



Título Original: Comparison of molecular testing strategies for COVID-19 control: a mathematical modelling study

Título Traduzido: Comparação de estratégias de testagem molecular para o controle da COVID-19: um estudo de modelagem matemática.

Autores: Nicholas C. Grassly, Margarita Pons-Salort, Edward P. K. Parker, Peter J. White & Neil M. Ferguson, em nome da equipe de resposta contra a COVID-19 do *Imperial College*

Projeto Covid-19 e a Matemática das Epidemias - Fazendo a Ponte entre Ciência e Sociedade

Tradução: Danillo Barros de Souza e Jonatas Teodomiro

Síntese: Camila Sousa e Júlia Lyra

Coordenação: Felipe Wergete Cruz

Introdução

Com o objetivo de investigar o impacto potencial de diferentes estratégias de testagem e isolamento na transmissão da SARS-CoV-2, um estudo do *Imperial College of Science* de Londres, Reino Unido, desenvolveu um modelo de transmissão da COVID-19 descrevendo o potencial infeccioso da doença ao longo do tempo.

O modelo teve como intuito primeiro avaliar o efeito do isolamento após testagem positiva do exame ou o começo dos sintomas, além do impacto da quarentena em pessoas que tiveram contato com casos confirmados laboratorialmente. A pesquisa assumiu que uma proporção dos infectados eram assintomáticos e que estes talvez tenham uma infecciosidade menor do que os pacientes sintomáticos.

Destrinchando

Para isso, o modelo derivou fórmulas para um número de reprodução efetiva (R , definido como o número médio de infecções secundárias de um único indivíduo infectado) de uma população, considerando três pontos:

- Testagem destinada apenas a indivíduos que apresentaram sintomas;
- Triagem de todos os indivíduos independente dos sintomas;
- Quarentena para pessoas que tiveram contato com casos confirmados em laboratório.

A partir disso, os pesquisadores calcularam a efetividade esperada de diferentes estratégias de testagem, definida pela porcentagem de redução no R . Também se considerou a sensibilidade dessas estimativas tomando como base a incerteza nos parâmetros presentes no modelo.

Para isso, foram utilizados *gráficos bivariados* (dados que possuem um conjunto de dois valores) e *amostragens de hipercubo latino* (divisão de um espaço formado por duas variáveis no estilo de um tabuleiro de xadrez $n \times n$ que, na hora da escolha da amostragem dos n pontos em cada subquadrado, não existam dois pontos ocupando a mesma linha ou coluna).

A fim de obter uma melhor estimativa e um intervalo plausível para os parâmetros do modelo, os pesquisadores descreveram o histórico natural e as características da transmissão de SARS-CoV-2 a partir da literatura publicada. Esses parâmetros incluíram a proporção de infectados que são assintomáticos e sua infecciosidade, o intervalo médio de ausência de isolamento, a distribuição do período de incubação, e a efetividade dos testes PCR ao longo do tempo a partir da infecção.

Além disso, foi estimada a efetividade dos testes PCR a partir de três meta-análises publicadas de dados coletados após o começo dos sintomas, supondo que a efetividade em pré-sintomáticos fosse proporcional a sua infecciosidade e assumindo que a especificidade do teste PCR fosse de 100%.

Foram extraídos dados de efetividade e especificidade de testes para anticorpos IgG baseados em amostras de casos de COVID-19 com resultado positivo para o teste PCR na mesma base de dados previamente utilizada. Tais dados foram usados para determinar o *valor preditivo positivo* (probabilidade de um indivíduo com resultado positivo para um exame realmente tenha, ou tenha tido, aquela doença) de um teste de anticorpos positivo que pode ser usado para emitir um passaporte de imunidade.

Notas explicativas + Gráficos

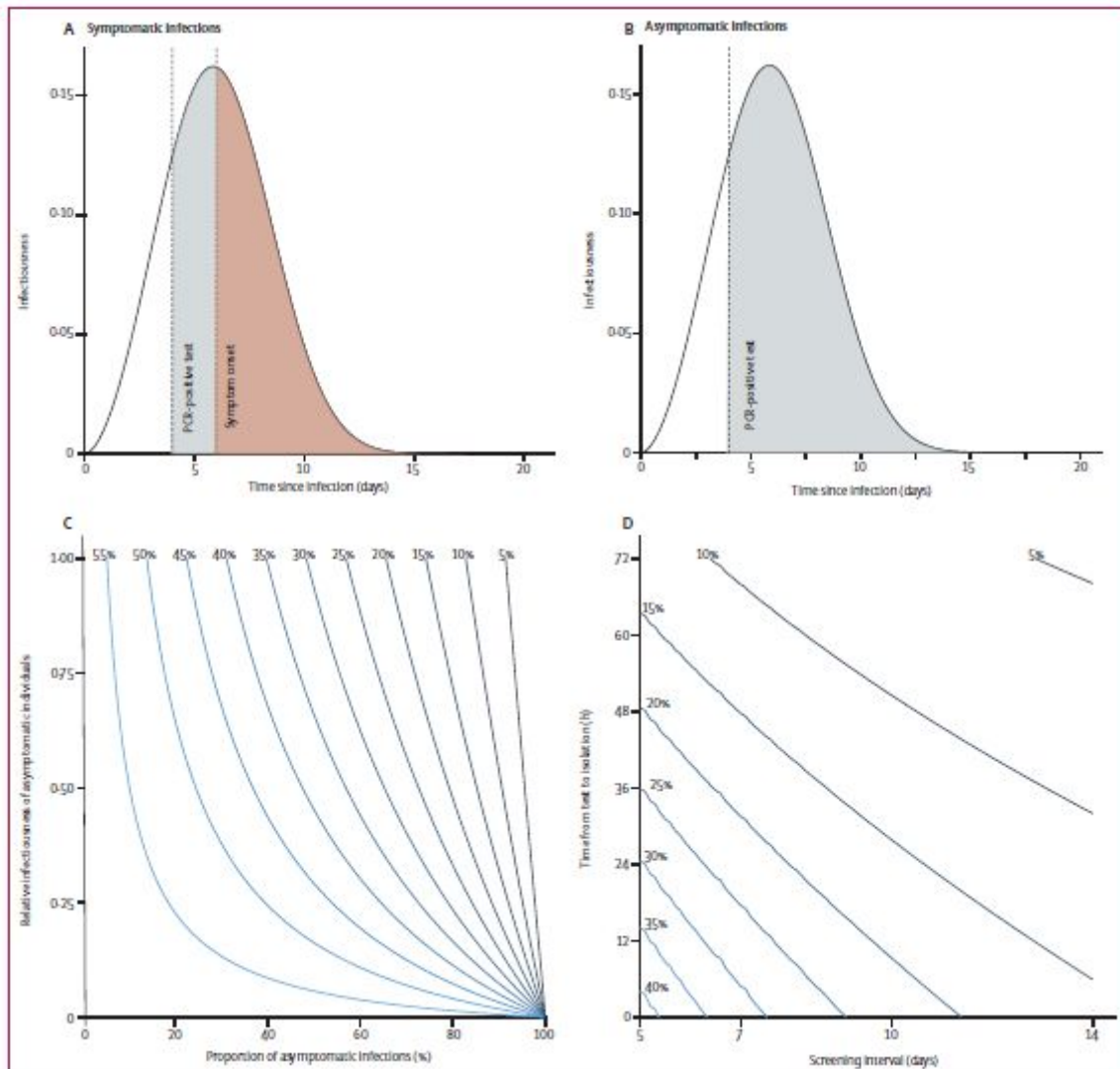


Figura 1: Infeciosidade da SARS-CoV-2 ao longo do tempo desde a infecção e a redução da transmissão como um resultado do auto isolamento após os sintomas ou um resultado positivo no teste PCR.

(A) Detecção de indivíduos pré-sintomáticos e redução subsequente na transmissão através de auto isolamento após teste PCR positivo. (B) Detecção de assintomáticos e subsequente redução na transmissão através de auto isolamento após um teste PCR positivo. As áreas sombreadas nesses gráficos ilustram infeciosidade que seria limitada pela testagem PCR (cinza) em 4 dias após a infecção ou auto isolamento depois do início dos sintomas. A área abaixo da curva é igual ao número de reprodução. (C) Percentual de redução no número de reprodução através do isolamento após o começo dos sintomas. (D) Porcentagem de redução adicional no número de reprodução pela política de testagem repetida de testes PCR em intervalos regulares, assumindo que um terço das infecções são assintomáticas e que elas são 50% menos infeciosas que as infecções sintomáticas.

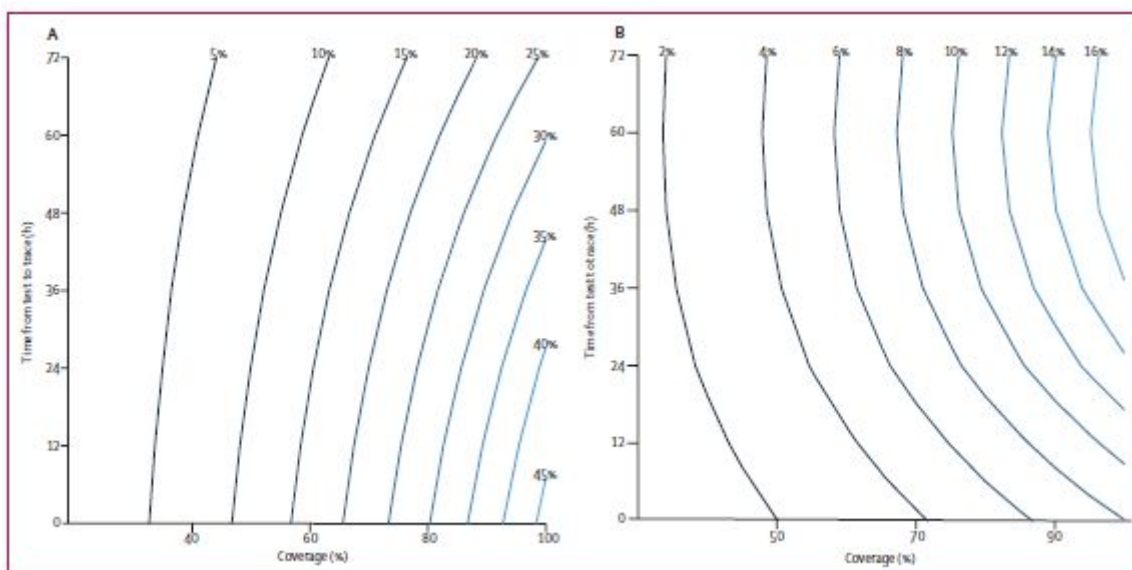


Figura 2: Efetividade das estratégias de testagem e rastreo como uma função do tempo do teste para a quarentena dos contatos e cobertura.

A cobertura é definida como a proporção de infecções sintomáticas identificadas através do rastreo de contato e a proporção de contatos rastreados com sucesso, assumidas como iguais nesses gráficos. A porcentagem de redução no número de reprodução de contatos para estratégias de testagem e rastreo (A) e estratégias de teste-rastreo-teste (B), assumindo auto isolamento se os sintomas já estiverem ocorrendo. Essa redução é aproximadamente igual à redução no número de reprodução geral se contatos que desenvolverem sintomas de COVID-19 forem elegíveis para rastreamento.

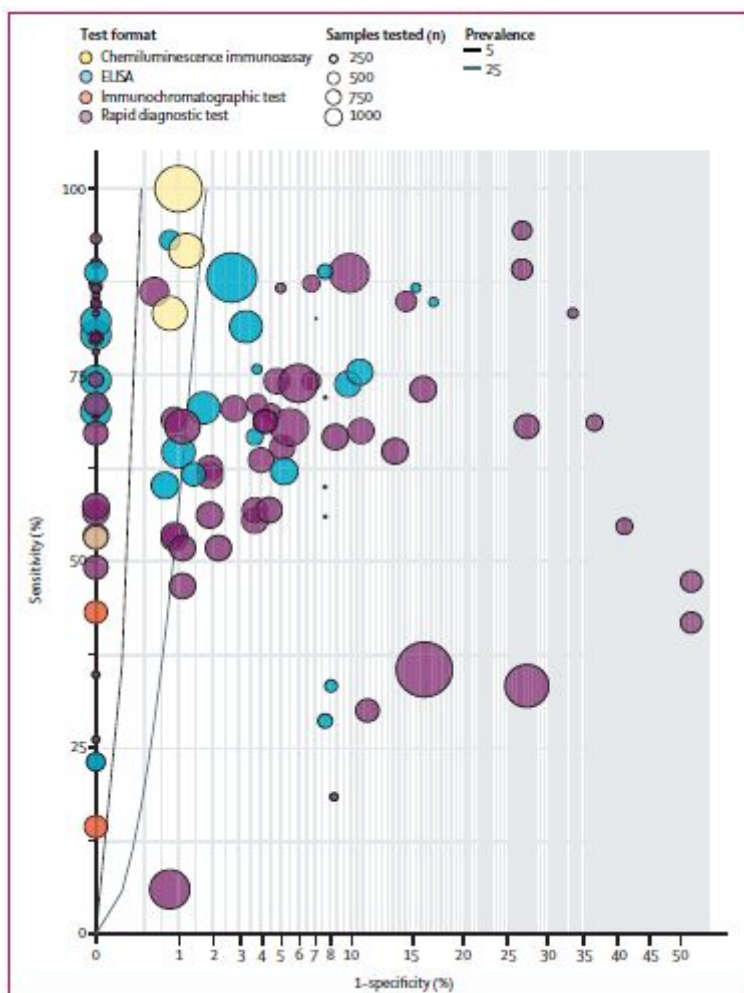


Figura 3: Sensibilidade e especificidade dos testes de anticorpos disponíveis atualmente.

Os círculos indicam a performance do teste para diferentes plataformas de testagem, com o tamanho sendo proporcional ao número total de amostras testadas e a cor indicando o tipo de teste. As linhas indicam o teto para a performance necessária para uma probabilidade de 95% prever corretamente a presença de anticorpos para uma prevalência de 5% (linha preta) ou 25% (linha cinza) entre os indivíduos testados. Testes à esquerda dessas linhas estão alinhados a esse padrão de performance, apesar de que mais testagens clínicas sejam necessárias para confirmar sua especificidade.

REFERÊNCIAS

1. Semple C, Docherty A, Green C, et al. Dynamic CO-CIN report to SAGE and NERVTAG. May 13, 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/886442/s0355-co-cin-report-130520-sage36.pdf (accessed June 2, 2020).
2. Ministerio de Sanidad Espana. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19 no 22. April 13, 2020. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Enfermedades>

Transmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20nº%2022.%20Situación%20de%20COVID-19%20en%20España%20a%2013%20de%20abril%20de%202020.pdf (accessed April 15, 2020).

3. Office for National Statistics. Coronavirus (COVID-19) infection survey pilot: 5 June 2020. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionsurveypilot/5june2020> (accessed July 21, 2020).
4. Evans S, Agnew E, Vynnycky E, Robotham JV. The impact of testing and infection prevention and control strategies on within-hospital transmission dynamics of COVID-19 in English hospitals. medRxiv 2020; published online May 20. <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20095562> (preprint).
5. Kretzschmar ME, Rozhnova G, Bootsma M, van Boven ME, van de Wijgert J, Bonten M. Time is of the essence: impact of delays on effectiveness of contact tracing for COVID-19. medRxiv 2020; published online June 29. <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096289> (preprint).
6. Kucharski AJ, Klepac P, Conlan AJK, et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis 2020; published online June 16. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30457-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30457-6).
7. Zhang Y, Cheng S-R. Periodic COVID-19 testing in emergency department staff. medRxiv 2020; published online May 4. <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20084053> (preprint).
8. Grassly NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. Nat Rev Microbiol 2008; 6: 477–87.
9. Borremans B, Gamble A, Prager KC, et al. Quantifying antibody kinetics and RNA shedding during early-phase SARS-CoV-2 infection. medRxiv 2020; published online May 20. <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.20103275> (preprint).
10. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. Ann Intern Med 2020; published online May 13. <https://doi.org/10.7326/M20-1495>.
11. Wikramaratna P, Paton RS, Ghafari M, Lourenco J. Estimating false-negative detection rate of SARS-CoV-2 by RT-PCR. medRxiv 2020; published online April 14. <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20053355> (preprint).
12. Foundation for Innovative New Diagnostics. Interactive dashboard of SARS-CoV-2 diagnostic performance data. <https://finddx.shinyapps.io/COVID19DxData/> (accessed June 3, 2020).
13. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. eLife 2020; 9: e58728.

- 14.** Shields AM, Faustini SE, Perez-Toledo M, et al. SARS-CoV-2 seroconversion in health care workers. medRxiv 2020; posted online May 19. <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20105197> (preprint).
- 15.** Treibel TA, Manisty C, Burton M, et al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. *Lancet* 2020; 395: 1608–10.
- 16.** Kennelly SP, Dyer AH, Martin R, et al. Asymptomatic carriage rates and case-fatality of SARS-CoV-2 infection in residents and staff in Irish nursing homes. medRxiv 2020; published online July 12. <https://doi.org/10.1101/2020.06.11.20128199> (preprint).
- 17.** NHS Digital. NHS workforce statistics — December 2019. March 26, 2020. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/nhs-workforce-statistics/december-2019> (accessed April 15, 2020).
- 18.** Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* 2020; published online June 8. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>.
- 19.** Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 911–19.
- 20.** Adler AJ, Eames KTD, Funk S, Edmunds WJ. Incidence and risk factors for influenza-like-illness in the UK: online surveillance using Flusurvey. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 8.
- 21.** Department of Health and Social Care. Experimental statistics: weekly NHS Test and Trace bulletin, England: 28 May – 3 June 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/nhstest-and-trace-statistics-england-28-may-to-3-june-2020/experimental-statistics> (accessed June 15, 2020).
- 22.** Wu F, Wang A, Liu M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv 2020; published online April 20. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365> (preprint).
- 23.** Lou B, Li T-D, Zheng S-F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Resp J* 2020; published online May 19. <https://doi.org/10.1183/13993003.00763-2020> .
- 24.** Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 9490–96.
- 25.** Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 836–48.