

FORÇA-TAREFA DE MODELAGEM DA COVID-19

Relatório

**Uma Alternativa para o Aumento da Escala da
Testagem para a Covid-19**

Primeira versão: 6 de Maio de 2020

Corrigido em: 8 de Maio de 2020

Integrantes da Força-Tarefa:

Alexandre Celestino Leite Almeida	DEFIM - CAP UFSJ
Armando Gil Magalhães Neves	Dep. de Matemática - UFMG
Claudia Regina Lindgren Alves	Dep. de Pediatria - UFMG
Denise Bulgarelli Duczmal	Dep. de Matemática - UFMG
Eduardo Luiz Gonçalves Rios-Neto	Dep. de Demografia - UFMG e IBGE
Felipe Carvalho Álvares da Silva	Doutor em Estatística - UFMG
Flávia Magalhães	Médica
Flávio Vinícius Diniz de Figueiredo	Dep. de Ciência da Computação - UFMG
Gustavo Andres Guerrero Eraso	Dep. de Física - UFMG
Iury Valente de Bessa	Doutorando em Eng. Elétrica - UFMG
Ivair Ramos Silva	Dep. de Estatística - UFOP
José Irineu Rangel Rigotti	Dep. de Demografia - UFMG
Luiz Alberto Queiroz Cordovil Júnior	Doutorando em Eng. Elétrica - UFMG
Luiz Henrique Duczmal	Dep. de Estatística - UFMG
Marcelo Martins de Oliveira	DEFIM - CAP UFSJ
Márcia Luciana da Costa Peixoto	Doutoranda em Eng. Elétrica - UFMG
Márcio Feliciano Braga	Dep. de Eng. Elétrica - UFOP
Marcos Flavio Silveira Vasconcelos D'Angelo	UNIMONTES
Martin Gomez Ravetti	Dep. de Ciência da Computação - UFMG
Max Souza de Lima	Dep. de Estatística - UFAM
Murilo Cesar Osorio Camargos Filho	Doutorando em Eng. Elétrica - UFMG
Pedro Callado Versiani de Souza Ferreira	Matemático Computacional - UFMG
Pedro Henrique Silva Coutinho	Doutorando em Eng. Elétrica - UFMG
Reinaldo Martinez Palhares	Dep. de Eng. Eletrônica - UFMG
Renato Moreira Hadad	Dep. de Geografia - PUC-MG
Ricardo Hiroshi Caldeira Takahashi	Dep. de Matemática - UFMG
Roberto Colombari	Engenheiro
Ronald Dickman	Dep. de Física - UFMG
Silvio Costa Ferreira	Dep. de Física - UFV
Tiago Alves Schieber de Jesus	Dep. de Ciências Administrativas - UFMG
Wagner Meira Jr.	Dep. de Ciência da Computação - UFMG

Resumo

Este relatório examina a questão da limitação da capacidade instalada para a realização de testes do tipo RT-PCR para detecção do vírus SARS-CoV-2 no Estado de Minas Gerais. Dadas a limitação existente e a importância da expansão do número de testes a serem realizados por dia para possibilitar o adequado monitoramento da epidemia da Covid-19, este relatório faz o estudo da possibilidade da aplicação da técnica de *group testing* para expandir a capacidade de testagem com o uso da mesma infraestrutura laboratorial hoje existente. Essa técnica permitiria, em determinadas condições, realizar a testagem de até 100 indivíduos utilizando os recursos que seriam necessários para a realização de apenas 7 testes. Haveria um *trade-off* na aplicação dessa técnica, decorrente do aumento esperado da taxa de falsos negativos, o que deve limitar sua aplicação às situações nas quais não houver a necessidade crítica de que os resultados tenham grande acurácia.

1 A questão da testagem em Minas Gerais

No relatório [FT3, 2020], foi discutida em detalhe a necessidade de realização de testes no contexto do combate à Covid-19, para diferentes finalidades. O presente relatório discute alternativas para o aumento da escala do processo de testagem no Estado de Minas Gerais.

A chamada *testagem em massa* vem sendo debatida como sendo uma importante ferramenta que permitiria identificar e isolar rapidamente os novos casos da doença, assim possibilitando o controle da epidemia. Há atualmente disponíveis basicamente dois tipos de testes: testes do tipo RT-PCR (Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction) [Udugama et al., 2020, Tang et al., 2020], que identificam a presença do RNA viral, e testes sorológicos [Tang et al., 2020, Mallapaty, 2020], que identificam a presença de anticorpos. Os testes do tipo PCR requerem, além dos reagentes, um sofisticado aparato laboratorial, além de pessoal treinado tanto para a coleta de material dos pacientes quanto para a operação dos equipamentos de testagem [Min, 2020]. Esses testes foram desenvolvidos a partir do momento em que foi identificada a sequência genética do vírus SARS-CoV-2, o que permitiu a utilização dos equipamentos PCR já em uso para detectar sequências específicas de genes contidas no genoma do vírus. Já os testes sorológicos são muito mais simples de serem aplicados, tanto no que diz respeito à coleta de material quanto em relação à execução do procedimento laboratorial – nesse caso, não há equipamentos específicos envolvidos para além do manuseio do próprio kit de reagentes.

Hoje existem informações suficientes para se saber que os testes do tipo PCR têm muito maior especificidade e sensibilidade que os testes sorológicos [Mallapaty, 2020], embora neste momento não haja nenhum teste, de nenhum dos tipos, que já tenha sido submetido aos protocolos usuais de certificação de testes farmacêuticos [Prinzi, 2020] e não exista sequer um padrão-ouro definido em relação ao qual os demais testes sejam verificados. Tal cenário pouco usual, no qual se dispensam as certificações que normalmente seriam requeridas, decorre da emergência sanitária da atual pandemia [Prinzi, 2020, Mallapaty, 2020].

Não obstante a incerteza decorrente da falta de informações precisas a respeito da especificidade e sensibilidade dos testes disponíveis, há uma outra importante diferença entre os testes do tipo PCR e os testes sorológicos: os primeiros, por detectarem a presença de RNA viral, são capazes de identificar a presença do vírus em um paciente assim que a carga viral se eleva o suficiente para permitir a detecção. Embora em diferentes pacientes haja diferentes intervalos de tempo para isso ocorrer, há indícios de que a detecção possa ocorrer dois ou três dias após a exposição ao vírus, ainda antes do desenvolvimento de sintomas [CDC, 2020b, NEJ, 2020, CDC, 2020a]. Já no caso dos testes sorológicos, embora haja catálogos de fabricantes de kits que relatem a possibilidade da detecção da doença três dias após o início dos sintomas,

tem havido a formação de um relativo consenso quanto a que a detecção irá ocorrer de forma mais efetiva apenas a partir de sete dias após a manifestação dos primeiros sintomas da doença [Tang et al., 2020, Min, 2020, roc, 2020]. Por esse motivo, os testes do tipo PCR são certamente mais indicados para executar um monitoramento da evolução do número de pessoas infectadas que seja capaz de detectar de maneira precoce eventuais crescimentos inesperados da taxa diária de surgimento de novas infecções, permitindo a geração de estimativas dessa taxa com muito menor atraso de tempo [ITM, 2020]. Isso permitiria a identificação dos indivíduos que estariam efetivamente *infectados* mesmo nos estágios iniciais de desenvolvimento da doença. A partir dessa informação seria possível estabelecer medidas imediatas de contenção, busca ativa de conexões sociais e isolamento de indivíduos infectados, inclusive aqueles ainda assintomáticos.

No contexto do Estado de Minas Gerais, a atual capacidade instalada do sistema público para a execução de testes do tipo PCR é da ordem de cerca de 3000 testes por dia. O principal gargalo que impede a multiplicação dessa capacidade para um valor acima de cinco vezes o atual (que seria necessário para testar a totalidade dos casos suspeitos diários, inclusive aqueles com sintomas leves) está relacionado com a ausência de uma infra-estrutura instalada de laboratórios. Note-se que, no atual momento, vários dos países nos quais se encontram as sedes das indústrias que produzem os equipamentos para teste têm toda a sua produção direcionada para os respectivos mercados internos [Szklański, 2020], e alguns governos chegaram a declarar a proibição para a exportação dos mesmos [Boykoff et al., 2020]. Embora seja possível aumentar um pouco a capacidade instalada no Estado para a realização de testes com a mobilização de mais laboratórios que já tenham equipamentos instalados, não parece plausível um aumento na escala que seria necessária para uma *testagem em massa*. Não parece plausível, nesse cenário, um aumento expressivo da testagem, o que implica grave dificuldade para o acompanhamento da evolução da epidemia no Estado.

Diante de tal contexto, este relatório apresenta um estudo a respeito da possibilidade de aplicação da técnica de *group testing* como alternativa para aumentar a escala do número de testes que podem ser realizados.

2 A técnica de *group testing*

A técnica de *group testing* consiste basicamente dos seguintes passos [N.Eberhardt et al., 2020, Sinnott-Armstrong et al., 2020]:

- São coletadas amostras de N pacientes;
- Essas amostras são misturadas em um único *pool* que será submetido ao teste;

- Caso o teste sobre o *pool* dê resultado negativo, isso indica que todas as amostras são provavelmente negativas;
- Caso o teste sobre o *pool* dê resultado positivo, isso indica que pelo menos uma das amostras contém o vírus, sendo então necessário executar a testagem de cada um dos pacientes separadamente para a identificação daquele ou daqueles que se encontram infectados.

Para a execução dessas etapas, é necessário que tenham sido colhidas previamente duas amostras de cada paciente, sendo que a segunda amostra de um indivíduo será necessária no caso de resultado positivo do *pool* em que o indivíduo tiver sido incluído. Claramente, em um cenário no qual a grande maioria dos testes de pessoas com suspeita de doença são concluídos com resultado negativo, como é o caso do atual estágio da epidemia da Covid-19, esse procedimento tem potencial para reduzir em uma ordem de grandeza o número de testes necessários para a avaliação de uma população. Essa técnica pode ser modificada para reduzir ainda mais o número esperado de testes necessários, ao custo de se tornarem necessárias mais amostras coletadas por paciente [N.Eberhardt et al., 2020, Dou, 2020, Sinnott-Armstrong et al., 2020].

Um estudo preliminar já foi divulgado sobre a possibilidade de utilização do *group testing* na técnica de testagem PCR para a Covid-19 [Yelin, 2020]. Esse estudo indica que a diluição de uma amostra positiva em 31 amostras negativas (todas testadas previamente também por uma técnica PCR) foi capaz de manter o resultado positivo em 90% dos casos testados (deve-se chamar a atenção para que isto **não significa** que a taxa de falsos negativos do procedimento seja igual a 10%; para se estabelecer o valor dessa taxa seria necessária realização de um conjunto de experimentos projetados para tal finalidade).

Ao se aplicar a técnica de *group testing*, deve-se ter em mente que a taxa de falsos negativos desse procedimento será maior que a taxa verificada quando do uso da técnica de teste PCR para testagem de uma amostra a cada vez. Isso decorre da diluição do material correspondente a um teste positivo em um volume que irá conter até $(N - 1)$ partes de amostras negativas. Entretanto, não existe ainda nenhum estudo publicado relatando a determinação da taxa de falsos negativos como função dessa diluição. Por esse motivo, parece prudente fazer as seguintes recomendações para a aplicação do *group testing*:

- Nos casos em que a correta detecção da presença do vírus for mais crítica, não parece recomendável a aplicação do *group testing*. Assim, por exemplo, sugere-se que o diagnóstico de pessoas internadas com quadros graves compatíveis com a Covid-19 permaneça sendo realizado por meio de testes individuais. Também se sugere que a testagem de profissionais de saúde que apresentem sintomas compatíveis com a Covid-19 permaneça sendo feita por intermédio de testes individuais.

- Há um certo número de situações nas quais seria desejável testar indivíduos que possam estar infectados, mas que neste momento não estão gerando recomendação de testagem, em virtude da escassez de testes disponíveis. Para esses casos, parece ser fortemente recomendável a utilização do *group testing* como alternativa para a obtenção de diagnósticos, ainda que com um acréscimo do percentual de falsos negativos em relação à situação ideal de testagem individual.

Embora fosse preferível que fosse feita uma *testagem em massa* da população brasileira com a utilização de testes individuais com a maior sensibilidade e especificidade possíveis, em um cenário no qual tal ação fosse inviável devido à restrição do número de testes disponíveis, podem existir vantagens significativas com a aplicação de *group testing*, sob o ponto de vista tanto do objetivo de monitorar a evolução da epidemia (com a geração de estimativas para o número de casos corrente) quanto do objetivo de promover o rápido isolamento dos casos que vierem a ser identificados, assim reduzindo seu potencial de transmissão para outras pessoas.

3 Avaliação da relação custo-benefício

O custo do material para a realização de um teste do tipo PCR para diagnóstico da Covid-19 é composto pelos seguintes elementos:

item	custo
swab	R\$ 0,70
tubo com diluente	R\$1,45
reagentes	R\$45,85

Esses custos indicam que é muito baixo o custo relativo da coleta de material, em relação ao custo dos reagentes necessários para a testagem. Levando-se em consideração ainda que o principal gargalo hoje existente para o aumento do número de testes não se refere ao seu custo mas sim à estrutura laboratorial para sua execução, chega-se à conclusão que um estudo para o dimensionamento do tamanho dos *pools* a serem empregados deve ser feito com o objetivo de minimizar o número de testes necessários. Serão examinados neste relatório apenas os cenários que envolvem duas etapas (testagem do *pool* seguida da testagem de cada indivíduo em caso de resultado positivo no primeiro teste) pelas seguintes razões:

- O atual procedimento de testagem aplicado no Brasil já prevê a coleta de material de cada indivíduo que é suficiente para a realização de dois exames. Neste momento, metade do material coletado fica armazenada para a eventual necessidade de uma contra-prova.

- Com a formulação aqui estudada, não seria necessária nenhuma alteração no procedimento de coleta de material (se tal alteração fosse feita, seria necessário significativo esforço para comunicar tal alteração às equipes responsáveis pela coleta). O material já coletado seria suficiente para a realização de todo o procedimento de *group testing*, incluindo a eventual necessidade de testagem individual das amostras em determinados *pools*. Tendo em vista que se tratam de casos menos graves, ou mesmo assintomáticos, aqueles a serem testados por meio do *group testing*, não será usualmente necessária a contra-prova (que ainda assim sempre poderá ser obtida por meio de nova coleta de material, em caso de agravamento do quadro).

A referência [Yelin, 2020] mostrou ser possível constituir um *pool* de até 32 amostras diferentes para estas passarem em conjunto por um único procedimento de testagem PCR¹. Por esse motivo, foram considerados *pools* com até esse tamanho. A tabela 1 mostra os tamanhos ótimos do *pool* a serem empregados em diferentes cenários de prevalência do vírus na população sob estudo. Os detalhes dos procedimentos empregados na confecção dessa tabela são mostrados no Apêndice.

Os resultados mostrados na tabela 1 não levam em consideração a existência de um número possivelmente maior de falsos negativos no procedimento de *group testing*, em relação à testagem por PCR usual. Por esse motivo, o número esperado de testes necessários para cada 100 indivíduos encontra-se certamente superestimado nessa tabela.

É de se esperar que, à medida em que houver maior prevalência do vírus na população, torne-se cada vez menos vantajosa a utilização do *group testing*. Tal efeito é mostrado na tabela 1. Isso ocorre porque, quando há muitos casos na população, há uma tendência a que mais *pools* tenham resultado positivo, o que leva, nesses casos, a que cada uma das amostras do pool seja testada individualmente. Esse efeito pode ser em parte contrabalançado pela diminuição do tamanho do *pool*, que reduz a probabilidade de que esse *pool* contenha um caso positivo. No entanto, tal diminuição reduz o ganho de escala obtido pela aplicação do *group testing*.

Assim, por exemplo, quando a prevalência do vírus na população encontra-se em 0.1% ou menos, o tamanho ótimo do *pool* é de 32 amostras. Nesse caso, o número médio esperado de testes necessários para testar cada 100 indivíduos da população será igual a 6.28 testes, que incluem os aproximadamente três testes necessários para testar os *pools* e mais alguns testes adicionais que são necessários a cada vez que um *pool* tem resultado positivo, que leva à testagem de cada indivíduo separadamente.

Já quando a prevalência do vírus atinge 0.2% na população, o tamanho

¹Na verdade, foram tentados *pools* de tamanhos 2, 4, 8, 16, 32 e 64. Verificou-se que o pool de tamanho 64 é ineficaz, enquanto os demais ainda produziram os resultados esperados em 10% dos experimentos realizados.

Tabela 1: Tamanho ótimo do *pool* a ser adotado no *group testing*, em diferentes cenários de prevalência do vírus na população em análise. Também são mostrados os valores médios esperados do número de testes a necessários para se testar 100 indivíduos para cada situação.

prevalência	<i>pool</i> ótimo	testes por 100 indivíduos
0.0010	32	6.2759
0.0020	23	8.8480
0.0030	19	10.8118
0.0040	16	12.4615
0.0050	15	13.9098
0.0060	13	15.2176
0.0070	12	16.4174
0.0080	12	17.5220
0.0090	11	18.5572
0.0100	11	19.5571
0.0200	8	27.4237
0.0300	6	33.3695
0.0400	6	38.3909
0.0500	5	42.6219
0.0600	5	46.6096
0.0700	4	50.1948
0.0800	4	53.3607
0.0900	4	56.4250
0.1000	4	59.3900
0.2000	3	82.1333
0.3000	3	99.0333

ótimo do *pool* passa a ser de 23 amostras, enquanto o número esperado de testes necessários para testar 100 indivíduos passa a ser de 8.85 testes. À medida em que a prevalência aumenta, o tamanho ótimo do *pool* diminui e o número médio de testes necessários para testar 100 indivíduos aumenta. Quando se atinge uma prevalência de 20% do vírus na população, o tamanho ótimo do *pool* passa a ser de apenas 3 amostras, e o número esperado de testes para avaliar 100 indivíduos passa a ser de 82.13. Para uma prevalência de 30%, o número esperado de testes para avaliar 100 indivíduos passa a ser de 99.03, indicando que nessa situação já não faria sentido a aplicação do *group testing*.

4 Inferência do número de infectados com *group testing*

Nesta seção, é examinada a questão de se fazer uma estimativa para o número de indivíduos infectados em uma *população*² quando é empregada uma técnica de *group testing*. Na testagem feita dessa forma, além dos falsos negativos que já ocorreriam normalmente por diversos motivos em um teste do tipo RT-PCR aplicado em uma única amostra, passam a ocorrer falsos negativos adicionais decorrentes principalmente da diluição das amostras em um *pool*. O efeito desses falsos negativos adicionais é estudado aqui. Em toda esta seção, toda menção à *taxa de falsos negativos* significará a *taxa de falsos negativos adicional*, decorrente da aplicação do *group testing*.

4.1 Testagem de um subconjunto da população

É possível construir mecanismos computacionais para inferência do número de infectados em uma população que se baseiem na testagem de um subconjunto dos indivíduos dessa população, sendo tais indivíduos divididos em *pools* e testados por meio de um procedimento de *group testing*, que levem em consideração a taxa de falsos negativos do procedimento. Uma rotina para tal finalidade, em linguagem Matlab, é apresentada no Apêndice.

Para examinar a possibilidade do uso do resultado de testagem por meio de *group testing* para o objetivo de inferir o número de indivíduos infectados em uma população, foram conduzidos experimentos considerando uma população hipotética de 3000 indivíduos, na qual são sorteados 320 indivíduos para serem testados. Os 320 indivíduos têm seus respectivos materiais coletados divididos em *pools* de N amostras, que foram testados de acordo

²Aqui deve-se entender a terminologia *população* como significando um grupo de indivíduos que esteja sendo estudado. Esse grupo pode corresponder, por exemplo, a *todos os indivíduos que procurarem o sistema público de saúde apresentando sintomas da Covid-19*, ou a *todos os motoristas de ônibus urbanos que se encontrem em atividade no município de Belo Horizonte*, e não necessariamente a toda a população de um município ou de um estado.

Tabela 2: N : tamanho do pool. X_{95} , X_{50} e X_{05} : percentis 95%, 50% e 5% do intervalo de confiança do número de infectados na população. x^+ : número médio de indivíduos infectados encontrados na testagem. \tilde{x}^+ : número médio de indivíduos infectados que deixaram de ser detectados na testagem, em decorrência dos falsos negativos. n_t : número médio de testes utilizados para a testagem dos indivíduos. Taxa de falsos negativos adicionais para o teste do *pool*: 15%. Em todos os casos, se supõe que 20 indivíduos infectados tenham sido encontrados dentro de um conjunto de 320 indivíduos escolhidos aleatoriamente para serem testados, em uma população de 3000 indivíduos.

N	X_{95}	X_{50}	X_{05}	x^+	\tilde{x}^+	n_t
2	302	216	150	19.65	3.43	197.85
4	302	217	150	19.62	3.46	150.39
8	306	216	148	19.61	3.50	162.64
16	311	218	148	19.70	3.51	210.75
32	329	218	144	19.84	3.44	258.42

com um procedimento de *group testing*. Sempre que um procedimento de testagem produzisse resultado positivo em um *pool*, cada um dos indivíduos integrantes desse *pool* passaria por testagem individual. Supõe-se que a testagem de um *pool* de qualquer tamanho tenha taxa de falsos negativos adicionais de 15% em relação à taxa observada na testagem individual. Ao fim desse procedimento, supõe-se que tenham sido encontrados 20 indivíduos infectados nessa testagem. As colunas X_{95} , X_{50} e X_{05} da tabela 2 mostram respectivamente o valor máximo, o valor mediano e o valor mínimo do intervalo de confiança de 90% para a estimativa do número de infectados, nessas condições.

A tabela 2 mostra que o valor mediano X_{50} do número estimado de infectados existente na população, obtido com a inferência, se mantém praticamente inalterado, qualquer que seja o tamanho do *pool*, para a taxa de falsos negativos considerada. Já o tamanho do intervalo de incerteza se mantém praticamente o mesmo quando o tamanho do *pool* varia de 2 até 8, aumentando um pouco quando o tamanho chega a 16, e mais expressivamente quando o tamanho chega a 32. Esses resultados sugerem que o valor central da estimativa sofra pouca influência do tamanho do *pool* adotado. A quinta coluna da tabela 2 mostra o número x^+ de indivíduos infectados que, em média, estariam no conjunto de 320 indivíduos a serem testados. A sexta coluna mostra o número \tilde{x}^+ de indivíduos infectados que, em média, teriam sido testados e não teriam tido seu estado infeccioso detectado em virtude dos falsos negativos introduzidos pelo procedimento de *group testing*. A sétima coluna mostra o número n_t de testes que é necessário realizar, em média, para testar os 320 indivíduos utilizando cada esquema de *group testing*.

Nas situações simuladas na tabela 2, não chega a existir um *trade-off*

Tabela 3: N : tamanho do pool. X_{95} , X_{50} e X_{05} : percentis 95%, 50% e 5% do intervalo de confiança do número de infectados na população. x^+ : número médio de indivíduos infectados encontrados na testagem. \tilde{x}^+ : número médio de indivíduos infectados que deixaram de ser detectados na testagem, em decorrência dos falsos negativos. n_t : número médio de testes utilizados para a testagem dos indivíduos. Taxa de falsos negativos adicionais para o teste do *pool*: 5%. Em todos os casos, se supõe que 20 indivíduos infectados tenham sido encontrados dentro de um conjunto de 320 indivíduos escolhidos aleatoriamente para serem testados, em uma população de 3000 indivíduos.

N	X_{95}	X_{50}	X_{05}	x^+	\tilde{x}^+	n_t
2	267	195	135	19.89	1.04	198.42
4	267	194	136	19.66	1.04	151.25
8	270	194	136	19.70	1.03	166.38
16	270	194	137	19.77	1.03	220.79
32	275	194	132	19.67	1.00	279.09

entre minimização do número de testes aplicados e minimização do intervalo de incerteza: a prevalência medida de aproximadamente 7% faria com que o tamanho do *pool* que necessitasse o mínimo número de testes seria igual a 4. O intervalo de incerteza atinge um valor também próximo do mínimo para esse mesmo tamanho de *pool*.

Outro experimento idêntico ao anterior é também realizado, mudando apenas a taxa de falsos negativos para 5%. Os resultados são mostrados na tabela 3.

É relevante notar que também nesse caso se verifica a estabilidade da medida central X_{50} da estimativa do número de infectados na população, qualquer que seja o tamanho do *pool*. Agora, no entanto, o aumento do tamanho do intervalo de incerteza à medida em que aumenta o tamanho do *pool* é muito mais discreto. Comparando as tabelas 3 e 2, nota-se que o valor assumido para a taxa de falsos negativos tem um efeito relevante na estimativa do número de casos de infecções na população. Quando essa taxa cresce de 5% para 15%, o mesmo número observado de 20 casos em uma amostragem de 320 indivíduos leva a uma inferência do total de casos que muda de 194 para 217. Embora haja expressiva interseção entre os intervalos de confiança obtidos nos dois casos, recomenda-se o dispêndio de algum esforço para a obtenção de estimativas mais precisas da taxa de falsos negativos, visando a permitir uma maior acurácia nas estimativas de número de casos.

Também neste caso, a prevalência da infecção na população estudada seria aproximadamente 7%, de forma que, se o valor aproximado dessa prevalência for conhecido de antemão, o procedimento de *group testing* será executado utilizando *pools* de tamanho 4.

Deve-se notar ainda que número de indivíduos infectados que deixam de ser identificados na testagem também é expressivamente menor para o caso de taxa de falsos negativos adicionais de 5%, ficando menor ou igual a 1.04 em média para todos os tamanhos de *pool*.

4.2 Testagem de todos os indivíduos da população

A mesma rotina que foi desenvolvida para a inferência do número de infectados em uma população quando apenas parte dos indivíduos foram submetidos a testagem também pode ser empregada para inferir o número provável de infectados nessa população quando todos os indivíduos tiverem sido testados por meio de um procedimento de *group testing*.

Para examinar esse tipo de situação, foram conduzidos experimentos considerando uma população hipotética de 1600 indivíduos, sendo que todos os indivíduos serão testados. Os materiais coletados são divididos em *pools* de N amostras, que são então testados de acordo com um procedimento de *group testing*. Sempre que um procedimento de testagem produz resultado positivo em um *pool*, cada um dos indivíduos integrantes desse *pool* passa por testagem individual. Supõe-se que a testagem de um *pool* de qualquer tamanho tenha taxa de falsos negativos adicionais de 15% em relação à taxa observada na testagem individual. Ao fim desse procedimento, supõe-se que tenham sido encontrados 7 indivíduos infectados nessa testagem. As colunas X_{95} , X_{50} e X_{05} da tabela 4 mostram respectivamente o valor máximo, o valor mediano e o valor mínimo do intervalo de confiança de 90% para a estimativa do número de infectados, nessas condições. A quinta coluna da tabela mostra o número x^+ de indivíduos infectados que, em média, existiriam de fato na população, nas simulações realizadas. A sexta coluna mostra o número \tilde{x}^+ de indivíduos infectados que, em média, teriam sido testados e não teriam tido seu estado infeccioso detectado, na simulação, em virtude dos falsos negativos introduzidos pelo procedimento de *group testing*. A sétima coluna mostra o número n_t de testes que é necessário realizar, em média, para testar todos os 1600 indivíduos utilizando cada esquema de *group testing*.

A tabela 4 mostra que a estimativa central X_{50} do número de indivíduos infectados fica igual, neste caso, qualquer que seja o tamanho N do pool utilizado. Também o intervalo de confiança da medida não varia quando se muda N . Nesta situação em que toda a população teria sido testada, o valor x^+ passa a ser interpretado como a estimativa do valor esperado do número de indivíduos infectados na população. Esse valor também não muda para diferentes valores de N . Note-se que essa média difere da mediana de cerca de uma unidade. O valor de \tilde{x}^+ , neste cenário em que toda a população é testada, representa a estimativa do número médio de indivíduos que estariam infectados e cuja infecção não teria sido detectada em decorrência da taxa de falsos negativos adicionais introduzida pelo procedimento de *group testing*. Observando o número médio n_t de testes necessários para a efetivação da

Tabela 4: N : tamanho do pool. X_{95} , X_{50} e X_{05} : percentis 95%, 50% e 5% do intervalo de confiança do número de infectados na população. x^+ : número médio de indivíduos infectados encontrados na testagem. \tilde{x}^+ : número médio de indivíduos infectados que deixaram de ser detectados na testagem, em decorrência dos falsos negativos. n_t : número médio de testes utilizados para a testagem dos indivíduos. Taxa de falsos negativos adicionais para o teste do *pool*: 15%. Em todos os casos, se supõe que 7 indivíduos infectados tenham sido encontrados dentro de uma população de 1600 indivíduos escolhidos, que teriam sido todos testados.

N	X_{95}	X_{50}	X_{05}	x^+	\tilde{x}^+	n_t
2	11	8	7	6.80	1.20	813.55
4	11	8	7	6.80	1.20	427.02
8	11	8	7	6.81	1.19	253.62
16	11	8	7	6.81	1.19	205.61
32	11	8	7	6.81	1.19	253.92

testagem de todos os 1600 indivíduos com cada tamanho de pool, nota-se que o menor número mostrado na tabela, de 205.61 testes, ocorre para um pool de tamanho 16.

Para fins de comparação, a tabela 5 mostra os resultados obtidos de novos experimentos numéricos realizados nas mesmas condições que aqueles mostrados na tabela 4, sendo alterada apenas a taxa presumida de falsos negativos, agora considerada igual a 5%.

4.3 Calibração da taxa de falsos negativos

Conforme foi discutido, o valor presumido da taxa de falsos negativos provoca um impacto não desprezível no valor da estimativa do número de casos que é obtida a partir da testagem realizada pelo procedimento de *group testing*. Tendo em vista a inexistência, na literatura, de estimativas para essa taxa, recomenda-se que seja realizada uma calibração do valor presumido da mesma. Uma possível forma de realizar essa calibração seria:

- Inicia-se a testagem com uma calibração preliminar, realizada com material já coletado anteriormente que correspondesse ao material de contraprova de testes já executados e que estivesse destinado ao descarte. Nessa etapa, seriam realizados testes com a montagem de *pools* de 2, de 8 e de 32 amostras, cada um deles contendo uma amostra positiva e as demais negativas. Esse procedimento produziria a informação a respeito da taxa de falsos negativos a ser utilizada de maneira preliminar, incluindo a informação a respeito do intervalo de confiança dessa taxa. As taxas correspondentes aos *pools* de tamanhos diferentes de 2, 8 e 32 seriam estimadas preliminarmente por um procedimento de interpolação.

Tabela 5: N : tamanho do pool. X_{95} , X_{50} e X_{05} : percentis 95%, 50% e 5% do intervalo de confiança do número de infectados na população. x^+ : número médio de indivíduos infectados encontrados na testagem. \tilde{x}^+ : número médio de indivíduos infectados que deixaram de ser detectados na testagem, em decorrência dos falsos negativos. n_t : número médio de testes utilizados para a testagem dos indivíduos. Taxa de falsos negativos adicionais para o teste do *pool*: 5%. Em todos os casos, se supõe que 7 indivíduos infectados tenham sido encontrados dentro de uma população de 1600 indivíduos escolhidos, que teriam sido todos testados.

N	X_{95}	X_{50}	X_{05}	x^+	\tilde{x}^+	n_t
2	9	8	7	7.59	0.41	815.14
4	9	8	7	7.61	0.39	430.22
8	9	8	7	7.61	0.40	259.85
16	9	8	7	7.59	0.41	217.57
32	9	8	7	7.59	0.41	276.96

- A partir do momento em que o procedimento de *group testing* estiver sendo aplicado regularmente, para cada dez *pools* cujos testes tiverem resultado negativo, escolhe-se aleatoriamente um. Aplica-se o procedimento de testagem individual de todas as amostras nesses *pools*.
- À medida em que forem sendo obtidos dados de falsos negativos, atualiza-se o valor presumido da taxa de falsos negativos. Note-se que os *pools* de diferentes tamanhos terão sua taxa de falsos negativos progressivamente determinada por meio desse procedimento.
- Termina-se o processo de calibração quando tiverem sido obtidos resultados que reduzam o intervalo de confiança a um comprimento menor que 5%.

Observação: Caso o procedimento de calibração preliminar, conforme descrito acima, seja realizado de maneira cooperativa por diversos laboratórios, tal procedimento já poderá resultar em um intervalo de confiança bem mais estreito do que aquele que seria obtido por um único laboratório. Seria talvez possível também testar, desde o início, diferentes tamanhos de *pool*, além daqueles sugeridos.

5 Possíveis aplicações do *group testing*

A título de exemplo, são apresentadas a seguir algumas possíveis formas de se aplicar a técnica de *test grouping* na execução de tarefas potencialmente relevantes para o controle da epidemia.

5.1 Testagem de todos os casos suspeitos

O estado de Minas Gerais tem observado, desde o início do mês de Abril, menos de 3000 notificações de casos suspeitos da Covid-19 por dia. Uma pequena fração desse total vem sendo submetida à testagem. Se a prevalência, entre os casos suspeitos, estiver situada em torno de 10%, o tamanho ótimo do *pool* a ser empregado na testagem será de 11, e o número médio de testes necessários para testar cada grupo de 100 indivíduos será de aproximadamente 20. Isso significa que seria possível nesse cenário fazer a testagem de **todos** os casos suspeitos utilizando cerca de 150 testes por dia.

Ressalta-se a recomendação para que os casos suspeitos que desenvolvem sintomas graves deverão continuar a ser testados individualmente, assim evitando-se a elevação da taxa de falsos negativos em seus testes.

5.2 Testagem de profissionais de serviços essenciais com elevada exposição

Alguns dos profissionais que trabalham em serviços considerados essenciais, que não podem ser paralisados, também se encontram em situação de elevada exposição à contaminação pela Covid-19 em virtude de sua atividade. Exemplos desses profissionais são: motoristas de ônibus, caixas de supermercados, motoristas de táxi e de transporte por aplicativos, e outros. Tais profissionais têm contato diário com dezenas ou centenas de pessoas, e a cada dia as pessoas atendidas são diferentes. Por esse motivo, o risco de contágio desses profissionais é significativamente maior que o de pessoas que podem restringir o número de contatos que mantêm por dia. Deve-se notar ainda que, caso um desses profissionais seja infectado pela Covid-19, também passa a existir um risco expressivo de que ele passe a propagar o vírus para dezenas de outras pessoas por dia.

Por tais motivos, faz sentido monitorar com atenção a possibilidade de que tais profissionais sejam infectados. O afastamento de um profissional da atividade assim que for detectada a infecção, preferencialmente ainda antes da manifestação de sintomas, pode tanto ajudar o cuidado com a sua saúde quanto evitar o processo de transmissão do vírus para um grande número de outras pessoas.

Belo Horizonte, por exemplo, tem cerca de 2900 veículos operando em linhas regulares de ônibus urbanos. Supondo que cada veículo seja operada, em média, por quatro motoristas, chega-se a um total de pouco mais de 11000 motoristas. Em princípio, deve-se esperar que a grande maioria dessas pessoas não esteja contaminada pela Covid-19. Supondo então uma prevalência da ordem de 0.1% do vírus SARS-CoV-2 nesse público, seria recomendável o procedimento de *group testing* utilizando *pools* de 32 amostras, que implicaria no uso de cerca de 6.3 testes para a testagem de cada grupo de 100 indivíduos. A testagem diária de 10% dos motoristas, ou seja, 1100 pessoas,

iria requerer a aplicação de aproximadamente 69 testes por dia. Tal esquema de testagem poderia testar cada um dos motoristas a cada 10 dias, tornando provável a detecção precoce de cerca de 50% das infecções que ocorrerem.

Note-se que, em caso de aumento expressivo da taxa diária de novos casos na população de Belo Horizonte, deverá ocorrer um aumento ainda mais pronunciado da taxa de infecções dos profissionais sujeitos a elevada exposição. Dessa forma, a detecção de um eventual aumento súbito de infecções dentre essas pessoas será um indicador precoce do aumento do número de infecções na população como um todo, permitindo a tomada de medidas por parte do poder público.

5.3 Testagem amostral da população de uma região

Tem sido sugerido pela literatura que a testagem de populações de moradores de determinadas regiões possa ser feita por meio de exames sorológicos [ITM, 2020], por duas razões principais. Primeiro, o custo desses exames é muito menor, o que viabiliza trabalhar com maiores amostragens. Em segundo lugar, tal tipo de testagem permite a avaliação retrospectiva do panorama epidemiológico, com a detecção tanto de pessoas que tenham a infecção ativa no momento do teste quanto de pessoas que já tenham tido a infecção e se curado. Esse tipo de avaliação é importante principalmente para a aquisição de informações capazes de aumentar a compreensão a respeito da dinâmica da epidemia.

No entanto, conforme foi discutido no relatório [FT3, 2020], uma testagem visando ao monitoramento da evolução da epidemia que incluísse a capacidade de geração de alertas precoces de eventuais aumentos inesperados do número de casos deveria ser feita utilizando a técnica RT-PCR, uma vez que tal metodologia seria capaz de detectar infecções ocorridas vários dias antes do que aquelas detectáveis por testes sorológicos. A utilização de uma técnica de *group testing* poderia viabilizar tal tipo de testagem, direcionada a comunidades em maior risco. Nesse caso, espera-se que a prevalência do vírus na população em questão seja relativamente baixa pelo menos até o momento em que for necessária a emissão de um alerta. Assim, a técnica de *group testing* seria executada utilizando *pools* de tamanho 32, o que levaria à necessidade de apenas cerca de 6.3 testes para cada grupo de 100 indivíduos testados.

Em caso de aplicação de uma testagem desse tipo, torna-se possível fazer com que os *pools* sejam constituídos por amostras correlacionadas, ou seja, que sejam correspondentes a indivíduos que compartilhem a mesma residência ou que residam próximos uns dos outros. Isso é feito porque espera-se que, caso haja algum indivíduo infectado em uma residência, outros indivíduos que compartilham a mesma residência ou que morem em residências próximas tenham maior probabilidade de também estarem infectados. Há duas vantagens de se ter os *pools* formados dessa maneira:

- Isso diminui a probabilidade de ocorrência de falsos negativos, uma vez que um *pool* positivo terá maior probabilidade de conter mais de uma amostra positiva, o que irá mitigar o problema da diluição da amostra positiva nas amostras negativas.
- Isso também aumenta a eficiência do procedimento, uma vez que os casos positivos ficam concentrados em um menor número de *pools* do que seria necessário caso os *pools* fossem montados aleatoriamente. Assim, um menor número de *pools* deverá gerar a indicação para a testagem individual de todas as amostras.

5.4 Testagem de profissionais de serviços essenciais que compartilhem ambientes de trabalho

Outros profissionais de diversos setores essenciais não têm exposição a conjuntos diferentes de pessoas a cada dia, mas têm de trabalhar em contato com um número expressivo de colegas de trabalho que compartilham os mesmos ambientes de trabalho. Exemplos disso são os profissionais de indústrias alimentícias, ou de empresas de energia elétrica ou de água e saneamento. Seria prudente a testagem periódica de todas as pessoas envolvidas em trabalhos essenciais, até para mitigar o risco de interrupção desses serviços.

Supondo uma prevalência menor que 0.1% da Covid-19 nesse público, a testagem seria feita com o uso de *pools* de tamanho 32. Espera-se a necessidade de até 6.3 testes para cada grupo de 100 pessoas a serem testadas. Deve-se ainda notar que o agrupamento das amostras colhidas de pessoas que compartilharem o mesmo espaço de trabalho em um mesmo *pool* reduzirá tanto a probabilidade de falso negativo no teste do pool quanto o número médio de testes necessários – exatamente como no caso do agrupamento de amostras de indivíduos que residam próximos um ao outro, no caso da testagem da população de uma região. A probabilidade de falso negativo cai em decorrência da alta probabilidade de que, se existir alguém contaminado em um ambiente, há grande probabilidade de que outras pessoas no mesmo ambiente também estejam contaminadas – assim aumentando a presença de carga viral na solução a ser testada. O número de testes necessários também cai em relação à situação em que as amostras fossem distribuídas aleatoriamente nos diferentes *pools*, uma vez que haverá a concentração de casos positivos em poucos *pools*. Assim, apenas esses poucos *pools* irão requerer a análise individualizada de amostras.

Apêndice

Tamanho ótimo do *pool*

Os procedimentos para a determinação do tamanho ótimo de um *pool* em uma testagem por *group testing* são mostrados a seguir. Considere-se um *pool* de tamanho N . Se o resultado da testagem desse *pool* for negativo, então o número de testes necessários para testar cada indivíduo terá sido:

$$E^-(N) = \frac{1}{N}$$

Se o resultado for positivo, o número de testes necessários para testar cada indivíduo será:

$$E^+(N) = \frac{1 + N}{N} = \frac{1}{N} + 1$$

O valor esperado do número de testes necessários para a testagem de cada indivíduo de um grupo irá depender da prevalência da doença na população de onde foi extraída o conjunto a ser testado. Essa prevalência irá significar uma probabilidade de um indivíduo ser positivo, dada por p^+ . Assumindo independência entre os casos incluídos no *pool*, a probabilidade de todos os indivíduos agrupados no *pool* serem negativos será dada por:

$$\tilde{p} = (1 - p^+)^N$$

O valor esperado do número de testes necessários para avaliar cada indivíduo, quando o tamanho do *pool* é igual a N , será igual então a:

$$E(N) = \tilde{p}E^-(N) + (1 - \tilde{p})E^+(N)$$

Para a determinação do tamanho ótimo N^* de um *pool*, basta calcular o valor de $E(N)$ para os diferentes valores possíveis de N , escolhendo-se por inspeção o valor que leva ao menor número esperado de testes necessários:

$$N^* = \arg \min_N E(N)$$

Rotina para inferência do número de infectados em uma população utilizando *group testing*

```
function X = infgtneg(P,N,M,Xf,pn,replicas)
%
% X = INFGTNEG(P,N,M,Xf,pn,replicas)
%
% Inferência do número de infectados em uma população,
% utilizando group testing com falsos negativos
%
% X = [ X05 X50 X95 ]: quantis 0.05, 0.50 e 0.95 da estimativa do
% número de infectados na população
%
% P: tamanho do pool
% N: número de pools
% M: tamanho da população
% Xf: número de casos detectados
%
% pn: probabilidade de falso negativo no pool (default = 0.1)
% replicas: número de réplicas para inferência (default = 5000)

nargs = nargin;
if nargin < 6
    replicas = 5000;
end
if nargin < 5
    pn = 0.1;
end
n05 = floor(5*replicas/100);
n50 = ceil(replicas/2);
n95 = ceil(95*replicas/100);

run = 1;
X = Xf;
X95 = 0;
X50 = 0;
X05 = 0;
```

```

while run
    XX = zeros(replicas,1);
    for i=1:replicas
        XA = 0;
        A = randperm(M,N*P);
        for j = 1:N
            k1 = (j-1)*P+1;
            k2 = j*P;
            xa = sum(A(k1:k2)<=X);
            xa = xa*(rand(1)>pn);
            XA = XA + xa;
        end
        XX(i) = XA;
    end
    XX = sort(XX);
    if XX(n95)>=Xf & X95==0
        X95 = X
    elseif XX(n50)>=Xf & X50==0
        X50 = X
    elseif XX(n05)>=Xf & X05==0
        X05 = X
        run = 0;
    end
    X = X+1;
end
X = [X05 X50 X95];

```

Referências

- [Min, 2020] (2020). Acurácia dos diagnósticos registrados para COVID-19. Technical report, Ministério da Saúde. portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/29/Acuracia-Diagnosticos-COVID19.pdf.
- [CDC, 2020a] (2020a). Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility — King County, Washington, March 2020. Technical report, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e1.htm?mod=article_inline.
- [ITM, 2020] (2020). COVID-19 rapid diagnostic tests: use in low resource settings. Technical report, Institute of Tropical Medicine. <https://www.itg.be/Files/docs/COVID-19-Rapid-Diagnostic-Tests.pdf>.
- [NEJ, 2020] (2020). Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, 382:1278–1280.
- [CDC, 2020b] (2020b). Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Technical report, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
- [FT3, 2020] (2020). Monitoramento da Covid-19 e geração de alertas de aumento da taxa de transmissão. Technical report, Universidade Federal de Minas Gerais. Força-Tarefa de Modelagem da COVID-19.
- [Dou, 2020] (2020). A note on double pooling tests. Technical report, Google. arxiv.org/pdf/2004.01684.pdf.
- [roc, 2020] (2020). Roche’s covid-19 antibody test receives fda emergency use authorization and is available in markets accepting the ce mark. Technical report, F. Hoffmann-La Roche Ltd. www.roche.com/media/releases/medcor-2020-05-03.htm.
- [Boykoff et al., 2020] Boykoff, P., Sebastian, C., and Di-Donato, V. (2020). In the race to secure medical supplies, countries ban or restrict exports. *CNN Business*. <https://edition.cnn.com/2020/03/27/business/medical-supplies-export-ban/index.html>.
- [Mallapaty, 2020] Mallapaty, S. (2020). Will antibody tests for the coronavirus really change everything? *Nature*, 580:571–572.
- [N.Eberhardt et al., 2020] N.Eberhardt, J., Breuckmann, N. P., and Eberhardt, C. S. (2020). Multi-stage group testing improves efficiency of large-scale COVID-19 screening. *Journal of Clinical Virology*.

- [Prinzi, 2020] Prinzi, A. (2020). False negatives and reinfections: the challenges of SARS-CoV-2 RT-PCR testing. *American Society for Microbiology: COVID-19 Research Registry*. <https://asm.org/Articles/2020/April/False-Negatives-and-Reinfections-the-Challenges-of>.
- [Sinnott-Armstrong et al., 2020] Sinnott-Armstrong, N., Klein, D., and Hickey, B. (2020). Evaluation of group testing for sars-cov-2 rna. *medRxiv*.
- [Szklański, 2020] Szklański, C. (2020). Health Canada approves portable COVID-19 test kit. *Canada's National Observer*. <https://www.nationalobserver.com/2020/04/14/news/health-canada-approves-portable-covid-19-test-kit>.
- [Tang et al., 2020] Tang, Y. W., Schmitz, J. E., Persing, D. H., and Stratton, C. W. (2020). The laboratory diagnosis of COVID-19 infection: Current issues and challenges. *Journal of Clinical Microbiology*.
- [Udugama et al., 2020] Udugama, B., Kadhiresan, P., and Kozłowski, H. N. (2020). Diagnosing COVID-19: The disease and tools for detection. *ACS Nano*, 14:3822—3835.
- [Yelin, 2020] Yelin, I. (2020). Evaluation of COVID-19 RT-qPCR test in multi-sample pools. *MedRxiv*.