	Limitações
1	Abaluck <i>et al.</i> (2022)	Não (Lista de verificação CONSORT)	Soro prevalência sintomática para SARS-CoV-2	Sim. Equação 5 para resultados binários de Rutherford  <b>600 aldeias</b>	Para ajustes na intervenção	Análise de intenção de tratar	Desfecho secundários: uso de máscaras, distanciamento físico, social e sintomas semelhantes ao COVID-19 <b>Risco Relativo</b>	Autorrelatos de síndrome gripal; não cegamento dos participantes e da equipe de vigilância.
2	Delaugerre <i>et al.</i> (2022)	Não	Positividade para SARS-CoV-2 pelo teste de RT-PCR em saliva autocoletada 7 dias	Sim. Com base na incidência esperada de COVID-19  <b>7.500 participantes</b>	Não	Análise de intenção de tratar de não inferioridade  Método de Miettinen e Nurminen	Não	Primeiro, o comportamento dos participantes pode ter sido modificado porque a observação da câmara durante este concerto de teste era conhecida. Desvios de protocolo e dados ausentes para o resultado primário, por isso, uso de análises por protocolo e de Intenção de tratar de não inferioridade
3	Breza <i>et al.</i> (2021)	Não (CONSORT descreve o planejamento fatorial e a alocação de clusters para cada braço)	Incidência de COVID-19 detectados em cada CEP durante a quinzena que começa 5 dias após cada feriado  Mobilidade em nível de condado (métrica de distância percorrida e saída de casa)	Sim. Foram feitos dois cálculos com base em relatórios locais  <b>6.998 CEPs</b>  <b>820 municípios</b>	Não	Análise de intenção de tratar	Não	Não houve cegamento dos participantes e nem da equipe. Houve apenas um desvio do pré-registro, pois inicialmente planejamos construir resultados de mobilidade em nível de código postal e mudamos para condado
4	Bundgaard <i>et al.</i> (2021)	SPIRIT	Taxa de infecção por SARS-CoV-2	Sim. Com base na incidência esperada de COVID-19  <b>4.636 participantes</b>	Não	Análise de intenção de tratar	Desfecho secundário: PCR para outros vírus respiratórios (poder limitado) <b>Odds ratio</b>	Ausência de cegamento dos participantes e dos avaliadores; validade externa reduzida; autorrelatos de testes caseiros; dados ausentes; adesão variável.
5	Revollo <i>et al.</i> (2021)	Não	Incidência de infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR em 8 dias	Sim. Com base em relatórios locais  <b>2.000 participantes</b>	Não	Modelo beta-binomial Bayesian	Não	Não cegamento dos participantes e dos investigadores; o número planejado de participantes (1.000 por braço do estudo) teve que ser reduzido pela metade devido a restrições emitidas pelas autoridades locais de saúde.
6	Alfelali <i>et al.</i> (2020)	Não (Lista de verificação CONSORT)	Eficácia das máscaras contra infecções respiratórias virais confirmadas em laboratório  Eficácia das máscaras	Sim. Com base nos dados de um teste piloto  <b>7.000 tendas</b>	Sim	Análises de intenção de tratar	Não	Não cegamento dos participantes. Não adesão ao protocolo de estudo; aviso de uso de máscara pelo Ministério da Saúde; os swabs nasais não foram realizados no 1º dia em que os participantes foram inscritos; teste em

Nº	Autores (ano)	Protocolo de intervenção validado	Desfecho Primário	Cálculo do tamanho amostral	Teste piloto	Poder estatístico dos testes utilizados	Análise de poder <i>a posteriori</i>	Limitações
			contra infecções respiratórias virais clínicas					quem não apresentava sinais e sintomas e alguns testes não foram realizados; ausência de dados; tenta intervenção e controle misturadas.
7	Biswas <i>et al.</i> (2019)	No texto do artigo não fala sobre. Não consegui acesso ao material complementar	Incidência de doenças semelhantes à gripe	Sim. Com base na incidência de doenças semelhantes à gripe. Cálculo do tamanho da amostra por conglomerados  <b>12.972 pessoas-semana</b>	Não	Razão da taxa de incidência  Análise de regressão multivariada de Poisson	Não	Não cegamento da equipe do estudo, dos alunos, pais e professores para a intervenção. Possibilidade de subnotificação de doenças nas escolas de intervenção possa ter contribuído para o viés de informação. Curta duração da observação. A interrupção da vigilância de doenças semelhantes à gripe durante o intervalo escolar. O plano analítico deste ensaio clínico randomizado não foi pré-registrado. Devido à restrição de recursos, não foram testadas todas as amostras.
8	Azor-Martinez <i>et al.</i> (2018)	No texto do artigo não fala sobre. Nada consta no material complementar	Taxa de incidência de infecções do trato respiratório	Sim. Com base em outros estudos e na estimativa do tamanho da amostra com tamanho de cluster variável  <b>720 crianças</b>	Não	Razão de taxa de incidência. Testes de $\chi^2$ ; Distribuição de Fisher-Snedecor. Testes Welch e Brown-Forsythe. Modelo de regressão de Poisson multinível	Não	O diagnóstico médico não utilizou confirmação microbiológica; ausência de mascaramento tanto dos participantes quanto dos pesquisadores; não houve monitoramento de adesão aos programas por meio da observação contínua dos comportamentos de higiene das mãos nos grupos intervenção.
9	MacIntyre <i>et al.</i> (2016)	Não. CONSORTE para recrutamento e acompanhamento. Não há material suplementar	Incidência de doença respiratória clínica	Sim. Com base em um estudo anterior.  <b>250 domicílios</b>	Não	Análise de intenção de tratar	Sim, pois o tamanho da amostra foi pequeno.  <b>Análise de sensibilidade post hoc</b>	Não cegamento dos participantes e nem de avaliadores; o tamanho da amostra foi pequeno e o estudo pode ter sido insuficiente para detectar uma diferença estatisticamente significativa no resultado na análise de intenção de tratar.
10	Ram <i>et al.</i> (2015)	Não (Lista de verificação CONSORT)	Incidência de infecção semelhante à gripe  Incidência de infecção por influenza confirmada em laboratório	Sim. Com base em estudos anteriores que descrevem a taxa de ataque secundário de doença respiratória ou influenza  <b>200 domicílios</b>	Não	Análise de intensão de tratar	Não	Baixas taxas de inscrição; novas informações de outro estudo domiciliar levou a mudanças nos critérios e inclusão e exclusão duas vezes; autorrelatos de síndrome gripal pela chefe do domicílio; Houve algumas diferenças entre os braços de tratamento na linha de base, apesar da randomização em bloco.
11	Zomer <i>et al.</i> (2015)	Não. Não disponibiliza material complementar	Incidência de infecções gastrointestinais e	Sim. Estudo anterior dos próprios autores	Não	Análises de intensão de tratar	Não	Não cegamento dos participantes; autorrelatos de infecções respiratórias e

Nº	Autores (ano)	Protocolo de intervenção validado	Desfecho Primário	Cálculo do tamanho amostral	Teste piloto	Poder estatístico dos testes utilizados	Análise de poder <i>a posteriori</i>	Limitações
		e nem o protocolo	respiratórias em crianças	<b>600 crianças por 6 meses (109.200 crianças-dia)</b>				gastrointestinais; recrutamento de pais durante o estudo; metade das creches intervenção já havia recebido o treinamento sobre as diretrizes de HM enquanto a medição da linha de base ainda estava em andamento; tamanho da amostra é insuficiente; nenhuma informação foi obtida sobre os pais que não quiseram participar.
12	Little <i>et al.</i> (2015)	Não. O material suplementar disponível era composto somente por tabelas	Número de indivíduos índice que relataram um ou mais sintomas de infecção do trato respiratório em 16 semanas	Sim. Estudo anterior. <b>15.908 participantes</b>	Não	Análise de intenção de tratar modificada	Desfecho secundário: duração dos sintomas, transmissão de infecções respiratórias e gastrointestinais  <b>Razão de risco multivariada</b>	Não cegamento dos participantes e nem da parte estatística. Autorrelato como o único método viável para determinar se as infecções ocorreram. Alterações no protocolo original (especificação do desfecho primário como infecções respiratórias relatadas no acompanhamento final).
13	Stedman-Smith (2015)	Não. É um teste piloto, não tem material suplementar	Incidência de infecções respiratórias agudas /doença semelhante à gripe e/ou infecções gastrointestinais relatadas durante os 30 dias anteriores	Sim. Cálculos de tamanho de amostra de Donner e Klar e estudos anteriores  <b>16 departamentos</b>	Não	Sim. Análise de intenção de tratar	Desfecho secundário: melhora relativa nos comportamentos diários de higiene das mãos autorrelatados  <b>Risco Relativo (RR)</b>	Embora o efeito tenha mostrado uma redução significativa, o IC foi amplo devido a uma amostra matriculada menor do que o previsto. O desfecho primário baseou-se no autorrelato em vez de diagnóstico laboratorial ou clínico.
14	Azor-Martínez <i>et al.</i> (2014)	Não. Não disponibiliza material suplementar	Taxa de incidência total de episódios de absenteísmo relacionados a infecções do trato respiratório superior ou infecções gastrointestinais	Sim. Com base em um estudo publicado.  <b>1.296 crianças</b>	Não	Teste Pearson $\chi^2$ e teste t de Student e risco relativo	Não	Não cegamento das crianças, pais e equipe do estudo; os diagramas de fluxo de participantes nos dois estudos mostram números diferentes de participantes; não está claro se todos os resultados são relatados; nenhuma informação sobre a adesão à intervenção; avaliação da infecção é baseada nos sintomas relatados pelos pais/responsáveis, sem confirmação microbiológica ou dados de diagnóstico médico.
15	Nicholson <i>et al.</i> (2014)	Não. Não disponibiliza material suplementar	Incidência de episódios de diarreia, infecção respiratória aguda e faltas escolares entre as crianças-alvo  Incidência de episódios de diarreia e infecção respiratória aguda entre suas famílias	Sim. Com base em um estudo publicado sobre incidência de diarreia em crianças  <b>64 comunidades (32 comunidades por grupo)</b>	Não	Análises de intenção de tratar	Desfecho secundário: episódios de infecções oculares, vômitos, abscessos ou furúnculos, dores de cabeça e dores de ouvido  <b>Risco relativo previsto (RRR)</b>	Não cegamento dos participantes e nem dos responsáveis pela coleta de dados; não foi possível implantar uma medida direta de comportamento; substituição das comunidades após a randomização devido a erros nas caracterizações iniciais e preocupações de segurança decorrentes; Autorrelatos de síndrome gripal.



Nº	Autores (ano)	Protocolo de intervenção validado	Desfecho Primário	Cálculo do tamanho amostral	Teste piloto	Poder estatístico dos testes utilizados	Análise de poder <i>a posteriori</i>	Limitações
16	Priest <i>et al.</i> (2014)	Não. (Lista de verificação CONSORT). Disponibiliza material complementar	Número de episódios de ausência devido a qualquer doença entre crianças	Sim. Com base em relatórios locais (ausência devido à doença)  <b>1.350 crianças de acompanhamento por grupo</b>	Para ajustes na intervenção	Sim. Equações de estimativa generalizada; Os limites de confiança para a correlação intracluster foram calculados por meio de bootstrap	Desfechos secundários: episódios de ausência devido à doença específica, duração da doença e episódios de ausência por doença e número de episódios em que pelo menos um outro membro da família adoeceu posteriormente <b>Razões de taxa de incidência</b>	Os participantes não estavam cegos a intervenção; uma proporção maior de escolas no grupo de controle era mais carentes; a taxa de consentimento para acompanhamento após ausências não foi alta no geral e foi menor entre as escolas mais carentes.
17	Aiello <i>et al.</i> (2012)	Não. (Lista de verificação CONSORT). Disponibiliza material complementar	Taxa de doença semelhante à gripe e influenza	Sim. Com base nos dados de um estudo anterior sobre a taxa de ataque de doença semelhante à gripe <b>750 participantes por grupo de intervenção</b>	Não	Sim. Análise de intenção de tratar	Não	Autorrelatos de síndrome gripal; não cegamento dos participantes; não foi possível coletar dados observacionais de todos os participantes.
18	Pandjpong <i>et al.</i> (2012)	Não. Não disponibiliza material complementar	Taxa de absenteísmo causada por doença semelhante à gripe relatada e confirmada por médico	Sim. Com base em estudos anteriores não publicados.  <b>Não apresenta o tamanho da amostra calculada, somente, a amostra utilizada 1.437 crianças</b>	Não	O teste t de <i>Student</i> e o teste de soma de postos de Wilcoxon e o teste exato de Fisher ou o teste do $\chi^2$	Não	Não cegamento das crianças, professores e equipe do estudo; não deixa claro como os alunos foram randomizados em cada grupo dentro da sala de aula; não utilizaram testes diagnósticos para a crianças que faltaram a aula por síndrome gripal; o desenho do estudo (agrupamentos em nível de sala de aula) apresenta potencial contaminação e viés de desempenho; não está claro se todos os dados de resultados são apresentados; um protocolo não foi encontrado.
19	Savolainen-Kopra <i>et al.</i> (2012)	Não. Não disponibiliza material complementar	Número de episódios de infecção respiratória aguda ou gastrointestinal relatadas	Não. Descreve o uso de um limite inferior arbitrário de 50	Não	Qui-Quadrado de Yate	Não	Relatórios subjetivos de episódios de síndrome gripal; nenhuma medida direta da adesão dos indivíduos às instruções dadas nos diferentes braços de intervenção; não cegamento dos participantes; é provável que a campanha nacional antipandemia tenha tido um papel importante no "vazamento" observado do comportamento limitante da transmissão para o braço de controle.

Nº	Autores (ano)	Protocolo de intervenção validado	Desfecho Primário	Cálculo do tamanho amostral	Teste piloto	Poder estatístico dos testes utilizados	Análise de poder <i>a posteriori</i>	Limitações
20	Suess <i>et al.</i> (2012)	Não. (Lista de verificação CONSORT). Não disponibiliza material complementar	Infecção secundária por influenza confirmada em laboratório	Sim. Com base em estudos publicados e no estudo piloto  <b>114 membros do domicílio em cada braço de intervenção</b>	Sim	Sim. Análise de intenção de tratar	Desfecho secundário: infecção doença semelhante a gripe  <b>Odds ratios</b>	Não cegamento dos participantes; atrasos entre o início dos sintomas dos pacientes índice e a implementação da intervenção; teste laboratorial de contatos domiciliares foi realizado apenas para o subtipo de vírus com o qual o paciente índice estava infectado e isso poderia ter levado a uma subestimação dos casos secundários.
21	Simmerman <i>et al.</i> (2011)	Não. Não disponibiliza material complementar	Infecções secundárias por influenza confirmadas em laboratório	Sim. Cluster bootstrap. Com base na taxa de ataque secundário  <b>1.200 contatos domiciliares em 400 domicílios em cada braço</b>	Não	Análise de intenção de tratar	Não	Não cegamento dos participantes; não fala sobre dados ausentes; período da pandemia de gripe H1N1 de 2009 e a subsequente campanha nacional de higiene; atrasos na implementação das intervenções; a baixa adesão às intervenções, especialmente entre os casos índice e seus irmãos mais novos. Falta de efeitos significativos.
22	Stebbins <i>et al.</i> (2011)	Não. Disponibiliza material complementar (tabelas)	Episódio de ausência escolar associado a uma doença semelhante à gripe	Sim. Com base em estudos anteriores. Utilizou o cálculo do tamanho da amostra simples para ensaios randomizados por conglomerados  <b>10 escolas</b>	Não	Testes $\chi^2$ . Modelo misto linear generalizado. Modelo binomial negativo	Não	Não cegamento dos participantes e de alguns avaliadores de resultado (professores); alta perda de acompanhamento; um protocolo está disponível, mas não está claro se todos os resultados são relatados; os autores indicam que 2 escolas já usavam formulação à base de álcool para as mãos antes, o que pode ter afetado os resultados observados; o teste de gripe de alunos ausentes foi realizado apenas durante a temporada de gripe; os autores observam a adesão à intervenção, porém, apenas os resultados dos professores que responderam a todas as três pesquisas de resultados comportamentais foram analisados e a pesquisa pode estar sujeita a relatórios e vieses de memória. O estudo foi insuficiente para a maioria dos resultados.
23	Talaat <i>et al.</i> (2011)	Não. Não disponibiliza material complementar	Taxas de absenteísmo causado por doença semelhante à influenza e influenza confirmada laboratorialmente	Sim. Com base em uma fórmula para estimar o tamanho da amostra	Não	Sim. Taxas por 100 estudantes-semanas. Postos de Wilcoxon	Não	Não cegamento das equipes de estudo, os escolares e seus pais; subnotificação de doenças como causa de absenteísmo nas escolas; baixa taxa de testagem em alunos que faltaram por causa de ILI nas escolas de controle e intervenção (12%

Nº	Autores (ano)	Protocolo de intervenção validado	Desfecho Primário	Cálculo do tamanho amostral	Teste piloto	Poder estatístico dos testes utilizados	Análise de poder <i>a posteriori</i>	Limitações
				27 escolas por grupo				vs 22%); uso de testes rápidos para diagnóstico de influenza confirmado laboratorialmente com conhecida baixa sensibilidade; os autores não refletem sobre a perda de dados causada por pais que recusam o consentimento para a coleta de amostras de swab de seus filhos.
24	Aiello <i>et al.</i> (2010)	Não. (Lista de verificação CONSORT). Disponibiliza material complementar	Taxa de doença semelhante à gripe clinicamente diagnosticada ou relatada	Sim. Com base em estudo anterior <b>750 participantes por grupo de intervenção</b>	Não	Testes de $\chi^2$ e análise de variância ajustada para agrupamento (método de Donner)	Não	Autorrelatos de síndrome gripal; não cegamento dos participantes; Nem todos os casos de síndrome gripal (n=368) foram testados laboratorialmente (n=94). A incidência de influenza foi baixa, portanto, é provável que a maioria dos casos de doença semelhante à gripe não tenha sido associada à infecção por influenza. O estudo foi insuficiente para detectar baixas reduções na taxa de doença semelhante à gripe nos braços do estudo. O número de clusters foi pequeno, sugerindo algum potencial para estimativas de inflação de variância.
25	Canini <i>et al.</i> (2010)	Não. (Lista de verificação CONSORT). Disponibiliza material complementar	Proporção de contatos domiciliares que desenvolveram uma doença semelhante à gripe durante os 7 dias após a inclusão	Sim. Com base em estudo anterior e relatórios locais <b>372 domicílios</b>	Não	Análise de intensão de tratar	Foi utilizada análises secundárias para o desfecho, pois o estudo não atingiu o tamanho amostral <b>Odds ratios multivariado ajustado</b>	Não houve verificação laboratorial de autorrelatos de síndrome gripal e infecções assintomáticas ou subclínicas; falta de poder estatístico; falta de cegamento na segunda etapa; não atingiu o tamanho amostral, pois teve de ser interrompido prematuramente.
26	Larson <i>et al.</i> (2010)	Não. Não disponibiliza material complementar	Incidência de infecção respiratória do trato superior, doença semelhante à gripe e Influenza	Sim. Com base em estudos publicados <b>150 famílias por grupo de intervenção</b>	Não	Modelos logísticos ou de Poisson. Equação de estimativa generalizada	Não	Subnotificação de sintomas pelos participantes; tamanho amostral não foi alcançado para casos de gripe confirmados em laboratório (limitação do poder do estudo); adesão extremamente baixa para o grupo de formulação à base de álcool para as mãos e máscara facial.
27	Cowling <i>et al.</i> (2009)	Não. Não disponibiliza material complementar	Taxa de ataque secundário no nível individual: a proporção de contatos domiciliares infectados com o vírus influenza	Sim. Com base em estudos publicados e no estudo piloto <b>300 domicílios em cada grupo de intervenção</b>	Sim	Técnica de bootstrap de cluster. Testes de qui-quadrado e modelos de regressão logística	Não	Adesão variável; coleta de amostras de baixa qualidade ou degeneração durante o transporte ou congelamento; falta de cegamento. Potencial viés do recrutamento de pessoas sintomáticas.

Nº	Autores (ano)	Protocolo de intervenção validado	Desfecho Primário	Cálculo do tamanho amostral	Teste piloto	Poder estatístico dos testes utilizados	Análise de poder <i>a posteriori</i>	Limitações
28	MacIntyre <i>et al.</i> (2009)	Não. (Lista de verificação CONSORT). Disponibiliza material complementar (tabela)	Incidência de doença semelhante a gripe ou um diagnóstico laboratorial de infecção por vírus respiratório dentro de 1 semana após a inscrição	Sim. Com base em um estudo publicado  <b>94 adultos em cada braço do estudo</b>	Não	Análise de intensão de tratar	Análise multivariada de sobrevivência de risco proporcional de Cox foi utilizada para estudar os desfechos secundários e determinar como o intervalo de tempo entre o recrutamento e a infecção de um caso-paciente secundário foi afetado por covariáveis explicativas	Adultos poderiam estar com a infecção incubada no momento da inscrição; alguns pais podem ter adquirido a infecção fora de casa. Os participantes do estudo e a equipe do estudo não foram cegados.
29	Cowling <i>et al.</i> (2008)	Não. (Lista de verificação CONSORT). Disponibiliza material complementar	Taxa de ataque secundária de influenza confirmada por cultura laboratorial (proporção de contatos domiciliares de um caso índice que posteriormente adoeceu com influenza)	Sim. Com base em estudos publicados  <b>200 casos-índice</b>	Não	Análises por intenção de tratar	Não	Não conseguiu fazer o cegamento; evasão dos participantes; potencial viés do recrutamento de indivíduos sintomáticos. Poder insuficiente, tamanho da amostra pequeno.
30	Sandora, Shih e Goldmann (2008)	Não. Não disponibiliza material complementar	Taxa de absenteísmo causada por doenças respiratórias ou gastrointestinais	Sim. Com base de um estudo publicado  <b>180 alunos em cada grupo</b>	Não	Variáveis de Poisson. Equações de estimativas generalizada. Teste exato de Fisher	Não	Os autores descrevem o processo de randomização, mas não está claro como as equipes foram designadas e o estudo foi apenas em uma escola então os participantes podem saber sua alocação. Os professores provavelmente sabiam para qual braço do estudo eles foram designados, embora a pessoa que recebesse os relatórios dos pais sobre a doença fosse cega para a alocação. Os autores observam que 63 crianças se recusaram a participar, mas não está claro o motivo. Estudo não foi fatorial.
31	Bowen <i>et al.</i> (2007)	Não. Não disponibiliza material complementar	Incidência de infecções do trato respiratório superior e infecções gastrointestinais	Sim. Não descreve em que foi baseado o cálculo  <b>30 escolas por grupo de estudo</b>	Não	Análise de intenção de tratar	Não	Não cegamento dos participantes e nem dos professores; dificuldades na randomização. Embora os autores tenham estratificado as escolas por município antes de randomizar para o grupo de intervenção, não conseguiram fazer isso durante a seleção final das escolas de controle, e algumas diferenças entre as características dos domicílios foram encontradas entre os grupos; autorrelatados de infecção.

Nº	Autores (ano)	Protocolo de intervenção validado	Desfecho Primário	Cálculo do tamanho amostral	Teste piloto	Poder estatístico dos testes utilizados	Análise de poder <i>a posteriori</i>	Limitações
32	Sandora <i>et al.</i> (2005)	Não. Não disponibiliza material complementar	Taxas gerais de doenças respiratórias e gastrointestinais secundárias	Sim. Com base em um estudo publicado sobre a taxa de doença respiratória secundária  <b>348 famílias</b>	Não	Análise de intenção de tratar	Não	Autorrelatos de infecção respiratória e gastrointestinal e não na confirmação microbiológica da infecção; nem os participantes e nem os investigadores estavam cegos; não houve observação direta do uso de formulação à base de álcool para as mãos; o desenho de estudo não permite separar o impacto do uso de formulação à base de álcool para as mãos do efeito da intervenção educacional.
33	White <i>et al.</i> (2001)	Não. Não disponibiliza material complementar	Não descreve desfecho primário. As análises são realizadas levando-se em consideração as ausências escolares por doenças que pode ser gastrointestinais, respiratórias ou “outras” doenças não transmissíveis	Não descreve o cálculo do tamanho amostral, contudo, descreve que o estudo foi modelado após um estudo realizado anteriormente	Não	Risco relativo de incidência de ausência de doença e o qui-quadrado		Os autores relatam uma grande perda de seguimento devido à falta de adesão à intervenção (classes que não atenderam ao uso mínimo do produto $\geq 3$ vezes ao dia foram excluídas da análise); nenhum protocolo foi identificado; resultados pré-especificados não são claramente apresentados; não está claro se foi feito ajuste para agrupamento no cálculo do tamanho da amostra. Não descreve os valores do cálculo do tamanho da amostra.
34	Roberts <i>et al.</i> (2000)	Não. Não disponibiliza material complementar	Incidência de infecções respiratórias por criança-ano	Sim. Com base no cálculo do tamanho da amostra por conglomerados  <b>398 crianças-anos de observação ou 530 crianças observadas por 9 meses</b>	Para ajustes na intervenção	Análise por intenção de tratar	Não	Não cegamento dos pais e nem dos profissionais da creche; Autorrelatos de infecções respiratórias. A população do estudo pode não ser generalizável para outros ambientes, as famílias neste estudo eram predominantemente ricas, caucasianas, com 2 pais bem-educados em casa. A capacidade da intervenção para reduzir a doença é apoiada pelo efeito dose-resposta da adesão aos métodos de controle de infecção. No entanto, o registro dessa conformidade pode ter sido propenso a viés do observador.

Fonte: Pesquisa direta em bases de dados.

No tocante aos países, destacam-se Estados Unidos da América, China e Espanha, respectivamente, com nove, quatro e três estudos. Com relação à situação epidemiológica, observa-se que 13 estudos foram realizados no período sazonal de influenza, 11 em períodos pontuais (nem sazonal, nem pandêmico), cinco em períodos pandêmicos por SARS-CoV-2, quatro em períodos concomitantes (sazona e pandêmicos de influenza) e um durante a pandemia de influenza. A respeito da infecção avaliada, observa-se estudos que avaliam infecções respiratórias agudas, influenza e COVID-19. Dos 34 ECRs, 30 avaliaram intervenções individuais, dois intervenção individual e ambiental, um intervenção individual e comunitária; e um ERC avaliou uma intervenção comunitária.

O quadro 3 apresenta os ECRs realizados em domicílio, ao todo 12 estudos foram incluídos. Acerca das intervenções utilizadas, observa-se que alguns estudos apresentavam intervenções únicas e intervenções combinadas. Dos 11 estudos, quatro avaliaram o uso de máscara facial juntamente com a higienização das mãos (formulação à base de álcool), três avaliaram o uso da máscara facial, dois avaliaram a higienização das mãos (formulação à base de álcool), dois estudos avaliaram o uso da máscara facial com a higienização das mãos (água e sabão) e um estudo analisou a educação em saúde sobre higienização das mãos realizada pela internet. Os ensaios utilizaram cluster no qual o caso-índice poderia ser crianças, adolescentes ou adultos, com acompanhamento mínimo de sete dias e máximo de 41 semanas.

Com relação à avaliação, sete ensaios utilizaram a combinação de autorrelatos de síndrome gripal e testes laboratoriais rt-PCR, quatro ensaios utilizaram somente autorrelatos de síndrome gripal e um ensaio utilizou somente teste laboratorial rt-PCR. Acerca dos principais resultados, oito ensaios não apresentaram significância estatísticas entre o uso da intervenção não farmacológica e a redução na taxa de infecção secundária, no entanto, a redução da infecção foi consistentemente menor no grupo intervenção.

**Quadro 3 – Caracterização dos estudos sobre intervenções não farmacológicas no domicílio na prevenção da disseminação de síndrome gripal, 2022**

Intervenção: Máscara Facial											
Desfecho: Taxas de infecção											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
1	MacIntyre <i>et al.</i> (2016)  China	Pontual (2014)	Influenza  Infecção semelhante a gripe	Individual	Cluster Adultos  (caso índice)	245 domicílios	Máscara facial (n=123 domicílios)	Sem intervenção (n= 122 domicílios)	7 dias de acompanhamento	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste para influenza (RT-PCR)	Taxas de doença respiratória clínica, doença semelhante à gripe e infecções virais confirmadas por laboratório foram consistentemente menores no braço da máscara em comparação com o controle, embora não estatisticamente significativos ( <b>o tamanho da amostra foi pequeno</b> ).
2	Canini <i>et al.</i> (2010)  França	Sazonal de influenza (2008–2009)	Influenza	Individual	Cluster Crianças, adolescentes e adultos  (caso índice)	306 domicílios	Máscara facial (n=148 domicílios)	Sem intervenção (n=158 domicílios)	7 dias	Autorrelatos de síndrome gripal	Este estudo deve ser interpretado com cautela, pois a <b>falta de poder estatístico</b> nos impede de tirar conclusões formais sobre a eficácia das máscaras faciais no contexto de uma epidemia sazonal.  Não houve diferença significativa na taxa de síndrome gripal entre os dois braços.
3	MacIntyre <i>et al.</i> (2009)  Austrália	Sazonal (2 temporadas de inverno de 2006 e 2007)	Influenza  Infecção semelhante a gripe	Individual	Cluster Crianças, adolescentes e adultos  (criança - caso índice)	145 domicílios	Máscara facial (n=47 domicílios)  Máscara P2 (n=46 domicílios)	Sem intervenção (n=52 domicílios)	Acompanhamento 2 semanas após o participante desenvolver sintomas. Intervenção por 5 dias	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste de influenza confirmado em laboratório (cultura ou por RT-PCR)  Teste para outros vírus (vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano, parainfluenzavírus)	Houve associação estatística entre uso de máscara aderente e redução do risco de infecção por Síndrome Gripal.  Não foi encontrada diferença significativa nas práticas de lavagem das mãos entre usuários de máscara aderentes e não aderentes.
Intervenção: Higienização das mãos com formulação à base de álcool											
Desfecho: Taxas de infecção											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
4	Ram <i>et al.</i>	Sazonal (2010)	Influenza	Individual	Cluster	377	Higiene das	Sem	48 horas após o	Teste de influenza	A promoção da lavagem das

	(2015) <b>Ásia Meridional</b>				Crianças, adolescentes e adultos  (caso índice – criança)	domicílios	mãos com formulação à base de álcool (n=193 domicílios)	intervenção (n=184 domicílios)	início dos sintomas e até 10 dias após	confirmado em laboratório (RT-PCR)	mãos iniciada após o início da doença em um membro da família não protegeu contra doenças semelhantes à influenza ou influenza.
5	Sandora <i>et al.</i> (2005)  <b>Estados Unidos da América</b>	Pontual (2003)	Infecções respiratórias agudas  Infecções gastrointestinais	Individual	Cluster Crianças, adolescentes e adultos  (caso índice – criança)	292 Famílias	Divulgação educacional, lembretes e Fornecimento de formulação à base de álcool para Higienização das mãos (n=155 famílias)	Sem intervenção (n=137 famílias)	5 meses	Autorrelatos de síndrome gripal  Autorrelatos de infecção gastrointestinal	A taxa de doença gastrointestinal secundária foi significativamente menor nas famílias de intervenção em comparação com as famílias de controle.  A taxa geral de doença respiratória secundária não foi significativamente diferente entre os grupos. No entanto, as famílias com maior uso de formulação à base de álcool teve uma taxa de doença respiratória secundária marginalmente menor do que aquelas com menos uso.
<b>Intervenção:</b> Máscara facial + Higienização das mãos com formulação à base de álcool											
<b>Desfecho:</b> Taxas de infecção											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
6	Suess <i>et al.</i> (2012)  <b>Alemanha</b>	Pandemia (10/2009) Sazonal de influenza (11/2010)	Influenza	Individual	Cluster Crianças, adolescentes e adultos  (caso índice – crianças e adolescentes)	84 domicílios	Máscara facial (n=26 domicílios)  Máscara facial + Higiene das mãos com formulação à base de álcool (n=28 domicílios)	Sem intervenção (n=30 domicílios)	8 dias de acompanhamento ao longo de 2 temporadas	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste para influenza (RT-PCR)	Os domicílios onde a intervenção foi implementada dentro de 36 h após o início dos sintomas do caso índice, a infecção secundária nos grupos Máscara e MH agrupados foi significativamente menor em comparação com o grupo controle.
7	Larson <i>et al.</i> (2010)  <b>Estados Unidos da América</b>	Sazonal (2006 a 2008)	Influenza  Infecção semelhante a gripe  outras Infecções respiratórias	Individual	Cluster Crianças, adolescentes e adultos  (caso índice)	509 domicílios	Máscara facial + educação (n=166 domicílios)  Higiene das mãos com formulação à	Somente educação (n=174 domicílios)	19 meses	Autorrelatos de síndrome gripal  Autorrelatos de Infecção Respiratória do Trato Superior  Teste de influenza	Nesta população, não houve benefício adicional detectável de formulação à base de álcool para as mãos ou máscaras faciais em relação à educação direcionada sobre as taxas gerais de infecções respiratórias, mas o uso de máscara foi associado à redução da transmissão secundária e deve



			as agudas				base de álcool + educação (n=169 domicílios)			confirmado em laboratório (cultura ou por RT-PCR)	ser incentivado durante situações de surto. <b>Tamanho amostral reduzido e baixa adesão da intervenção.</b>
8	Cowling <i>et al.</i> (2009)  <b>China</b>	Sazonal de influenza (2008)	Influenza	Individual	Cluster Crianças, adolescentes e adultos (caso índice)	407 casos de índice e 794 contatos domiciliares	Máscara facial (n=83 domicílios)  Higiene das mãos com formulação à base de álcool (n=85 domicílios)	Sem intervenção (n=91 domicílios)	6 dias de duração (Visitas no 1º, 3º e 6º dia)	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste de influenza confirmado em laboratório (cultura ou por RT-PCR)	Não há diferença significativa na taxa de influenza confirmada laboratorialmente em três braços.  A higiene das mãos por si só não foi significativa.  A higiene das mãos e as máscaras faciais pareceram prevenir a transmissão doméstica do vírus influenza quando implementadas dentro de 36 h do início dos sintomas do paciente índice.
9	Cowling <i>et al.</i> (2008)  <b>China</b>	Sazonal de influenza (2008)	Influenza	Individual	Cluster Crianças, adolescentes e adultos (caso índice)	198 casos de índice e 370 contatos domiciliares	Máscara facial (n=22 domicílios)  Higiene das mãos com formulação à base de álcool (n=32 domicílios)	Sem intervenção (n=74 domicílios)	9 dias de duração (36h, 3º, 6º e 9º dia)	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste de influenza confirmado em laboratório (cultura ou por RT-PCR)	Não há diferença significativa nas taxas de influenza confirmada laboratorial e síndrome gripal no braço de máscaras faciais médicas versus braço de controle.
<b>Intervenção:</b> Máscara facial + Higiene das mãos com água e sabão <b>Desfecho:</b> Taxas de infecção											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
10	Simmerman <i>et al.</i> (2011)  <b>Tailândia</b>	Sazonal (2008) e a pandemia de influenza A (H1N1) em 2009	Influenza	Individual	Cluster Crianças, adolescentes e adultos (caso índice – criança e adolescente)	348 domicílios	Higiene das mãos com água e sabão (n=119 domicílios)  Higiene das mãos com água e sabão + máscara facial (n=110 domicílios)	Educação sobre nutrição, atividade física e cessação do tabagismo (n=119 domicílios)	21 dias de acompanhamento	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste para influenza (RT-PCR)	Não há diferença significativa nas taxas secundárias de infecção por influenza entre braço de higiene das mãos e higiene das mãos + braço de máscaras faciais médicas.
11	Nicholson <i>et al.</i> (2014)	Pontual (2007-2008)	Infecções respiratórias agudas	Individual	Cluster Crianças de 5 anos e a	70 Comunidades	Higiene das mãos com água e sabão (n=35)	Sem intervenção (n=35 comunidade)	41 semanas	Autorrelatos de síndrome gripal  Autorrelatos de	Nas comunidades de intervenção houve significativamente menos episódios de diarreia e infecção respiratória para 'famílias inteiras'

	<b>Índia</b>		Infecções gastrointestinais		Comunidade (=conjunto de famílias)  (caso índice – crianças)		comunidades)	es)		infecção gastrointestinal	e para todos os subgrupos (Crianças de 5 anos ou menos e Crianças de 6 a 15 anos).  Os resultados indicam que a intervenção reduziu os episódios de diarreia e Infecções Respiratórias Agudas para crianças de 5 anos e suas famílias.
<b>Intervenção:</b> Educação sobre higienização das mãos realizada pela internet											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
12	Little <i>et al.</i> (2015)  <b>Reino Unido</b>	Sazonal de influenza (2011-2012)	Infecção do trato respiratório o Doença semelhante à gripe	Individual	Adultos  Caso índice	16.908 adultos	Higienização das mãos realizada pela internet (n = 8.241 adultos)	Sem intervenção (n = 8.667 adultos)	4 meses	Autorrelatos de síndrome gripal	Após 16 semanas, 4.242 indivíduos (51%) no grupo de intervenção relataram um ou mais episódios de infecção do trato respiratório em comparação com 5.135 (59%) no grupo controle. Uma redução relativa de 15% a 25% nas infecções (10% para membros da família) e uma redução de 10% nas consultas e prescrições de antibióticos são importantes em vista da carga populacional de ITR e os perigos da resistência aos antibióticos

**Fonte:** Pesquisa direta em bases de dados.

O quadro 4 apresenta oito ensaios clínicos realizados em escolas, especificamente do ensino fundamental, com crianças de 4 a 13 anos de idade. Dentre as intervenções avaliadas, somente dois estudos utilizaram intervenções únicas (higiene das mãos com água e sabão e higiene das mãos com formulação à base de cloreto benzalcônio) e os outros seis analisaram intervenções combinadas (higiene das mãos com água e sabão e higiene das mãos com formulação à base de álcool, higienização das mãos com água e sabão e intervenção educativa, higiene das mãos com formulação à base de álcool e intervenção educativa, higiene das mãos com formulação à base de álcool e etiqueta respiratória, e higiene das mãos com formulação à base de álcool e limpeza de superfície).

Os ensaios utilizaram cluster que poderia ser uma sala de aula ou uma escola inteira, com acompanhamento mínimo de cinco semanas e máximo de oito meses. Acerca da avaliação, quatro ensaios utilizaram a combinação de autorrelato e teste laboratorial rt-PCR, autorrelato e diagnóstico médico, autorrelato e teste rápido de antígeno, e teste laboratorial rt-PCR e cultura; três ensaios utilizaram autorrelatos de síndrome gripal e um ensaio usou somente teste laboratorial rt-PCR.

No tocante aos principais resultados, somente dois estudos apresentaram significância estatísticas entre o uso da intervenção e a redução na taxa de infecção e/ou ausência escolar.

**Quadro 4 – Caracterização dos estudos sobre intervenções não farmacológicas em escolas para a prevenção da disseminação de síndrome gripal, 2022**

<b>Intervenção:</b> Higienização das mãos com água e sabão + Higienização das mãos com formulação à base de álcool											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção + Ausência Escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
1	Azor-Martinez <i>et al.</i> (2014)  Espanha	Sazonal Pandemia de influenza	Infecções respiratórias agudas  Infecções gastrointestinais	Individual	Cluster Crianças (4-12anos)	4 Escolas, 29 turmas de outra escola	Higiene das mãos com água e sabão e formulação à base de álcool (n=823 crianças)	Sem intervenção (n=786 crianças)	8 meses	Autorrelatos de síndrome gripal  Diagnóstico médico	O absentismo escolar devido a infecções nas escolas é reduzido quando um programa de higiene das mãos utilizando formulação à base de álcool para as mãos é realizado adequadamente. Essa medida é especialmente importante em períodos com maior índice de ausência, como o que ocorre na temporada de gripe.
<b>Intervenção:</b> Higienização das mãos com água e sabão											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção + Ausência Escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
2	Talaat <i>et al.</i> (2011)  Egito	Sazonal (2008)	Influenza  Infecção semelhante a gripe	Individual	Cluster Crianças (Ensino fundamental)	60 Escolas	Higiene das mãos com água e sabão (n=30 escolas)	Sem intervenção (n=30 escolas)	12 semanas	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste rápido de antígenos para influenza A e B	A incidência de ausência causada por síndrome gripal foi menor no grupo de intervenção do que no grupo controle nas semanas 1-4, 5-8 e 9-12. A incidência de influenza confirmada laboratorialmente (A e B) por 1.000 alunos foi significativamente menor no grupo de intervenção durante o período de 12 semanas. O absentismo causado por síndrome gripal diminuiu 40% e a gripe confirmada em laboratório diminuiu 47% nas escolas intervenção.
<b>Intervenção:</b> Higienização das mãos com água e sabão + Educação sobre higienização das mãos											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção + Ausência Escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados

3	Bowen <i>et al.</i> (2007)  <b>China</b>	Pontual (2003-2004)	Infecções respiratórias agudas  Infecções gastrointestinais	Individual	Cluster Crianças (Alunos do 1º ano)	87 Escolas	Intervenção padrão: Educação sobre higienização das mãos (n= 28 escolas)  Intervenção expandida: Educação sobre higienização das mãos + Fornecimento de sabão em barra 9 (n= 29 escolas)	Sem intervenção (n= 30 tendas)	10 semanas	Autorrelatos de síndrome gripal	Taxas reduzidas de doenças e ausência foram consistentemente relatados entre as escolas de intervenção. Quando comparadas com escolas de controle, aquelas que receberam a intervenção padrão de lavagem das mãos relataram menor incidência e prevalência de ausência; no entanto, essas diferenças não atingiram significância estatística. As escolas de intervenção expandida relataram 42% menos episódios de ausência, 54% menos dias de ausência e 71% menos doenças em sala de aula.  <b>Dificuldades na randomização – diferenças na linha de base.</b>
<b>Intervenção:</b> Higienização das mãos com formulação à base de álcool + Educação sobre Higienização das mãos											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção + Ausência Escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
4	Priest <i>et al.</i> (2014)  <b>Nova Zelândia</b>	Pandemia de influenza (2009)	Infecções respiratórias agudas  Infecções gastrointestinais	Individual	Cluster Crianças (5 a 11 anos)	68 Escolas	Higiene das mãos com formulação à base de álcool + educação sobre Higienização das mãos (n=34 escolas)	Somente educação (n=34 escolas)	6 meses	Ligação telefônica para as crianças que estiveram ausentes da escola	O fornecimento de formulação à base de álcool para as mãos, além da higiene habitual das mãos nas escolas primárias da Nova Zelândia, não preveniu a doença de gravidade suficiente para causar ausência escolar.
<b>Intervenção:</b> Higienização das mãos com formulação à base de álcool + Educação sobre etiqueta respiratória											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção + Ausência Escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
5	Stebbins <i>et al.</i> (2011)  <b>Estados Unidos da América</b>	Sazonal (2007 a 2008)	Influenza	Individual	Cluster Crianças (Idade escolar)	10 Escolas	Higiene das mãos com formulação à base de álcool + educação em higiene respiratória (n=5 escolas)	Sem intervenção (n=5 escolas)	5 meses	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste para influenza A e B (RT-PCR)	Intervenções não farmacêuticas (educação em higiene respiratória e uso regular de formulação à base de álcool para as mãos) não reduziram o total de influenza confirmada laboratorialmente. No entanto, as intervenções reduziram os episódios totais de ausência escolar em 26% e as infecções por influenza A laboratoriais em 52%.

											Tamanho amostral reduzido.
<b>Intervenção:</b> Higienização das mãos com formulação à base de álcool + Educação sobre higiene das mãos e etiqueta respiratória											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção + Ausência escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
6	Biswas <i>et al.</i> (2019)  Ásia Meridional	Sazonal de influenza (junho a setembro de 2015)	Doenças semelhantes à gripe  Influenza	Individual	Cluster Crianças em (5 a 10 anos)	24 escolas primárias	Formulação à base de álcool + Educação sobre higiene das mãos e etiqueta respiratória (n = 12 escolas)	Sem intervenção (n = 12 escolas)	10 semanas	Teste de influenza A, B e seus subtipos confirmado em laboratório (por RT-PCR)	Durante o período de acompanhamento de 10 semanas, a incidência de doença semelhante à gripe por 1.000 alunos-semana foi de 22% no grupo de intervenção. A incidência de influenza confirmada laboratorialmente foi 53% menor nas escolas de intervenção do que nas escolas de controle (p = 0,01).
<b>Intervenção:</b> Higienização das mãos com formulação à base de álcool + Limpeza de Superfície											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção + Ausência Escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
7	Sandora, Shih e Goldmann (2008)  Estados Unidos da América	Pontual (2006)	Infecções respiratórias agudas  Infecções gastrointestinais	Individual  Ambiental	Crianças (Idade escolar – 5 a 13 anos)	15 Salas de aula	Higiene das mãos com formulação à base de álcool + Desinfecção diária de superfície da sala de aula com lenços de amônio quaternário	Sem intervenção (n=8 salas – 139 aluno)	8 semanas	Teste para outros vírus (norovírus, vírus sincicial respiratório, influenza e parainfluenza)  Contagem total de colônias bacterianas em várias superfícies de sala de aula	Uma intervenção multidisciplinar de controle de infecção, consistindo em desinfecção de superfícies e uso de formulação à base de álcool para as mãos à base de álcool, reduziu a taxa de absenteísmo por doenças gastrointestinais nas salas de aula do ensino fundamental. A taxa de absenteísmo por doença respiratória não foi reduzida por esta intervenção.
<b>Intervenção:</b> Higienização das mãos com formulação química à base de cloreto benzalcônio											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção + Ausência Escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
8	White <i>et al.</i> (2001)  Estados Unidos da América	Pontual (1999)	Infecções respiratórias agudas  Infecções gastrointestinais	Individual	Crianças (5 a 12 anos)	32 salas de aula (n= 769crianças )	Higiene das mãos com formulação para as mãos à base de cloreto benzalcônio (n= 381 crianças)	Placebo (n= 388 crianças)	5 semanas	Autorrelatos de síndrome gripal  Autorrelatos de infecção gastrointestinal	Total de ausências gastrointestinais e respiratórias foram reduzidos em 32,8% (p<0,01) e 30,3% (p<0,001), respectivamente, em comparação com o grupo controle

Fonte: Pesquisa direta em bases de dados.

O quadro 5 apresenta os ensaios clínicos realizados em creches, ao todo foram quatro estudos incluídos. Dentre as intervenções avaliadas, somente um estudo avaliou intervenções únicas (higiene das mãos com formulação à base de álcool) e os outros três ensaios analisaram intervenções combinadas (higiene das mãos com formulação à base de álcool e intervenção educativa; higienização das mãos com água e sabão, com formulação à base de álcool e intervenção educativa; higiene das mãos com água e sabão, limpeza nasal e intervenção educativa).

Os ensaios utilizaram cluster que poderia ser uma sala de aula ou uma instituição inteira. As crianças tinham de zero a seis anos de idade com acompanhamento mínimo de três meses e máximo de nove meses. No que se refere a avaliação, dois ensaios utilizaram autorrelatos de síndrome gripal e dois utilizaram a combinação de autorrelato e diagnóstico médico. Acerca dos principais resultados, três ensaios apresentaram significância estatísticas entre o uso da intervenção não farmacológica e a redução na taxa de infecção e de ausência escolar.

**Quadro 5** – Caracterização dos estudos sobre intervenções não farmacológicas em creches na prevenção da disseminação de síndrome gripal, 2022

Intervenção: Higienização das mãos com água e sabão + Higienização das mãos com formulação à base de álcool + Intervenção educativa											
Desfecho: Taxa de infecção + Ausência Escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
1	Azor-Martinez <i>et al.</i> (2018)  Espanha	Pontual	Infecções respiratórias agudas	Individual	Cluster Crianças (0 a 3 anos)	911 Creches	Higiene das mãos com água e sabão + Intervenção educativa (n=274)  Higiene das mãos com formulação à base de álcool + Intervenção educativa (n=399)	Sem intervenção (n=298)	8 meses	Sinais e sintomas de síndrome gripal  Diagnóstico médico	Durante o período do estudo, ocorreram 5.211 episódios de Infecção Respiratória.  A porcentagem de dias de absenteísmo do Infecção Respiratória foi significativamente menor no Grupo (formulação à base de álcool) em comparação com o Grupo (água e sabão) e Grupo controle e no Grupo (água e sabão) versus Grupo controle.  Programas de higiene das mãos que incluem formulação à base de álcool para as mãos e medidas educacionais para funcionários das creches, crianças e pais reduzem os dias de ausência, infecções respiratórias e prescrições de antibióticos para essas infecções em crianças.
Intervenção: Higienização das mãos com formulação à base de álcool + Intervenção educativa											
Desfecho: Taxa de infecção + Ausência Escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
2	Zomer <i>et al.</i> (2015)  Holanda	Pontual (2011-2012)	Infecções respiratórias agudas  Infecções gastrointestinais	Individual	Cluster Crianças (0 a 4 anos)	71 Creches	Treinamento sobre higiene das mãos + higienização das mãos com formulação à base de álcool + incentivos com posters (n=36 creches)	Sem intervenção (n=35 creches)	6 meses	Autorrelatos de síndrome gripal  Autorrelatos de infecção gastrointestinal	Nenhuma evidência de efeito da intervenção foi demonstrada na incidência de episódios de diarreia e resfriado comum.  <b>Tamanho da amostra é insuficiente.</b>
Intervenção: Higienização das mãos com formulação à base de álcool											
Desfecho: Taxa de infecção + Ausência Escolar											



Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
3	Pandéjpong <i>et al.</i> (2012)  Tailândia	Sazonal de influenza (2009-2010)	Infecções respiratórias agudas	Individual	Crianças Idade pré-escolar (2 a 6 anos)	68 Salas de aula (n=1441 crianças do jardim de infância)	Higiene das mãos com álcool gel a cada 60 min (n=452 crianças)  Higiene das mãos com álcool gel a cada 120 minutos (n=447 crianças)	Prática padrão – Higiene das mãos com álcool gel uma vez antes do almoço (n=538 crianças)	3 meses	Autorrelatos de síndrome gripal  Diagnóstico médico	A taxa de absenteísmo devido à síndrome gripal confirmada foi significativamente maior no grupo controle em comparação com o Grupo 60 e também no Grupo 120 comparado com o grupo q 60. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o grupo q 120 e o grupo controle.
<b>Intervenção:</b> Higienização das mãos com água e sabão + Educação transmissão de infecção + Limpeza nasal asséptica											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção + Ausência Escolar											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
4	Roberts <i>et al.</i> (2000)  Austrália	Pontual (1996)	Infecções respiratórias agudas	Individual	Cluster Crianças (0 até 3 anos)	23 Creches	Treinamento da equipe de puericultura sobre transmissão de infecção + Higienização das mãos com água e sabão + Limpeza nasal asséptica (n=11 creches)	Sem intervenção (n=12 creches)	9 meses	Autorrelatos de síndrome gripal	Redução significativa na doença respiratória estava presente em crianças com 24 meses de idade ou menos.  Quando a adesão às práticas de controle de infecção foi alta, os resfriados nessas crianças foram reduzidos em 17%.

Fonte: Pesquisa direta em bases de dados.

O quadro 6 apresenta dois ensaios clínicos realizados em residências universitárias que analisaram intervenções combinadas, no caso, o uso de máscara e máscara combinada com higiene das mãos com formulação à base de álcool. Os ensaios utilizaram cluster no qual o caso-índice eram os estudantes das universidades (adultos), com acompanhamento de seis semanas. Com relação à avaliação, os ensaios utilizaram a combinação de autorrelatos de síndrome gripal e testes laboratoriais rt-PCR. Os principais resultados foram favoráveis, estatisticamente significantes, ao uso da intervenção não farmacológica.

**Quadro 6 – Caracterização dos estudos sobre intervenções não farmacológicas em residências universitárias para a prevenção da disseminação de síndrome gripal, 2022**

<b>Intervenção:</b> Máscara facial + Higienização das mãos com formulação à base de álcool											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
1	Aiello <i>et al.</i> (2012)  Estados Unidos da América	Sazonal (2007-2008)	Influenza	Individual	Cluster Adultos jovens (Universitários)	1.111 Residências universitárias	Máscara facial (n= 392)  Máscara facial + higiene das mãos com formulação à base de álcool (n= 349)	Sem intervenção (n= 370)	6 semanas de período letivo (excluindo as férias de primavera)	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste de influenza confirmado em laboratório (por RT-PCR)	Uma redução significativa na taxa de síndrome gripal entre os participantes randomizados para a máscara facial e intervenção de higiene das mãos ao longo de 3-6 semanas (P<0,05), variando de 48% a 75% quando comparado ao grupo controle.  Uma redução substancial (43%) na incidência de infecção por influenza no grupo de máscara facial e higiene das mãos em relação ao controle, mas esta estimativa não é estatisticamente significativa.
2	Aiello <i>et al.</i> (2010)  Estados Unidos da América	Sazonal (2006-2007)	Influenza	Individual	Cluster Adultos jovens (Universitários)	1.297 Residências universitárias	Máscara facial (n= 378)  Máscara facial + higiene das mãos com formulação à base de álcool (n= 367)	Sem intervenção (n= 552)	6 semanas de período letivo (excluindo as férias de primavera)	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste de influenza confirmado em laboratório (cultura ou por RT-PCR)	Redução significativa da síndrome gripal na máscara médica + braço de higiene das mãos ao longo de 4-6 semanas (P<0,05) quando comparado com o grupo controle.  O uso de máscara facial por si só mostrou uma redução da síndrome gripal em comparação com o grupo controle, mas as estimativas ajustadas não foram estatisticamente significativas.

**Fonte:** Pesquisa direta em bases de dados.

O quadro 7 apresenta os ensaios clínicos realizados em ambiente comunitário, ao todo foram oito estudos incluídos. Acerca das intervenções utilizadas, observa-se que alguns estudos apresentavam intervenções únicas e intervenções combinadas. Dos oito estudos, três avaliaram o uso de máscara facial, dois o uso de máscara facial combinado a triagem e ventilação do ar; um a higiene das mãos com água e sabão e a higiene das mãos com formulação à base de álcool; um a higiene das mãos com formulação à base de álcool combinado com um vídeo de treinamento eletrônico e pôsteres educacionais; e um ensaio usou uma campanha publicitária contra viagens no Dia de Ação de Graças e no Natal. Os ensaios utilizaram cluster no qual o caso-índice eram adultos, com acompanhamento mínimo de 5 dias e máximo de 16 meses.

Com relação à avaliação, dois estudos utilizaram somente teste laboratorial rt-PCR; dois utilizaram a combinação de autorrelatos de síndrome gripal e testes laboratoriais rt-PCR; um utilizou a combinação de teste rápido de antígeno e teste laboratorial rt-PCR; um estudo a combinação de teste rápido de antígeno, diagnósticos médicos e teste laboratorial rt-PCR; um combinou autorrelatos de síndrome gripal e teste rápido de antígeno; e um usou somente autorrelatos de síndrome gripal.

Quanto aos principais resultados, cinco estudos demonstraram redução estatisticamente significativa na taxa de infecção nos grupos intervenção e, os outros três ensaios observaram uma redução, mas não foi estatisticamente significativa.

**Quadro 7** – Caracterização dos estudos sobre intervenções não farmacológicas em ambiente comunitário (tenda, evento fechado, ambiente de trabalho, aldeias, estados) para prevenção da disseminação de síndrome gripal, 2022

Intervenção: Máscara facial											
Desfecho: Taxa de infecção											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
1	Bundgaard <i>et al.</i> (2021)  Dinamarca	Pandemia de SARS-CoV-2 (2020)	COVID-19 e outras infecções respiratórias agudas	Individual	Adultos	4.862 Ambientes comunitários	Máscara facial (n=2.392)	Sem intervenção (n=2.470)	1 mês	Autorrelatos de síndrome gripal  Diagnóstico médico  Diagnóstico laboratorial SARS-CoV-2 (por RT-PCR)	A recomendação de usar máscaras cirúrgicas para complementar outras medidas de saúde pública não reduziu a taxa de infecção por SARS-CoV-2 entre os usuários em mais de 50% em uma comunidade.  A infecção com SARS-CoV-2 ocorreu em 42 participantes com máscaras recomendadas (1,8%) e 53 participantes de controle (2,1%). A diferença entre os grupos foi de -0,3 ponto percentual.  Embora a diferença observada não tenha sido estatisticamente significativa, os ICs de 95% são compatíveis com uma redução de 46% para um aumento de 23% na infecção.
2	Alfelali <i>et al.</i> (2020)  Arábia Saudita	Pontual (três temporadas do Hajj, 2013 a 2015)	Infecções respiratórias agudas	Individual	Cluster Adultos	6.338 Tendas	Máscara facial (n=3.199)	Sem intervenção (n= 3.139)	5 dias (cada temporada)	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste de influenza confirmado em laboratório (por RT-PCR)	Este estudo não conseguiu fornecer evidências conclusivas sobre a eficácia da máscara facial contra infecções respiratórias virais, provavelmente devido à baixa adesão ao protocolo. O grande tamanho da amostra em nosso permitiu a comparação de um número muito maior de infecções clínicas (intervenção: controle = 354: 322) e muito mais infecções confirmadas laboratorialmente (intervenção: controle = 96: 60).
Intervenção: Triagem + Máscara facial n95 + Ventilação do ar											
Desfecho: Taxa de infecção por SARS-CoV-2											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados

3	Revollo <i>et al.</i> (2021)  <b>Espanha</b>	Pandemia de SARS-CoV-2 (2020)	COVID-19	Individual  Comunitária	Adultos	960 Pessoas em evento fechado	Triagem no dia do evento + Uso de N95 + Ventilação do ar (n=465)	Sem intervenção (n=495 pessoas)	10 dias (visita no 8º dia)	Teste de antígeno (triagem)  Teste laboratorial para SARS-CoV-2 (por RT-PCR)	8 dias após o evento, dois (<1%) indivíduos no braço de controle tiveram um resultado positivo no teste de antígeno e PCR, enquanto nenhum resultado positivo foi encontrado no braço de intervenção.  Evidências preliminares sobre a eficácia da triagem no mesmo dia com teste de antígeno, combinada com o uso de máscara facial e ventilação ativa, para criar ambientes internos seguros sem a necessidade de medidas de distanciamento físico.
Nº	<b>Autores (ano) / País</b>	<b>Situação epidemiológica</b>	<b>Infecção avaliada</b>	<b>Categoria da intervenção</b>	<b>Público-alvo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Controle</b>	<b>Duração</b>	<b>Avaliação</b>	<b>Resultados</b>
4	Delaugerre <i>et al.</i> (2022)  <b>França</b>	Pandemia de COVID-19	COVID-19	Individual e Comunitária	Cluster Adultos	5.864 participantes evento fechado	Triagem sistemática de antígenos nos 3 dias anteriores ao evento + uso de máscara cirúrgica + ventilação otimizada (n = 3.917)	Sem intervenção (n = 1.947)	18 dias	Diagnóstico laboratorial SARS-CoV-2 (por RT-PCR)  Teste de saliva	A participação em uma grande reunião interna ao vivo sem distanciamento físico não foi associada ao aumento do risco de transmissão de SARS-CoV-2, desde que uma intervenção preventiva abrangente fosse implementada.
<b>Intervenção:</b> Higienização das mãos com água e sabão + Higienização das mãos com formulação à base de álcool											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção											
Nº	<b>Autores (ano) / País</b>	<b>Situação epidemiológica</b>	<b>Infecção avaliada</b>	<b>Categoria da intervenção</b>	<b>Público-alvo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Controle</b>	<b>Duração</b>	<b>Avaliação</b>	<b>Resultados</b>
5	Savolainen-Kopra <i>et al.</i> (2012)  <b>Finlândia</b>	Sazonal e Pandêmica (antes, durante e após a Pandemia de influenza em 2009)	Infecções respiratórias agudas  Infecções gastrointestinais	Individual	Cluster Adultos	21 Unidades de trabalho de escritório com 683 pessoas	Higiene das mãos com água e sabão + educação (n=257 pessoas)  Higiene das mãos com formulação à base de álcool + educação (n=202passoa	Sem intervenção (n=224 pessoas)	16 meses	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste para influenza A e B, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza tipos 1, 2 e 3, adenovírus, rinovírus humanos e enterovírus humanos	Redução significativa nos episódios de infecção, especialmente em infecções respiratórias, no braço de teste que realizou a lavagem convencional das mãos com água e sabão, combinada com instruções sobre como reduzir a transmissão ao tossir ou espirrar.  A fricção das mãos com formulação à base de álcool, juntamente com orientação sobre

							s)				tossir ou espirrar, não reduziu os episódios de infecção em comparação com o grupo controle.
<b>Intervenção:</b> Vídeo de treinamento eletrônico + formulação à base de álcool + Pôsteres educacionais											
<b>Desfecho:</b> Incidência de infecções respiratórias agudas /doença semelhante à gripe e/ou infecções gastrointestinais											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
6	Stedman-Smith (2015)  Estados Unidos da América	Pontual (2012-2013)	Infecções respiratórias agudas  Doença semelhante à gripe  Infecções gastrointestinais  Ausência no trabalho	Individual	Cluster Adultos	16 departamentos (324 funcionários)	Vídeo de treinamento eletrônico + Formulação à base de álcool + Pôsteres educacionais (n = 131 funcionários)	Vídeo de treinamento eletrônico + Pôsteres educacionais (n = 193 funcionários)	90 dias	Autorrelato de Infecções respiratórias agudas/Doença semelhante à gripe/Infecções gastrointestinais	Uma redução relativa de 31% nas infecções combinadas respiratórias agudas /doença semelhante à gripe e/ou infecções gastrointestinais autorrelatadas. Uma redução relativa não significativa de 21% nos dias de trabalho perdidos.
<b>Intervenção:</b> Máscara facial											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção											
Nº	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
7	Abaluck <i>et al.</i> (2022)  Ásia Meridional	Pandemia de COVID-19	COVID-19	Individual	Cluster Adultos	572 aldeias (342.183 adultos)	Máscara facial de pano (n = 96 aldeias)  Máscara facial cirúrgicas (n = 190 aldeias)	Sem intervenção (n = 286)	9 semanas	Autorrelatos de síndrome gripal  Teste rápido para anticorpos imunoglobulina G (IgG) SARS-CoV-2)	A proporção de indivíduos com sintomas semelhantes ao COVID-19 foi de 7,63% no braço de intervenção e 8,60% no braço de controle, uma redução estimada de 11,6% após o controle das covariáveis basais. Ajustando para covariáveis basais, a intervenção reduziu a soroprevalência sintomática em 9,5%. O efeito da intervenção é mais concentrado na população idosa; em aldeias de máscara cirúrgica, observamos uma redução de 35,3% na soroprevalência sintomática entre indivíduos ≥60 anos.
<b>Intervenção:</b> Campanha publicitária contra viagens no Dia de Ação de Graças e no Natal											
<b>Desfecho:</b> Taxa de infecção											

N <sup>o</sup>	Autores (ano) / País	Situação epidemiológica	Infecção avaliada	Categoria da intervenção	Público-alvo	Amostra	Intervenção	Controle	Duração	Avaliação	Resultados
8	Breza <i>et al.</i> (2021)  Estados Unidos da América	Pandemia de COVID-19	COVID-19	Comunitária	Cluster Geral	Ação de Graças (n = 820 condados)  Natal (n = 767 condados)	Campanha publicitária para evitar viagens no Dia de Ação de Graças (n = 410) e Natal (n = 386)	Sem intervenção Dia de Ação de Graças (n = 410) e Natal (n = 381)	1 mês	Relatórios dos condados de casos positivos com base em testes de reação em cadeia da polimerase	As infecções por COVID-19 registradas no nível do código postal no período de 2 semanas, começando 5 dias após o feriado diminuíram 3,5% na intervenção em comparação com códigos postais de controle. Mensagens de mídia social registradas por profissionais de saúde antes das férias de inverno nos Estados Unidos levaram a uma redução significativa nas viagens de férias e subsequentes infecções por COVID-19.

**Fonte:** Pesquisa direta em bases de dados.



Na avaliação do risco de viés demonstrou que, dos 34 ensaios clínicos, somente um obteve um risco de viés baixo, sete ECRs apresentaram algumas preocupações e 26 estudos tinham alto risco de viés. O domínio que apresentou maior inconsistência foi o das intervenções e da mensuração do resultado, pois os ensaios não conseguiam cegar os participantes do estudo e a equipe que os acompanhava com relação às intervenções implementadas.

Figura 1 – Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta Risk of Bias

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Abaluck et al. (2022)	+	+	+	+	-	-
Delaugerre et al. (2022)	+	+	+	×	-	×
Breza et al. (2021)	+	+	+	+	×	×
Bundgaard et al. (2021)	+	+	+	×	+	×
Revollo et al. (2021)	+	×	+	-	+	×
Alfelali et al. (2020)	+	×	+	×	+	×
Biswas et al. (2019)	+	+	+	+	×	×
Azor-Martinez et al. (2018)	+	-	+	×	+	×
Macintyre et al. (2016)	+	+	×	×	-	×
Ram et al. (2015)	-	+	-	-	+	-
Zomer et al. (2015)	-	-	-	×	-	×
Little et al. (2015)	+	+	+	+	-	-
Stedman-Smith (2015)	+	+	+	+	-	-
Azor-Martinez et al. (2014)	+	×	-	×	-	×
Nicholson et al. (2014)	-	+	+	×	+	×
Priest et al. (2014)	+	×	+	+	+	×
Aiello et al. (2012)	+	+	+	+	+	+
Pandejpong et al. (2012)	-	-	-	-	-	×
Savolainen-kopra et al. (2012)	-	×	+	-	+	×
Suess et al. (2012)	+	+	-	-	+	-
Simmerman et a. (2011)	+	+	-	-	+	-
Stebbins et al. (2011)	+	-	×	×	-	×
Talaat et al. (2011)	+	-	-	×	-	×
Aiello et al. (2010)	+	+	+	-	+	-
Canini et al. (2010)	+	+	+	×	+	×
Larson et al. (2010)	+	×	+	×	+	×
Cowling et al. (2009)	+	×	+	×	+	×
Macintyre et al. (2009)	+	×	+	×	+	×
Cowling et al. (2008)	+	+	+	×	+	×
Sandora, Shih e Goldmann (2008)	+	×	+	+	+	×
Bowen et al. (2007)	-	+	-	×	+	×
Sandora et al. (2005)	+	+	+	×	+	×
White et al. (2001)	-	+	×	+	-	×
Roberts et al. (2000)	-	+	-	×	+	×

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
× High  
- Some concerns  
+ Low

Fonte: Pesquisa direta (2022).

## 5 DISCUSSÃO

A originalidade deste estudo é proveniente da inclusão, análise e síntese de um seleto número de ensaios clínicos randomizados sobre Intervenções não farmacológicas implementadas na comunidade para a prevenção da síndrome gripal. No computo geral as INFs implementadas na comunidade para a prevenção de síndrome gripal foram efetivas mesmo nos estudos com fragilidades estatísticas.

A maioria dos ensaios clínicos foi realizada em 2010, 2012 e 2015, em 16 países diferentes e no período sazonal de influenza. A síndrome gripal mais avaliada foi a influenza atreladas as intervenções individuais. O público-alvo prevalente foram as crianças como caso-índice nos clusters. As INFs mais utilizadas foram a combinação de máscara e higiene das mãos com solução alcoólica, e o uso de máscara facial somente. O domicílio foi o local de realização, em quase metade, dos ensaios.

Como visto, ao longo da existência humana, é trágica a luta contra as doenças infecciosas, em especial aquelas causadas por vírus. A pandemia da COVID-19 é mais um exemplo, infelizmente catastrófico pelo número de óbitos e de morbidade com elevadas sequelas. As pandemias de influenza não foram diferentes, considerando o percurso da COVID-19, cientistas acreditam que a infecção se tornará endêmica (ANTIA; HALLORAN, 2021; TORJESEN, 2021, YANG et al., 2021a; REINA et al., 2021).

A participação ativa da comunidade na prevenção e gerenciamento de doenças é cientificamente comprovada. As ações da comunidade são fundamentais na redução da transmissão, particularmente na eminência de saturação e sobrecarga dos sistemas de saúde (QUESTA et al., 2020; ELLWANGER et al., 2021). A base de evidências sobre a eficácia dos INFs em ambientes comunitários é limitada e a qualidade geral destas evidências foi baixa para a maioria das intervenções (WHO, 2019; ZHAO et al., 2022), talvez pela dificuldade no controle das variáveis, quando comparado a uma instituição de saúde.

No tocante ao ano em que foram realizados os estudos, a maioria corresponde ao curso e pós-pandemia de influenza H1N1 em 2009 (vírus H1N1), o que pode ser justificado por ter sido responsável por pandemias anteriores (em 1918, 1957 a 1958: H2N2 em 1968: vírus H3N2) e, principalmente, por buscar evidências científicas para prevenir a disseminação e/ou o controle do vírus quer seja em períodos pandêmicos ou não. Verifica-se que as intervenções analisadas são compatíveis com o período em que os ensaios foram realizados, pois o uso das intervenções individuais associadas ou não a cuidado com o ambiente podem ser aplicadas tanto em períodos pandêmicos e endêmicos como no dia a dia (QUALLS et al., 2017).

No tocante a avaliação do risco de viés, observou-se que quase todos os ensaios tinham risco de viés, face a fragilidades no processo de randomização, e na mensuração dos desfechos bem como na seleção do desfecho relatado. A maioria dos estudos apresentou alto risco de viés, corroborando outras revisões sistemáticas (SMITH et al., 2015; SAUNDERS-HASTINGS et al., 2017). No entanto, é importante destacar que o domínio que apresentou maior inconsistência foi o das intervenções e da mensuração do resultado, pois os ensaios não conseguiam cegar os participantes e nem a equipe que os acompanhava com relação às intervenções implementadas.

As intervenções utilizadas na prevenção das síndromes virais respiratórias em ambiente comunitário foram diversificadas, compreenderam ensaios realizados em locais em que os participantes tinham contato com pessoas dentro e fora do ambiente familiar sejam em atividades de educativas, recreação, religiosos, eventos sociais diversos, ambiente de trabalho, aldeias, entre outros lócus de convivência sociais.

### **Eficácia da intervenção não farmacológica na prevenção de síndrome gripal no domicílio**

#### Máscara facial associada a Higienização das mãos com formulação à base de álcool

Dos quatro estudos que utilizaram máscara facial associada higienização das mãos com formulação à base de álcool, somente um evidenciou significância estatística entre a intervenção utilizada 36 horas após o início dos sintomas do caso índice e a redução da taxa de infecção. No grupo intervenção, a HM deveria ser realizada após contato direto com o paciente índice (ou outro familiar sintomático), depois de tocar em utensílios domésticos usados pelos pacientes índice e/ou outros contatos domiciliares sintomáticos, bem como, como após tossir/espirrar, antes das refeições, antes de preparar as refeições e ao voltar para casa. Quanto às máscaras, o seu uso é recomendado sempre que o paciente índice e/ou qualquer outro membro da família com sintomas respiratórios estivessem juntos em um quarto com membros saudáveis da família. As máscaras deveriam ser trocadas regularmente durante o dia e não deveriam ser usadas durante a noite ou fora de casa (SUESS *et al.*, 2012).

É relevante mencionar que o estudo acima foi realizado em dois momentos: no final da pandemia de influenza, em 2009; e no início de uma temporada de influenza, em 2010. Os autores destacam que, no geral, a adesão às intervenções foi alta, porém, a adesão às duas INFs foi menor no período sazonal de influenza (SUESS *et al.* 2012). Esse dado corrobora

outros estudos (MACINTYRE *et al.*, 2009; LARSON *et al.*, 2010), pois a adesão é proporcional à percepção de risco do indivíduo, ou seja, quando ela é baixa, a adesão também diminui (HALE *et al.*, 2020). As flutuações na adesão às INFs puderam ser acompanhadas durante a pandemia de COVID-19 e estão relacionadas não só à percepção de risco, mas também ao comportamento cultural de cada sociedade analisada.

Os outros três ensaios destacam que o uso de máscara foi associado a uma redução da transmissão secundária de infecções respiratórias agudas e as intervenções combinadas parecem prevenir a transmissão doméstica do vírus influenza quando implementadas dentro de 36 h do início dos sintomas do paciente índice (COWLING *et al.*, 2008, 2009; LARSON *et al.*, 2010). No caso da influenza, a transmissão se dá por gotículas respiratórias expelidas da boca e do sistema respiratório ao tossir, falar e espirrar, assim como ao tocar em objetos inanimados contaminados com o vírus e tocar no nariz ou nos olhos. O vírus pode ser transmitido antes que o paciente seja sintomático (BOKTOR; HAFNER, 2022), por isso, a eficácia das INFs de início precoce, e a relevância intervenções combinadas.

### Uso de máscara facial

Três estudos utilizaram máscara facial como intervenção, dos quais somente um obteve significância estatística entre o uso de máscara e a diminuição no risco de infecção. O estudo realizado na Austrália avaliou o uso de máscara cirúrgica e máscara N95. O uso das máscaras foi recomendado para os adultos sempre que estivessem no mesmo cômodo da criança índice, independentemente da distância da criança. Os autores afirmam que a eficácia clínica do uso de máscara facial é primordial na prevenção da inalação do patógeno respiratório. Outras questões sobre a adesão ao uso de máscaras considerando-se sua natureza/tipo são amplamente investigadas com resultados controversos em relação a sensação de conforto e segurança (MACINTYRE *et al.*, 2009).

Os outros dois estudos apresentaram redução das infecções respiratórias agudas no braço intervenção em comparação com o controle. No estudo realizado na França, o caso índice deveria usar máscara desde a visita médica e por um período de 5 dias, cada vez que outro membro da família estivesse no mesmo cômodo ou em local confinado (por exemplo, em um carro). O paciente índice não precisou usar a máscara à noite. As máscaras deveriam ser trocadas a cada 3 horas, ou caso estivessem danificadas, e descartadas em sacos plásticos fechados. Em ambos os grupos, o paciente índice foi estimulado a dormir sozinho em seu quarto (CANINI *et al.*, 2010).

No estudo realizado na China, o caso índice deveria usar máscara sempre que estivesse no mesmo cômodo com um familiar ou visitante, poderiam remover a máscara durante as refeições e durante o sono, deveriam usar três máscaras durante o dia, por sete dias, até os sintomas fossem cessados (MACINTYRE *et al.*, 2016). Assim, como em outros estudos, a adesão às INFs é um ponto-chave na prevenção da disseminação de infecções. Desse modo, as instruções de como as intervenções devem ser realizadas, a avaliação do seu cumprimento e as ações de incentivo à adesão são cruciais, principalmente diante da premissa de que uma barreira facial diminui a passagem de gotículas contaminadas ao respirar, falar, e tossir, tal como o procedimento de higienização das mãos na redução da microbiota. Portanto, temos que trabalhar nos desafios da comunidade para a adesão as INF.

Dentre as dificuldades para a adesão ao uso de máscara facial, temos as reações adversas, a cultura de percepção de risco, entre outros. Parece desafiador o processo de adesão entre pessoas assintomáticas em comparação as demais condições clínicas (MACINTYRE *et al.*, 2016). Acerca das reações adversas, 38 (75%) participantes do braço de intervenção relataram desconforto com o uso da máscara. As três principais causas de desconforto foram calor (45%), dificuldade respiratória (33%) e umidade (33%) (CANINI *et al.*, 2010).

Crianças usando máscaras infantis relataram sentir dor com mais frequência (3/12) do que outros participantes usando máscaras adultas (1/39) (CANINI *et al.*, 2010).

Ainda, há dados sobre o uso de máscara cirúrgica ou respirador e aumento significativo na temperatura da pele. Adiciona-se a possibilidade do uso de máscaras desencadear ansiedade até transtorno de pânico causado por CO<sub>2</sub> elevado, com ondas de calor e sudorese. Para reduzir o desconforto, é indicado o uso de válvulas de exalação, a redução dos parâmetros de espaço morto das máscaras e os designs em forma de taça ou bico de pato (SCARANO; INCHINGOLO; LORUSSO, 2020).

A respeito da resistência respiratória, o uso prolongado de N95 com proteção ocular pode levar ao aprisionamento da umidade exalada nos filtros e, como resultado, aumentar a resistência respiratória (HUSSAIN *et al.*, 2022). O uso de máscara dificulta a realização do débito motor respiratório como ventilação real correspondente ao aumento do comando motor. A carga psicológica de usar uma máscara facial também pode piorar a dispnéia (FUKUSHI; NAKAMURA; KUWANA, 2021). A umidade das máscaras é proveniente da condensação do vapor d'água e, quando estão úmidas, podem até aumentar a transmissão de infecções, por se tornarem mais porosas ou transmitirem o vírus através do manuseio da máscara (ISAACS *et al.*, 2020).

### Higienização das mãos com formulação à base de álcool

Vários estudiosos mostraram que as famílias com maior adesão à intervenção obtiveram uma taxa de infecção respiratória secundária marginalmente menor do que aquelas com menos uso (RAM *et al.*, 2015; SANDORA *et al.*, 2005). O incentivo para a mudança de comportamento foi a utilização de conceitos de *marketing* social, em que, nos momentos de maior veiculação microbiana respiratória o estímulo é maior. A eficácia na adesão é maior ainda se os estímulos forem contínuos para prevenir a transmissão de uma variedade de doenças, incluindo a gripe (RAM *et al.*, 2015).

No tocante a HM com solução antisséptica a base de álcool em comparação ao uso água e sabão, há maior preferência para o uso de solução alcoólica cujo respaldo está na dispensação do enxague e acesso a uma pia, bem como, ao tempo necessário de higienização. Esses aspectos são vantajosos em domicílios, onde familiares estão ocupados e têm exposição frequente a agentes infecciosos enquanto cuidam de crianças com doenças respiratórias ou gastrointestinais (SANDORA *et al.*, 2005).

De acordo com os estudos acima e uma análise da cultura brasileira é possível perceber que as práticas de HM da população são mais consistentes na prevenção de doenças gastrointestinais. Por exemplo, temos o hábito de lavar as mãos após usarmos o banheiro, após trocarmos a fralda de uma criança e antes das refeições; em contraste, lavamos menos as mãos depois de limparmos o nariz de uma criança, depois de tossirmos ou espirarmos, depois de tocarmos em objetos contaminados, ou seja, na prevenção de infecções respiratórias. Isso é uma realidade que pode ser alterada com mudança de comportamento.

### Uso de máscara facial associada a Higienização das mãos com água e sabão

Dos dois estudos que avaliaram essa intervenção, somente um observou redução significativamente nos episódios de infecção respiratória agudas para crianças de 5 anos e suas famílias (NICHOLSON *et al.*, 2014; SIMMERMAN *et al.*, 2011).

Um fato importante é que as crianças foram lembradas de lavar as mãos com dicas ambientais localizadas estrategicamente (banheiro, cozinha) e por pequenas recompensas dadas por suas mães, como adesivos, moedas, animais de brinquedo. As crianças também foram encorajadas a defender o uso de máscara e a HM dentro de suas famílias (NICHOLSON *et al.*, 2014). O aprendizado na infância facilita a mudança de comportamento

do indivíduo em si e dos outros ao seu redor, por isso, uma avaliação aprofundada dos fatores socioculturais que interferem na adesão às INFs deve ser realizada em futuros estudos.

#### Educação sobre higienização das mãos realizada pela internet

Um ECR avaliou o uso de internet para capacitar indivíduos adultos na higienização das mãos. O grupo intervenção teve acesso a quatro sessões semanais baseadas na web com informações sobre a gripe e a importância da higienização das mãos, plano para maximizar a formação de intenção para lavar as mãos, reforço de atitudes e normas úteis, bem como crenças negativas sobre a infecção. E-mails automatizados foram usados para alertar os participantes para acessarem as sessões. O grupo controle não teve acesso às páginas da intervenção. Os participantes receberam e-mails de avaliação dos episódios de infecção e a sua duração. Após 16 semanas, houve uma redução relativa de 15% a 25% nas infecções (10% para membros da família) e uma redução de 10% nas consultas e prescrições de antibióticos. O estudo demonstra que tanto os adultos quanto os membros de sua família se beneficiam da higienização das mãos (LITTLE *et al.*, 2015).

O êxito das INFs na redução da síndrome gripal está associado à adesão das intervenções pela comunidade, então, é plausível pensar em maneiras para aumentar aderência como, por exemplo, o reforço com medidas educativas. A exemplo disso, um estudo (LARSON *et al.*, 2010) observou que a presença da solução a base de álcool e das máscaras serviam de estímulo e reforço para as mensagens educativas de prevenção de infecções. O material educacional introduziu novos entendimentos sobre prevenção e controle de infecção respiratória superior que diferiam de seus conhecimentos e crenças anteriores. Vale ressaltar que o contexto pandêmico aumenta a adoção de comportamentos preventivos.

#### **Eficácia da intervenção não farmacológica na prevenção da disseminação de síndrome gripal e ausência escolar em escolas**

O ensaio clínico que avaliou o uso da higienização das mãos com água e sabão evidenciou que, em um período de observação de 12 semanas, a incidência de influenza (A e B) por 1.000 alunos foi significativamente menor no grupo de intervenção quando comparada ao grupo controle. A higiene das mãos era realizada, pelo menos, duas vezes durante o dia escolar, por aproximadamente 45 segundos, seguido de enxágue e secagem adequados com uma toalha de pano limpa. A ausência escolar por síndrome gripal e gripe confirmada

laboratorialmente foi menor no grupo intervenção (redução de respectivamente de 40% e 47% (TALAAT *et al.*, 2011).

Com relação à redução das taxas de infecção e ausência escolar, três ensaios revelam que as intervenções não preveniram infecções respiratórias agudas suficiente para reduzir a ausência escolar (PRIEST *et al.*, 2014; SANDORA; SHIH; GOLDMANN, 2008; STEBBINS *et al.*, 2011). No entanto, as famílias com maior uso de desinfetante tiveram uma taxa de doença respiratória secundária marginalmente menor do que aquelas com menos uso e as infecções por influenza A confirmadas em laboratório foi reduzida em 52% (SANDORA; SHIH; GOLDMANN, 2008; STEBBINS *et al.*, 2011). À vista disso, é essencial frisar que qualquer INF que possa reduzir infecções respiratórias vai ter um impacto importante na saúde pública.

Dois ensaios que avaliam o uso de higiene das mãos e intervenção educativa, revelam taxas reduzidas de infecções e ausência escolar entre as escolas que receberam a intervenção. Os professores, a escola e os familiares foram envolvidos nas atividades educativas, o que aumentou a adesão dos alunos à intervenção. As crianças do grupo intervenção foram orientadas a usar o produto em cinco momentos: 1) ao entrar na sala de aula; 2) após espirrar, tossir ou assoar o nariz; 3) após usar o vaso sanitário/banheiro; 4) antes de comer qualquer alimento; e 5) ao sair da escola no final do dia. Os autores revelam alta aceitação das intervenções por parte dos alunos e destacam que crianças do ensino fundamental podem ser agentes de mudança de comportamento em suas casas e, conseqüentemente, complementarem esforços na mitigação das infecções. Cabe destacar que o elevado risco de mortalidade de crianças menores de cinco anos, pois são mais susceptíveis a doenças respiratórias e diarreicas (BOWEN *et al.*, 2007; BISWAS *et al.*, 2019).

A educação em saúde para a prevenção de doenças respiratórias em instituições escolares é altamente valorizada por pesquisadores e formuladores de políticas, pois afeta diretamente o conhecimento e o comportamento (WANG; FANG, 2020). Professores e profissionais da saúde devem ser incentivados a educar continuamente alunos e funcionários sobre as medidas de prevenção de infecções, a fim de manter a eficácia das INFs (SCHECHTER-PERKINS; VAN DEN BERG; BRANCH-ELLIMAN, 2021). A implementação de estratégias de educação em saúde sobre as INFs, como a higienização das mãos, no currículo regular de higiene escolar, e treinamentos de professores para ensinarem sessões de comunicação de mudança de comportamento podem ser úteis atualmente e para futuros surtos e/ou pandemia (BISWAS *et al.*, 2019).



Os outros dois estudos também pontuam a redução da ausência escolar por infecção respiratória e afirmam que a higiene das mãos é uma medida especialmente relevante em períodos de maior ocorrência de gripe. Adicionam-se aos fatos que as infecções respiratórias têm impacto considerável na qualidade da educação, bem como nos custos na assistência à saúde em função da ocorrência dessas doenças (AZOR-MARTINEZ *et al.*, 2014; WHITE *et al.*, 2001). Com o intuito de melhorar a adesão à higiene das mãos, White *et al.* (2001) elencaram as barreiras que poderiam estar dificultando essa adesão: instalações/materiais de higiene das mãos inadequados, tempo inadequado para a higiene das mãos adequada e atitudes/falta de compreensão sobre a importância de higienizar as mãos; e descreveram soluções de acordo com a realidade da instituição escolar.

Em resumo, é notável o impacto da síndrome gripal em escolares, especialmente considerando o elevado risco de transmissão a outros colegas e familiares (possível surto), A ausência da escola por infecção respiratória repercute no aprendizado da criança, bem como na sobrecarga do sistema de saúde. Portanto, é de grande valia refletir sobre a educação em saúde no ambiente escolar, e à mudança de comportamento em prol da implementação das INFs.

### **Eficácia da intervenção não farmacológica na prevenção da disseminação de síndrome gripal e ausência escolar em creches**

O estudo que avaliou a higiene das mãos com água e sabão, formulação à base de álcool e intervenção educativa apresentou uma redução significativa na porcentagem de absenteísmo escolar maior no grupo que usou formulação à base de álcool em comparação com os outros dois grupos (água e sabão e controle) e, no grupo água e sabão quando comparado ao controle. Os cuidadores foram orientados a higienizar as mãos das crianças: após a entrada na sala de aula; antes e depois do almoço; depois do intervalo; quando eles foram para casa; após tossir, espirrar ou assoar o nariz; e após a troca de fraldas (AZOR-MARTINEZ *et al.*, 2018). Ainda sobre o absenteísmo escolar, outro ensaio evidenciou que a ausência escolar foi menor grupo que realizou higienização das mãos com formulação à base de álcool a cada 60 minutos quando comparado do grupo controle e ao grupo que realizou a intervenção a cada 120 minutos (PANDEJPONG *et al.*, 2012).

De acordo com os dois estudos acima, observa-se que a utilização da formulação à base de álcool foi mais eficaz do que as outras modalidades de higiene das mãos,

particularmente, quando repetida em menos tempos (a cada 60 minutos). Isso poder ser justificado ao consideramos a realidade das creches em que poucos cuidadores são responsáveis por muitos bebês, então, a preferência e a adesão por higiene com formulação à base de álcool é facilitada por vários motivos, como, por exemplo, não ser necessário uma estrutura com pia, água, sabão e papel toalha; não precisar se deslocar, pois o produto para a higiene pode estar em um recipiente no seu bolso; e menor tempo para realizar a higiene das mãos de forma adequada.

O ensaio que analisou a higiene das mãos com água e sabão, e limpeza nasal das crianças demonstrou que a intervenção foi efetiva da redução de infecções respiratória em crianças com 24 meses de idade ou menos. Os autores asseguram que a higiene adequada das mãos de bebês e crianças pequenas, assim como, a limpeza nasal são intervenções simples prontamente aplicáveis em ambientes de cuidados infantis. A justificativa plausível das intervenções terem um impacto maior em crianças mais novas está associado à mobilidade e ao número de contatos com os quais uma criança brinca (ROBERTS *et al.*, 2000).

As INFs avaliadas nas creches são peculiares, pois as crianças não realizam as intervenções e, sim, os cuidadores. A medida que ocorre um aumento na adesão as INFs há uma redução significativamente das infecções respiratórias e, por consequência, as ausências em creches e de escolares menores. Práticas simples como a higiene das mãos e a limpeza nasal devem ser aplicadas durante o curso das atividades escolares e estimuladas antes e durante períodos sazonais de infecções respiratórias para prevenir a disseminação generalizada do vírus causador da síndrome gripal.

### **Eficácia da intervenção não farmacológica na prevenção da disseminação de síndrome gripal em residências universitárias**

Dois ensaios clínicos avaliaram uso de máscara facial e a combinação com higienização das mãos e, ambos evidenciaram uma redução significativa na taxa síndrome gripal, ao longo de três a seis semanas (AIELLO *et al.*, 2012) e de quatro e seis semanas (AIELLO *et al.*, 2010), entre os estudantes que receberam a intervenção combinada quando comparado ao controle. Observou-se uma redução de 43% que não foi estatisticamente significativa na incidência de infecção por influenza no grupo da intervenção combinada (AIELLO *et al.*, 2012). O uso de máscara facial por si só mostrou uma redução da síndrome gripal em comparação com o grupo controle, mas não foi estatisticamente significativa (AIELLO *et al.*, 2010).

Os autores destacam que as INFs utilizadas reduzem a transmissão de síndrome gripal durante o inverno e podem ter efeitos substanciais entre indivíduos que compartilham condições de vida lotadas como os universitários (AIELLO *et al.*, 2010, 2012). Verifica-se que tanto o uso da máscara facial, quanto a higiene das mãos com formulação à base de álcool, de forma isolada, são eficazes na redução da síndrome gripal, e que a combinação das intervenções potencializam esse efeito, comprovado pelas diferentes formas de transmissão dos principais vírus respiratórios (influenza e COVID-19).

### **Eficácia da intervenção não farmacológica na prevenção da disseminação de síndrome gripal em ambiente comunitário**

O ensaio clínico que avaliou o uso higiene das mãos com água e sabão combinado com a higiene das mãos com formulação à base de álcool teve redução na taxa de infecções respiratórias, principalmente, e gastrointestinais no ambiente de trabalho. O estímulo à higiene das mãos e às medidas comportamentais preventivas além de reduzir a ocorrência de síndrome gripal, diminui a ocorrência de licenças médicas relatadas por doença (SAVOLAINEN-KOPRA *et al.*, 2012). Os espaços de trabalho estão, cada vez mais, preocupados com a saúde de seus funcionários, quer seja em um ambiente de saúde ou não, pois a saúde do trabalhador é primordial para viabilidade da função naquele ambiente. Logo, as INFs são bem-vindas para serem divulgadas e implementadas no dia a dia como, por exemplo, a higiene das mãos e em momentos de alta veiculação de vírus com a utilização de intervenção combinada (máscara e higiene das mãos).

No tocante a avaliação das INFs em eventos, o uso da triagem com testes rápidos juntamente com o uso de máscaras e ventilação do ar evidenciou uma intervenção segura para a prevenção de COVID-19 sem a necessidade de distanciamento físico (REVOLLO *et al.*, 2021; DELAUGERRE *et al.*, 2022). É relevante destacar que, no início da pandemia de COVID-19, os eventos sociais foram suspensos por promoverem aglomeração, de desta forma muitos estudos foram realizados com a finalidade de avaliar a veiculação do vírus nessas circunstâncias e, assim propor medidas compatíveis. Por exemplo, um estudo analisou as taxas de ataque do SARS-CoV-2 em um evento envolvendo pessoas cantando sem o uso de máscara facial, os resultados mostraram elevadas taxas de SARS-CoV-2, com 53% dos casos confirmados (HAMNER *et al.*, 2020). Outro estudo demonstrou que a transmissão aérea do SARS-CoV-2 foi considerada facilitada pela proximidade entre as pessoas durante um evento e aumentada pelo próprio ato de cantar (LIU *et al.*, 2021).

Para reduzir a disseminação da síndrome gripal em eventos culturais, medidas de segurança devem ser implementadas, como o distanciamento social, a triagem, uso de máscara facial e ventilação do ar (REVOLLO *et al.*, 2021). A respeito da triagem sistemática de potenciais participantes de um evento interno, um estudo revelou que o teste de antígeno para SARS-CoV-2 proporciona resultados rápidos, tem baixo custo e fornece uma boa determinação de risco daqueles que provavelmente abrigam vírus infecciosos, em comparação com o rt-PCR. Demonstrando que a triagem é uma excelente INF para descartar transmissores infecciosos de SARS-CoV-2 (PEKOSZ *et al.*, 2021). A ausência de máscara facial em atividades internas sem medidas de distanciamento físico foi apontada como um cenário de alto risco para superpropagação de vírus (HAMNER *et al.*, 2020). Quanto à ventilação do ar, a literatura científica mostra que a troca limitada do ar em espaços fechados está associada a risco maior de transmissão do SARS-CoV-2 (MORITZ *et al.*, 2020; KOIZUMI; SIDDIQUE; ANDALIBI, 2020).

Um estudo realizado em uma aldeia avaliou o uso da máscara cirúrgica e a máscara de pano com seus respectivos grupos controles e observou que a proporção de indivíduos com sintomas semelhantes ao COVID-19 foi de 7,63% no braço de intervenção e 8,60% no braço de controle. Com relação ao uso da máscara cirúrgica versus a máscara de pano, verificou-se que as máscaras cirúrgicas levam a uma redução relativa na soroprevalência sintomática de 11,1%, porém, os participantes revelam que preferem utilizar a máscara de pano, pois eram mais duráveis que as cirúrgicas. Pontua-se que, neste estudo, o efeito da intervenção é mais concentrado na população idosa, em aldeias de máscara cirúrgica, observamos uma redução de 35,3% na soroprevalência sintomática entre indivíduos  $\geq 60$  anos (ABALUCK *et al.*, 2022).

Com relação ao uso de INF, somente um estudo utilizou uma INF comunitária sem combinação com outras intervenções. O ensaio analisou o impacto de uma campanha publicitária contra as viagens de no Dia de Ação de Graças e no Natal na taxa de infecção por COVID-19, pois o estudo foi realizado durante a pandemia por SARS-CoV-2. Os participantes do grupo intervenção receberam aproximadamente três anúncios no Facebook em um período de duas semanas. Cada anúncio continha um pequeno vídeo gravado por um médico usando um roteiro que discutia a segurança durante as férias, considerando não viajar e usar máscara quando apropriado. O grupo controle não recebeu nenhuma intervenção. O estudo mostrou uma redução de 3,5% das infecções por COVID-19 no grupo intervenção em comparação com o controle (BREZA *et al.*, 2021).

De acordo com as informações dos estudos acima, observa-se que as INFs adotadas no ambiente comunitário levam em consideração as especificidades do espaço utilizado, ou seja,

mesmo a literatura indicando que várias INFs são eficazes na prevenção da disseminação de síndrome gripal, essa eficácia dependerá de onde ela será implementada e sua respectiva adesão, pois a depender da situação, alguns INFs não conseguem ser implementadas, pois não haverá adesão. Outra informação expressiva é a participação dos profissionais da saúde como veículo de informação na prevenção de infecções e redução da morbimortalidade.

### **Limitações**

As limitações estão relacionadas ao risco de viés principalmente, no domínio 4 (medição do desfecho), pois houve dificuldade em cegar os participantes e a equipe do estudo acerca da intervenção avaliada. Essa dificuldade subsidia no fato de trata-se de uma população real e em ambiente comunitário, onde o controle das variáveis é um desafio. Vale destacar que em uma população real, não podemos causar um evento e, sim, esperar que o mesmo ocorra para analisar. Na comunidade o uso de máscara facial e a higiene das mãos deve ser enfatizada e nunca “obrigada” diferentemente do ambiente hospitalar. É evidente que a heterogeneidade de configuração apresentado pelos estudos impactaram na impossibilidade de uma metanálise, porém, não enfraqueceu os resultados, pois o uso das IFNs demonstrou uma redução clínica na taxa síndrome gripal.

## 7 CONCLUSÃO

Na síntese das evidências sobre as intervenções não farmacológicas na prevenção da síndrome gripal na comunidade destacam-se os seguintes aspectos:

### Domicílio

- ✓ O uso de máscara reduz, significativamente, o risco de infecção por síndrome gripal;
- ✓ A higiene das mãos com formulação à base de álcool reduz a taxa de doença respiratória secundária;
- ✓ O uso de máscara facial combinado com a higiene das mãos com formulação à base de álcool reduz, significativamente, a taxa de síndrome e influenza;
- ✓ O uso de máscara facial combinado com a higiene das mãos com água e sabão reduz, significativamente, os episódios de infecções respiratórias agudas em crianças de 5 anos e suas famílias;
- ✓ Tanto os adultos quanto os membros de sua família se beneficiam da higienização das mãos na redução das infecções respiratórias agudas;
- ✓ A educação em saúde, por meio da internet, reforça a adesão às INT e, conseqüentemente, na redução das infecções.

### Escolas

- ✓ A higiene das mãos com água e sabão combinada com a higiene das mãos com formulação à base de álcool reduz a ausência escolar por infecções respiratórias;
- ✓ A higiene das mãos com água e sabão reduz, significativamente, a influenza A e B;
- ✓ A higiene das mãos com água e sabão reduz a ausência escolar por síndrome gripal;
- ✓ Estratégias educacionais sobre higiene das mãos aumentam a adesão à intervenção e reduzem as taxas de infecção, bem como as taxas de ausência escolar por síndrome gripal;
- ✓ A higiene das mãos com formulação química à base de álcool combinada com a educação sobre etiqueta respiratória reduz episódios de ausência escolar e infecções por influenza A;
- ✓ A higiene das mãos com formulação química à base de cloreto benzalcônio reduz as ausências escolares por síndrome gripal.

### Creche

- ✓ A higiene das mãos com água e sabão combinada com a higiene das mãos com formulação à base de álcool e intervenção educativa destinada a crianças, pais de crianças e funcionários das creches, reduz o número de dias de ausência escolar por síndrome gripal;
- ✓ A higiene das mãos com formulação química à base de álcool a cada 60 minutos reduz, significativamente, a taxa de absenteísmo devido à síndrome gripal;
- ✓ Higiene das mãos com água e sabão combinada com intervenção educativa sobre a prevenção de infecções respiratórias e limpeza nasal asséptica das crianças reduz, significativamente, síndrome respiratória em crianças com 24 meses de idade ou menos.

### Residências universitárias

O uso de máscara facial, por se só, já reduz a taxa de síndrome gripal;

O uso de máscara facial combinada com higiene das mãos com formulação à base de álcool reduz, significativamente, a taxa de síndrome gripal.

### Ambiente comunitário

- ✓ O uso de máscara facial em ambiente comunitário reduz a infecção por SARS-CoV-2;
- ✓ A triagem no mesmo dia do evento com teste de antígeno combinada com o uso de máscara facial e ventilação ativa do ar previne a disseminação de SARS-CoV-2 em eventos com pessoas em ambiente fechado;
- ✓ A higiene das mãos com água e sabão combinada com intervenções educativas sobre etiqueta respiratória reduz, significativamente, a taxa de infecção por síndrome gripal;
- ✓ O uso da máscara cirúrgica é mais efetivo na redução das infecções quando comparado às máscaras de pano, porém, as máscaras de pano são preferências por serem reutilizáveis;
- ✓ Campanha publicitária, realizada por profissionais da saúde, contra viagens em meio a uma pandemia, tem impacto positivo na redução da taxa de infecções pela infecção.

Esta revisão sistemática evidencia que algumas INFs individuais (higiene das mãos com água e sabão, higiene das mãos com formulação química à base de álcool, etiqueta respiratória e limpeza nasal antisséptica) e ambientais (limpezas de superfícies

frequentemente tocadas) não têm momento para início da implementação, elas devem ser absorvidas pela comunidade e, torna-se cultural, pois são mais simples e de baixo custo. Essas intervenções e outras como o uso de máscara facial, devem ser incentivadas durante os períodos sazonais desses vírus, considerando as particularidades de subgrupos populacionais, para prevenir uma maior disseminação.

É válido destacar que a utilização da educação em saúde para orientar e reforçar a importância da INF tem resultados melhores para a adesão às intervenções e, conseqüentemente, a diminuição das infecções. O uso das intervenções em combinação (individual e comunitária, individual e ambiental) potencializam os efeitos na redução das infecções respiratórias agudas. E, por falar em infecção, enfatiza-se que mesmo os ECR avaliem INF para infecções, na maioria especificadas como a influenza e a COVID-19, os estudos acabam por proteger outras infecções, como a síndrome gripal.

A construção desta revisão sistemática de estudos de intervenção nos proporcionou uma reflexão sobre a importância das INFs; a necessidade de sua adesão (instrução de como deve ser realizada, avaliação do seu cumprimento e as ações de incentivo); a escolha da intervenção ou das intervenções, considerando o espaço que será implementada; a relevância da educação em saúde na comunidade como modelo para mudança de comportamento acerca das medidas preventivas de síndrome gripal atuais e futuras; e atentar-se para a relevância clínica dos estudos, pois estamos falando de vidas que podem ser salvas com estratégias simples e de baixo custo com higiene das mãos e uso de máscara facial. Portanto, os autores desta revisão recomendam uso de máscaras faciais com princípios de assepsia e de forma consistente sempre que índices epidemiológicos revelarem risco de transmissão microbiana.

Obviamente, este “combo” inclui ações de higiene das mãos e outras medidas individuais de proteção. Estudos que avaliem INFs na comunidade devem ser incentivados, principalmente com relação às estratégias implementadas para adesão à intervenção, a sua avaliação e ao estímulo, com o intuito de subsidiarmos protocolos direcionados à comunidade.



## REFERÊNCIAS

- ABALUCK, J. *et al.* Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomized trial in Bangladesh. **Science.**, 375, n. 6577, p. 1-20, 2022. <https://doi.org/10.1126/science.abi9069>
- ABRÃO, J. S. **Banalização da morte na cidade calada**: a hespanhola em Porto Alegre, 1918. 2. ed. Porto Alegre: EDIPUCS, 2009.
- AIELLO, A. E. *et al.* Facemasks, hand hygiene, and influenza among young adults: A randomized intervention trial. **PLoS ONE.**, v. 7, p. 1-12, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029744>
- AIELLO, A. E. *et al.* Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: A randomized intervention trial. **J. Infect. Dis.**, v. 201, p. 491-498, 2010. <https://doi.org/10.1086/650396>
- ALFELALI, M. *et al.* Facemask against viral respiratory infections among Hajj pilgrims: A challenging cluster-randomized trial. **PLoS One.**, v. 15, n. 10, p. 1-15, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240287>
- ALEXANDRE, N. M. C.; COLUCI, M. Z. O. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. **Ciência & Saúde Coletiva.**, v. 16, n. 7, p. 3061-3068, 2011. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000800006>
- ALMEIDA, C. S.; NÖTZOLD, A. L. V. O impacto da colonização e imigração no Brasil Meridional: contágios, doenças e ecologia humana dos povos indígenas. **Tempos Acad.**, v. 6, p. 1, p. 1-18, 2008. <http://periodicos.unesc.net/historia/article/view/431/440#>
- ANSARI, I.; GRIER, G.; BYERS, M. Deliberate release: plague-a review. **J Biosaf Biosecur.**, v. 2, n. 1, p. 10-22, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jobb.2020.02.001>
- ANTIA, R.; HALLORAN, M. E. Transition to endemicity: Understanding COVID-19. **Immunity.**, v. 54, n. 10, p. 2172-2176, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.019>
- ARMITAGE, R.; NELLUMS, L. B. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. **Lancet Public Health**, v. 2468-2667, n. 20, p. 30061-71., 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30061-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30061-X)
- AUDI, A. *et al.* Seasonality of Respiratory Viral Infections: Will COVID-19 Follow Suit? **Front. Public Health**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2020. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.567184>
- AZIZ, F. *et al.* Impact of comorbidities on mortality in hospitalized influenza patients with diabetes – Analysis of the Austrian Health Insurance. **Diab Research Clin Pract.**, v. 174, n. 5, p. 1-12, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108758>
- AZOR-MARTINEZ, E. *et al.* Effectiveness of a hand hygiene program at child care centers: a cluster randomized trial. **Pediatrics**, v. 142, p. 1-15, 2018. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1245>

AZOR-MARTINEZ, Y. E. *et al.* The impact of common infections on school absenteeism during an academic year *Am. J. Infect. Control*, v. 42, n. 6, p. 632-637, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.02.017>

BAKER, R. E. *et al.* Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol.*, v. 20, n. 4, p. 193-205, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00639-z>

BARROS, F. R. *et al.* **O desafio da influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil.** Brasília, DF: Boletim eletrônico epidemiológico, 2004. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim\\_eletronico\\_epi\\_ano04\\_n01.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_eletronico_epi_ano04_n01.pdf). Acesso em: 12 out. 2021.

BASTOS, L. S. *et al.* COVID-19 e hospitalizações por SRAG no Brasil: uma comparação até a 12ª semana epidemiológica de 2020. *Cad Saúde Pública*, v. 36, n. 4, p. 1-8, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00070120>

BERTOLLI FILHO, C. **A gripe espanhola em São Paulo, 1918:** epidemia e sociedade. São Paulo: Paz e Terra, 2003.

BISWAS, D. *et al.* Effectiveness of a Behavior Change Intervention with Hand Sanitizer Use and Respiratory Hygiene in Reducing Laboratory-Confirmed Influenza among Schoolchildren in Bangladesh: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg.*, v. 101, n. 6, p. 1446-1455, 2019. doi: 10.4269/ajtmh.19-0376.

BOWEN, A. *et al.* A cluster-randomized controlled trial evaluating the effect of a handwashing-promotion program in Chinese primary schools. *Am J Trop Med Hyg.*, v. 76, p. 1166-73, 2007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17556631/>

BOKTOR, S. W.; HAFNER, J. W. **Influenza.** [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459363/>

BRAMANTI, B. *et al.* Plague: a disease which changed the path of human civilization. *Adv. Exp. Med. Biol.*, v. 918, n.1, p. 1-26, 2016. [https://doi.org/10.1007/978-94-024-0890-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-94-024-0890-4_1)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância epidemiológica. Emergência de Saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. **Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas COVID-19.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: <https://covid19evidence.paho.org/handle/20.500.12663/2114>. Acesso em: 06 jul. de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde, versão 9.** Brasília, DF: MS, 2020b. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1095920/20200504-protocolomanejo-ver09.pdf>. Acesso em: 06 jul. de 2021.

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, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf). Acesso em: 14 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Guia de elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas**: delimitação do escopo [recurso eletrônico]. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_elaboracao\\_protocolos\\_delimitacao\\_e\\_copo\\_2ed.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_elaboracao_protocolos_delimitacao_e_copo_2ed.pdf). Acesso em: 14 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Relatorio\\_Diretrizes\\_CP\\_04\\_2016.pdf](https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Relatorio_Diretrizes_CP_04_2016.pdf). Acesso em: 14 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Plano Brasileiro de Preparação para Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza IV Versão**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_brasileiro\\_pandemia\\_influenza\\_IV.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_brasileiro_pandemia_influenza_IV.pdf). Acesso em: 14 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de tratamento de Influenza**: 2017 [recurso eletrônico]. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_tratamento\\_influenza\\_2017.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf). Acesso em: 14 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença pelo Coronavírus COVID-19. **Boletim epidemiológico especial**: Semana Epidemiológica 20 (16/5 a 22/5/2021). Brasília, DF: MS; SVS, 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/maio/28/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_64-final-28tarde.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/maio/28/boletim_epidemiologico_covid_64-final-28tarde.pdf)

BREZA, E. *et al.* Effects of a large-scale social media advertising campaign on holiday travel and COVID-19 infections: a cluster randomized controlled trial. **Nat Med**, v. 27, p. 1622-1628, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01487-3>

BUNDGAARD, H. *et al.* Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers : A Randomized Controlled Trial. **Ann Intern Med.**, v. 174, n. 3, p. 335-343, 2021. <https://doi.org/10.7326/M20-6817>

CANINI, L. *et al.* Surgical Mask to Prevent Influenza Transmission in Households: A Cluster Randomized Trial. **PLoS ONE**, v. 5, n. 11, p. 1-16, 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013998>

CASCELLA, M. *et al.* **Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)** [Updated 2021 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.

CASANOVA, J. L.; ABEL, L. The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations. **Annu Rev Genomics Hum Genet.**, v. 14, n. 1, p. 215-43, 2013. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153448>

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Nonpharmaceutical Interventions (NPIs)**. Atlanta: CDC, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nonpharmaceutical-interventions/index.html>. Acesso em: 14 jun. 2021.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Influenza**. Atlanta: CDC, updated january 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>. Acesso em: 02 jun. 2021.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **The Deadliest Flu: The Complete Story of the Discovery and Reconstruction of the 1918 Pandemic Virus**. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/reconstruction-1918-virus.html>. Acesso em: 16 ago. 2021.

CESTARI, V. R. F. *et al.* Vulnerabilidade social e incidência de COVID-19 em uma metrópole brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 3, p. 1023-1033, 2021. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021263.42372020>

CHENG, V. C. *et al.* Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. **Antiviral Res.**, v. 100, n. 2, p. 407-19, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.08.016>

CHOWELL, G. *et al.* Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. **BMC Med.**, v. 13, n. 1, p. 210-15., 2015. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0450-0>

COLEMAN, B. L. *et al.* Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high-versus low-and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. **Influenza Other Respir Viruses.**, v. 12, n. 1, p. 22-29, 2018. <https://doi.org/10.1111/irv.12504>

COWLING, B. J. *et al.* Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. **Ann Intern Med.**, v. 151, n. 7, p. 437-46, 2009. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00142>

COWLING, B. J. *et al.* Preliminary findings of a randomized trial of non-pharmaceutical interventions to prevent influenza transmission in households. **PLoS One.**, v. 3, n. 5, p. 1-9, 2008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002101>

DELAUGERRE, C. *et al.* Prevention of SARS-CoV-2 transmission during a large, live, indoor gathering (SPRING): a non-inferiority, randomised, controlled trial. **Lancet Infect Dis.**, v. 22, n. 3, p. 341-348, 2022. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00673-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00673-3)

- EL-SAYED, A.; KAMEL, M. Climatic changes and their role in emergence and reemergence of diseases. **Environ. Sci. Pollut. Res. Int.**, v. 27, n.1, p. 22336-22352, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08896-w>
- ELLWANGER, J. H. *et al.* Control and prevention of infectious diseases from a One Health perspective. **Genet Mol Biol.**, v. 44, n. suppl 1, p. 1-12, 2021. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2020-0256>
- FARUQUE, S. M.; ALBERT, M. J.; MEKALANOS, J. J. Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*. **Microbiol. mol. biol. rev.**, v. 62, n. 1, p. 1301-1314, 1998. <https://doi.org/10.1128/MMBR.62.4.1301-1314.1998>
- FEHRING, R. J. The Fering model. In: CARROLL-JONHSON, R. M. (Ed). **Classification of the nursing diagnosis**: proceeding of the tenth conferece. Philadelphia: Lippincott, 1994. p. 55-62.
- FUKUSHI, I.; NAKAMURA, M.; KUWANA, S. I. Effects of wearing facemasks on the sensation of exertional dyspnea and exercise capacity in healthy subjects. **PloS one**, v. 16, n. 9, p. 1-12, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258104>
- FUZISSAKI, M. A. *et al.* Validação semântica de instrumento para identificação da prática de enfermeiros no manejo das radiodermatites. **Rev. Eletr. Enferm.**, v. 18, n. 1, p. 1-13, 2016. <https://doi.org/10.5216/ree.v18.35164>
- GALANTI, M. The importance of continued non-pharmaceutical interventions during the upcoming SARS-COV-2 vaccination campaign. **medRxiv 2020.12.23.20248784**. <https://doi.org/10.1101/2020.12.23.20248784>
- GARCIA, L. P.; DUARTE, E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saude**, v. 29, n. 2, p. 1-4, 2020. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000200009>
- GEVERTZ, J. L. *et al.* A novel COVID-19 epidemiological model with explicit susceptible and asymptomatic isolation compartments reveals unexpected consequences of timing social distancing. **J Theor Biol.**, v. 510, n. 1, p. 110539-47, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110539>.
- HALE, T. *et al.* Variation in government responses to COVID-19. **Blavatnik Sch. Gov. Work. Pap.**, v. 14, n. 1, p. 1-61, 2020. <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/publications/variation-government-responses-covid-19>
- HAMNER, L. *et al.* High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. **MMWR Morbidity and mortality weekly report**, v. 69, n. 19, p. 606-610, 2020. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>
- HARVEY, N. Behavioral Fatigue: Real Phenomenon, Naïve Construct, or Policy Contrivance? **Front Psychol.**, 11, n. 1, p. 589892-9, 2020. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.589892>.

HENDERSON, D.A. *et al.* Smallpox as a biological weapon: Medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. **JAMA.**, v. 281, p. 2127-2137, 1999. <https://doi.org/10.1001/jama.281.22.2127>

HENDERSON, D. A. The eradication of smallpox--an overview of the past, present, and future. **Vaccine.**, v. 29, n. suppl 4, p. 7-9, 2011. <https://doi.org/>

HERNÁNDEZ-NIETO, R. A. **Contributions to Statistical Analysis**. Mérida: Universidad de Los Andes, 2002.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1**. London: Cochrane, 2020. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). Acesso em: 18 fev. 2021

HUI, D. S. *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. **Lancet Infect. Dis.**, v. 18, n. 1, p. 217-227, 2018. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30127-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30127-0)

HUREMOVIĆ, D. Brief History of Pandemics (Pandemics Throughout History). **Psychiatry Pandemics.**, v. 16, n. 1, p. 7-35, 2019. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-15346-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-15346-5_2)

HUSSAIN, S. A. *et al.* Adverse effects associated with the use of N95 mask among health-care workers at the COVID-19 care units: A cross-sectional study in Sulaimani city, Iraq. **J educ health promotion**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2022. [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_1001\\_21](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1001_21)

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2021**. Rio de Janeiro: IBGE, 2021. Disponível em: [https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2021/estimativa\\_dou\\_2021.pdf](https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2021/estimativa_dou_2021.pdf). Acesso em: 05 dez. 2021.

ISAACS, D. *et al.* Do facemasks protect against COVID-19? **J Paediatr Child Health.**, v. 56, n. 6, p. 976-7, 2020. [10.1111/jpc.14936](https://doi.org/10.1111/jpc.14936)

JASPER, M.A. Expert: a discussion of the implications of the concept as used in nursing. **J. Adv. Nurs.**, v. 20, n. 4, p. 769-776, 1994. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.1994.20040769.x>

JESTER, B. J.; UYEKI, T. M.; JERNIGAN, D. B. Fifty Years of Influenza A(H3N2) Following the Pandemic of 1968. **Am J Public Health.**, v. 110, n. 5, p. 669-676, 2020. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305557>

JOHNSON, N. P.; MUELLER, J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. **Bull Hist Med.**, v. 76, n. 1, p. 105-115, 2002. <https://doi.org/10.1353/bhm.2002.0022>

KOIZUMI, N.; SIDDIQUE, A. B.; ANDALIBI. Assessment of SARS-CoV-2 transmission among attendees of live concert events in Japan using contact-tracing data. **J Travel Med**, v. 27, n. 1, p. 1-9, 2020. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa096>

KRUIF, P. **Microbe Hunters**. New York: Blue Ribbon, 1926.

LARSON, E. L. *et al.* Impact of Non-Pharmaceutical Interventions on URIs and Influenza in Crowded, Urban Households. **Public Health Reports.**, v. 125, n. 2, p. 178-191, 2010. <https://doi.org/10.1177/003335491012500206>

LITTLE, P. *et al.* An internet-delivered handwashing intervention to modify influenza-like illness and respiratory infection transmission (PRIMIT): a primary care randomised trial. **Lancet**, v. 386, n. 10004, p. 1631-1639, 2015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60127-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60127-1)

LIU, H. *et al.* Simulation-based study of COVID-19 outbreak associated with air-conditioning in a restaurant. **Physics of fluids**, v. 33, n. 2, p. 1-10, 2021. <https://doi.org/10.1063/5.0040188>

LOBIONDO-WOOD, G.; HABER, J. **Pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação crítica e utilização**. 4. ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

MA, L.; SHEETZ, J. B. Infectious Diseases. **Yale J Biol Med.**, v. 90, n. 2, p. 163-4, 2017. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85021334898&origin=inward&txGid=af1761925f9a88a7fccab8bfc58e8ef9>

MACIEL-LIMA, S. M. *et al.* The impact that the influenza A (H1N1) pandemic had on news reporting in the state of Paraná, Brazil. **Hist. ciênc. saúde-Manguinhos**, v. 22, n. 1, p. 273-291, 2015. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702015000100016>

MACINTYRE, C. *et al.* Face Mask Use and Control of Respiratory Virus Transmission in Households. **Emerg Infect Dis.**, v. 15, n. 2, p. 233-241, 2009. <https://doi.org/10.3201/eid1502.081167>

MACINTYRE, C. R. *et al.* Cluster randomised controlled trial to examine medical mask use as source control for people with respiratory illness. **BMJ Open.**, v. 6, n. 12, p. 1-9, 2016. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012330>

MACQUEEN, K. M. *et al.* What is community? An evidence-based definition for participatory public health. **Am J Public Health.**, v. 91, n. 12, p. 1929-38, 2001. <https://doi.org/10.2105/ajph.91.12.1929>

MANZANARES-MEZA, L. D.; MEDINA-CONTRERAS, O. SARS-CoV-2 and influenza: a comparative overview and treatment implications. **Bol Med Hosp Infant Mex.**, v. 77, n. 5, p. 262-273, 2020. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000183>

MARTINI, M. *et al.* The Spanish Influenza Pandemic: a lesson from history 100 years after 1918. **J Prev Med Hyg.**, v. 60, n. 1, p. 64-67, 2019. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1205>

MEMISH, Z. A. *et al.* Middle East respiratory syndrome. **Lancet**, v. 395, n. 1, p. 1063-1077, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0)

METCHNIKOFF, E. **Trois Fondateurs de la Médecine Moderne: Pasteur, Lister, Koch**. Paris: Alcan, 1933.

MEYER, H.; EHMANN, R.; SMITH, G. L. Smallpox in the Post-Eradication Era. **Viruses.**, v. 12, n. 2, p. 138-48, 2020. <https://doi.org/10.3390/v12020138>

MOGHADAMI, M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease. **Iran J Med Sci.**, v. 42, n. 1, p. 2-13, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5337761/>

MONCORVO FILHO, A. **O pandemônio de 1918: subsídio ao histórico da epidemia de gripe que em 1918 assolou o território do Brasil.** Rio de Janeiro: Departamento da Criança, 1924. Disponível em: <http://10.11.0.40:8080/planor/handle/20.500.12156.6/33781>. Acesso em: 20 jul. 2021.

MORENS, D. M.; FAUCI A. S. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21<sup>st</sup> century. **J. Infect. Dis.**, v. 195, n. 1, p. 1018-1028, 2007. <https://doi.org/10.1086/511989>

MORENS, D. M.; TAUBENBERGER, J. K. The mother of all pandemics Is 100 years old (and going strong)! **Am. J. Public Health**, v. 108, n. 1, p. 1449-1454, 2018. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304631>

MORENS, D. M. *et al.* Pandemic influenza's 500<sup>th</sup> anniversary. **Clin Infect Dis.**, v. 51, n. 12, p. 1442-4, 2010. <https://doi.org/10.1086/657429>

MORITZ, S. *et al.* The risk of indoor sports and culture events for the transmission of COVID-19. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25317-9>

MORIYAMA, M.; HUGENTOBLE, W. J.; IWASAKI, A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. **Annu Rev Virol.**, v. 7, n. 1, p. 83-101, 2020. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445>

MORRIS, D. H. *et al.* Optimal, near-optimal, and robust epidemic control. **Commun Phys** 4, v. 78, n. 2021, p. 1-10, 2021. <https://doi.org/10.1038/s42005-021-00570-y>

MOURA, E. R. F. *et al.* Validação de jogo educativo destinado à orientação dietética de portadores de diabetes mellitus. **Revista APS.**, v. 11, n. 4, p. 435-43, 2008. <https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/14153>

NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). **The guidelines manual.** London: NICE, 2012. Disponível em: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). Acesso em: 10 jun. 2021.

NICHOLSON, J. A. *et al.* An investigation of the effects of a hand washing intervention on health outcomes and school absence using a randomised trial in Indian urban communities. **Trop Med Int Health.**, v. 19, p. 284-92, 2014. <https://doi.org/10.1111/tmi.12254>

NICKOL, M. E.; KINDRACHUK, J. A year of terror and a century of reflection: perspectives on the great influenza pandemic of 1918-1919. **BMC Infect Dis.**, v. 19, n. 1, p. 117-25, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3750-8>

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Programa global de influenza. **Medidas não farmacológicas de saúde pública para mitigação do risco e impacto de epidemias e**



**pandemias de Influenza.** Washington, DC: OPAS, 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52044#:~:text=Nos%20est%C3%A1gios%20iniciais%20de%20epidemias,e%20em%20todos%20os%20pa%C3%ADses>. Acesso em: 10 jun. 2021.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Módulos de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades. **Módulo 2:** Saúde e doença na população. Brasília, DF: OPAS; Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/modulo\\_principios\\_epidemiologia\\_2.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/modulo_principios_epidemiologia_2.pdf). Acesso em: 12 out. 2021.

OPPENHEIM, B. *et al.* Assessing global preparedness for the next pandemic: development and application of an Epidemic Preparedness Index. **BMJ Glob Health.**, v. 1, p. 1-12, 2018. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001157>

PANDEJPONG, D. *et al.* Appropriate time-interval application of alcohol hand gel on reducing influenza-like illness among preschool children: A randomized, controlled trial. **Am J Infect Control**, v. 40, n. 1, p. 507-11, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.08.020>

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ.**, v. 372, n. 71, p. 1-15, 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

PARK, S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). **Clin Exp Pediatr.**, v. 63, n. 4, p. 119-124, 2020. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>

PASTEUR, L. **Oeuvres de Pasteur Tome VI Fascicules II Maladies virulentes Virus Vaccins Prophylaxie de la rage.** Paris: Masson & Cie, 1933.

PEKOSZ, A. *et al.* Antigen-based testing but not real-time polymerase chain reaction correlates with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral culture. **Clin Infect Dis**, v. 73, n. 9, p. 2861-2866, 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1706>

PETERSEN, E. *et al.* Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. **Lancet Infect. Dis.**, v. 20, n. 1, p. 238-244, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9)

PIRET, J.; BOIVIN, G. Pandemics Throughout History. **Front Microbiol.**, v. 11, n. 1, p. 631736-46, 2021. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.631736>

POLIT, D. F.; BECK, C.T. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem:** métodos, avaliação e utilização. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

POLIT, D. F.; BECK, C. T.; HUNGLER, B. P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem:** métodos, avaliação e utilização. 5. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2004.

PRIEST, P. *et al.* Hand sanitiser provision for reducing illness absences in primary school children: a cluster randomised trial. **PLoS Med.**, v. 11, n. 8, p. 1-14, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001700>

QUALLS, N. *et al.* Community Mitigation Guidelines to Prevent Pandemic Influenza - United States, 2017. **MMWR Recomm Rep.**, v. 66, n. 1, p. 1-34, 2017. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6601a1>

QUESTA, K. *et al.* Community engagement interventions for communicable disease control in low- and lower- middle-income countries: evidence from a review of systematic reviews. **Int J Equity Health.**, v. 19, n. 1, p. 51- 70, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12939-020-01169-5>

RAM, P. K. *et al.* Impact of Intensive Handwashing Promotion on Secondary Household Influenza-Like Illness in Rural Bangladesh: Findings from a Randomized Controlled Trial. **PLoS One.**, v. 10, n. 6, p. 1-6, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125200>

REINA, J. *et al.* Impact of hygienic and social distancing measures against SARS-CoV-2 on respiratory infections caused by other viruses. **Rev Esp Quimioter.**, v. 34, n. 4, p. 365-370, 2021. <https://doi.org/10.37201/req/017.2021>

REVOLLO, B. *et al.* Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial. **Lancet Infect Dis.**, v. 21, n. 10, p. 1365-1372, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00268-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00268-1)

RIBEIRO, A. F. *et al.* Risk Factors for Death from Influenza A (H1N1) pdm09, State of São Paulo, Brazil. **Public Library of Sci**, v. 10, n. 3, p. 1-14, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118772>; 1 -14

RIBEIRO, D. **Os índios e a civilização.** A integração das populações indígenas no Brasil moderno. São Paulo: Cia das Letras; 1996.

RIEDEL, S. Plague: from natural disease to bioterrorism. **BUMC Proc.**, v. 18, n. 2, p. 116-124, 2005. <https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928049>

ROBERTS, L. *et al.* Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in child care: a randomised controlled study. **Pediatrics**, v. 105, p. 738-42, 2000. <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.738>

RODRIGUEZ, J. A. O.; KAHWAJI, C. I. **Vibrio Cholerae.** In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526099/>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SALEM, E. *et al.* Serologic evidence for influenza C and D virus among ruminants and camelids, Africa, 1991–2015. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 23, n. 9, p. 1556-1559, 2017. <https://doi.org/10.3201/eid2309.170342>

SANDORA, T. J. *et al.* A randomized, controlled trial of a multifaceted intervention including alcohol-based hand sanitizer and hand-hygiene education to reduce illness transmission in the home. **Pediatrics.**, v. 116, p. 587-94, 2005. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0199>

SANDORA, T. J.; SHIH, M. C.; GOLDMANN, D. A. Reducing Absenteeism From Gastrointestinal and Respiratory Illness in Elementary School Students: A Randomized,

Controlled Trial of an Infection-Control Intervention. **Pediatrics**, v. 121, n. 6, p. 1555-1562, 2008. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2597>

SANTOS, K. O. B. *et al.* Trabalho, saúde e vulnerabilidade na pandemia de COVID-19. **Cader Saúde Pública**, v. 36, n. 12, p. 1-10, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102311X00178320>

SANYAOLU, A. *et al.* Comorbidade e seu impacto em pacientes com COVID-19. **SN Compr Clin Med.**, Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>

SAUNDERS-HASTINGS, P. R.; KREWSKI, D. Reviewing the history of pandemic influenza: understanding patterns of emergence and transmission. **Pathogens.**, v. 5, n. 4, p. 66-76, 2016. <https://doi.org/10.3390/pathogens5040066>

SAVOLAINEN-KOPRA, C. *et al.* Hand washing with soap and water together with behavioural recommendations prevents infections in common work environment: an open cluster-randomized trial. **Trials**, v. 13, n. 10, p. 1-11, 2012. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-10>

SCARANO, A.; INCHINGOLO, F.; LORUSSO, F. Facial Skin Temperature and Discomfort When Wearing Protective Face Masks: Thermal Infrared Imaging Evaluation and Hands Moving the Mask. **Int J Environ Res Public Health**, v. 17, n. 13, p. 1-9, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134624>

SCHECHTER-PERKINS, E. M.; VAN DEN BERG, P.; BRANCH-ELLIMAN, W. The Science Behind Safe School Re-opening: Leveraging the Pillars of Infection Control to Support Safe Elementary and Secondary Education During the COVID-19 Pandemic. **Open forum infectious diseases**, v. 9, n. 3, p. 1-13, 2021. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab134>

SCHÜNEMANN, H. *et al.* **Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach.** The GRADE Working Group, 2013. Disponível em: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>. Acesso em: 18 fev. 2021.

SCLIAR, M. O Brasil e suas epidemias. **Rev Carta Capital** 2011 fev 28. Disponível em: <http://www.cartacapital.com.br/cultura/o-brasil-e-suas-epidemias>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SEALE, H. *et al.* Improving the impact of non-pharmaceutical interventions during COVID-19: examining the factors that influence engagement and the impact on individuals. **BMC Infect Dis**, v. 20, n. 1, p. 607-20, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05340-9>

SEIFERT, L. *et al.* Genotyping *Yersinia pestis* in historical plague: evidence for long-term persistence of *Y. pestis* in Europe from the 14th to the 17th century. **PLoS One**, v. 11, n. 1, p. 1-15, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145194>

SIMMERMAN, J. M. *et al.* Findings from a household randomized controlled trial of hand washing and face masks to reduce influenza transmission in Bangkok, Thailand. **Influenza Other Respir Viruses.**, v. 5, n. 4, p. 256-67, 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00205.x>

- SHANKS, G. D. Insights from unusual aspects of the 1918 influenza pandemic. **Travel Med. Infect. Dis.**, v. 13, n. 1, p. 217-222, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.05.001>
- SILVEIRA, A. J. T. A medicina e a influenza espanhola de 1918. **Tempo.**, v. 10, n. 19, p. 91-105, 2005. <https://doi.org/10.1590/S1413-77042005000200007>
- SONG, Z. *et al.* From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. **Viruses**, v. 11, n. 1, p. 59-79, 2019. <https://doi.org/10.3390/v11010059>
- SOUZA, A. S. R. *et al.* Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, v. 21, n. 1, p. 47-64, 2021. <https://doi.org/10.1590/1806-9304202100S100003>
- SPYROU, M. A. *et al.* Historical *Y. pestis* genomes reveal the European Black Death as the source of ancient and modern plague pandemics. **Cell Host Microbe**, v. 19, n. 1, p. 874-881, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.012>
- STEBBINS, S. *et al.* Reduction in the incidence of influenza A but not influenza B associated with use of hand sanitizer and cough hygiene in schools: a randomized controlled trial. **Pediatr Infect Dis J.**, v. 30, n. 11, p. 921-6, 2011. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182218656>
- STEDMAN-SMITH M. *et al.* Outcomes of a pilot hand hygiene randomized cluster trial to reduce communicable infections among US office-based employees. **J Occup Environ Med.**, v. 57, n. 4, p. 374-80, 2015. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000421>
- STELLRECHT, K. A. Chapter 11 - Molecular Testing for Respiratory Viruses. In: WILLIAM, B. C.; GREGORY, J. T. (Ed.). **Diagnostic Molecular Pathology**, p. 123-137, 2017.
- STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, n. 1, p. 1-10, 2019. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- STERNE, J. A. C. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. **BMJ**, v. 355, n. 1, p. 1-10, 2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- SUESS, T. *et al.* The role of facemasks and hand hygiene in the prevention of influenza transmission in households: results from a cluster randomised trial; Berlin, Germany, 2009-2011. **BMC Infect Dis.**, v. 12, n. 26, p. 1-16, 2012. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-26>
- SULTANA, M. *et al.* Biofilms Comprise a Component of the Annual Cycle of *Vibrio cholerae* in the Bay of Bengal Estuary. **mBio.**, v. 9, n. 2, p. 483-18, 2018. <https://doi.org/10.1128/mBio.00483-18>
- TALAAT, M. *et al.* Effects of hand hygiene campaigns on incidence of laboratory-confirmed influenza and absenteeism in schoolchildren, Cairo, Egypt. **Emerg Infect Dis.**, v. 17, n. 4, p. 619-25, 2011. <https://doi.org/10.3201/eid1704.101353>
- TAUBENBERGER, J. K.; MORENS, D. M. 1918 influenza: the mother of all pandemics. **Emerg Infect Dis.**, v. 12, n. 1, p. 15-22, 2006. <https://doi.org/10.3201/eid1201.050979>

TRISTÁN-LÓPEZ, A. Modificación al Modelo de Lawshe para el Dictamen cuantitativo de la validez de un instrumento objetivo. **Avances en medición**, v. 6, n. 1, p. 37-48, 2008. <https://www.scienceopen.com/document?vid=51a52f63-ed41-4dfe-ade7-3482395a339c>

THOMAS, J. *et al.* Determining the scope of the review and the questions it will address. In: HIGGINS, J.P.T. *et al.* **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1**. London: Cochrane, 2020. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). Acesso em: 18 fev. 2021

TORJESSEN, I. Covid-19 will become endemic but with decreased potency over time, scientists believe. **BMJ.**, v. 372, n. 494, p. 1-12, 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n494>

VALLERON, A. J. *et al.* Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 107, n. 19, p. 8778-8781, 2010. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000886107>

WANG, M.; FANG, H. The effect of health education on knowledge and behavior toward respiratory infectious diseases among students in Gansu, China: a quasi-natural experiment. **BMC Public Health**, v. 20, n. 681, p. 1-12, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08813-3>

WHITE, R. J.; RAZGOUR, O. Emerging zoonotic diseases originating in mammals: a systematic review of effects of anthropogenic land-use change. **Mamm. Rev.**, v 50, n. 4, p. 336-352, 2020. <https://doi.org/10.1111/mam.12201>

WHO. World Health Organization. **COVID-19 Weekly Epidemiological Update**. Genebra: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---29-june-2021>. Acesso em: 02 jul. 2021.

WHO. World Health Organization. **Handbook for Guideline development**. 2. ed. Geneva: WHO, 2014. Disponível em: [https://www.who.int/publications/guidelines/handbook\\_2nd\\_ed.pdf](https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf). Acesso em: 02 jul. 2021.

WHO. World Health Organization. **Plague**. Genebra: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/plague>. Acesso em: 02 jul. 2021.

WHO. World Health Organization. **MERS Situation Update, January 2020**. Genebra: WHO, 2020. Disponível em: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>. Acesso em: 02 jul. 2021.

WHO. World Health Organization. **Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza**. Genebra: WHO, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329438/9789241516839-eng.pdf>. Acesso em: 08 out. 2022.

WIERSINGA, W. J. *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. **JAMA**, v. 324, n. 1, p. 782-793, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

WILLE, M.; HOLMES, E. C. The Ecology and Evolution of Influenza Viruses. **Cold Spring Harb. Perspect. Med.**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2019. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038489>

WHITE, C. G. *et al.* Reduction of illness absenteeism in elementary schools using an alcohol-free instant hand sanitizer. **J Sch Nurs.**, 17, p. 258-65, 2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11885342/>

YANG, Q. *et al.* Surveillance of common respiratory infections during the COVID-19 pandemic demonstrates the preventive efficacy of non-pharmaceutical interventions. **Int J Infect Dis.**, v. 105, n. 1, p. 442-447, 2021a. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.027>.

YANG, J. *et al.* Despite vaccination, China needs non pharmaceutical interventions to prevent widespread outbreaks of COVID-19 in 2021. **Nat Hum Behav**, v. 5, n. 1, p. 1009-1020, 2021b. <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01155-z>

ZHAO, H. *et al.* Nonpharmaceutical interventions to prevent viral respiratory infection in community settings: an umbrella review. **ERJ Open Res.**, v. 8, n. 2, p. 650-2021, 2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00650-2021>

ZHANG, T.; WU, Q.; ZHANG, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. **Curr Biol.**, v. 30, n. 8, p. 1578-85, 2020.

ZHENG, J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. **Int J Biol Sci.**, v. 16, n. 10, p. 1678-1685, 2020. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45053>

ZIETZ, B. P.; DUNKELBERG, H. The history of the plague and the research on the causative agent *Yersinia pestis*. **Int J Hyg Environ Health.**, v. 207, n. 2, p. 165-178, 2004. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00259>

ZOMER, T. P. *et al.* A hand hygiene intervention to reduce infections in child daycare: a randomized controlled trial. **Epidemiol Infect.**, v. 143, p. 2494-502, 2015. <https://doi.org/10.1017/S095026881400329X>

## APÊNDICE A – RELATÓRIO DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

1. ABALUCK, J. *et al.* Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomized trial in Bangladesh. *Science.*, 375, n. 6577, p. 1-20, 2022.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N		
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?		N	
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Autorrelatos de síndrome gripal; não cegamento dos participantes e da equipe de vigilância; mudança no protocolo com relação à coleta de dados (telefone para visitas) e de um único indivíduo sintomático de alto risco para colocar todos os sintomáticos.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

2. DELAUGERRE, C. *et al.* Prevention of SARS-CoV-2 transmission during a large, live, indoor gathering (SPRING): a non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis.*, v. 22, n. 3, p. 341-348, 2022.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		PY	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		PY	
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		N	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?		N	
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		Y	
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			SOME CONCERNS
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Primeiro, o comportamento dos participantes pode ter sido modificado porque a observação da câmera durante este concerto de teste era conhecida. Desvios de protocolo e dados ausentes para o resultado primário, por isso, uso de análises por protocolo e de Intenção de tratar de não inferioridade		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			



3. BREZA, E. *et al.* Effects of a large-scale social media advertising campaign on holiday travel and COVID-19 infections: a cluster randomized controlled trial. *Nat Med*, v. 27, p. 1622-1628, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01487-3>

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN		
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?		N	
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?		HIGH	
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não houve cegamento dos participantes e nem da equipe. Houve apenas um desvio do pré-registro, pois inicialmente planejamos construir resultados de mobilidade em nível de código postal e mudamos para condado.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

4. BUNDEGAARD, H. *et al.* Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers : A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.*, v. 174, n. 3, p. 335-343, 2021.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		HIGH	
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?	LOW		
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Sem cegamento; validade externa reduzida; autorrelatos de testes caseiros; dados ausentes; adesão variável		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

5. REVOLLO, B. *et al.* Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.*, v. 21, n. 10, p. 1365-1372, 2021.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?		PY	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		HIGH	
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento dos participantes e dos investigadores; o número planejado de participantes (1.000 por braço do estudo) teve que ser reduzido pela metade devido a restrições emitidas pelas autoridades locais de saúde.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information. * Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

6. ALFELALI, M. *et al.* Facemask against viral respiratory infections among Hajj pilgrims: A challenging cluster-randomized trial. *PLoS One.*, v. 15, n. 10, p. 1-15, 2020.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		Y	
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		Y	
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		N	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		HIGH	
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		PY	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?			
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não adesão ao protocolo de estudo; aviso de uso de máscara pelo Ministério da Saúde; os swabs nasais não foram realizados no 1º dia em que os participantes foram inscritos; teste em quem não apresentava sinais e sintomas e alguns testes não foram realizados; ausência de dados; tenta intervenção e controle misturadas.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

7. BISWAS, D. *et al.* Effectiveness of a Behavior Change Intervention with Hand Sanitizer Use and Respiratory Hygiene in Reducing Laboratory-Confirmed Influenza among Schoolchildren in Bangladesh: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg.*, v. 101, n. 6, p. 1446-1455, 2019. doi: 10.4269/ajtmh.19-0376.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?		N	
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?			
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento dos alunos, pais e professores. Possibilidade de subnotificação de doenças. Curta duração da observação. Interrupção da vigilância de doenças semelhantes à gripe durante as férias. O plano analítico não foi pré-registrado. Nem todas as amostras foram testadas.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

8. AZOR-MARTINEZ, E. *et al.* Effectiveness of a hand hygiene program at child care centers: a cluster randomized trial. **Pediatrics**, v. 142, p. 1-15, 2018.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		HIGH	
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?	LOW		
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	O diagnóstico médico não utilizou confirmação microbiológica; ausência de mascaramento tanto dos participantes quanto dos pesquisadores; não houve monitoramento de adesão aos programas por meio da observação contínua dos comportamentos de higiene das mãos nos grupos intervenção.		
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			



9. Macintyre E, C. R. *et al.* Cluster randomised controlled trial to examine medical mask use as source control for people with respiratory illness. *BMJ Open.*, v. 6, n. 12, p. 1-9, 2016.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?		PN	
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		PN	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		PY	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		PY	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y	
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?			NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?			
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			SOME CONCERNS
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento dos participantes e nem de avaliadores; o tamanho da amostra foi pequeno e o estudo pode ter sido insuficiente para detectar uma diferença estatisticamente significativa no resultado na análise de intenção de tratar.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

10. Ram, P. K. *et al.* Impact of Intensive Handwashing Promotion on Secondary Household Influenza-Like Illness in Rural Bangladesh: Findings from a Randomized Controlled Trial. *PLoS One.*, v. 10, n. 6, p. 1-6, 2015.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?		PY	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Baixas taxas de inscrição; novas informações de outro estudo domiciliar; autorrelatos de síndrome gripal pela chefe do domicílio.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			



11. ZOMER, T. P. *et al.* A hand hygiene intervention to reduce infections in child daycare: a randomized controlled trial. *Epidemiol Infect.*, v. 143, p. 2494-502, 2015.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	PY		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			NI
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		PY	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?			NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?			
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento dos participantes; autorrelatos de infecções respiratórias e gastrointestinais; recrutamento de pais durante o estudo; metade das creches intervenção já havia recebido o treinamento sobre as diretrizes de HM enquanto a medição da linha de base ainda estava em andamento; tamanho da amostra é insuficiente; nenhuma informação foi obtida sobre os pais que não quiseram participar.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

12. LITTLE, P. *et al.* An internet-delivered handwashing intervention to modify influenza-like illness and respiratory infection transmission (PRIMIT): a primary care randomised trial. *Lancet*, v. 386, n. 10004, p. 1631-1639, 2015.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN		
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?		N	
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		SOME CONCERNS	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento dos participantes e nem da parte estatística. Autorrelato como o único método para determinar as infecções. Alterações no protocolo (especificação do desfecho primário como infecções respiratórias relatadas no acompanhamento final).		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

13. STEDMAN-SMITH M. *et al.* Outcomes of a pilot hand hygiene randomized cluster trial to reduce communicable infections among US office-based employees. *J Occup Environ Med.*, v. 57, n. 4, p. 374-80, 2015

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			NI
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			NI
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	PY		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN		
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?			NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?			NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		SOME CONCERNS	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Embora o efeito tenha mostrado uma redução significativa, o IC foi amplo devido a uma amostra matriculada menor do que o previsto. O desfecho primário baseou-se no autorrelato. Não fala se houve cegamento dos participantes ou dos avaliadores.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

14. AZOR-MARTINEZ, Y. E. *et al.* The impact of common infections on school absenteeism during an academic year *Am. J. Infect. Control.* v. 42, n. 6, p. 632-637, 2014.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		PN	
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		HIGH	
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?			NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?			
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento das crianças, pais e equipe do estudo; os diagramas de fluxo de participantes nos dois estudos mostram números diferentes de participantes; não está claro se todos os resultados são relatados; nenhuma informação sobre a adesão à intervenção; avaliação da infecção é baseada nos sintomas relatados pelos pais/responsáveis, sem confirmação microbiológica ou dados de diagnóstico médico.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

15. NICHOLSON, J. A. *et al.* An investigation of the effects of a hand washing intervention on health outcomes and school absence using a randomised trial in Indian urban communities. *Trop Med Int Health.*, v. 19, p. 284-92, 2014.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?		Y	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y	
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento dos participantes e nem dos responsáveis pela coleta de dados; não foi possível implantar uma medida direta de comportamento; substituição das comunidades após a randomização devido a erros nas caracterizações iniciais e preocupações de segurança decorrentes; Autorrelatos de síndrome gripal.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

16. PRIEST, P. *et al.* Hand sanitiser provision for reducing illness absences in primary school children: a cluster randomised trial. *PLoS Med.*, v. 11, n. 8, p. 1-14, 2014.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		PN	
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?		PY	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		HIGH	
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N		
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	LOW		
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Os participantes não estavam cegos a intervenção; uma proporção maior de escolas no grupo de controle era mais carentes; a taxa de consentimento para acompanhamento após ausências não foi alta no geral e foi menor entre as escolas mais carentes.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			



17. AIELLO, A. E. *et al.* Facemasks, hand hygiene, and influenza among young adults: A randomized intervention trial. **PLoS ONE.**, v. 7, p. 1-12, 2012.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		NI	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N		
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?	LOW		
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Autorrelatos de síndrome gripal; não cegamento dos participantes; não foi possível coletar dados observacionais de todos os participantes		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

18. PANDEJPONG, D. *et al.* Appropriate time-interval application of alcohol hand gel on reducing influenza-like illness among preschool children: A randomized, controlled trial. *Am J Infect Control*, v. 40, n. 1, p. 507-11, 2012.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		PN	
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?		PN	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?			NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?			
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento das crianças, professores e equipe do estudo; não deixa claro como os alunos foram randomizados em cada grupo dentro da sala de aula; não utilizaram testes diagnósticos para a crianças que faltaram a aula por síndrome gripal; o desenho do estudo (agrupamentos em nível de sala de aula) apresenta potencial contaminação e viés de desempenho; não está claro se todos os dados de resultados são apresentados; um protocolo não foi encontrado.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			



19. SAVOLAINEN-KOPRA, C. *et al.* Hand washing with soap and water together with behavioural recommendations prevents infections in common work environment: an open cluster-randomized trial. **Trials**, v. 13, n. 10, p. 1-11, 2012.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	PY		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		HIGH	
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Relatórios subjetivos de episódios de síndrome gripal; nenhuma medida direta da adesão dos indivíduos às instruções dadas nos diferentes braços de intervenção; não cegamento dos participantes; é provável que a campanha nacional anti-pandemia tenha tido um papel importante no "vazamento" observado do comportamento limitante da transmissão para o braço de controle.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

20. SUESS, T. *et al.* The role of facemasks and hand hygiene in the prevention of influenza transmission in households: results from a cluster randomised trial; Berlin, Germany, 2009-2011. *BMC Infect Dis.*, v. 12, n. 26, p. 1-16, 2012.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento dos participantes; atrasos entre o início dos sintomas dos pacientes índice e a implementação da intervenção; teste laboratorial de contatos domiciliares foi realizado apenas para o subtipo de vírus com o qual o paciente índice estava infectado e isso poderia ter levado a uma subestimação dos casos secundários.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

21. SIMMERMAN, J. M. *et al.* Findings from a household randomized controlled trial of hand washing and face masks to reduce influenza transmission in Bangkok, Thailand. **Influenza Other Respir Viruses.**, v. 5, n. 4, p. 256-67, 2011.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento dos participantes; não fala sobre dados ausentes; período da pandemia de gripe H1N1 de 2009 e a subsequente campanha nacional de higiene; atrasos na implementação das intervenções; a baixa adesão às intervenções, especialmente entre os casos índice e seus irmãos mais novos.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

22. STEBBINS, S. *et al.* Reduction in the incidence of influenza A but not influenza B associated with use of hand sanitizer and cough hygiene in schools: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.*, v. 30, n. 11, p. 921-6, 2011.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?			NI
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		PN	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	PY		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?			NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGHER	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	<p>Não cegamento dos participantes e de alguns avaliadores de resultado (professores); alta perda de acompanhamento; um protocolo está disponível, mas não está claro se todos os resultados são relatados; os autores indicam que 2 escolas já usavam formulação à base de álcool para as mãos antes, o que pode ter afetado os resultados observados; o teste de gripe de alunos ausentes foi realizado apenas durante a temporada de gripe; os autores observam a adesão à intervenção, porém, apenas os resultados dos professores que responderam a todas as três pesquisas de resultados comportamentais foram analisados e a pesquisa pode estar sujeita a relatórios e vieses de memória. O estudo foi insuficiente para a maioria dos resultados.</p>		
<p>Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.</p> <p>* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.</p>			

23. TALAAT, M. *et al.* Effects of hand hygiene campaigns on incidence of laboratory-confirmed influenza and absenteeism in schoolchildren, Cairo, Egypt. **Emerg Infect Dis.**, v. 17, n. 4, p. 619-25, 2011.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?			NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?			
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	<p>Não cegamento das equipes de estudo, os escolares e seus pais; subnotificação de doenças como causa de absentismo nas escolas; baixa taxa de testagem em alunos que faltaram por causa de ILI nas escolas de controle e intervenção (12% vs 22%); uso de testes rápidos para diagnóstico de influenza confirmado laboratorialmente com conhecida baixa sensibilidade; os autores não refletem sobre a perda de dados causada por pais que recusam o consentimento para a coleta de amostras de swab de seus filhos.</p>		
<p>Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.</p> <p>* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.</p>			

24. AIELLO, A. E. *et al.* Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: A randomized intervention trial. *J. Infect. Dis.*, v. 201, p. 491-498, 2010.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PY	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	LOW		
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	PY		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?	LOW		
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Autorrelatos de síndrome gripal; não cegamento dos participantes; Nem todos os casos de síndrome gripal (n=368) foram testados laboratorialmente (n=94)		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			



25. CANINI, L. *et al.* Surgical Mask to Prevent Influenza Transmission in Households: A Cluster Randomized Trial. **PLoS ONE**, v. 5, n. 11, p. 1-16, 2010.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		HIGH	
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não houve verificação laboratorial de autorrelatos de síndrome gripal e infecções assintomáticas ou subclínicas; falta de poder estatístico; falta de cegamento na segunda etapa; não atingiu o tamanho amostral, pois teve de ser interrompido prematuramente.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

26. LARSON, E. L. *et al.* Impact of Non-Pharmaceutical Interventions on URIs and Influenza in Crowded, Urban Households. **Public Health Reports.**, v. 125, n. 2, p. 178-191, 2010.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		PN	
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?		PY	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		HIGH	
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		HIGH	
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Subnotificação de sintomas pelos participantes; tamanho amostral não foi alcançado para casos de gripe confirmados em laboratório (limitação do poder do estudo); adesão extremamente baixa para o grupo de formulação à base de álcool para as mãos e máscara facial.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			



27. COWLING, B. J. *et al.* Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med.*, v. 151, n. 7, p. 437-46, 2009.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		PY	
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		PY	
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	PY		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		HIGH	
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		PY	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		HIGH	
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Atraso do início dos sintomas do paciente índice até a intervenção; adesão variável; coleta de amostras de baixa qualidade ou degeneração durante o transporte ou congelamento; falta de cegamento.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

28. MACINTYRE, C. *et al.* Face Mask Use and Control of Respiratory Virus Transmission in Households. *Emerg Infect Dis.*, v. 15, n. 2, p. 233-241, 2009.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		PY	
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		PY	
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	PY		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		HIGH	
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Adultos poderiam estar com a infecção incubada no momento da inscrição; alguns pais podem ter adquirido a infecção fora de casa.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

29. COWLING, B. J. *et al.* Preliminary findings of a randomized trial of non-pharmaceutical interventions to prevent influenza transmission in households. *PLoS One.*, v. 3, n. 5, p. 1-9, 2008.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		HIGH	
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não conseguiu fazer o cegamento; evasão dos participantes; potencial viés do recrutamento de indivíduos sintomáticos.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

30. SANDORA, T. J.; SHIH, M. C.; GOLDMANN, D. A. Reducing Absenteeism From Gastrointestinal and Respiratory Illness in Elementary School Students: A Randomized, Controlled Trial of an Infection-Control Intervention. *Pediatrics*, v. 121, n. 6, p. 1555-1562, 2008.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGHER	
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	PY		
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N		
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	LOW		
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?		HIGH	
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Os autores descrevem o processo de randomização, mas não está claro como as equipes foram designadas e o estudo foi apenas em uma escola então os participantes podem saber sua alocação. Os professores provavelmente sabiam para qual braço do estudo eles foram designados, embora a pessoa que recebesse os relatórios dos pais sobre a doença fosse cega para a alocação. Os autores observam que 63 crianças se recusaram a participar, mas não está claro o motivo.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

31. BOWEN, A. *et al.* A cluster-randomized controlled trial evaluating the effect of a handwashing-promotion program in Chinese primary schools. *Am J Trop Med Hyg.*, v. 76, p. 1166-73, 2007.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?		Y	
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y	
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento dos participantes e nem dos professores; dificuldades na randomização. Embora os autores tenham estratificado as escolas por município antes de randomizar para o grupo de intervenção, não conseguiram fazer isso durante a seleção final das escolas de controle, e algumas diferenças entre as características dos domicílios foram encontradas entre os grupos; autorrelatados de infecção.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

32. SANDORA, T. J. *et al.* A randomized, controlled trial of a multifaceted intervention including alcohol-based hand sanitizer and hand-hygiene education to reduce illness transmission in the home. *Pediatrics.*, v. 116, p. 587-94, 2005.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y		
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Autorrelatos de infecção respiratória e gastrointestinal e não na confirmação microbiológica da infecção; nem os participantes e nem os investigadores estavam cegos; não houve observação direta do uso de formulação à base de álcool para as mãos; o desenho de estudo não permite separar o impacto do uso de formulação à base de álcool do efeito da intervenção educacional.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			



33. WHITE, C. G. *et al.* Reduction of illness absenteeism in elementary schools using an alcohol-free instant hand sanitizer. *J Sch Nurs.*, 17, p. 258-65, 2001.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N		
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N		
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?			
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?			NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?			NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Os autores relatam uma grande perda de seguimento devido à falta de adesão à intervenção (classes que não atenderam ao uso mínimo do produto $\geq 3$ vezes ao dia foram excluídas da análise); nenhum protocolo foi identificado; resultados pré-especificados não são claramente apresentados; não está claro se foi feito ajuste para agrupamento no cálculo do tamanho da amostra.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

34. ROBERTS, L. *et al.* Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in child care: a randomised controlled study. *Pediatrics*, v. 105, p. 738-42, 2000.

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomisation process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	PN		NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN		
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y		
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?			NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?			NI
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			SOME CONCERNS
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y		
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		Y	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN		
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NP		
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)	LOW		
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)		HIGH	
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Não cegamento dos pais e nem dos profissionais da creche; Autorrelatos de síndrome gripal.		
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
* Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			



## ANEXO A – PROTOCOLO DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA REGISTRADO NA BASE DA OPEN SCIENCE FRAMEWORK (OSF)

### Non-pharmaceutical interventions implemented in the community for the prevention of flu-like syndromes: a systematic review

#### 1. AUTHORS and AID/SUPPORT

Me. Herica Emilia Félix de Carvalho. Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, Brazil. E-mail: [hericacarvalho@usp.br](mailto:hericacarvalho@usp.br)

Mr Guilherme Schneider. Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, Brazil. E-mail: [guilherme.schneider@usp.br](mailto:guilherme.schneider@usp.br)

Ms Leticia Genova Vieira. Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, Brazil. E-mail: [leticia.genova.vieira@usp.br](mailto:leticia.genova.vieira@usp.br)

Dr Denise de Andrade. Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, Brazil. E-mail: [dandrade@eerp.usp.br](mailto:dandrade@eerp.usp.br)

Corresponding author:

Name: Herica Emilia Félix de Carvalho

Institution: Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, Brazil

Address: Prof. Hélio Lourenço St., 3900 - Vila Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP, 14040-902

Funding Source: Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES).

#### 2. INTRODUCTION

Non-Pharmaceutical Interventions (NPIs) are any methods utilized to reduce the spread of a certain disease, whether it is epidemic or not. The NPIs can be categorized into three main categories: community, reserved for epidemic outbreaks and intended to reduce the exposure opportunities; personal, that can be applied both in the daily and in pandemic and epidemic moments; environmental, recommended at all times<sup>1</sup>.

The literature shows the determination of the better time for the start of the NPI as a great challenge, once the premature implementation may cause economic and social difficulties, behavioral fatigue and reduction of adhesion by the population. On the other hand, the late implementation can be catastrophic<sup>2-3</sup>. In addition to the best time for the start of the NPI, there is the questioning of which intervention is theoretically ideal<sup>4</sup>, when and how they must be discontinued<sup>5</sup>. Furthermore, the particularities of each population subgroup must be considered, their basic sanitation conditions and the impacts of the NPI on daily life activities<sup>6,2</sup>.

In front of the historical context and the current COVID-19 pandemic, it is necessary a behavioral change in regard to the use of the NPI, in this case, those which can be incorporated to the daily routine, aiming to act together with the pharmacological interventions (vaccines and antiviral medications), and fostered in periods of outbreaks.

In this way, the present study aims to evaluate which non-pharmaceutical interventions implemented in the community are effective in the prevention of flu-like syndromes.

#### 3. METHODS

##### 3.1 Type of study

It is a systematic review of literature, which was planned and will be performed in accordance with the stages proposed by the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA)<sup>7</sup>.

### 3.2 Research question and definitions

To guide the present review, a research question was formulated with the aid of the PICO strategy, so that:

- Population – Community
- Intervention – Non-pharmaceutical interventions for the prevention of flu-like syndromes
- Comparing – No measures for the prevention of flu-like syndromes
- Outcome – Incidence of flu-like syndromes

In this way, the question of the systematic review is “What non-pharmaceutical interventions implemented in the community are effective in preventing flu-like syndromes?”.

Definitions:

- **Non-pharmaceutical intervention:** consist in any measures or actions, other than the use of vaccines or medications, which can be implemented to delay the spread of a particular infectious disease in the population. In the early stages of epidemics and pandemics, the NPI are often the most affordable interventions, considering their implementation’s practicality when compared to the pharmacological measures (vaccines and specific drugs), due the time required for their development, evaluation and availability. Therefore, those mitigation measures play an important role in reducing community transmission<sup>8</sup>.
- **Flu-like syndromes:** set of signs and symptoms, without specific cause, presenting fever of sudden onset, even if measured by the patient itself, accompanied by cough or sore throat and at least one of the following symptoms: headache, myalgia or arthralgia, in the absence of another specific diagnosis<sup>9-10</sup>.

### 3.3 Eligibility criteria

Inclusion criteria: primary studies which evaluate the effectiveness of the non-pharmaceutical interventions in the community for the prevention of flu-like syndromes.

Exclusion criteria: secondary studies, editorials, commentary articles and opinions of experts, letters to the editor, books, chapters of books, guidelines, technical reports, monographies, dissertations, theses and conference abstracts.

### 3.4 Source of information and search strategy

For the identification of the eligible studies, the following electronic databases will be used: CINAHL, Embase, MEDLINE via PubMed portal, Scopus and Web of Science. The gray literature will be consulted as from Google Scholar.

To build the search strategy, controlled descriptors, keywords and their synonyms, were utilized associated with the Boolean operators AND and OR, grouped and adapted according to the specificities of each database.

### 3.5 Process of studies’ selection

After the search in the electronic databases, the results will be exported for the references’ manager Mendeley, desktop version, for the removal of the duplicate references and then imported into the Rayyan online platform, for the selection of the studies.

On the Rayyan platform, two independent reviewers (HEFC and GS) will evaluate of the

studies by reading the titles and abstracts, to check if the studies meet the eligibility criteria which were designated for this review. Eligible studies will then be evaluated by reading the text in its entirety, again according to the eligibility criteria.

In case of divergence between reviewers, a third one (LGV), with expertise in the subject and method, will be consulted to solve it.

### **3.6 Process of data extraction from the eligible studies**

The final sample will be judiciously evaluated by two independent reviewers (HEFC and GS), who will carry out the data collect utilizing a previously established form and will carry out the verification of all information recovered in the studies.

The data contained in the form, to be extracted of each included study consist of: characteristics of the study (country, carrying out period, respective epidemiological situation and study's design); characteristics of the intervention (category and environment(s) of the implemented non-pharmaceutical intervention(s), target audience, sample's size) and main outcomes (effectiveness of the non-pharmaceutical intervention(s) implemented in the prevention of flu-like syndromes).

Possible existing divergences will be solved by discussion and mutual agreement between the reviewers. However, if there is no consensus between the information collected by the first two reviewers, the third reviewer (LGV) will be consulted for the final decision.

### **3.7 Evaluation of risk of bias in included studies**

The tools Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0)<sup>11</sup> and Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)<sup>12</sup>, provided by Cochrane Collaboration, will be utilized to evaluate the bias risk in the included studies.

The tool RoB 2.0 is structured into five domains, through which the risk of bias will be assessed, namely: (1) bias due the randomization process; (2) bias due deviations from the intended interventions (effect obtained not related to the intervention); (3) bias due to lack of data of the outcomes; (4) bias in the measuring of outcomes and (5) bias in the selection of the reported outcome. The risk of bias in each study will be categorized as "Low risk", "Some concerns" or "High risk".

The tool ROBINS-I is structured into seven domains, through which the bias risk will be assessed, namely: (1) bias of confounding; (2) bias of partakers' selection ; (3) bias in interventions' ranking; (4) bias due deviations from the intended interventions (effect obtained not related to the intervention); (5) bias due to lack of data of the outcomes; (6) bias in the measuring of outcomes and (7) bias in the selection of the reported outcome. The risk of bias in each study will be categorized as "Low risk", "Moderate risk", "Serious risk", "Critical risk" or "Some concerns".

The evaluation of bias risk will be independently carried out by two reviewers (HEFC and GS) and, if it necessary, the third one (LGV) will be consulted to solve the divergences.

### **3.8 Data synthesis**

It will be provided a narrative synthesis of the included studies to compose the results of this review. If appropriate, a quantitative synthesis will be carried out using a meta-analysis method, through the software Review Manager 5.4.

### **3.9 Evaluation of certainty of evidence**

If meta-analysis is possible, the certainty of evidence will be assessed using the *Grading of*



*Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*<sup>13</sup> system.

## REFERENCES

1. Qualls N, Levitt A, Kanade N, Wright-Jegede N, Dopson S, Biggerstaff M, et al. Community Mitigation Guidelines to Prevent Pandemic Influenza - United States, 2017. *MMWR Recomm Rep.* 2017;66(1):1-34. doi: 10.15585/mmwr.r6601a1.
2. Garcia LP, Duarte E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2020; 29(2):1-10. doi: 10.5123/S1679-49742020000200009
3. Gevertz JL, Greene JM, Sanchez-Tapia CH, Sontag ED. A novel COVID-19 epidemiological model with explicit susceptible and asymptomatic isolation compartments reveals unexpected consequences of timing social distancing. *J Theor Biol.* 2021;510:110539. doi: 10.1016/j.jtbi.2020.110539.
4. Morris DH, Rossine FW, Plotkin JB, Levin SA. Optimal, near-optimal, and robust epidemic control. *Commun Phys.* 2021; 78:1-12. doi:10.1038/s42005-021-00570-y
5. Harvey N. Behavioral Fatigue: Real Phenomenon, Naïve Construct, or Policy Contrivance? *Front Psychol.* 2020;11:589892. doi: 10.3389/fpsyg.2020.589892.
6. Armitage R, Nellums LB. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. *Lancet Public Health.* 2020;5(5):e256. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30061-X
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
8. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Nonpharmaceutical Interventions (NPIs). Atlanta: CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/nonpharmaceutical-interventions/index.html>
9. Stellrecht, K. A. Chapter 11 - Molecular Testing for Respiratory Viruses. In: William B. C., Gregory J. T. (Ed.). *Diagnostic Molecular Pathology*, p. 123-137, 2017.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde, versão 9. Brasília, DF: MS; 2020. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1095920/20200504-protocolomanejover09.pdf>
11. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
12. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
13. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, The GRADE Group. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. The GRADE Working Group, 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>