



Universidade de Aveiro

Ano 2022

**VÂNIA IZABEL DA
VEIGA SEMEDO**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO NO CEFAR – CENTRO DE
ESTUDOS E AVALIAÇÃO EM SAÚDE**



Universidade de Aveiro

Ano 2022

**VÂNIA IZABEL DA
VEIGA SEMEDO**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO NO CEFAR – CENTRO DE
ESTUDOS E AVALIAÇÃO EM SAÚDE**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Estatística Médica, realizada, sob a orientação científica do Prof. Doutor Pedro Sá Couto, professor auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro e do Doutor António Teixeira Rodrigues, Dr.^a Zilda Mendes, respetivamente, Diretor Executivo e Diretora Executiva Adjunta do Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR),

Dedico este trabalho aos meus pais, Jacinto Duarte Semedo e Isabel da Veiga Melo por nunca duvidarem do meu potencial e por me apoiarem incondicionalmente durante todo o meu percurso académico.

o júri

presidente

Professora Doutora Vera Almeida Afreixo

professora auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro

vogal – arguente

Professora Doutora Carla Maria Teixeira de Oliveira

professora adjunta convidada do Departamento de Biomatemática, Bioestatística e Bioinformática da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

vogal – orientador

Professor Doutor Pedro Miguel Ferreira de Sá Couto

professor auxiliar da Universidade de Aveiro

agradecimentos

à minha família, especialmente aos meus irmãos e meus pais pelo incentivo, todo o apoio, e motivação ao longo deste percurso.

à Dr.^a Zilda Mendes, Diretora Executiva Adjunta e Coordenadora da área de estatística do CEFAR, pela oportunidade de estágio, pelo acolhimento, e acompanhamento.

aos meus orientadores, Prof. Pedro Sá Couto, Professor Auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro, pelo apoio durante estágio, sua orientação, acompanhamento, compreensão, ensinamentos, e ao Dr. José Guerreiro, (Bioestatístico Sénior) CEFAR, pelos seus esclarecimentos acerca do projeto, ensinamentos, compreensão, disponibilidade e apoio.

à Doutora Vera Afreixo, Professora Auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro e Diretora do Mestrado em Estatística Médica, pelo apoio, seu incentivo, por acreditar em mim, e por toda a motivação durante todo o meu percurso no Mestrado em Estatística Médica.

aos meus amigos pelos apoios, incentivos, motivação, aos meus aos colegas e professores do Mestrado em Estatística Médica.

palavras-chave

Medicamentos anticoagulantes orais, Covid-19, Análise estatística, Estatística descritiva, Estatística inferencial, Série temporal interrompida, Power BI

resumo

O presente relatório descreve o enquadramento e atividades desenvolvidas no estágio curricular realizado no âmbito do Mestrado em Estatística Médica da Universidade de Aveiro no Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR). Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia devido à doença causada pelo novo coronavírus, Sars-Cov-2. A pandemia covid-19 tem afetado muito os sistemas de saúde globalmente, os governos implementaram muitas medidas para diminuir a incidência de casos de COVID-19 e controlar a propagação dessa doença, como distanciamento social, períodos de bloqueio, entre outras aspetos.

As medidas de Saúde Pública adotadas bem como a reorganização dos serviços de saúde para assistência a doentes COVID-19 pode ter contribuído para aumentar dificuldades no acesso aos tratamentos, e em particular a doentes crónicos.

Nesse sentido, o objetivo do nosso estudo é entender se a pandemia teve um impacto imediato e/ou de longo prazo na dispensa de medicamentos anticoagulantes orais (OAC), que são medicamentos usados para ajudar a prevenir coágulos sanguíneos. As técnicas estatísticas de series temporais, especificamente, a análise de séries temporais interrompidas, permitem avaliar a eficácia de intervenções ao nível populacional ou eventos/políticas de saúde (e não só) que foram implementados num determinado momento temporal.

Dos resultados, pode-se afirmar que houve um impacto imediato e a longo prazo na dispensa dos medicamentos anticoagulantes, medido através de DHD, dado que o comportamento da série antes da pandemia revelava um padrão que não se verificou depois do início da pandemia.

Para além desse projeto, colaborei em outros trabalhos e fiz o estudo do software Power BI, que posteriormente usei os dados da dispensa dos OACs para fazer sua aplicação.

Devido à pandemia da COVID-19, o estágio foi realizado em modo remoto. No entanto, possibilitou a aquisição de uma boa experiência profissional, permitindo o desenvolvimento de competências pessoais como autonomia, resolução de problemas, comunicação eficaz de estatística e enriquecer os conhecimentos.

keywords

Oral anticoagulant drugs, Covid-19, Statistical analysis, Descriptive statistics, Inferential statistics, Interrupted time series, Power BI,

abstract

This report describes the framework and activities developed in the curricular internship carried out within the scope of the Masters in Medical Statistics at the University of Aveiro at the Center for Studies and Assessment in Health (CEFAR).

In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared a pandemic due to the disease caused by the new coronavirus, Sars-Cov-2. The covid-19 pandemic has greatly affected health systems globally, governments have implemented many measures to reduce the incidence of COVID-19 cases and control the spread of this disease, such as social distancing, lockdown periods, among other aspects.

The Public Health measures adopted as well as the reorganization of health services to assist COVID-19 patients may have contributed to increasing difficulties in accessing treatments, and in particular for the chronically ill.

In this sense, the aim of our study is to understand whether the pandemic had an immediate and/or long-term impact on the dispensing of oral anticoagulant drugs (OAC), which are drugs used to help prevent blood clots. Time series statistical techniques, specifically the analysis of interrupted time series, allow the evaluation of the effectiveness of interventions at the population level or health events/policies that were implemented at a given time.

From the results, it can be acknowledged that there was an immediate and long-term impact on the dispensing of anti-coagulant drugs, measured through DHD, given that the behavior of the series before the pandemic revealed a pattern that was not observed after the beginning of the pandemic.

In addition to this project, I collaborated on other works and studied the Power BI software, which later was used to construct a dashboard application based on the data from the OACs waiver.

Due to the COVID-19 pandemic, the internship was carried out remotely. However, it permitted to acquire a good professional experience, allowing the development of personal skills such as autonomy, problem solving, effective communication of statistics and enriching knowledge.

Índice

Índice	i
Lista de Figuras	ii
Lista de Tabelas	iii
Lista de Abreviaturas	iv
Introdução	1
1.1. Visão sobre a Entidade de Acolhimento – CEFAR	1
1.2. Objetivos do estágio	3
Capítulo 2: Impacto da Pandemia SARS-CoV-2 na dispensa dos anticoagulantes - Análise de Séries Temporais Interrompidas	4
2.1. Introdução	4
2.1.1. Anticoagulantes Orais (OAC)	6
2.1.2. Novos Anticoagulantes Orais (NAOC)	7
2.1.3. A COVID e os OACs	9
2.1.4. Série Temporal	10
2.1.5. Série Temporal Interrompida	12
2.2. Objetivo	14
2.3. Metodologia	15
2.4. Resultados	24
2.5. Discussão	34
2.6. Conclusão	38
Capítulo 3: Outras atividades realizadas	39
3.1. Teste antígeno da Sars-Cov-2	39
3.2. Power BI	40
Conclusões	47
Referências	49
Anexo	52

Lista de Figuras

Figura 1: Gráfico da série temporal dos novos casos confirmados diariamente de COVID-19 em Portugal.....	6
Figura 2: Demonstração de um gráfico de séries temporal interrompidos com os principais componentes. O momento da interrupção é indicado por uma linha vertical vermelha	14
Figura 3: Distribuição da série temporal em função do tempo e do nº médio da DHD.....	24
Figura 4: Série de DHD por mês antes e depois da intervenção	25
Figura 5: Autocorrelação e autocorrelação parcial do modelo de regressão linear segmentada com distribuição independente e identicamente distribuído (iid)	26
Figura 6: Autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos modelo final de regressão linear segmentada com ajuste do erro ARMA (2,0).	27
Figura 7: Autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos modelo de regressão linear segmentada erro ARIMA (2,1,1).	27
Figura 8: Estrutura do painel do ambiente de trabalho do Power BI Desktop	42
Figura 9: Dashboard construído no Power BI com os dados da dispensa dos OACs.....	44
Figura 10: Demonstração da interação das ilustrações de distrito e substância no Power BI	45
Figura 11: Demonstração da interação das ilustrações de distrito, substância, ano e mês no Power BI	45
Figura 12: Serie original sem outlier do DHD	52
Figura 13: ACF da serie original da DHD.....	52
Figura 14: Série da sazonalidade da serie de total de DHD	53
Figura 15: Serie sazonal com as médias da serie de total de DHD	53
Figura 16: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Warfarina	54
Figura 17: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena com o outlier.....	54
Figura 18: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Rivaroxabano	55
Figura 19: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Acenocumarol	55
Figura 20: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Apixabano	56
Figura 21: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Warfarina	56
Figura 22: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Edoxabano.....	57
Figura 23: ACF e PACF da substância Varfarina sem ajuste do erro	57
Figura 24: ACF e PACF da substância Apixabano sem ajuste do erro	58
Figura 25: ACF e PACF da substância Rivaroxabano sem ajuste do erro	58
Figura 26: ACF e PACF do dabigatranol sem ajuste do erro	59
Figura 27: ACF e PACF da substância Acenocumarol sem ajuste do erro	59
Figura 28: ACF e PACF da substância Edoxabano sem ajuste do erro	60

Lista de Tabelas

Tabela 1: Estrutura de dados para análise do impacto de pandemia covid-19 na evolução mensal do nº médio de DHD de OACs	22
Tabela 2: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros i.id. e com erros ARMA e ARIMA para a série do total de DHD	28
Tabela 3: Resumo dos resultados do modelo de regressão linear da substância Acenocumarol... ..	29
Tabela 4: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros iid. e com erros ARMA e ARIMA para a série da substância Varfarina	30
Tabela 5: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros iid. e com erros ARIMA para a série da substância Apixabano.....	31
Tabela 6: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros iid. e com erros ARMA e ARIMA para a série da substância Dabigatrano	31
Tabela 7: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros iid. e com erros ARMA e ARIMA para a série da substância Edoxabano	32
Tabela 8: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros iid. e com erros ARMA e ARIMA para a série da substância Rivaroxabano	33

Lista de Abreviaturas

CEFAR – Centro Estudo e Avaliação em Saúde

IC – Intervalo de confiança

AIC – Critério de Informação de Akaike

SARS-CoV-2 – síndrome respiratória aguda grave-coronavirus-2

VKA – antagonista de vitamina K

VTE – Tromboembolismo venoso

DOAC – Anticoagulantes Orais de Ação Direta

IST – Série Temporal Interrompida

iid – Independentes e Identicamente Distribuídos

Introdução

O presente relatório descreve o enquadramento e atividades desenvolvidas no estágio curricular realizado no Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR). O estágio foi realizado para a conclusão do 2º ano do Mestrado em Estatística Médica na Universidade de Aveiro, que foi decorrido no período de 17 de janeiro a 18 de julho de 2022.

Este relatório é dividido em cinco capítulos. No primeiro, apresento a entidade que me acolheu como estagiário, e defino os objetivos do meu estágio curricular. No segundo, apresento o projeto desenvolvido durante o estágio, onde caracterizo o problema, descrevo os métodos estatísticos utilizados, a apresentação dos resultados e faço a discussão/conclusão do estudo. No terceiro capítulo, faço a apresentação de outras colaborações realizadas e descrevo o trabalho desenvolvido no software Power BI. No quarto capítulo, faço a apreciação/conclusões do meu estágio curricular, as dificuldades encontradas e também as perspetivas futuras. Por fim, seguem-se as referências bibliográficas, e os anexos.

1.1. Visão sobre a Entidade de Acolhimento – CEFAR

O Centro de Estudo e Avaliação em Saúde (CEFAR) é um centro de investigação privado criado em 1994, como Centro de Estudos em Farmacoepidemiologia, pela Associação Nacional de Farmácias (ANF), com o objetivo de aprofundar conhecimento sobre o impacto, clínico e económico, da utilização de medicamentos em Portugal, ultrapassando as limitações da investigação realizada apenas em ensaios controlados. [1]

O CEFAR tem por missão gerar evidencia de elevada qualidade que suporte o desenvolvimento da prática farmacêutica e apoie a tomada de decisão na área do medicamento e saúde pública.

O CEFAR é membro da ENCePP (European Network of Centres of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance)

No CEFAR são desenvolvidos estudos observacionais, desde o desenho do estudo, análise estatística (formulação de hipóteses, cálculo de dimensão amostral, elaboração do

plano de análise estatística), preparação da documentação (protocolo, consentimentos informados, formulários e outros instrumentos de notação para recolha de dados), submissão de informação para as autoridades e comissões de ética, gestão e implementação dos projetos, recolha de dados, análise de dados e elaboração de relatório final.

Áreas de investigação

As áreas de investigação do CEFAR estão divididas em quatro áreas principais alinhadas com os seus objetivos estratégicos para o desenvolvimento dos estudos, que são:

- **Investigação em prática farmacêutica;**

Desenvolver, criar conhecimento, promover e divulgar a melhor evidência sobre a intervenção da farmácia comunitária, tendo por objetivo fortalecer o valor da Farmácia como prestador de cuidados e promotor de saúde pública.

- **Economia da Saúde e política;**

Desenvolver evidência sobre o impacto das políticas de saúde, no mercado dos medicamentos e outras tecnologias de saúde, margens, preços & participações, com o objetivo de promover a sustentabilidade económica e a criação de valor das Farmácias Comunitárias;

- **Real-world & outcomes research;**

Implementar estudos observacionais e experimentais na Farmácia, criando a oportunidade de esta contribuir para a geração de evidência sobre a doença e utilização do medicamento no mundo real, complementando a informação proveniente dos ensaios clínicos

- **Value in data;**

Através de ferramentas de advanced analytics, explora os dados provenientes das Farmácias e de outras fontes, com o objetivo de criar conhecimento e desenvolver novos produtos para a ANF e para as Farmácias.

Publicações

Nos últimos anos, o CEFAR fez cerca de 10 publicações por ano em revistas científicas peer-reviewed da especialidade.

1.2. Objetivos do estágio

O meu estágio curricular no Centro de Estudos em Saúde teve por objetivo geral desenvolver competências em análise estatística aplicada a projetos de investigação, observacionais ou experimentais, relacionados com a utilização de medicamentos no mundo real das farmácias comunitárias em Portugal.

Especificamente, o objetivo do meu estágio foi analisar o impacto da pandemia na dispensa dos medicamentos anticoagulantes nas farmácias comunitárias portuguesas.

Para além disso, este estágio também teve a finalidade de reforçar as competências e integrar os conhecimentos adquiridos ao longo do mestrado num ambiente de trabalho, incluindo integração, planificação e aplicação das metodologias de análise estatística mais adequadas para o problema.

Capítulo 2: Impacto da Pandemia SARS-CoV-2 na dispensa dos anticoagulantes - Análise de Séries Temporais Interrompidas

2.1. Introdução

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre o primeiro caso de pneumonia viral respiratória (COVID-19) em Wuhan, na China, causada por um novo coronavírus desconhecido.[2] Clinicamente estes doentes apresentavam febre, mal-estar, tosse seca e dispneia. Qualquer pessoa pode adquirir a doença, porém os idosos e pessoas que apresentam outras complicações de saúde tem maior risco de adquirir o vírus. [3]

Com o isolamento e sequenciação viral, descobriu-se que o agente causador dessa pneumonia era um novo coronavírus denominado pelo Comité Internacional de Taxonomia de Vírus por coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS – CoV – 2). [2]

A transmissão do SAR-CoV-2 pode ocorrer por contato direto, indireto ou contacto próximo com pessoas infetadas, por aerossóis do SARS-CoV-2 que continuam infecciosos no ar por horas ou até dias principalmente em ambientes fechados e mal ventilados e por último por superfícies e objetos contaminados pelo SAR-CoV-2 criando fômites. [4]

Embora a China tenha implementado algumas respostas de emergência no início do surto, o número de casos rapidamente aumentou em todas as áreas da China e em todo o mundo. Devido a situação de urgência da saúde a nível mundial, foi crucial a implementação de mudanças e estratégias de prevenção para retardar a disseminação do vírus de modo a assegurar a capacidade hospitalar suficiente para lidar com as urgências em casos graves de COVID-19. [5]

Assim, a 20 de janeiro de 2020, a OMS declarou tal situação como estado de emergência de saúde pública de âmbito internacional e a 11 de março de 2020 como pandemia.[6]

Os governos implementaram várias medidas restritivas para diminuir a incidência crescente dos casos de COVID-19 e controlar a propagação desta doença, tais como deslocamentos, cancelamento de eventos públicos, transporte público gratuito para evitar trocas de dinheiro e fechamento de serviços que provavelmente reunirão grandes grupos. A maioria das fronteiras foram fechadas em 16 de março, os voos foram suspensos, decretando-se obrigatório o isolamento por 14 dias de todos os passageiros oriundos de voos internacionais.

Os primeiros casos da COVID-19 em Portugal foram registados no dia 2 de março de 2020 no Porto, uma semana depois relataram mais 39 pessoas infetadas, e esse número aumentou para 9 mil no mês seguinte. O governo anunciou o estado de emergência a 18 de março de 2020. O Confinamento foi realizado entre 19 de março e 2 de maio, durante esse período várias atividades foram suspensas e outras mudaram o modo de funcionamento para evitar o contacto físico entre as pessoas. [4, 7 , 8].

Na figura 1, está representada a distribuição da evolução dos novos casos da covid-19 em Portugal, desde o aparecimento do primeiro caso em Portugal até outubro de 2022. A pandemia em Portugal teve três grandes vagas, o primeiro teve início no princípio do mês outubro de 2020 a meados de fevereiro de 2022. Durante esta vaga o maior número registado por dia foi 12.7 mil novos casos no dia 29 de janeiro 2021. A segunda e maior vaga foi registada entre meados dezembro a início de março e durante esta vaga o maior número registado por dia foi 62 mil novos casos no dia 31 de janeiro 2022. A última vaga aconteceu entre finais de abril a meados de julho e durante esta vaga o maior número registado por dia foi 29.2 mil novos casos no dia 2 de junho 2022.

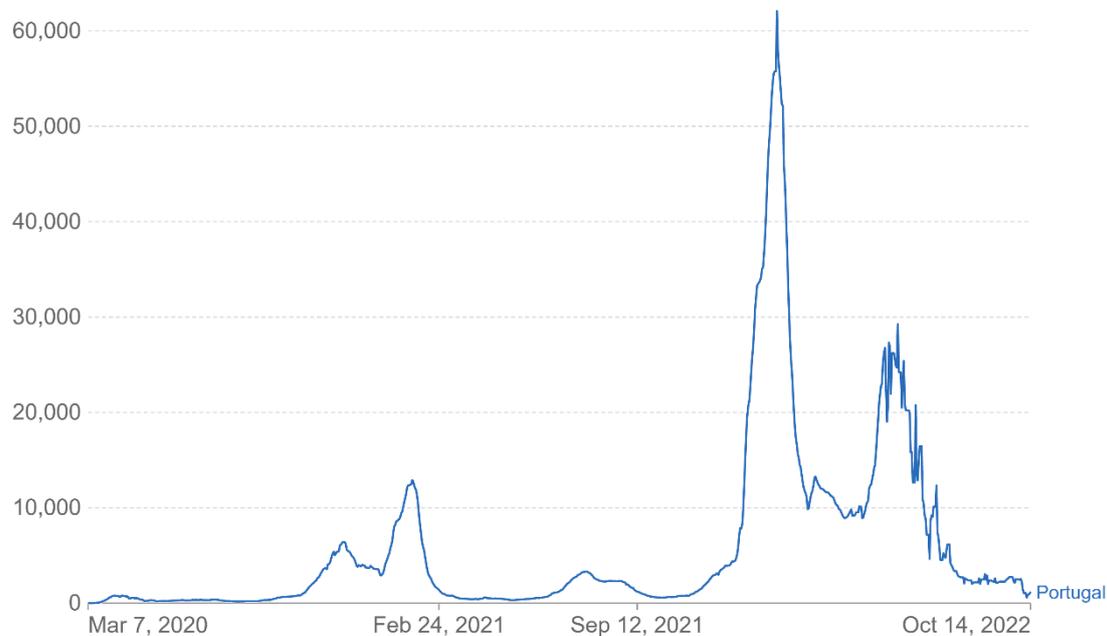


Figura 1: Gráfico da série temporal dos novos casos confirmados diariamente de COVID-19 em Portugal

Atualmente o número de novos casos de infecções diminuiu muito mantendo uma tendência constante que varia nos 2 mil casos diários.

A pandemia covid-19 tem afetado muito os sistemas de saúde globalmente, as restrições e acessos limitados a cuidados de serviços, a sobrecarga de serviços por parte dos profissionais de saúde, a insegurança das pessoas na procura de tais serviços e também a demora no atendimento para casos não urgentes. As medidas de Saúde Pública adotadas bem como a reorganização dos serviços de saúde para assistência a doentes COVID-19 pode ter contribuído para aumentar dificuldades no acesso aos tratamentos, e em particular a doentes crónicos. [9]

2.1.1. Anticoagulantes Orais (OAC)

As doenças de coágulos sanguíneos são de grande preocupação clínica devido à sua alta prevalência e consequências, muitas vezes fatais. Tromboembolismo venoso (TEV) causado pela formação de coágulos sanguíneos é um sério e crescente problema de saúde pública, ocorrendo como trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP). A TVP ocorre quando coágulos sanguíneos se formam nas veias profundas do corpo, geralmente na parte inferior da perna, coxa ou pelve, mas também podem ocorrer em outras áreas do corpo, como abdômen e braços. PE ocorre quando um coágulo de sangue se rompe e viaja através da corrente sanguínea para os pulmões. Estima-se que o

tromboembolismo venoso (TEV) seja a terceira doença cardiovascular mais comum depois da doença coronariana e do acidente vascular cerebral [10]. O tratamento dessas doenças pode variar de acordo com a localização da embolia e a extensão do bloqueio sanguíneo sendo que os anticoagulantes são tratamento de primeira linha para TVE. [11, 12]

O que são medicamentos anticoagulantes?

Os anticoagulantes orais (OACs) são medicamentos utilizados na prevenção e tratamento de tromboembolismo em veias e artérias.

Em Portugal, os medicamentos anticoagulantes são dispensados em farmácias comunitárias e são medicamentos sujeitos a receita médica e comparticipados pelo SNS em 69% do preço do medicamento. [13]

Indicações Terapêuticas aprovadas:

- Prevenção do tromboembolismo venoso (PTV);
- Prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) e da formação de coágulos sanguíneos noutros órgãos em adultos com fibrilação;
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (PE)
- Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos após uma síndrome coronária aguda (SCA).

2.1.2. Novos Anticoagulantes Orais (NAOC)

Durante vários anos, os antagonistas da vitamina K (VKA) eram os únicos anticoagulantes orais viáveis utilizados no tratamento do coágulo sanguíneo. Foi desenvolvido novos medicamentos anticoagulantes, incluem Dabigatrano, Rivaroxabano, apixabano e endoxabano [5]. Estes novos medicamentos anticoagulantes são não antagonistas da vitamina K (NOACs). Os anticoagulantes orais podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação: [14- 15]

Inibidores de Vitamina K – varfarina e Acenocumarol

Os medicamentos antagonistas de vitamina K, são derivados da 4-hidroxicumarina, inibe a vitamina K epóxido redutase e, possivelmente, a vitamina KH₂ redutase. [16] A varfarina e o acenocumarol atuam inibindo a carboxilação dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K II (protrombina), VII, IX e X e das proteínas anticoagulantes naturais C e S. Estes medicamentos requerem monitorização, uma vez que a sua sensibilidade varia significativamente de doente para doente e ao longo do tratamento.

Inibidores diretos do fator Xa - Dabigatrano

Ligam diretamente ao fator Xa - serina protease semelhante à tripsina, e os impedem de clivar a protrombina em trombina. Como atuam num único fator, permitem um início de ação mais rápido, não necessitam de monitorização e por terem uma semivida curta, tornam menos crucial a existência de um antídoto em caso de hemorragia iatrogênica. O dabigatrano interage diretamente e somente com o sítio ativo da molécula de trombina e pode inativar tanto a trombina livre quanto ligada à fibrina, que é protegida da ação dos inibidores indiretos da trombina e é um importante desencadeador da expansão do trombo. [16]

Inibidor direto da trombina - Apixabano, Edoxabano e Rivaroxabano

Inibe a coagulação ligando-se diretamente à trombina e previne a formação de fibrina, restringindo a trombina de quebrar o fibrinogênio. Apixabano, edoxabano e rivaroxabano são inibidores diretos do fator X ativado (FXa). Eles inibem não apenas o FXa livre, mas também o FXa dentro do complexo protrombinase, sem a necessidade do cofator antitrombina.

Em relação ao VKA, os NOACs têm efeito mais previsível no que diz respeito a farmacocinética; início e fim de ação rápidos; poucas interações com fármacos; sem interações alimentares; maior comodidade para os doentes e baixo risco de complicações hemorrágicas, reduzindo a necessidade dos antídotos. [10, 17]

Pelo contrário, os VKAs apresentaram algumas desvantagens na eficácia como aumento do risco de sangramento, índice terapêutico estreito, dosagem individualizada com base no INR etc., [17] no entanto em Portugal são os medicamentos padrão para a prevenção do coágulo sanguíneo. Os utentes que sofrem de doenças de coagulação sanguínea, precisam de monitorização no uso de medicamentos anticoagulantes orais principalmente a varfarina.

2.1.3. A COVID e os OACs

Estudos mostram que em comparação com outras infecções agudas, há maior incidência de eventos tromboembólicos em pacientes hospitalizados com COVID-19 e a tromboinflamação é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com COVID-19 [18]. A COVID-19 causa uma desordem hipercoagulante nos pacientes com COVID-19 pois a coagulação sanguínea e a fibrinólise são muito ativadas com base na estratégia dos diferentes agentes infecciosos que exploram o excesso de resposta de ambos os sistemas para alcançar a maior virulência possível.

No Reino Unido, para minimizar a carga de monitoramento, reduzir a exigência de atendimento físico nas unidades de saúde para limitar a exposição ao COVID-19 e gerenciar melhor, os serviços de atendimento o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (NICE) publicou uma diretriz clínica nacional na gestão dos serviços de anticoagulação durante a pandemia. Esta diretriz recomenda o uso de DOACs em vez de varfarina para pacientes que necessitam de terapia anticoagulação oral e considerar a troca desses pacientes já em varfarina para DOACs, quando clinicamente apropriado [18].

2.1.4. Série Temporal

Uma série temporal é uma sequência de dados de observações obtidas em intervalos regulares de tempo durante um período específico[19, 20]. Os principais componentes de uma série temporal são:

- Tendência – variação de longo termo
- Sazonalidade – variação periódica
- Ruído branco – variação aleatória

A tendência é o comportamento da série a longo prazo. Existe uma tendência quando há um aumento ou diminuição a longo prazo dos dados e não precisa ser linear. A tendência linear é quando os dados se distribuem próximos de uma linha reta em representação gráfica e não linear quando a distribuição dos dados não está próxima de uma linha reta.

A tendência pode ser afetada por diversos fatores externos, que por exemplo, no contexto da saúde, podem ser fenômenos de crescimento ou redução da população, aumento da capacidade de diagnóstico, envelhecimento, melhoria do estado de saúde etc.

Variações que se repete em intervalos sistemáticos e fixos (por exemplo, todos os meses/ trimestre/ ano) ao longo do tempo, são conhecidas como sazonalidade. A série pode também apresentar variações que não é de período fixo, mas previsíveis e com duração média maior que uma variação sazonal, esta variação é conhecida por variação cíclica.

A diferença entre as variações sazonais e cíclicas reside no fato da primeira ser fixa, associada a estações ou períodos do ano e a outra não ser fixa, sendo geralmente devido a situações económicas.

O ruído branco trata-se de um processo estacionário, isto é, uma série em que as observações sequenciais variam aleatoriamente em torno de zero. Na série de ruído branco, a média e a variância dos resíduos não devem depender do tempo nem do valor da série, devem ser independentes entre si (sem autocorrelação) e no caso do modelo Gaussiano, devem seguir uma distribuição Normal de média zero.

Os principais passos para a análise de série temporal

Numa análise de séries temporais, a primeira abordagem a ser feita é a representação gráfica da série. Os gráficos da série permitem que muitas das suas características possam ser visualizadas, como padrões (sazonalidade / cíclica), observações incomuns, mudanças ao longo do tempo (tendência) e eventual relações entre variáveis.[21]

O segundo passo é o alisamento da série temporal para retirar o ruído de forma a detetar comportamentos locais e globais (variações de curto e longo termo, periódicas ou não periódicas). A técnica mais utilizada é a suavização de média móvel de ordem m , que consiste em criar uma nova série (alisada) onde cada valor da série inicial é substituído pela média dos valores que se encontram numa vizinhança $p+1$ desse. Depois de identificar as variações da série, faz-se a decomposição da série temporal para modelar componentes da tendência e sazonalidade por ajustamento de um modelo de regressão linear com o tempo em semanas, meses ou anos como preditor ($t=1,2,3\dots T$) $Y(t) = a + b * t + \epsilon(t)$. A tendência pode ser retirada com a diferenciação entre série original e a série estimada pelo modelo de regressão linear.

Por último, faz-se a construção dos modelos de regressão e suas avaliações, o objetivo é encontrar o melhor modelo para descrever a variável. Por exemplos, usa-se uma regressão polinomial e/ sinusoidal, quando se trata de uma série em função do tempo, ou seja, utiliza-se o tempo como uma variável dependente. Aqui usam a própria série ou o tempo para explicar a variação da série e só explicam a variação da série em função do tempo. Modelos Autoregressive Integrated Moving Average (ARIMA) utiliza-se quando pretende-se explicar a série com os seus próprios valores do passado. Modelos de regressão com covariáveis externas ou função transferência utiliza-se quando não se consegue explicar toda variação da série com o tempo ou a própria série procura-se fenómenos externos para explicar determinados fatores. Ou seja, procuram outras observações externas para tentar implementar no modelo como covariáveis para explicar determinado fenómeno.

Na área da saúde, a análise de séries temporais é aplicada, por exemplo, para construção de linha (métodos de deteção de surtos), para previsão e projeção de indicadores, para avaliação de impactos de uma interrupção ou acontecimento, etc. Quando se pretende estudar o efeito de determinado acontecimento ou intervenção numa série temporal o método mais adequado é uma análise de séries temporais interrompidas.

2.1.5. Série Temporal Interrompida

A série temporal interrompida (STI) é o desenho quasi-experimental mais forte para avaliar os efeitos longitudinais de intervenções ou acontecimento [22]. É cada vez mais utilizado para avaliação de estudos com interrupção, pois assim é possível realizar uma avaliação aproveitando-se a partir de situações que ocorrem naturalmente ou situações nas quais o avaliador tem pouca interferência nos dados.

Uma série temporal interrompida é uma série interrompida por uma intervenção ou acontecimento natural num determinado momento conhecido [21, 23]. Na análise de STI as observações são divididas em segmentos, separados por uma ou mais interrupções. No caso mais simples em que está em causa a existência de uma única interrupção, a série é dividida em 2 segmentos, antes e depois da interrupção. Na figura 2 está representada uma demonstração do gráfico de uma série temporal interrompida com apenas uma interrupção.

Cada segmento da série pode exibir um nível e uma tendência, sendo o nível é o valor da série no início de um determinado intervalo de tempo. Ou seja, é a interseção Y para o primeiro segmento e o valor imediatamente após cada ponto de mudança no qual os segmentos sucessivos se unem. Uma mudança de nível, por ex. um salto ou queda no resultado após a intervenção, constitui um movimento abrupto da intervenção (efeito imediato).

A tendência é a taxa de variação média de uma medida (a inclinação) ao longo do segmento. Uma mudança de tendência é definida por um aumento ou diminuição da inclinação do segmento após a intervenção em comparação com o segmento anterior à intervenção e representa uma mudança gradual no valor do resultado durante o segmento (efeito a longo prazo) [22, 24].

A regressão segmentada é usada para medir as mudanças de nível e inclinação no período pós-intervenção em comparação com o período pré-intervenção. A análise de regressão segmentada de dados de séries temporais interrompidas permite avaliar, em termos estatísticos, o quanto uma intervenção ou acontecimento alterou um resultado de interesse, imediatamente e ao longo do tempo; instantaneamente ou com atraso; transitória ou a longo prazo; e se outros fatores além da intervenção poderiam explicar a mudança observada [24]. Modelos comuns de regressão segmentada ajustam uma linha de regressão de mínimos quadrados para cada segmento da variável independente, tempo, e assim assumem uma relação linear entre o tempo e o resultado dentro de cada segmento.

A equação de uma série interrompida com uma interrupção é dado por:

$$Y_{tj} = \beta_0 + \beta_1 * x_{1,t} + \beta_2 * x_{2,j} + \beta_3 * x_{3,jt} + \varepsilon_{jt} \quad 1$$

Para o nosso estudo, Y_{tj} é o número de DHD no mês t ; $x_{1,t}$ é uma variável contínua que indica o tempo em meses no tempo t desde o início do período de observação; $x_{2,j}$ é a intervenção – início da pandemia covid-19, é um indicador do tempo t ocorrido antes (intervenção = 0) ou após (intervenção = 1) a intervenção, que teve início em março de 2020 (no mês 39 da série); e x_3 é uma variável contínua que representa o tempo em meses desde a intervenção no tempo t , que toma o valor 0 antes da intervenção (mês 1 até 38) e 1 após o início da pandemia (mês a partir de 39).

Neste modelo: β_0 estima o nível basal da série, número de DHD por mês, no tempo zero; β_1 estima a mudança média no número da DHD que ocorre a cada mês antes da intervenção (ou seja, a tendência de linha de base); β_2 estima a mudança de nível no número de DHD por pessoa imediatamente após a intervenção, ou seja, do final do segmento anterior; β_3 estima a mudança na tendência do número de DHD após a intervenção, em comparação com a tendência mensal antes da intervenção; e ε_{jt} representa a variabilidade aleatória não explicada pelo modelo. Consiste em um erro aleatório normalmente distribuído e um termo de erro no tempo t que pode ser correlacionado com erros em pontos de tempo anteriores ou subsequentes.

Numa análise STI é preciso avaliar a dispersão dos dados da série, autocorrelação, ajuste de tendência sazonal e um controle de fatores de confundimento das variáveis no tempo. A STI é um caso especial da análise de séries temporais porque envolve uma comparação antes e depois da interrupção em uma única população. Diversos métodos estatísticos têm sido propostos para a análise de série interrompidas. Entre eles estão os modelos de regressão de séries temporais e modelos ARIMA.

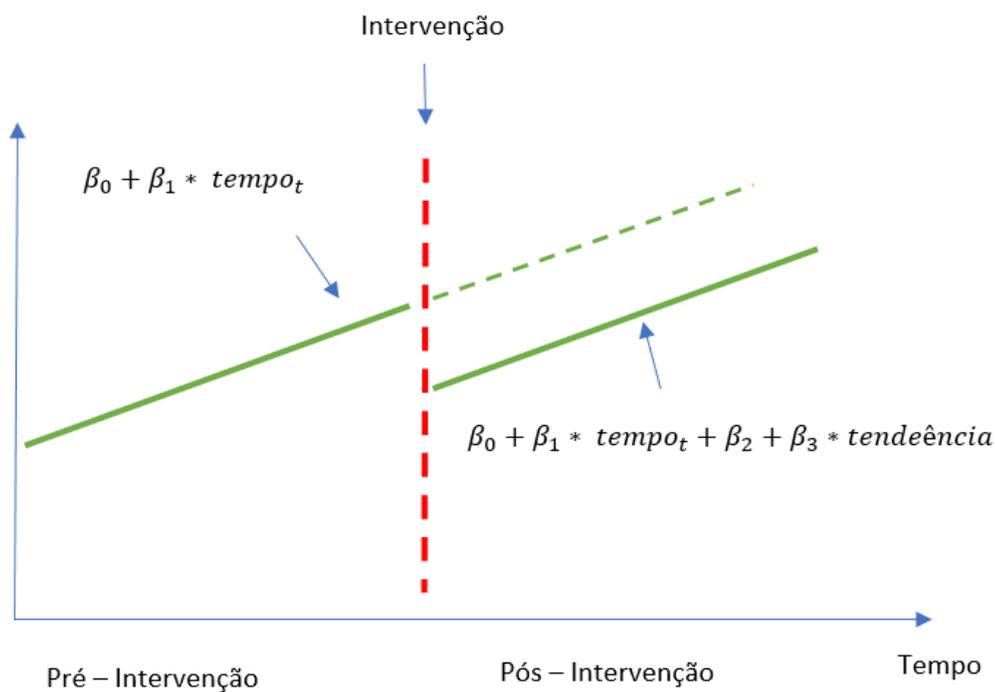


Figura 2: Demonstração de um gráfico de séries temporal interrompidos com os principais componentes. O momento da interrupção é indicado por uma linha vertical vermelha

2.2. Objetivo

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da pandemia Covid-19 na dispensa de medicamentos anticoagulantes orais (OACs) usando a análise de séries temporais interrompidas (ITS), um método proposto para avaliar a eficácia de intervenções em nível populacional ou eventos de saúde que foram implementados em um ponto conhecido no tempo.

2.3. Metodologia

2.3.1. Regressão linear simples ou múltipla

O modelo de regressão linear permite modelar uma relação linear entre a variável de previsão Y e a variável preditora X . Uma regressão linear simples é usada quando existe uma relação linear entre a variável de resposta (Y) e uma única variável preditora (x). O modelo é representado por:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \varepsilon_t \quad 2$$

O coeficiente β_0 e β_1 denotam a intersecção e a inclinação da linha, respetivamente. A intersecção β_0 , representa o valor previsto de y quando $x = 0$. A inclinação β_1 , representa a variação média prevista em y resultante de um aumento de uma unidade em x e ε_t é o erro aleatório. O termo "erro" corresponde ao desvio aleatório do modelo em torno da linha reta subjacente, que pode capturar qualquer evento que possa afetar y_t além de X_t .

Quando há duas ou mais variáveis predictoras, o modelo é chamado de regressão linear múltipla e tem a seguinte forma:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon_t \quad 3$$

Onde a variável Y_t é a variável de resposta e $x_1, x_2 \dots x_k$ são as variáveis predictoras, sendo que cada uma dessas variáveis deve ser numérica. Os coeficientes $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ medem o efeito de cada preditor após considerar os efeitos de todos os outros preditores no modelo. Assim, os coeficientes medem os efeitos marginais das variáveis predictoras.

Quando se considera uma regressão linear múltipla é importante verificar se as variáveis predictoras tem uma relação linear forte com a variável resposta e se as variáveis predictoras tem correlação entre si. Quando existe uma relação forte entre duas ou mais variáveis predictoras (próxima de +1 ou -1) chamamos de multicolinearidade. Quando os dados apresentam a multicolinearidade, são difíceis de estimar os coeficientes de regressão, gera incertezas e conseqüentemente, os testes estatísticos dos coeficientes de regressão não são confiáveis. Além disso, será difícil estimar de forma precisas a contribuição de cada preditor em separado para a previsão. Os softwares como R, SPSS, SAS e Stata usam pacotes com algoritmos de estimativa para evitar o problema da multicolinearidade o máximo possível.

Numa análise de regressão linear pressupõe-se que, os erros sejam normalmente distribuídos com média zero e variância constante e não auto correlacionados. Caso contrário, as previsões serão sistematicamente parciais e ineficientes. Outra suposição importante no modelo de regressão linear é que cada preditor não é uma variável aleatória.

2.3.2. Modelos autorregressivos (Autoregressive - AR)

Modelos autorregressivos são baseados na ideia de que o valor atual da série, X_t pode ser explicado como uma função de p valores passados, $x_t - 1, x_t - 2, \dots, x_t - p$, onde p determina o número de passos no passado necessários para prever o valor atual. O termo autorregressivo indica que é uma regressão da variável contra si mesma. Assim, um modelo autorregressivo de ordem p pode ser escrito como:

$$y_t = c + \varphi_1 y_{t-1} + \varphi_2 y_{t-2} + \dots + \varphi_p y_{t-p} + \varepsilon_t, \quad 4$$

Onde, y_t é estacionário, $\varphi_1, \varphi_2 \dots \varphi_p$ são constantes e ε_t é o ruído branco com média zero e variância constante. Um modelo autorregressivo de ordem p , modelo AR(p), é como uma regressão múltipla, mas com valores defasados de y_t como preditores.

2.3.3. Modelos de médias móveis (Moving Average - MA)

Em vez de usar valores passados da variável de previsão em uma regressão, um modelo de média móvel (MA) usa erros de previsão passados em um modelo semelhante à regressão y_t . O modelo de média móvel de ordem q , MA(q), é definido como:

$$y_t = c + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q} + \varepsilon_t, \quad 5$$

onde existem q defasagens da média móvel, $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_q$ ($\theta_q \neq 0$,) são parâmetros e ε_t é o ruído branco normalmente distribuído com média zero e variância constante.

2.3.4. Modelo autorregressivo e médias móveis (Autoregressive Moving Average – ARMA)

O modelo ARMA é uma junção de autorregressivo e da média móvel para uma série estacionária de ordem p e q . Este modelo é definido por:

$$y_t = \varphi_1 y_{t-1} + \dots + \varphi_p y_{t-p} + \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q} \quad 6$$

com $\varphi_p \neq 0$, $\theta_q \neq 0$ e $\sigma_\varepsilon^2 > 0$. Os parâmetros p e q são chamados de ordens autorregressiva e média móvel, respetivamente.

2.3.5. Modelo Autorregressivo, Integração e Médias Móveis (Autoregressive Integrated Moving Average - ARIMA)

Modelos Autorregressivos, Integração e de Médias Móveis, é um método conhecido de previsão de séries temporais proposto por Box e Jenkins, e chamado de método de modelo Box Jenkins. Se combinarmos a diferenciação com o modelo ARMA (p, q), obteremos o modelo ARIMA não sazonal. Este método considera de forma abrangente a mudança de tendência, variação periódica e interferência aleatória da sequência e extrai totalmente as informações disponíveis nos dados. O modelo ARIMA é representada por ARIMA (p, d, q):

$$y'_t = c + \varphi_1 y'_{t-1} + \dots + \varphi_p y'_{t-p} + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q} + \varepsilon_t \quad 7$$

Onde y'_t é a série de diferenças de ordem d (pode ser diferenciada mais de uma vez), q é a ordem da média móvel e p é a ordem autorregressivo. [26]

Existem algumas etapas básicas para ajustar modelos ARIMA a dados de séries temporais. Essas etapas envolvem apresentar graficamente os dados, eventualmente transformar os dados, identificar as ordens de dependência do modelo, estimar parâmetros, diagnóstico e escolha do modelo.

Uma consideração importante ao estimar uma regressão ARIMA é que todas as variáveis do modelo devem primeiro estar estacionárias. Assim, primeiro temos de verificar se a variável dependente e todos os preditores parecem estar estacionários. Se estimarmos o modelo quando qualquer uma das variáveis não estiver estacionário, os coeficientes estimados não serão estimativas consistentes (e, portanto, os resultados podem não ser significativos).

Como em qualquer análise de dados, devemos construir um gráfico da série dos dados e inspecionar o gráfico. Se, por exemplo, a variabilidade nos dados crescer com o tempo, será necessário transformar os dados para estabilizar a variação usando por exemplo a transformação de Box Cox ou transformação da diferenciação. Depois de transformar adequadamente os dados, o próximo passo é identificar os valores preliminares da ordem

autorregressiva, p , a ordem de diferenciação, d , e a ordem da média móvel, q . Um gráfico da série normalmente sugere se alguma diferenciação é necessária, se os dados não estiverem estacionários, então diferenciar os dados. Além dos gráficos em função do tempo, o ACF da série pode ajudar a indicar se a diferenciação é necessária. Após a escolha da ordem de diferenciação, o próximo passo é construir gráfico da função de autocorrelação (ACF) e da função de autocorrelação parcial (PACF) para ajudar a selecionar as ordens p e q .

O gráfico do ACF determina a autocorrelação dos resíduos, as autocorrelações medem a relação entre y_t e y_{t-k} para diferentes valores de lag (k). Por exemplo, se y_t e y_{t-1} estão correlacionados, então y_{t-1} e y_{t-2} também devem estar correlacionados, no entanto, y_t e y_{t-2} pode estar correlacionado simplesmente porque ambos estão conectados a y_{t-1} e vez de ser por causa de qualquer nova informação contida em y_{t-2} que poderia ser usada na previsão y_t .

Para ultrapassar este problema, deve-se observar as correlações parciais, sendo que este mede a relação entre y_t e y_{t-k} depois de remover os efeitos dos lags $1, 2, 3, \dots, k-1$. Aqui, a primeira correção parcial é idêntica a correção automática, pois não há nada entre eles para remover e cada autocorrelação parcial pode ser estimada como o último coeficiente em modelo autorregressivo.

2.3.6. Modelo de Regressão dinâmica

Quando combinamos o modelo linear e modelo ARIMA, chamamos de regressão dinâmica, em que a variável dependente é explicada pela variável independente ou o preditor e também pelo erro que é um ARIMA. Nestes casos, permitiremos que os erros de uma regressão contêm correção automática e a equação toma a seguinte forma:

$$y_t = \beta_0 + \beta_1 x_{1,t} + \dots + \beta_k x_{k,t} + \eta_t, \quad 8$$

$$(1 - \varphi_1 B)(1 - B)\eta_t = (1 + \theta_1 B)\varepsilon_t,$$

Onde ε_t , é uma série de ruído branco. O modelo acima representado apresenta dois termos de erro — o erro do modelo de regressão, indicado por η_t , e ruído branco indicado por ε_t . Se todas as variáveis do modelo estiverem estacionárias, então só precisamos considerar erros ARMA para os resíduos e o modelo ARMA (p, q) tem a expressão da equação 9.

Caso as variáveis do modelo não estiverem estacionários, então precisamos torná-los estacionários que pode ser através da diferenciação. Por exemplo, se for o modelo com ARIMA (p, d, q) error, com ordem (1,1,1) o modelo é escrito da seguinte forma:

$$y'_t = \beta_1 x'_{1,t} + \dots + \beta_k x'_{k,t} + \eta'_t, \quad 9$$

$$(1 - \varphi_1 B)\eta'_t = (1 + \theta_1 B)\varepsilon_t,$$

Onde $y'_t = y_t - y_{t-1}$, $x_{t,i} = x_{t,i} - x_{t-1,i}$ e $\eta'_t = \eta_t - \eta_{t-1}$, que é um modelo de regressão com diferenças com erros ARMA. Quando consideramos o modelo com distribuição ARIMA, o software R não calcula a constante b_0 devido a diferenciação.

Diagnóstico dos resíduos

Os resíduos em um modelo de série temporal são o que sobra após o ajuste de um modelo. Para muitos dos modelos de séries temporais, os resíduos são iguais à diferença entre as observações e os valores ajustados correspondentes: $\varepsilon_t = y_t - \hat{y}_t$

Os resíduos são úteis para verificar se um modelo capturou adequadamente as informações nos dados. Um bom método de previsão produzirá resíduos com as seguintes propriedades:

1. Não são correlacionados.
2. Têm média zero.
3. Têm variância constante.
4. São normalmente distribuídos.

Análise estatística com regressão segmentada para a análise de STI

No nosso trabalho usamos análises ITS para modelar mudanças nos níveis e tendências no nº de DHD. Os modelos ITS incluíram dois períodos: janeiro de 2017 a fevereiro de 2020, março de 2020 a dezembro 2021, com até quatro estimativas de parâmetros nos modelos de regressão segmentada (intercept, tendência de linha de base, mudança de nível em 2020, mudança de tendência após fevereiro de 2020).

A recolha de dados foi realizada ao nível do consumo de OACs (classe ATC da OMS: B01AA03, B01AA07, B01AE07, B01AF01, B01AF02 e B01AF03) em regime ambulatorio em Portugal, foi recolhido a partir dos sistemas de Informação de farmácias comunitárias (fonte: ANF), uma base de dados nacional que fornece estimativas nacionais e regionais representativas de dados de dispensação de medicamentos para todos os medicamentos, de cerca de 84% de todas as farmácias comunitárias portuguesas. Os dados utilizados foram de janeiro de 2017 a dezembro de 2021.

Inicialmente foi proposto um modelo de regressão segmentada com erros independentes e identicamente distribuídos (iid), este não cumpriu todos os pressupostos, foi proposto a regressão segmentada com modelo ARMA (p, q) ou regressão segmentada com modelo ARIMA (p, d, q). A ordem dos modelos p, e q vão ser estimados consoante a existência de autocorrelação nos resíduos.

No nosso estudo a equação de regressão segmentada com erros independentes e identicamente distribuídos (iid), está apresentada na equação 1. A expressão do modelo da regressão segmentado com modelo ARMA toma a seguinte expressão:

$$Y_{tj} = \beta_1 x_{1,t} + \beta_2 x_{2,j} + \beta_3 x_{3,jt} + \eta_t , \quad 10$$

Onde η_t tem uma distribuição ARMA (p, q)

Ou,

A expressão do modelo da regressão segmentado com erros ARIMA toma a seguinte expressão:

$$Y_{tj} = \beta_1 x_{1,t} + \beta_2 x_{2,j} + \beta_3 x_{3,jt} + \eta'_{t'} , \quad 11$$

Onde $\eta'_{t'}$, tem uma distribuição ARIMA (p, d, q).

Como referido anteriormente, β_0 estima o nível basal da série; β_1 estima a evolução média no número de DHD que ocorre a cada mês antes da intervenção; β_2 estima a mudança de nível no número de DHD imediatamente após a intervenção; e β_3 estima a mudança na

tendência do número médio mensal de DHD após a intervenção, em comparação com a tendência mensal antes da intervenção.

Variáveis de estudo

Foram utilizadas quatro variáveis de interesse, que está descrita na tabela 1. A DHD total e DHD de cada substância por mês (não se encontra na tabela) são as variáveis de interesse, o tempo; a intervenção como variável dummy (0-pré-intervenção; 1-pós-intervenção); e a tendência – tempo desde o início da intervenção. A variável de interesse é a DHD (DDD por 1000 habitantes por dia) e as variáveis de resposta são o tempo, a intervenção e o tempo após intervenção.

A DDD corresponde à dose média diária de manutenção do fármaco, em adultos, para a sua indicação principal, por uma determinada via de administração e expressa em quantidade de princípio ativo.

A DDD é uma unidade técnica de medida e de comparação, podendo não refletir necessariamente a dose média prescrita em Portugal. O total de DDDs de uma embalagem de determinado medicamento é o produto entre as dosagens e unidades divididos pela DDD da substância. Por exemplo, uma embalagem da substância Apixabano com 5mg por unidades com 60 unidades e cuja DDD da OMS é 10mg, tem como total de DDD dessa embalagem o valor de 30 DDD. [25]

A DHD correspondente à dose diária definida por 1000 habitantes por dia e estima, em medicamentos administrados cronicamente, a proporção da população que diariamente recebe tratamento com determinado fármaco numa determinada dose média e num determinado período em análise. Pode ser calculada a partir da seguinte fórmula:

$$DHD = \frac{Total\ ddd}{n^{\circ}\ dias\ do\ período\ em\ análise * População} * 1000$$

Para obter uma estimativa da população residente em Portugal, foi consultado a Portal do INE e da PorData.

Tabela 1: Estrutura de dados para análise do impacto de pandemia covid-19 na evolução mensal do nº médio de DHD de OACs

Observações	DHD	Tempo (Mês)	Intervenção	Tempo após Intervenção
1	13.48	1	0	0
2	13.77	2	0	0
3	15.19	3	0	0
...
36	19.08	36	0	0
37	19.46	37	0	0
38	19.95	38	0	0
39*	25.31	-	-	-
40	19.30	39	1	1
41	18.25	40	1	2
42	19.44	41	1	3
...
58	22.39	57	1	19
59	23.65	58	1	20
60	23.50	59	1	21

* observação não utilizada

Análise estatística dos dados

A amostra é constituída por 60 observações mensais, que correspondem a 5 anos completos (2017 a 2021). Está dividida em duas partes, antes do aparecimento da pandemia em Portugal (antes do mês de março de 2020), com 38 observações, e após o início da pandemia com 22 observações. Neste período, o número médio mínimo da DHD registada foi 13.43 e o máximo foi 25.31. A análise foi realizada para o total de DHD dispensados e estratificada por cada uma das substâncias em análise.

Primeiramente foi feita uma análise exploratória no sentido de verificar o comportamento da série, se existe tendência fortes nos dados, se existe sazonalidade, outlier, etc.

A série temporal mostrou um mês com comportamento anormalmente elevado em relação aos restantes meses (mês de março de 2020). Este mês foi assim considerado como outlier, e devidamente foi excluído da análise para não enviesar a modelação dos dados.

Da análise exploratória da série conclui-se que existe uma tendência linear crescente na série, um outlier e que não há um padrão sazonal na série. Com isto foi proposto uma regressão linear segmentada (equação 8) descrita anteriormente para a modelação da série.

Utilizando a regressão linear múltipla foi feito uma comparação antes e depois da intervenção. Para a validação do modelo foi considerado a significância dos coeficientes, o AIC, a autocorrelação dos resíduos avaliado através dos gráficos ACF e PACF e o teste de Box-Ljung.

O teste Ljung-Box testa a hipótese de:

- H_0 : os resíduos são independentemente distribuídos
- H_1 : os resíduos não são independentemente distribuídos

Como os resíduos apontam para uma existência de autocorrelação, foi proposto um modelo de regressão linear segmentada com justes dos erros através do modelo ARMA (p, q) e ou ARMA com diferenciação, ARIMA (p, d, q). Através da inspeção dos gráficos de ACF e PACF, de acordo com o nº de atrasos fora do intervalo de confiança dos gráficos foram seleccionadas as ordens dos parâmetros p e q até que apresentaram os melhores resultados.

Para cada modelo de acordo com as tentativas dos parâmetros p e q foi avaliado a significância dos parâmetros, inspeção dos resíduos pelo ACF e PACF e o teste de Box-Ljung. No software R, existe um comando que calcula de forma automática os melhores parâmetros do modelo ARIMA (`auto.arima`). Este método é muito sensível, portanto é preferível escolher os parâmetros manualmente. Foi utilizado o mesmo processo na análise específica de cada uma das seis substâncias, isto é, análise exploratória, construção de respetivos gráficos, modelos e suas avaliações. Para a substância acenocumarol, só foi necessário a modelação de regressão linear segmentada, pois os resíduos do modelo construído não apresenta autocorrelação. Para as outras substâncias foi necessário fazer a modelação da regressão com erro ARMA.

Todas as análises foram realizadas em software R (v. 4.1.2 ©), Rstudio (v. 2021.9.2.382 ©), o package `fpp2` e utilizando um nível de significância de 5%.

2.4. Resultados

Primeiramente, construiu-se o gráfico da série temporal da DHD global dos anticoagulantes e fez-se a comparação do padrão da série temporal antes e após a intervenção.

Na figura 3, encontra-se representada graficamente a distribuição da DHD total. Observando o gráfico, os dados mostram uma tendência linear crescente na série, e não parece existir sazonalidade. No entanto foi construído um gráfico sazonal para assumir se existe sazonalidade ou não.

Pela observação da figura da 3 é visível que existe um pico no mês 39 (março de 2020), em que o valor da média de DHD aumenta consideravelmente (de 19 para 25) e no mês seguinte ocorre uma diminuição abrupta (de 25 para 19). É também visível que após a queda os dados começaram a crescer novamente, retomando a tendência crescente.

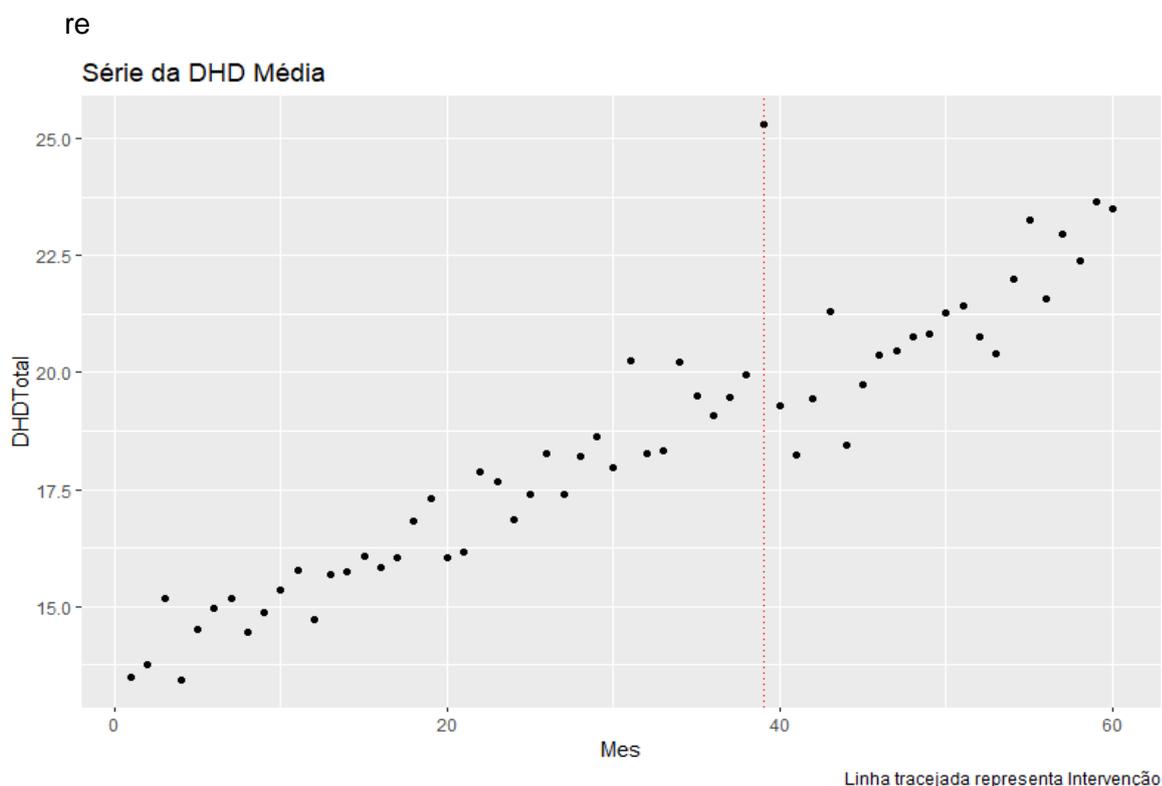


Figura 3: Distribuição da série temporal em função do tempo e do nº médio da DHD

A figura 4 em baixo, representa a distribuição da DHD sem o outlier dividida em dois segmentos. É de destacar que os dois segmentos antes e depois do início da pandemia não estão muito próximos, houve uma queda após a intervenção.

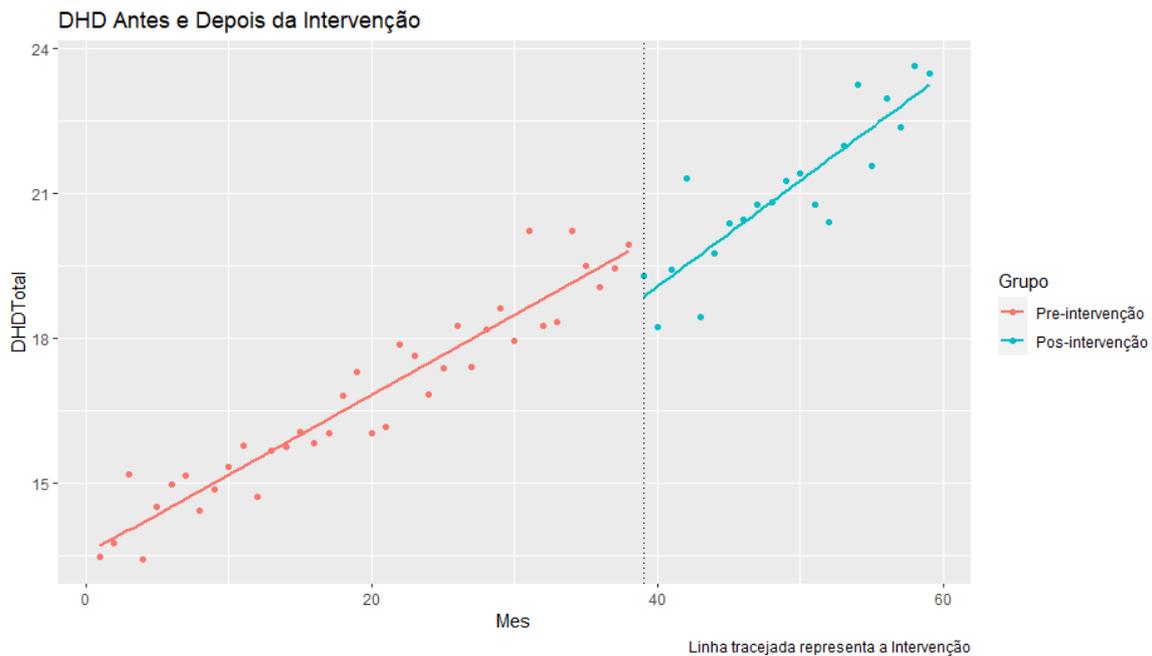


Figura 4: Série de DHD por mês antes e depois da intervenção

De acordo com o gráfico da sazonalidade (figura 14 e 15 no anexo), a partir das médias dos dados da série, se verificou que dependendo do mês as médias são muito diferentes, confirmando que não existe um padrão regular.

Modelação da regressão linear segmentada para a DHD total

Os resultados da regressão linear segmentada com erro iid e com ajuste dos erros estão descritos na tabela 2. Foi construído vários modelos de regressão segmentada com erro iid. Com erro ARMA e erro ARIMA e estão descritos apenas os três melhores modelos encontrados, uma da regressão segmentada com distribuição iid, uma da regressão segmentada com erros ARMA (p, q) e uma de ARIMA (p, d, q).

Para o diagnóstico do modelo da regressão linear segmentada, foi avaliada o nível de significância dos parâmetros do modelo, todos os betas foram estatisticamente significativos ($p < 0.05$). Foi também avaliada a autocorrelação dos resíduos, e foi encontrado uma autocorrelação significativa nos resíduos. Na figura 5 encontra-se representada graficamente a autocorrelação (ACF) e autocorrelação parcial (PACF) dos resíduos do modelo de regressão segmentada. Do gráfico de ACF (figura 5), existe sete lags que ultrapassam o IC e do gráfico PACF três lags que saem do IC, ou seja, existe autocorrelação nos resíduos.

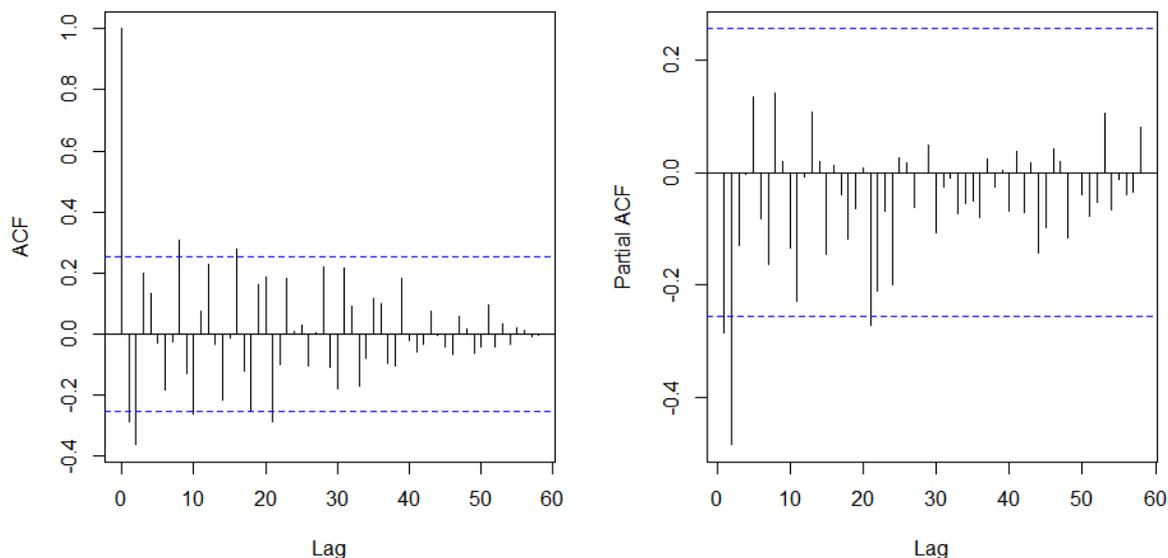


Figura 5: Autocorrelação e autocorrelação parcial do modelo de regressão linear segmentada com distribuição independente e identicamente distribuído (iid)

Foi validada pelo teste Box-Ljung, com o resultado $\chi^2(1) = 5.0415$, $p = 0.02475$ ($p < 0.05$), portanto rejeita a hipótese nula de que os resíduos não estão correlacionados. Este resultado confirma a análise pelo ACF e PACF do modelo de regressão segmentada.

Como os resíduos do modelo de regressão segmentada com erro iid. apresenta autocorrelação, foi sugerido um outro modelo para ultrapassar este problema de autocorrelação. Foi proposto modelo de regressão segmentada com erro com distribuição ARMA (p, q). Da análise do diagnóstico do modelo, os coeficientes foram estatisticamente significativos ($p < 0.05$) e os resíduos não apresentam autocorrelação.

Do gráfico ACF (figura 6), se pode verificar que os lags não saem do IC para apontar autocorrelação nos resíduos e o mesmo acontece com o gráfico PACF, contudo há um lag que sai do IC. Foi aplicado o teste de Box-Ljung para validar se existe ou não autocorrelação dos resíduos do modelo com erro ARMA (2,0) e o resultado foi $\chi^2(1) = 0.3232$, $p = 0.5697$ ($p > 0.05$), portanto podemos assumir que o resíduo do nosso modelo tem distribuição aleatória sem autocorrelação entre eles.

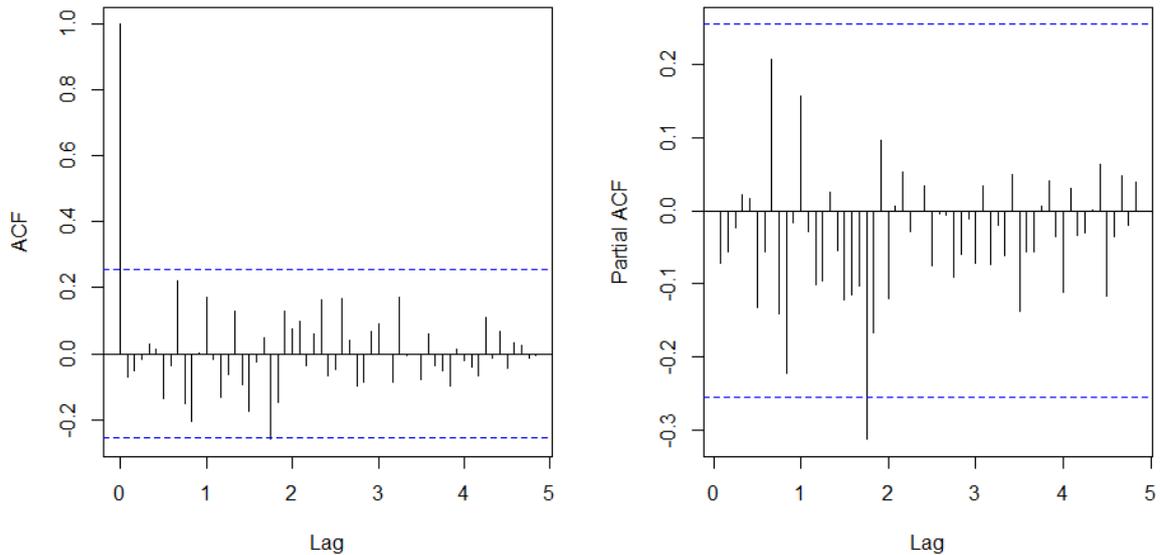


Figura 6: Autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos modelo final de regressão linear segmentada com ajuste do erro ARMA (2,0).

O modelo com erro ARMA (2, 0) é melhor que o anterior, no entanto, este apresentou um problema sendo que os resíduos não apresentam uma média zero. Para ultrapassar este problema, foi proposto outro modelo com erro com distribuição ARIMA (p, d, q). De todos os modelos construídos com erro com distribuição ARIMA encontrado, o melhor modelo foi ARIMA (2,1,1). Foi realizada o diagnóstico do modelo, os coeficientes foram todos estatisticamente significativos, não apresenta autocorrelação nos resíduos e também a média é zero.

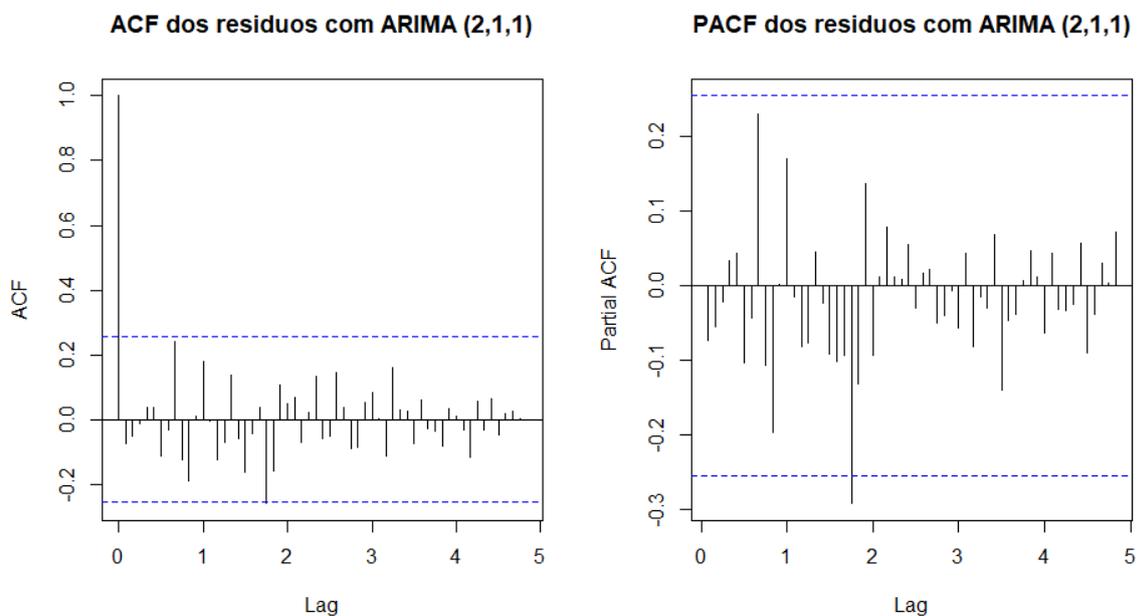


Figura 7: Autocorrelação e autocorrelação parcial dos resíduos modelo de regressão linear segmentada erro ARIMA (2,1,1).

Do modelo ARIMA (2,1,1), a autocorrelação dos resíduos foi validada pelo teste Box-Ljung, com o resultado $\chi^2(1) = 0.33542$, $p = 0.5625$ ($p > 0.05$), portanto não se rejeita a hipótese nula, e assume-se que os resíduos não estão correlacionados. Este resultado confirma a análise feita pela função do ACF e PACF.

Modelo de regressão linear segmentada com erro ARIMA (p, d, q) para DHD total

Os resultados da regressão linear segmentada com erro iid e com ajuste dos erros estão descritos na tabela 2. Foi construído vários modelos de regressão segmentada com erro iid. Com erro ARMA e erro ARIMA e estão descritos apenas os três melhores modelos encontrados, uma da regressão segmentada com distribuição iid, uma da regressão segmentada com erros ARMA (p, q) e uma de ARIMA (p, d, q).

Tabela 2: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros i.id. e com erros ARMA e ARIMA para a série do total de DHD

	Coef.	Std. Error	t-value	p-value	AIC
Modelo de regressão segmentada com erros iid.					
Intercept b0	13.539	0.214	63.314	<0.001	121.76
Tendência da linha de base b1	0.165	0.010	17.269	<0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-1.169	0.357	-3.270	0.0019	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.054	0.025	2.161	0.0351	
Modelo de regressão segmentada com erro ARIMA (2,0,0)					
Ar1	-0.429	0.113	-3.785	0.0002	104.63
Ar2	-0.490	0.112	-4.369	< 0.001	
Intercept	13.555	0.094	144.624	< 0.001	
Tendência da linha de base b1	0.164	0.004	39.117	< 0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-1.128	0.162	-6.917	< 0.001	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.051	0.011	4.494	< 0.001	
Modelo de regressão segmentada com erro ARIMA (2,1,1)					
Ar1	-0.420	0.115	-3.662	0.0005	109.44
Ar2	-0.481	0.114	-4.2369	<0.001	
Ma1	-0.999	0.053	-19.003	<0.001	
Tendência da linha de base b1	0.164	0.004	38.313	<0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-1.128	0.166	-6.798	<0.001	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.051	0.011	4.416	<0.001	

Para escolher o melhor modelo foi considerado, o AIC, a autocorrelação nos resíduos, resíduos com média zero e a significância dos parâmetros. Dos três modelos selecionados, segundo o AIC, o melhor modelo é modelo com o ajuste do erro AR (2) sendo que este apresenta menor AIC (104.63), não apresenta autocorrelação nos resíduos e os coeficientes dos modelos mostraram todos estatisticamente significativos. Por outro lado, este modelo não apresenta uma média zero, portanto, neste sentido o melhor modelo considerado foi o modelo com erro ARIMA (2,1,1). Este modelo apresenta AIC (109) menor em relação ao modelo de regressão segmentada, os resíduos têm média zero e não têm correlações significativa entre eles. Os parâmetros dos coeficientes foram todos significativos.

Para a análise da DHD total foi usado três modelos de regressões para a modelação dos dados, a regressão segmentada com iid, regressão segmentada com erro ARIMA e ARMA. Considerando o melhor modelo, ARIMA (2,1,1), da análise dos resultados, parece ter existido um impacto imediato e significativo (b2) da pandemia covid-19 no consumo de OACs (diminuição de - 1.128 DHD). Houve também um impacto a longo prazo (b3) observado por uma mudança positiva e significativa na tendência após o início do período de pandemia (+0,051) em comparação com o período pré-pandemia.

Análise estratificada por substância

A mesma análise feita anteriormente para a DHD, foi feita para cada uma da substância. Nas tabelas seguintes estão descritas os melhores modelos construídos para cada substância dos três tipos de regressão propostos.

Tabela 3: Resumo dos resultados do modelo de regressão linear da substância Acenocumarol

	Coef.	Std. Error	t-value	p-value	AIC
Modelo de regressão segmentada – Acenocumarol com erro iid					
Intercept b0	0.756	0.007	104.084	<0.001	-277.35
Tendência da linha de base b1	-0.005	0.000	-17.269	<0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-0.023	0.012	-1.865	0.0675	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.003	0.000	4.212	<0.001	

O teste da autocorrelação dos resíduos do modelo de regressão segmentada para a substância acenocumarol foi $\chi^2 = 2.4247$ (1), $p = 0.1194$, não existe autocorrelação e também pela observação do gráfico ACF e PACF, não existe lag fora do IC. De acordo com os resultados deste modelo, a pandemia covid-19 não teve impacto imediato (b2) na

dispensa da substância acenocumarol (diminui -0.023), no entanto teve impacto significativo a longo prazo (b_3 , $p < 0.05$).

Para a substância varfarina, o modelo sem ajuste do erro apresentou autocorrelação nos resíduos. Através da função ACF e PACF (gráfico 23 no anexo), foi observado dois lag que saem do IC e também o teste de Ljung-Box validou a análise do ACF e PACF, apontando para a correlação nos resíduos - $\chi^2(1) = 6.6432$, $p = 0.0099$. Foi proposto o modelo com ajuste no erro com AR (1), este modelo foi melhor que o outro, no entanto apresenta uma média diferente de zero. Para superar este problema, foi proposto um modelo com ajuste no erro com ARIMA (1,1,0). Foi verificada a não correlação nos resíduos através do ACF e PACF, e do teste de Ljung-Box $\chi^2(1) = 3.3538$, $p = 0.06705$. O melhor modelo considerado foi o modelo com ajuste do erro (1,1,0).

Tabela 4: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros iid. e com erros ARMA e ARIMA para a série da substância Varfarina

	Coef.	Std. Error	t-value	p-value	AIC
Modelo de regressão segmentada – varfarina com erro iid					
Intercept b0	4.726	0.047	100.984	< 0.001	
Tendência da linha de base b1	-0.039	0.002	-18.533	< 0.001	-57.517
Mudança de nível após intervenção b2	-0.156	0.078	-1.994	0.0501	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.026	0.006	4.763	< 0.001	
Modelo de regressão segmentada – varfarina com ARMA (1,0,0)					
Intercept b0	0.755	0.006	130.033	< 0.001	
Ar1	-0.196	0.1269	-1.544	0.1226	
Tendência da linha de base b1	-0.005	0.0003	-19.240	< 0.001	-277.68
Mudança de nível após intervenção b2	-0.023	0.0099	-2.364	0.0181	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.003	0.0007	5.1452	< 0.001	
Modelo de regressão segmentada – varfarina com erro ARIMA (1,1,0)					
Ar1	-0.640	0.098	-6.5032	< 0.001	
Tendência da linha de base b1	-0.005	0.003	-2.086	< 0.037	-251.98
Mudança de nível após intervenção b2	-0.029	0.022	-1.3203	0.1867	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.003	0.004	0.8106	0.4176	

De acordo com os resultados do melhor modelo considerado, regressão com erro ARIMA (1,1,0) a pandemia covid-19 não teve impacto imediato (b_2) significativo na dispensa da substância varfarina (-0.029), e também não teve impacto significativo a longo prazo (b_3).

Tabela 5: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros iid. e com erros ARIMA para a série da substância Apixabano

	Coef.	Std. Error	t-value	p-value	AIC
Modelo de regressão segmentada – Apixabano com erro iid					
Intercept	2.013	0.056	36.112	< 0.001	-36.901
Tendência da linha de base b1	0.091	0.002	36.705	< 0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-0.394	0.093	-4.233	< 0.001	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.011	0.007	1.613	0.113	
Modelo de regressão segmentada do Apixabano com erro ARIMA (0,1,3)					
Ma1	-1.3910	0.1441	-9.6502	0.0001	-39.97
Ma2	-0.2095	0.2327	-0.9007	0.3678	
Ma3	0.6057	0.1265	4.7878	<0.001	
Tendência da linha de base b1	0.0922	0.0006	161.72	<0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-0.4031	0.0274	-14.73	<0.001	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.0072	0.0019	3.807	<0.001	

De acordo com os resultados destes modelos, o modelo com o ajuste do erro ARIMA é melhor, o AIC deste modelo foi ligeiramente melhor (-39.97) e neste modelo não existe autocorrelação nos resíduos. A pandemia covid-19 teve impacto imediato (b2) na dispensa da substância Apixabano (-0.4031), e modelo também teve impacto significativo a longo prazo (b3). o Ma2 não é significativo para este.

Tabela 6 Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros iid. e com erros ARMA e ARIMA para a série da substância Dabigatranato

	Coef.	Std. Error	t-value	p-value	AIC
Modelo de regressão segmentada – Dabigatranato com erro iid					
Intercept b0	2.1314	0.0271	78.528	< 0.001	-121.81
Tendência da linha de base b1	-0.002	0.0012	-1.750	0.0858	
Mudança de nível após intervenção b2	-0.128	0.0453	-2.824	0.0067	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.0014	0.0032	0.426	0.6721	
Modelo de regressão segmentada do Dabigatranato com erro ARMA (2,0,1)					
Ar1	-0.822	0.213	-0.2868	0.6989	- 146.81
Ar2	-0.526	0.140	-3.773	0.0002	
Ma1	-0.458	0.285	-1.606	0.1082	
Intercept	2.139	0.007	287.389	< 0.001	
Tendência da linha de base b1	-0.002	0.0004	-6.761	< 0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-0.118	0.0133	-8.811	< 0.001	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.001	0.001	0.821	0.4115	

Modelo de regressão segmentada do Dabigatrano com erro ARIMA (2,1,1)				
Ar1	-0.354	0.108	-3.270	0.0010
Ar2	-0.586	0.06	-5.539	<0.001
Ma1	-0.999	0.047	-21.266	<0.001
Tendência da linha de base b1	-0.002	0.000	-4.446	<0.001
Mudança de nível após intervenção b2	-0.118	0.019	-6.042	<0.001
Mudança de tendência após intervenção b3	0.001	0.001	0.738	0.4606

Dos três modelos selecionados, o modelo com o ajuste do erro ARIMA (2,1,1) é melhor sendo que os resíduos não apresentam correlações entre eles, e também o AIC é melhor. Em relação aos coeficientes, do melhor modelo, o b2 é significativo, houve um impacto imediato significativo da pandemia na dispensa desta substância, no entanto, não teve um impacto significativo da pandemia a longo prazo (b3).

Tabela 7: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros iid. e com erros ARMA e ARIMA para a série da substância Edoxabano

	Coef.	Std. Error	t-value	p-value	AIC
Modelo de regressão segmentada – Edoxabano com erro iid					
Intercept b0	-0.238	0.0270	-8.802	<0.001	
Tendência da linha de base b1	0.056	0.0012	47.773	< 0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-0.061	0.0401	-1.482	0.144	-130.21
Mudança de tendência após intervenção b3	0.0022	0.0030	0.749	0.457	
Modelo de regressão segmentada do Edoxabano com erro ARMA (2,0,1)					
Ar1	-0.648	0.262	-2.4734	0.0134	
Ar2	-0.176	0.145	-1.213	0.2250	
Ma1	0.685	0.238	2.878	0.0040	
Intercept	-0.239	0.0238	-10.090	< 0.001	- 127.06
Tendência da linha de base b1	0.056	0.001	54.011	< 0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-0.058	0.036	-1.603	0.1088	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.002	0.002	0.6731	0.500	
Modelo de regressão segmentada do Edoxabano com erro ARIMA (2,1,1)					
Ar1	-0.436	0.148	-2.948	0.0032	
Ar2	-0.468	0.132	-3.542	0.0004	
Ma1	-0.514	0.137	-3.739	< 0.001	- 129.28
Tendência da linha de base b1	0.055	0.003	18.194	< 0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-0.075	0.040	-1.859	0.0631	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.003	0.005	0.6325	0.5270	

Dos três modelos selecionados, o modelo com o ajuste do erro ARIMA (2,1,1) é melhor sendo que os resíduos não apresentam autocorrelações entre eles, e também o AIC é melhor. Da análise da ITS da série do edoxabano, a análise sugere que a pandemia não teve impacto na dispensa. Em relação aos coeficientes, do melhor modelo, o b2 não é

significativo, portanto não houve um impacto imediato significativo da pandemia na dispensa desta substância e também não teve um impacto significativo da pandemia a longo prazo (b3).

Tabela 8: Resumo dos parâmetros dos modelos de regressão segmentados com erros iid. e com erros ARMA e ARIMA para a série da substância Rivaroxabano

	Coef.	Std. Error	t-value	p-value	AIC
Modelo de regressão segmentada – Rivaroxabano com erro iid					
Intercept b0	4.1185	0.072	57.182	< 0.001	
Tendência da linha de base b1	0.065	0.003	20.224	< 0.001	-6.654
Mudança de nível após intervenção b2	-0.421	0.120	-3.500	0.0009	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.009	0.008	1.088	0.2815	
Modelo de regressão segmentada com erro ARMA (2,0,1)					
Ar1	-0.130	0.127	1.027	0.0305	
Ar2	-0.279	0.126	-2.224	< 0.026	
Ma1	-0.999	0.045	-21.993	<0.001	-35.63
Intercept	4.122	0.007	561.591	<0.001	
Tendência da linha de base b1	0.065	0.0003	190.232	<0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-0.429	0.015	-28.411	<0.001	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.008	0.0004	17.204	<0.001	
Modelo de regressão segmentada com erro ARIMA (2,1,1)					
Ar1	-0.444	0.114	-3.889	0.001	
Ar2	-0.500	0.112	-4.439	<0.001	
Ma1	-0.999	0.046	-21.590	<0.001	-18.36
Tendência da linha de base b1	0.065	0.001	45.946	<0.001	
Mudança de nível após intervenção b2	-0.410	0.054	-7.612	<0.001	
Mudança de tendência após intervenção b3	0.009	0.004	2.311	0.0208	

Dos três modelos selecionados, o modelo com o ajuste do erro ARIMA (2,1,1) é melhor, este apresenta um AIC de -18.36, não é menor que o modelo com erro ARMA, no entanto o modelo com erro ARMA tem média diferente de zero. Da análise da ITS da série da substância rivaroxabano, a análise sugere que a pandemia teve um impacto imediato (b2) da pandemia covid-19 significativo e também um impacto a longo prazo (b3).

2.5. Discussão

A prevenção das doenças do sistema circulatório, em particular das doenças cerebrovasculares, é uma prioridade do sistema de saúde português, pois apesar de se ter observado uma redução da taxa de mortalidade, as doenças do sistema circulatório permanecem a principal causa de morte em Portugal [26]. Portanto, a prevenção e o tratamento dessas doenças são muito importantes o que torna crucial a utilização dos medicamentos anticoagulantes.

Os anticoagulantes devem ser sempre indicados pelo médico de acordo com a condição a ser tratada e com doses individualizadas pois o uso incorreto, pode levar à ocorrência de hemorragias graves. Por exemplo no caso da varfarina deve-se fazer acompanhamento médico regular, sendo necessários exames de sangue pelo menos 1 vez por mês, ou de acordo com a indicação médica, como tempo de protrombina e RNI, de forma a ajustar a dose do tratamento. Os medicamentos anticoagulantes são toma a longo prazo, pelo que, mesmo que haja melhora a pessoa não deve suspender a medicação sem indicação médica.

A pandemia da covid-19 afetou muito a vida das pessoas, tanto profissionalmente, como emocionalmente e financeiramente. A convivência entre pessoas no dia a dia, a segurança e a liberdade das pessoas de ir e vir tornaram-se limitadas. Estas restrições podem ter reduzido o acesso a cuidados e serviços de saúde tanto por parte das entidades que prestam serviços como por parte da falta de segurança das pessoas em aceder tais serviços.

Para estudar o impacto da pandemia devido a covid-19 na dispensa dos medicamentos anticoagulante em Portugal foi proposto uma análise de regressão segmentada de séries temporais interrompidas. A série temporal interrompida é o desenho quasi experimental mais forte para avaliar os efeitos longitudinais de intervenções delimitadas no tempo [22]. A análise de regressão segmentada de dados de séries temporais interrompidas permite avaliar, em termos estatísticos, o quanto uma intervenção alterou um resultado de interesse, imediatamente e ao longo do tempo; instantaneamente ou com atraso; transitória ou a longo prazo; e se outros fatores além da intervenção podem explicar a mudança [21]. A análise de regressão segmentada é apropriada tanto para estudar os efeitos de intervenções realizadas como intervenções que constituem um experimento natural. A análise da foi realizada utilizando modelos de regressão linear múltipla e modelos de

regressão linear múltipla com erro ARIMA (p, d, q). O modelo ARIMA controla os potenciais vieses como a autocorrelação e sazonalidade.

Existe outros métodos para avaliar este tipo de estudo, por exemplo, através de questionários para avaliar os doentes na aquisição dos medicamentos, no entanto este método não capta o impacto da intervenção na dispensa dos anticoagulantes. Na medida em que, para obter os dados anteriores da intervenção, o questionário deveria ser aplicado antes da pandemia covid-19, o que foi impossível de prever, e gerava muitas limitações na qualidade da informação recolhida sobretudo em períodos muito afastados da atualidade (viés de memória).

Os medicamentos anticoagulantes tem tido um aumento acentuado na dispensa em ambulatório, principalmente nos novos medicamentos anticoagulantes sendo que estes em comparação com a Varfarina, não requerem uma monitorização tão frequente. O aumento do uso dos medicamentos anticoagulantes orais deve ao fato do alargamento de escala do índice terapêutico e da elevada prevalência de eventos trombóticos.

Neste estudo foram utilizados dados de todas as farmácias comunitárias portuguesas que correspondem a dispensa dos medicamentos anticoagulantes orais de 2017 a 2021. O mês de março foi considerado como um outlier e foi excluído da análise. Isto porque no mês março, houve um aumento abrupto de aquisição dos OACs devido à precaução das pessoas e não por causa do aumento das doenças causadas pelos coágulos sanguíneos.

Da representação gráfica da evolução de cada substância (gráficos do anexo 1), é possível observar que a utilização dos novos medicamentos tem aumentado de forma linear com o tempo enquanto a varfarina e acenocumarol (substâncias mais antigas) têm diminuído. A diminuição constante da varfarina e acenocumarol deve-se ao facto de essas apresentarem algumas desvantagens em relação aos novos como aumento do risco de sangramento, índice terapêutico estreito, dosagem individualizada com base no INR etc. A prescrição dos NOACs (inovação terapêutica) está a substituir os antagonistas de vitamina K e somente em casos específicos com a devida indicação médica, é preferível a prescrição de varfarina.

Em relação aos resultados encontrados da ITS verifica-se um aumento abrupto no mês 39 (março de 2020) momento do início da pandemia, seguida de uma queda. Algumas hipóteses foram levantadas para explicar este fenómeno: precaução por parte das pessoas

caso houvesse encerramento das farmácias e recorreram às farmácias para adquirirem a medicação para vários meses. Medo de adquirir a doença covid-19 caso saísse de casa, redução dos serviços de atendimento ao público, sobrecarga dos profissionais de saúde e atrasos nos atendimentos dos doentes não covid-19. Este aumento abrupto da aquisição dos medicamentos anticoagulantes no mês de março era espectável, uma vez que estávamos perante um acontecimento novo. A população e as entidades profissionais de saúde não tinham muitos conhecimentos da doença e para prevenir, acredita-se tenha existido um efeito “stockagem” da terapêutica. No mês seguinte houve uma diminuição da aquisição da medicação já que no mês anterior as pessoas já tinham adquirido os medicamentos para meses seguintes.

A série apresenta uma tendência linear (aumento ou diminuição) antes da pandemia, um comportamento em mudança aparentes. É também visível interrupção da série no mês do março. Com o início da pandemia houve um único aumento e queda nos valores da DHD, mas daí para frente a tendência continuou a ser crescente (diminuição da DHD no caso da varfarina e acenocumarol). De acordo com os resultados, no caso da série da DHD total se não fosse a pandemia o primeiro ponto da série pós-intervenção continuava com uma média de cerca de vinte DHD.

Da análise da regressão, observamos alterações no nível e alterações na inclinação do valor médio da DHD. Para o DHD total, primeiro foi proposto o modelo de regressão linear, os coeficientes foram todos significativos ($p < 0.056$) no entanto os resíduos apresentavam uma autocorrelação serial. Para ultrapassar o problema da autocorrelação foi proposto o modelo de regressão linear com erro ARIMA, pois este método controla a autocorrelação encontrada. O resultado desse modelo foi muito semelhante ao modelo de regressão linear, os coeficientes foram todos significativos e não foi encontrada nenhuma autocorrelação nos resíduos. Neste estudo, os resultados mostram que a pandemia devido a covid-19 teve impacto imediato e longo prazo na dispensa dos medicamentos anticoagulantes.

Outros estudos realizados em outros países, obtiveram o mesmo resultado, por exemplo Ippazio Cosimo Antonazzo et al, realizaram um estudo de séries temporais interrompidas com modelo de regressão de poisson. O objetivo foi verificar se as medidas de restrições da pandemia devido a covid-19 teve impacto no tratamento com os OACs na região centro de Itália. De acordo cm o resultado houve uma redução abrupta da medicação dos anticoagulantes durante a quarentena [27].

Outro estudo realizado pelo Sajidah Alkhameys & Ravina Barrett, com o objetivo de investigar as tendências de prescrição do DOAC nas configurações comunitárias da Inglaterra durante a primeira onda completa de pandemia COVID-19. Neste estudo utilizaram a análise de séries temporais interrompidas com modelo autorregressivo de média móvel integrada (ARIMA) para avaliar o impacto da pandemia. Como esperado, encontraram os mesmos resultados que os nossos, ou seja, uma diminuição dos OACs no início da quarentena (alteração no nível) e alteração na inclinação. Na Inglaterra foi imitada uma diretriz que aprova a troca da varfarina pelos novos medicamentos durante a pandemia, sendo que verificaram uma mudança significativa na fase inicial da pandemia na tendência da varfarina [18].

É de destacar que a varfarina é um medicamento que precisa de monitorização frequente dos profissionais de saúde, com a pandemia este fato ficou muito limitado. Pelo contrário, esperava-se que a pandemia tivesse impacto estatisticamente significativo (imediate e também a longo prazo) na dispensa deste medicamento uma vez que o acesso aos serviços e monitorização deste medicamento foi reduzido. Por outro lado, o fato da substituição deste medicamento devido as sua desvantagem perante os novos também deveria contribuir para uma diminuição abrupta e constante no mês seguinte início da pandemia, o qual não se verificou.

2.6. Conclusão

Em conclusão, de modo geral a nossa análise mostra que a pandemia covid-19 teve impacto imediato significativo e a longo prazo na dispensa dos novos anticoagulantes e por outro lado, a pandemia não teve um impacto significativo quer imediato quer ao longo prazo na dispensa dos anticoagulantes mais antigos.

Relativamente aos modelos de regressão propostos, os modelos de regressão com erro que segue distribuição (ARMA/ ARIMA error) mostraram mais eficazes sendo que estes apresentaram melhores AIC e a distribuição dos resíduos são aleatórios sem existência de correlação. Entre os dois modelos com erro ARMA e ARIMA, os modelos com erro que segue distribuição ARIMA (p, d, q) foram melhores sendo que estes apresentaram médias estacionárias, ao contrário do modelo com distribuição ARMA (p, q).

Na nossa análise temos alguns pontos fortes e algumas limitações. Dos pontos fortes, o uso de dados nacionais das farmácias portuguesas para avaliar o impacto de uma pandemia global nas tendências nacionais de dispensa de anticoagulantes orais. Esses dados podem sugerir a captação de alertas nacionais relevantes de orientação e segurança emitidos durante a pandemia COVID-19. A análise do ITS geralmente não é afetada pela demografia populacional, socioeconômica e outras variáveis de confusão que permanecem relativamente constantes ao longo do tempo e foram capturadas modelando as tendências subjacentes, tornando-a uma ferramenta de modelagem robusta. Por outro lado, a nossa análise seria melhor se tivéssemos série de controlo, por exemplo séries temporais de comparação de outros medicamentos que poderiam fortalecer nossos resultados. Também nos nossos dados não temos informações sobre a indicação de dispensação dos medicamentos.

Para trabalho futuro, seria interessante comparar o consumo dos medicamentos anticoagulantes antes e depois do início da pandemia. Com o objetivo de analisar se existe uma diferença significativa para os volumes de consumo para todos os medicamentos ($p < 0,05$) entre o período pré (janeiro de 2017 a fevereiro de 2020) e após início da pandemia (março de 2020 a dezembro de 2021).

Capítulo 3: Outras atividades realizadas

Este capítulo consiste numa breve descrição das colaborações realizadas durante o período de estágio e uma breve introdução do software Power BI, suas capacidades, vantagens e aplicação dos dados do estudo dos OACs neste software.

Nas primeiras semanas do estágio, após escolher a área de trabalho e o tema do projeto, foi então realizado o levantamento dos dados do estudo do impacto da pandemia na dispensa dos anticoagulantes. Este processo levou aproximadamente 2 meses para obtenção de todos os dados necessários. Neste período de espera dos dados, fiz duas colaborações de trabalhos no CEFAR sobre o tema “Teste antígeno da Sars-Cov-2” e também optei por realizar um trabalho que foi aprender a trabalhar com o Software Power BI.

3.1. Teste antígeno da Sars-Cov-2

Das duas colaborações que fiz, teve haver com o teste antígeno, sendo, a primeira foi no auxílio da recolha de dados dos horários de funcionamentos dos postos de testagens profissionais dos testes antígeno e a segunda foi no auxílio da recolha dos dados da evolução diária do uso dos testes de antígeno em Portugal.

A doença da Sars-Cov-2 trouxe muitas consequências negativas em termos de acessos a cuidados de serviços. Desde modo tornou-se crucial a sua monitorização, o controle e o diagnóstico (através de testes) para identificarem rapidamente pessoas com COVID-19, informando medidas de prevenção e controle de infeções, impedindo assim a transmissão. A deteção do vírus SARs-CoV-2 pode ser detetada através do teste RT-PCR e o teste de antígeno. O teste de RT-PCR é um teste molecular que usa a técnica de reação em cadeias de transcriptase reversa para a deteção do material genético viral e é o mais recomendado por ser mais sensível.

O teste de antígeno é um teste rápido que deteta as estruturas proteicas do vírus e o resultado demora entre 15 - 30 minutos. Este tipo de teste é menos sensível em relação ao PCR, e pode dar resultado falso-positivo, o que significa que é possível ser infetado com o vírus, mas ter um resultado negativo. Por outro lado, o teste antígeno é mais acessível em termos financeiros e atendimento dos postos de testagens sendo que posteriormente foi autorizado o autoteste. A introdução do teste antígeno facilitou muito a gestão de tempo

dos profissionais de saúde, a diminuição de sobrecarga de trabalho e também a rápida resposta dos resultados.

O trabalho da colaboração na recolha dos dados do funcionamento dos postos de testagens de antígeno teve como principal objetivo estudar as desigualdades no acesso da população a este tipo de testes profissionais. O intuito desta análise foi perceber se incluindo a rede de farmácias contribui para uma menor desigualdade no acesso ao serviço de testagens a nível nacional.

A minha colaboração consistiu em fazer levantamento dos horários de funcionamento dos postos de testagens do teste antígeno. A partir de uma lista de dados de pontos de testagens (clínicas, hospitais e outros) com respetivos endereços, foram pesquisados e registados seus horários de funcionamento, através da internet, em sites oficiais.

A segunda colaboração foi no auxílio da recolha dos dados da evolução diária do uso dos testes de antígeno em Portugal. A recolha dos dados foi através da plataforma do estado português (COVID19 Estamos on), plataforma que foi criada para disponibilizar toda a informação sobre as medidas de prevenção e contenção do vírus para a população. Os valores diários são representados num gráfico de evolução temporal, onde cada ponto do gráfico correspondia ao nº de testes antígeno registado por dia.

3.2. Power BI

Nesta seção começo por fazer uma breve contextualização do Power BI, o que são as suas capacidades e vantagens, demonstração da área de trabalho, e de seguida a sua aplicação com os dados da dispensa dos OACs no Power BI Desktop [28].

Power BI é software de serviço que permite a visualização de dados da Microsoft, que fornecem informações não técnicos aos utilizadores com ferramentas para análise, agregações, compartilhamento e visualizações de dados.

Os dados a utilizar podem ser uma folha do Excel ou uma coleção de fontes de dados híbridos do computador e com base na cloud. O Power BI permite ligar-se facilmente às origens de dados, visualizar, reportar e partilhar os conteúdos com qualquer pessoa ou empresas.

O Power BI apresenta algumas vantagens, sendo elas: simples de usar; fornece uma rápida consulta e análise sem a necessidade de suporte técnico especializado; possui um painel rico e personalizado para a realização do *dashboard*; permite automatizar a atualização de dados de configuração e publicar relatórios; e o software é atualizado todos os meses com novas funções e recursos.

O Power BI consiste em vários elementos que trabalham juntos:

- *Power BI Desktop* - um aplicativo de desktop do Windows
- *Power BI service* - um serviço online SaaS (Software as a Service)
- Aplicativos móveis Power BI para dispositivos Windows, iOS e Android.
- *Power BI Report Builder*, para criar relatórios paginados para compartilhar no serviço Power BI.
- *Power BI Report Server*, um servidor de relatórios no local onde se pode publicar relatórios criados no Power BI Desktop.

O *Power BI Desktop* é uma ferramenta gratuita a instalar no computador que permite conectar, transformar e visualizar dados. Através do Power BI Desktop, pode ligar-se a múltiplas origens de dados diferentes e combiná-las num modelo de dados. Este modelo de dados permite que crie *dashboard*, e partilhar como relatórios, com outras pessoas da mesma organização ou fora, no entanto para partilhar é preciso ter uma licença.

Estrutura do Power BI Desktop

Na figura 8, está representada a estrutura do ambiente de trabalho do Power BI. Do lado esquerdo, estão ícones para as três visualizações/ funções de Desktop Power BI: relatório, dados e modelo, respetivamente. Na secção do relatório é onde se constrói os tipos de visualizações (gráficos, tabelas, etc), nos dados, pode-se visualizar os dados e na secção modelo é onde se pode interligar os dados.

Para a construção de um relatório, primeiro importa-se os dados para o Power BI, se for o caso alterar a estrutura dos dados e criar os gráficos. Depois de construir o relatório, se pretender, no serviço Power BI pode compartilhar para que os utilizadores do serviço Power BI e em dispositivos móveis possam visualizar e interagir com o relatório.

Como funciona o Power BI Desktop

A importação dos dados para o Power BI, pode ser executada no ícone “*obter dados*”. Vários modelos de importação de dados são possíveis e depois é só escolher o tipo

pretendido. Depois de selecionar os dados, pode carregar os dados para o Power BI ou fazer alterações nos dados na opção “*transformar dados*”. Quando se seleciona esta última opção, aparece outra janela, o Editor do Power Query incorporado. Com o Editor do Power Query, pode efetuar alterações aos dados, tais como alterar um tipo de dados, renomear colunas, remover colunas ou combinar dados de várias origens. Cada etapa executada na transformação de dados é registada pelo Editor do Power Query.

Deste modo, os dados ficam sempre formatados da forma que o utilizador especificar e sempre que esta consulta for ligada à origem de dados, os passos serão executados. Depois de fazer todas as alterações necessárias, e os dados estiverem prontos para fazer o relatório seleciona-se o ícone “*fechar e aplicar*” para o campo do trabalho do Power BI.

Para criar o tipo de ilustração, no lado direito, na secção “*visualizações --> criar visual*”, pode então escolher o tipo de ilustração. De seguida escolher os parâmetros para a ilustração na secção “*campos*”. Quando o *dashboard* estiver pronto ou no início da construção de cada ilustração, na secção “*visualizações --> formatação*” pode fazer a formatação do relatório, como estrutura do gráfico, a cor, o tamanho, o tipo de letra entre outras.

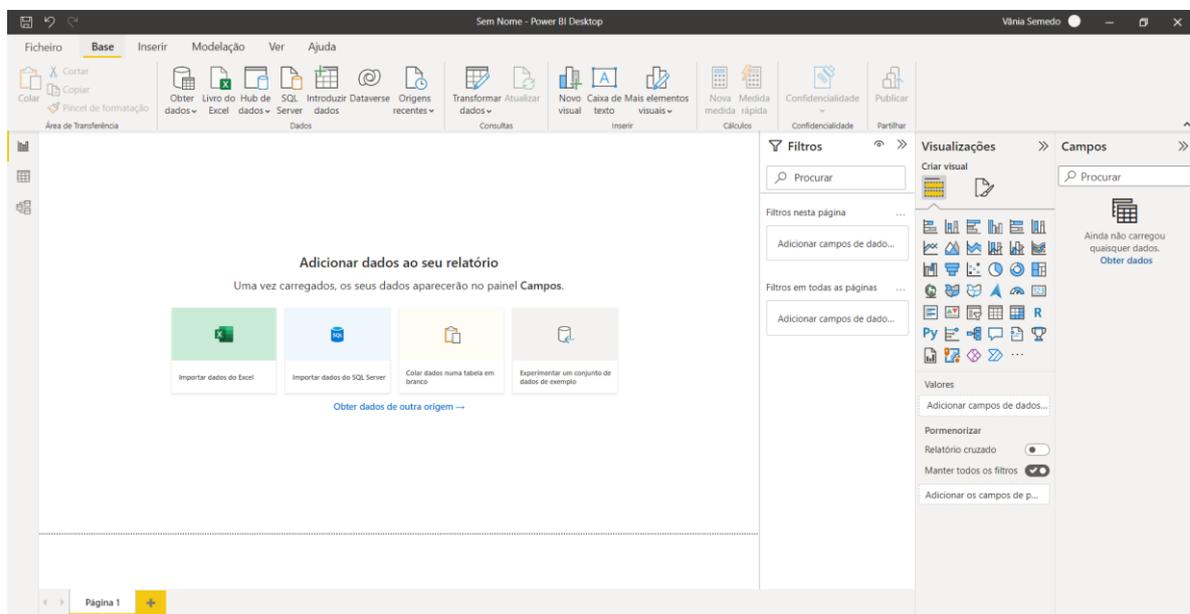


Figura 8: Estrutura do painel do ambiente de trabalho do Power BI Desktop

Aplicação do Power BI Desktop com os dados da dispensa dos OACs

Para a construção do *dashboard* com os dados da dispensa dos medicamentos anticoagulantes, primeiramente foi necessário a obtenção dos dados das DHD de cada substância. Para ter mais variáveis para construir o relatório, foi calculado a DHD das substâncias de acordo com o distrito de Portugal.

Para ter a população de cada distrito recorri ao portal da Pordata e do INE (Instituto Nacional de Estatística). Nestas fontes a organização das informações da população residente referente aos anos não estão disponibilizadas por distrito, estão por regiões pelo que foi necessário um trabalho extra para ter os valores da população de cada distrito. Esta tarefa exigiu bastante atenção para copiar/ obter os dados corretos, pois tinha que conferir, a região que corresponde a determinado distrito, depois ver que o município pertence a determinado distrito e assim retirar os dados da população. Depois de ter os dados da população de todos os distritos foi calculado a DHD de cada substância.

De seguida foi importado os dados para o Power BI Desktop, foi necessário alterar a formatação de alguns dados, por exemplo, especificar a coluna de DHD como produto, estruturar a coluna período como data, renomear colunas e também remover colunas que não serão precisas. Depois de fazer todas as alterações concluir a preparação dos dados voltamos para o Power BI para criar as ilustrações.

Nesta fase os tipos de ilustrações que queria produzir e que faziam mais sentido no contexto do estudo: gráfico da série temporal por ano ou mês, gráfico de barra das substâncias, o mapa de acordo com o consumo das substâncias por distrito e gráfico que ilustra o consumo de cada substância em cada distrito. Para construir estes tipos de gráficos, ver os recursos do Power BI que melhor combinam com os meus dados, incluindo assistir a tutoriais que a comunidade do Power BI disponibiliza para a construção e formatação do relatório.

Em baixo está representado o *dashboard* construído, do lado esquerdo estão dois tipos de escolha, o primeiro corresponde aos 5 anos (aqui podemos selecionar apenas 1 ano) e o segundo corresponde aos meses (aqui podemos selecionar apenas 1 mês ou todos os

meses). Os outros gráficos retornam os dados referentes daquele ano e o daquele mês. A seguir está o gráfico de barras da distribuição da DHD por distrito de acordo com os distritos. onde podemos ver qual distrito consome maior ou menos quantidade de medicamentos (substância). Depois temos o gráfico de barras só com as substâncias, e podemos ver que a substância mais consumida no total é o rivaroxabano. Depois temos o gráfico da série por mês, este gráfico mostra o comportamento de cada substância ao longo dos 5 anos e também podemos ver o comportamento de acordo com os distritos. A seguir temos o gráfico circular em anel, que podemos ver a proporção do consumo de cada substância. Por último temos o mapa com a distribuição da DHD.



Figura 9: Dashboard construído no Power BI com os dados da dispensa dos OACs

O Power BI permite interagir os gráficos entre si, por exemplo em baixo na figura 10, está representada, um print em que se selecionou o ano, e podemos ver a distribuição da substância de acordo com o distrito e mês neste ano. Neste ano, o distrito que teve maior consumo foi Coimbra, seguido de castelo branco e os meses com maior nº de consumo foi novembro e dezembro. E também neste ano no modo geral, a substância com maior consumo foi rivaroxabano seguido de varfarina.

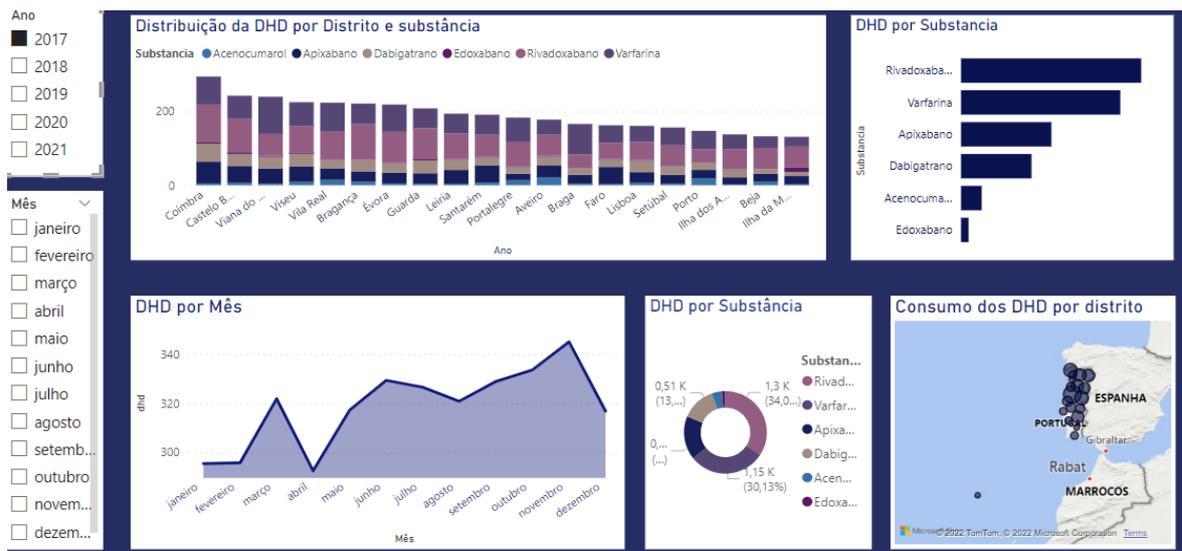


Figura 10: Demonstração da interação das ilustrações de distrito e substância no Power BI

Na figura 11, que se segue, se selecionou o ano de 2020 e o mês de março, e podemos que as informações acerca da distribuição das substâncias por distrito e mês não são iguais. Neste gráfico se pode observar ano de 2020, mês março, que o distrito com maior consumo das substâncias foi Coimbra seguido de Vila Real e as substâncias com maior nº de consumo foi rivaroxabano seguido de apixabano.



Figura 11: Demonstração da interação das ilustrações de distrito, substância, ano e mês no Power BI

Conclusão:

Do modo geral, com esta análise foi possível observar que o distrito e a substância que teve maior consumo independentemente do ano ou mês, foi Coimbra e rivaroxabano respetivamente. Em relação aos outros distritos e substâncias, foi observado que dependendo do ano e mês, as distribuições do consumo das substâncias variam.

O *dashboard* construído podia ser melhorado, porém existe algumas limitações, como por exemplo, as variações para a análises são muito poucas e o tempo despendido para a realização foi limitado.

Para efeitos de publicação no serviço online Power BI, ou seja, publicar a dashboard construída numa página web, era necessário criar uma conta para esse efeito e também ter uma licença *premium*, com custos envolvidos. Por essa razão o dashboard criado apenas serve para circulação interna.

Conclusões

A realização deste estágio foi sem dúvida muito importante e enriquecedora para mim. Permitiu-me, num contexto real, aplicar muitos conhecimentos adquiridos ao longo do mestrado.

Devido à pandemia Covid-19, o meu estágio curricular e todo trabalho desenvolvido decorreu à distância por ser o regime de trabalho adaptado no CEFAR. Por ser à distância apresentou algumas dificuldades em termos da relação com os profissionais do CEFAR sendo que se fosse presencial a convivência e a partilha de conhecimentos teria maior aproveitamento. Contudo, posso dizer que o contacto foi mantido de forma frequente e permanente sempre que fosse necessária. Tanto pelo CEFAR como pelo orientador da Universidade foram realizadas reuniões por videochamada pelo que posso afirmar que não houve falta de apoio e incentivo. Realço ainda que esta circunstância permitiu-me desenvolver capacidades individuais, como a independência na procura de informações, planeamento, gestão de tempo e resolução de problemas.

Em relação ao projeto desenvolvido, penso que foi ao encontro com os meus interesses e objetivos em estatística, análises de regressões segmentadas, mais especificamente em séries temporais interrompidas. Este tema não foi muito abordado durante o Mestrado pelo que foi muito importante adquirir mais conhecimento de forma independente. Tive a oportunidade de trabalhar com um ótimo profissional, o Dr. José Pedro, que me acompanhou ativamente durante todo o meu trabalho estatístico e me ajudou a desvendar todas as dúvidas e dificuldades encontradas.

Tive a oportunidade contribuir para a comunicação científica através da submissão de um *extended abstract* para um poster apresentado no 4rd. *Statistics on Health Decision Making* decorrido no dia 20 e 21 de julho de 2022 na Universidade de Aveiro, e está publicado numa edição do *Journal of Statistics on Health Decision*.

Para além do estudo desenvolvido, também tive a oportunidade de estudar o software Power BI, onde pude aprender as suas funcionalidades e capacidades. Este software é recente, está a ser adotado por várias empresas e acredito que posteriormente este conhecimento vai ser muito útil na minha área profissional.

Relativamente aos objetivos propostos para este estágio, acredito que foram cumpridos e que toda esta experiência foi muito enriquecedora. Penso que superei todas expectativas individuais ao longo do período do estágio. Com o decorrer do estágio fui aprendendo cada vez mais e ganhando confiança naquilo que estava a desenvolver pelo que hoje posso dizer que sou uma pessoa mais bem preparada a nível profissional. Em conclusão, toda esta experiência foi sem dúvida bastante edificadora por todo o apoio e incentivo recebido.

Referências

1. Rodrigues AT, Costa S, Vaz JP, Alves F, Martins AP. 25 Anos do Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR) com Vieses Pessoais. 2019;(December).
2. Linha do tempo da OMS - COVID-19. <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
3. Health WHO, Programme E, Panel EA, et al. Transmission of SARS-CoV-2 : implications for infection prevention precautions. 2020;(July):1-10.
4. Malheiro R, Figueiredo AL, Magalhães JP, et al. Effectiveness of contact tracing and quarantine on reducing COVID-19 transmission: a retrospective cohort study. *Public Health*. 2020;189(September):54-59. doi:10.1016/j.puhe.2020.09.012
5. Liu J, Liao X, Qian S, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1320-1323.
6. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. 2020;43(4):328-333. doi:10.1016/j.bj.2020.04.007
7. Presidência da República. Decreto do Presidente da República 14-A/2020 de 18 de março. *Diário da República nº 55/2020, 3º Supl Série I*. 2020;(2):13-(2)-13-(4). <https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/130399862/details/maximized>
8. Oliveira M, Fernandes C. Managing the Coronavirus Pandemic in Portugal: A Step-by-Step Adjustment of Health and Social Services. *Psychol Trauma Theory, Res Pract Policy*. 2020;12(5):536-538. doi:10.1037/tra0000879
9. Evolução de novos casos diários da Covid-19.
10. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:967-977. doi:10.2147/TCRM.S84210
11. Delluc A, Lacut K, Rodger MA. Arterial and venous thrombosis: What's the link? A narrative review. *Thromb Res*. 2020;191(January):97-102. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.035
12. Vitor SK dos S, Daou JP, Góis AFT de. Prevenção de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes clínicos e cirúrgicos. *Rev Diagnóstico e Trat*. 2016;21(11):59-64.

13. Infarmed I.P. Anticoagulantes Oraís Rivaroxabano, Dabigatrano, Apixabano E Edoxabano. Published online 2019.
14. Paul C, Baby M, Anthraper AR, K K. NOACs: an emerging class of oral anticoagulants-a review article. *Futur J Pharm Sci.* 2020;6(1):1-7. doi:10.1186/s43094-020-00114-1
15. Hinojar R, Jiménez-Natcher JJ, Fernández-Golfín C, Zamorano JL. New oral anticoagulants: A practical guide for physicians. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1(2):134-145. doi:10.1093/ehjcvp/pvv002
16. Dobesh PP, Stacy ZA. *Pharmacology of Oral Anticoagulants.* Elsevier Inc.; 2019. doi:10.1016/b978-0-323-55429-9.00002-9
17. Riva N, Ageno W. Pros and cons of vitamin k antagonists and non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):178-187. doi:10.1055/s-0035-1544231
18. Alkhomeys S, Barrett R. Impact of the COVID-19 pandemic on England's national prescriptions of oral vitamin K antagonist (VKA) and direct-acting oral anticoagulants (DOACs): an interrupted time series analysis (January 2019–February 2021). *Curr Med Res Opin.* 2022;38(7):1081-1092. doi:10.1080/03007995.2022.2078100
19. Time A, Analysis S. *Applied Time Series Analysis.* Vol 59 LNEE.; 2010. doi:10.1007/978-90-481-8768-3_2
20. Corbyn J. *Time Series Analysis with Applications in R.* Vol 174.; 2011. doi:10.1111/j.1467-985x.2010.00681_4.x
21. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(4):299-309. doi:10.1046/j.1365-2710.2002.00430.x
22. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Acad Pediatr.* 2013;13(6 SUPPL.):S38-S44. doi:10.1016/j.acap.2013.08.002
23. *Introduction to Interrupted Time Series.*
24. Lopez Bernal J, Soumerai S, Gasparrini A. A methodological framework for model selection in interrupted time series studies. *J Clin Epidemiol.* 2018;103:82-91. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.05.026
25. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Difinition and introduction od DDD. Difinition and introduction od DDD.
26. Pinhão Ramalheira C, M. Gonçalves A, Gomes F, Dutschmann R, Gusmão R. Tendências Seculares na Mortalidade por Doenças Cerebrovasculares em

- Portugal: 1902-2012. *Med Interna (Bucur)*. 2021;27(2):139-144.
doi:10.24950/o/271/19/2/2020
27. Antonazzo IC, Fornari C, Paoletti O, et al. COVID-19 Outbreak Impact on Anticoagulants Utilization: An Interrupted Time-Series Analysis Using Health Care Administrative Databases. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):1115-1118.
doi:10.1055/a-1523-7658
28. Ramalingam VA. *Introducing Microsoft Flow*.; 2018. doi:10.1007/978-1-4842-3630-7

Anexo

Anexo 1: Impacto da pandemia na dispensa dos medicamentos anticoagulantes das farmácias comunitárias portuguesas

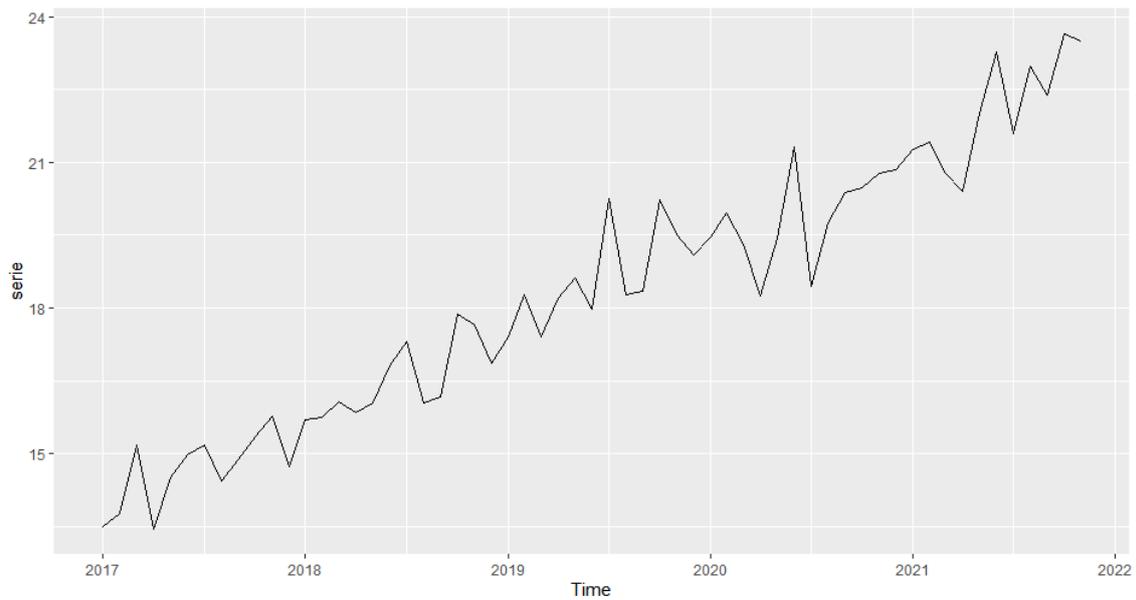


Figura 12: Serie original sem outlier do DHD

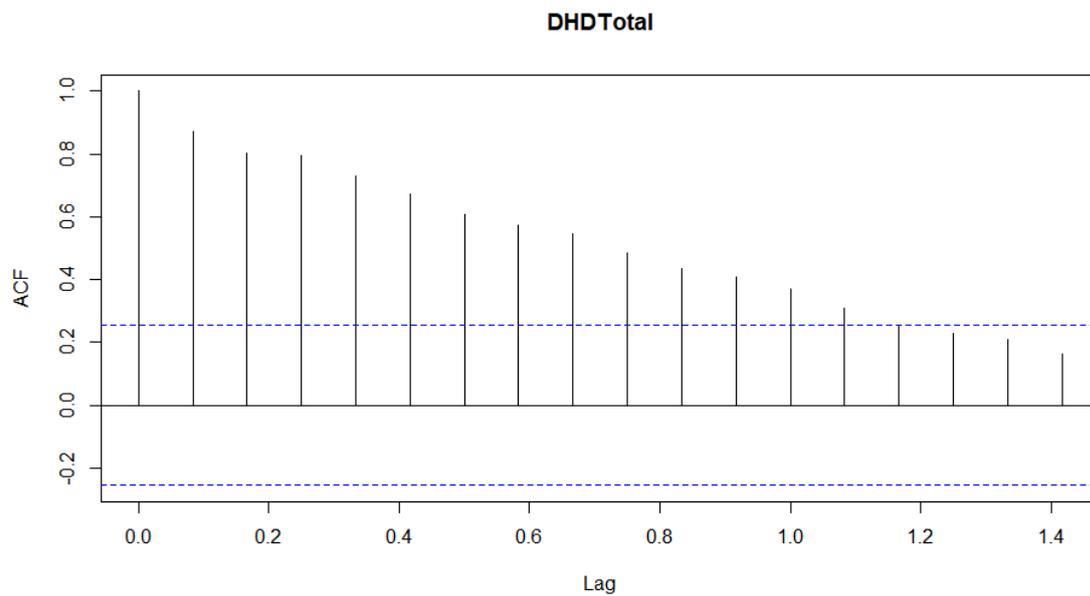


Figura 13: ACF da serie original da DHD

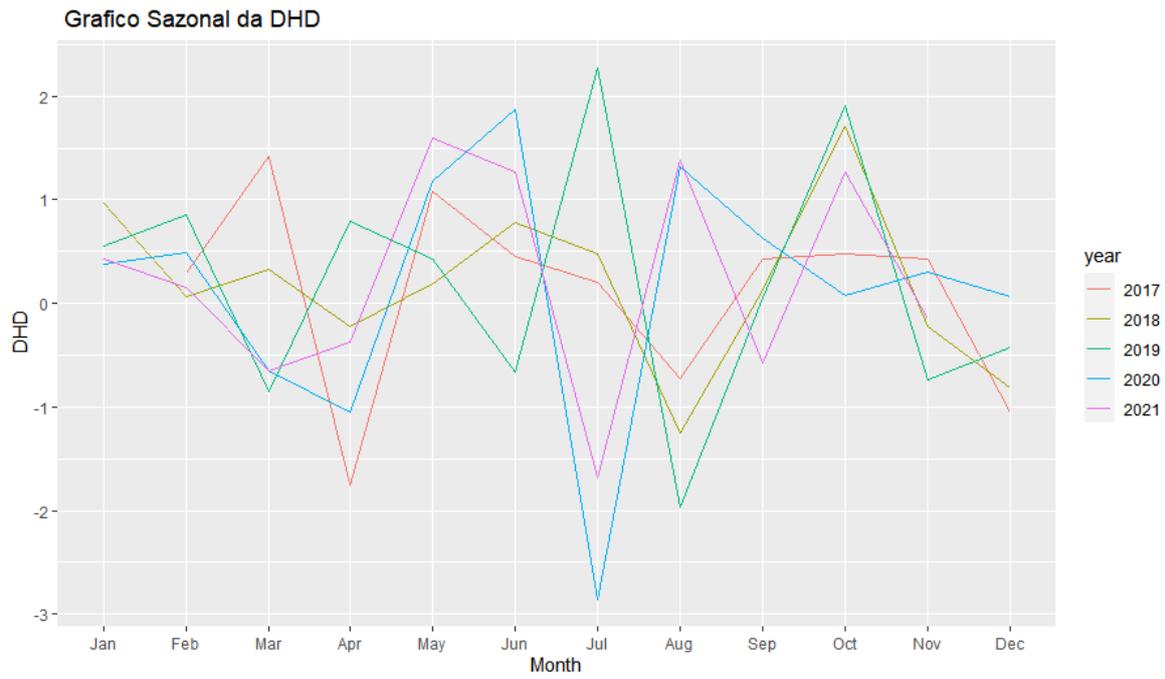


Figura 14: Série da sazonalidade da serie de total de DHD

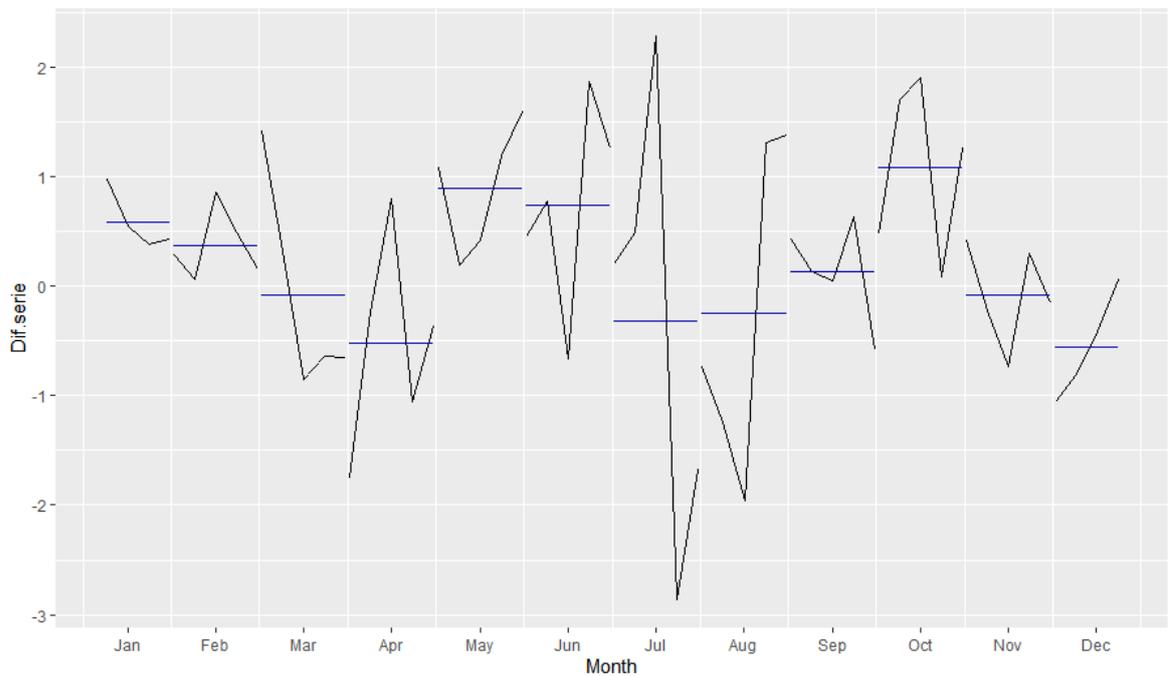


Figura 15: Serie sazonal com as médias da serie de total de DHD

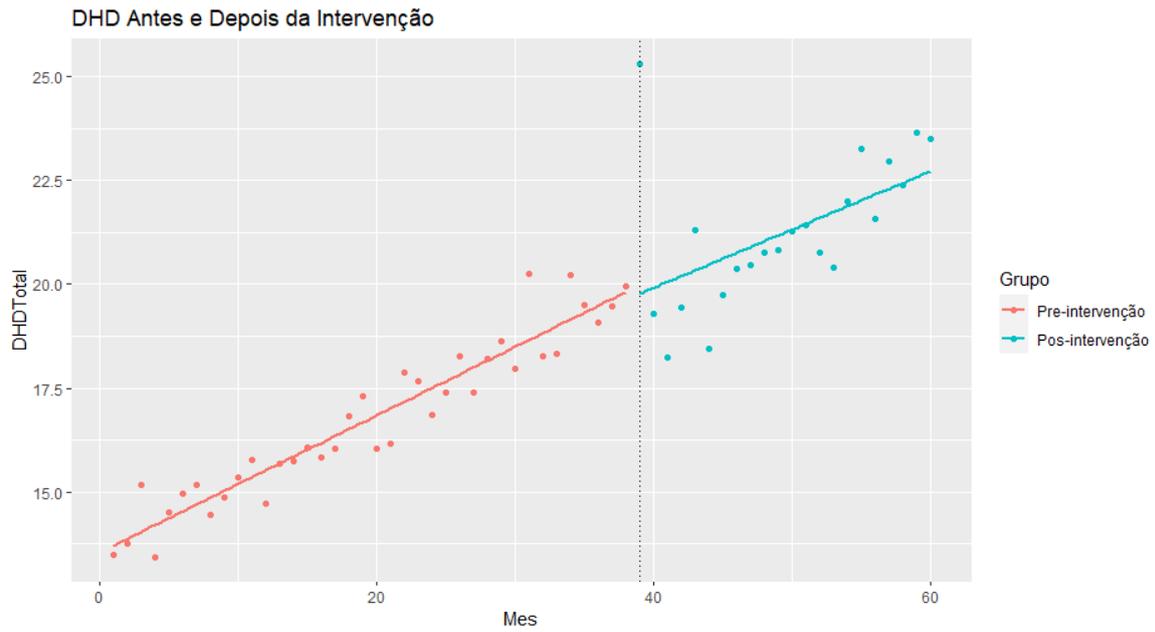


Figura 17: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena com o outlier

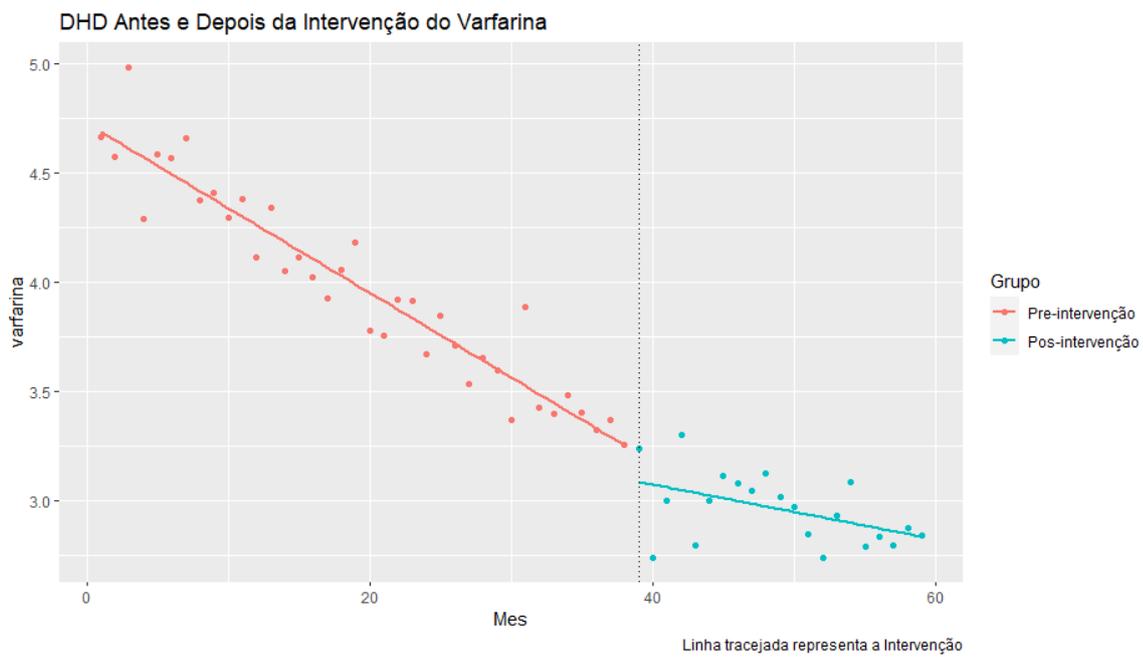


Figura 16: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Warfarina

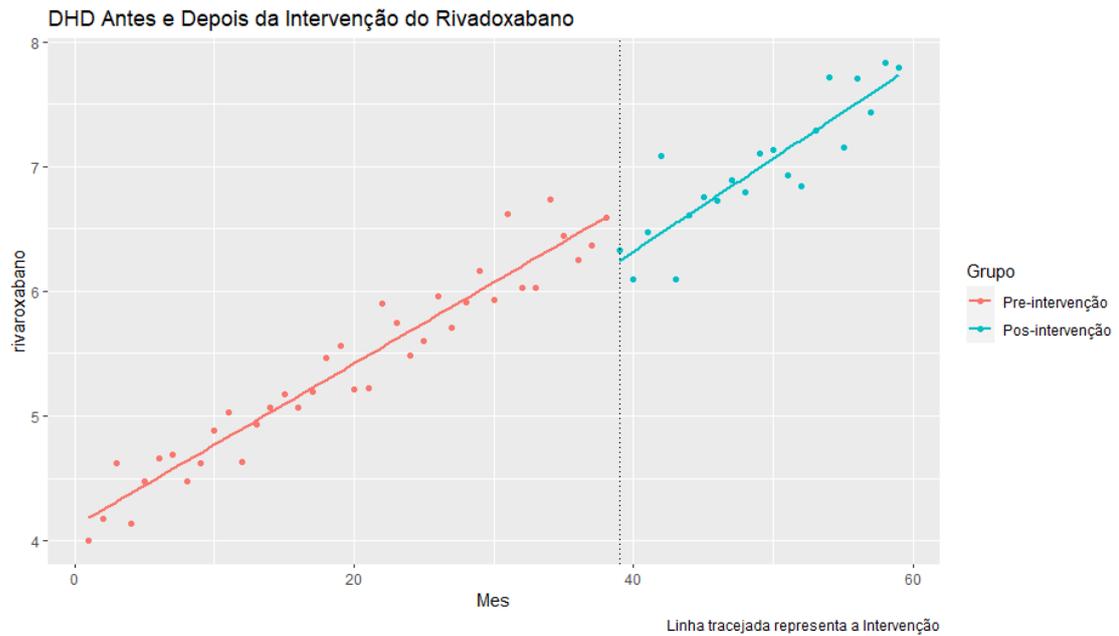


Figura 18: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Rivaroxabano

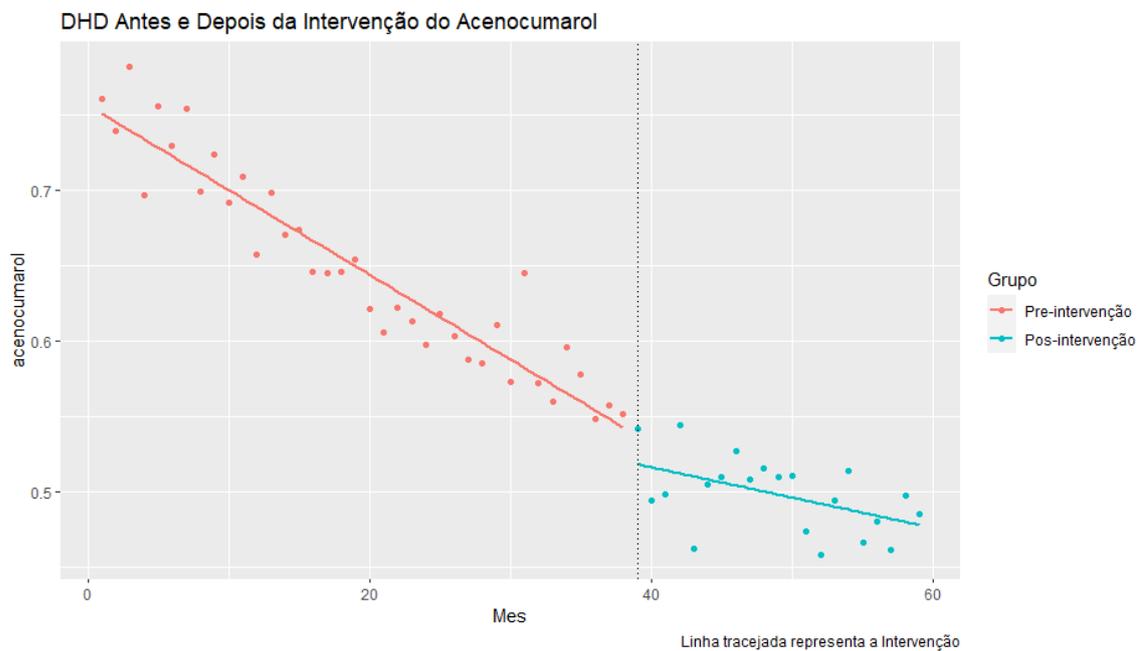


Figura 19: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Acenocumarol

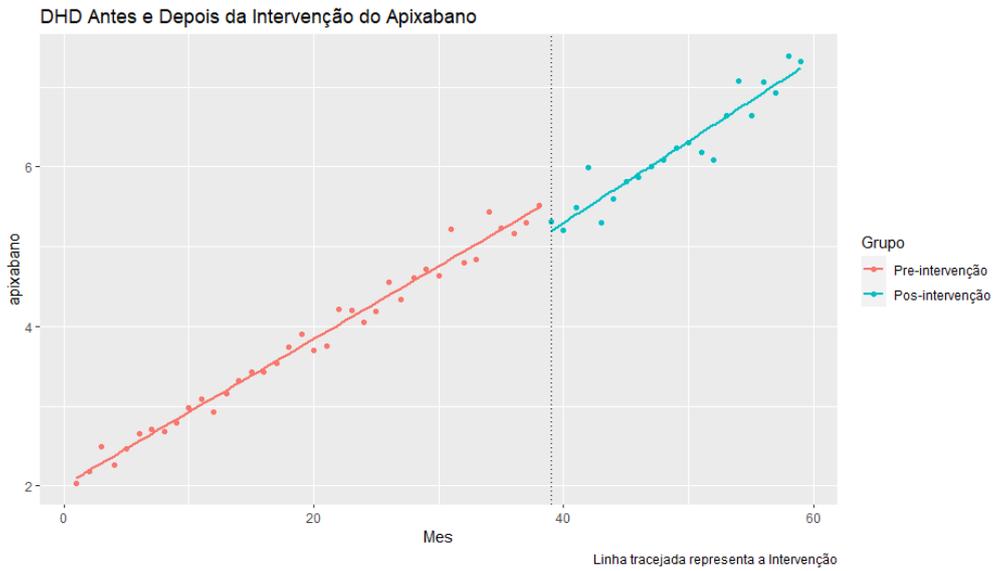


Figura 20: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Apixabano

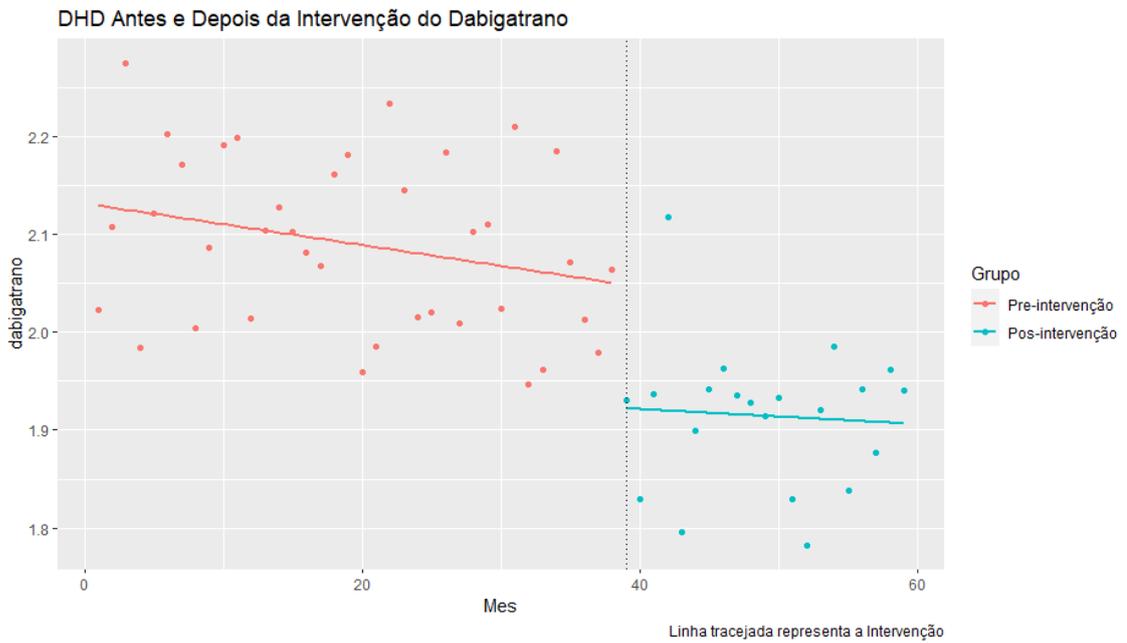


Figura 21: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Warfarina

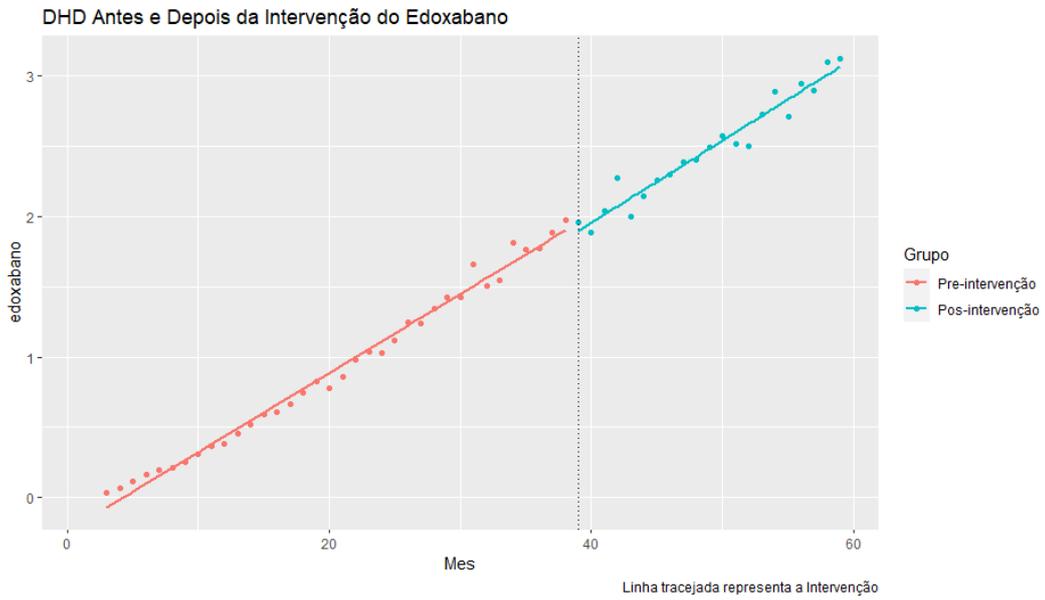


Figura 22: Série do número médio da DHD por pessoa por mês antes e depois da quarentena da substância Edoxabano

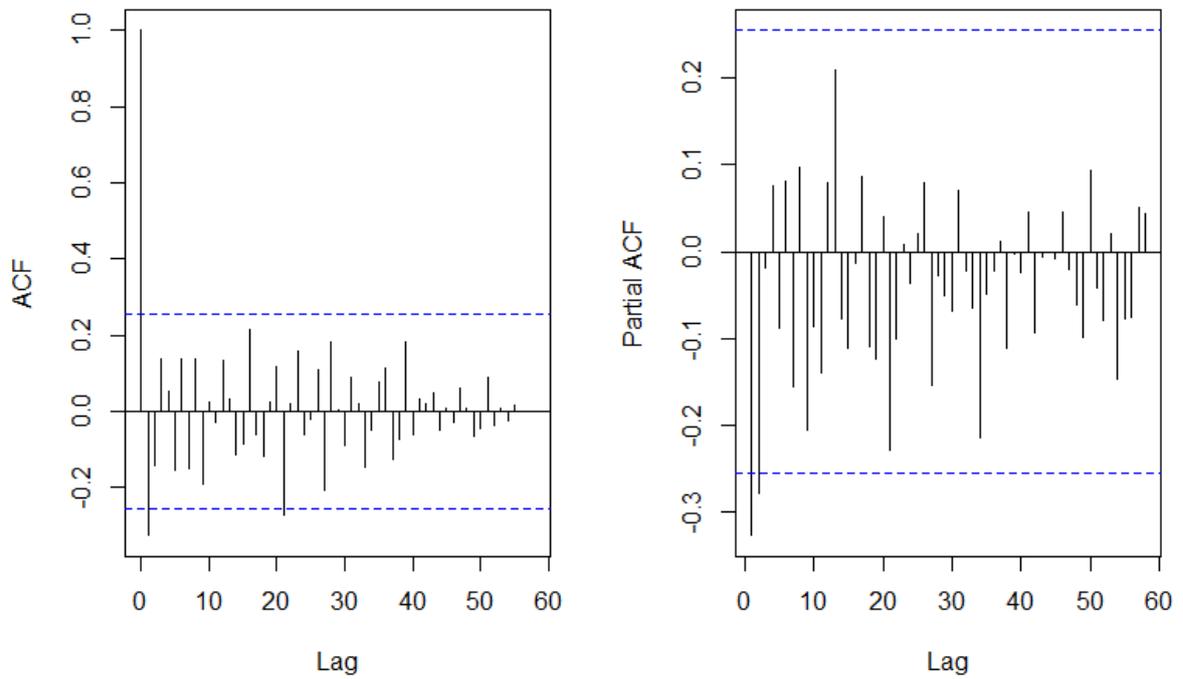


Figura 23: ACF e PACF da substância Varfarina sem ajuste do erro

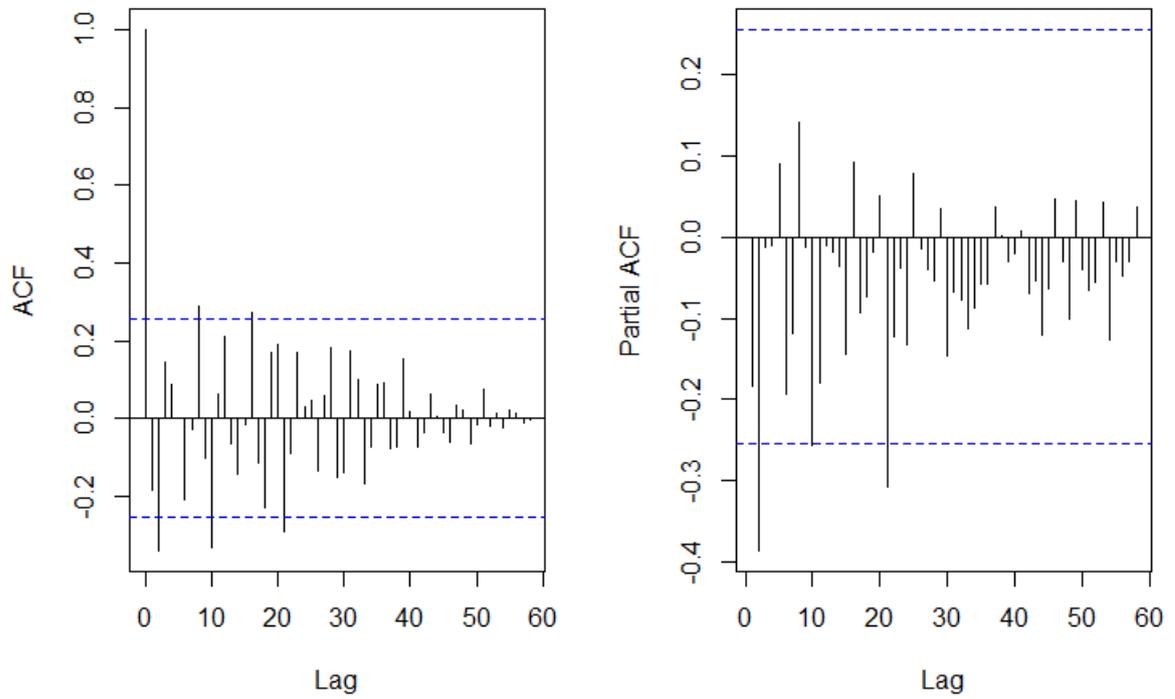


Figura 24: ACF e PACF da substância Apixabano sem ajuste do erro

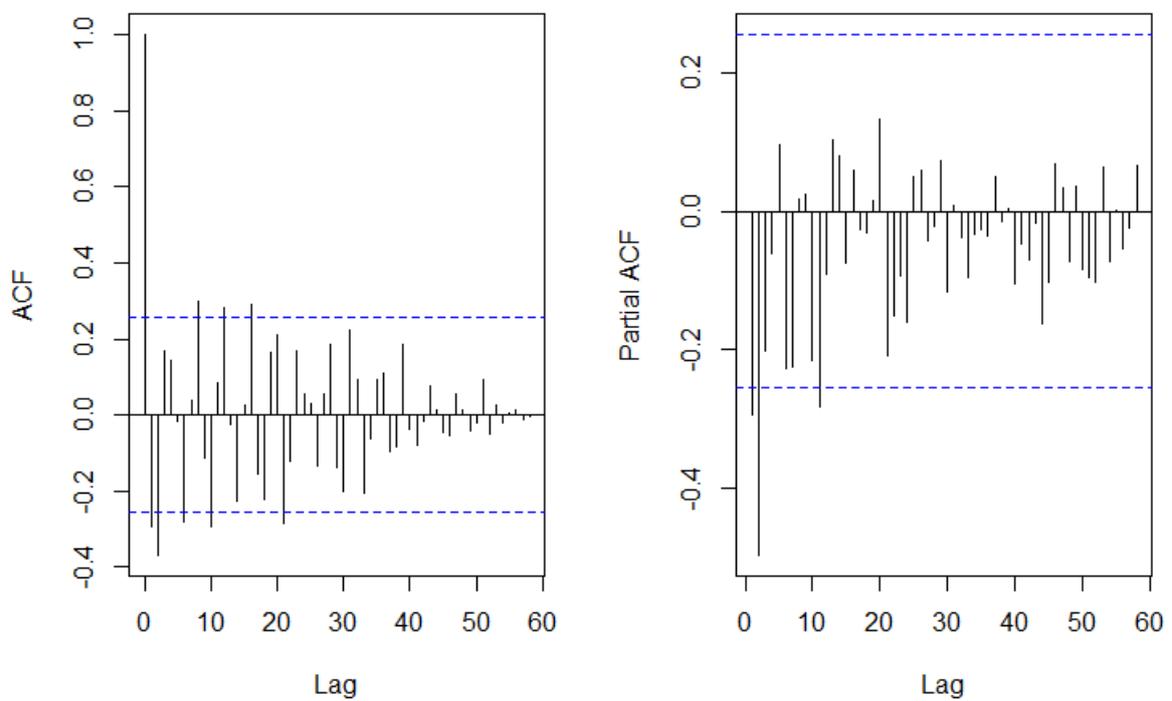


Figura 25: ACF e PACF da substância Rivaroxabano sem ajuste do erro

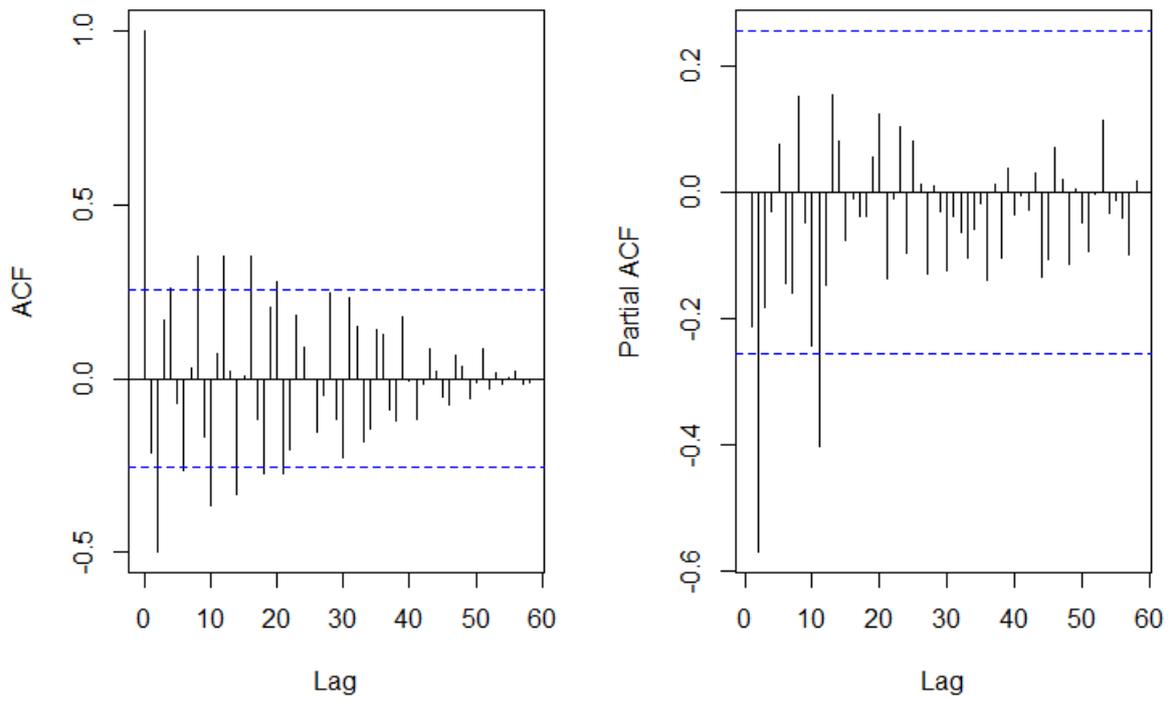


Figura 26: ACF e PACF do dabigatran sem ajuste do erro

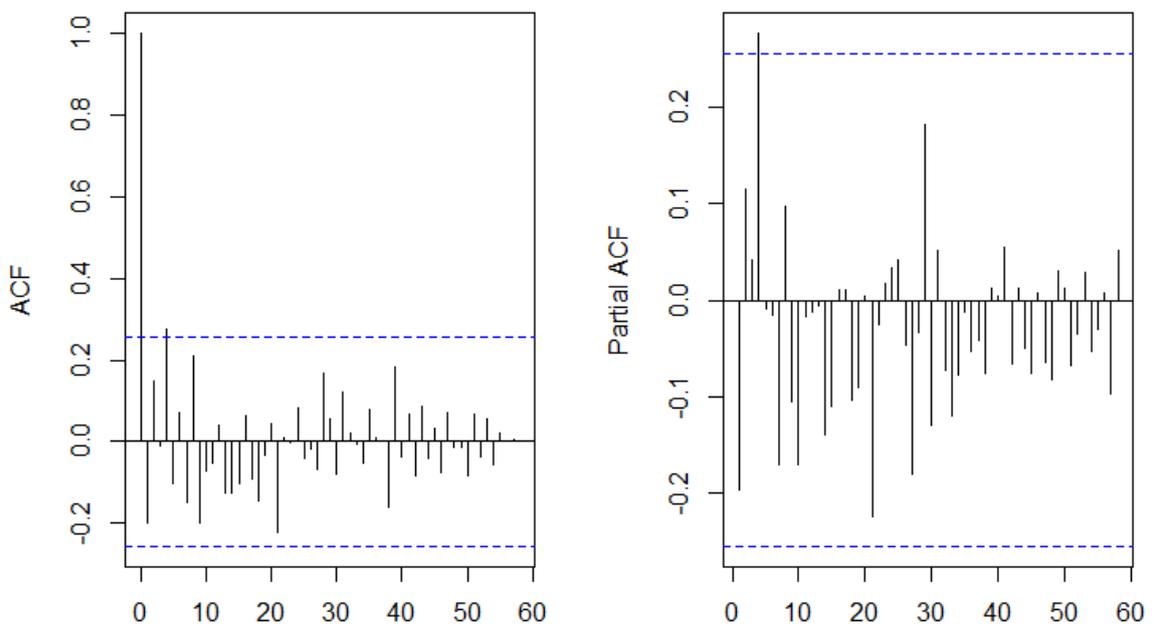


Figura 27: ACF e PACF da substância Acenocumarol sem ajuste do erro

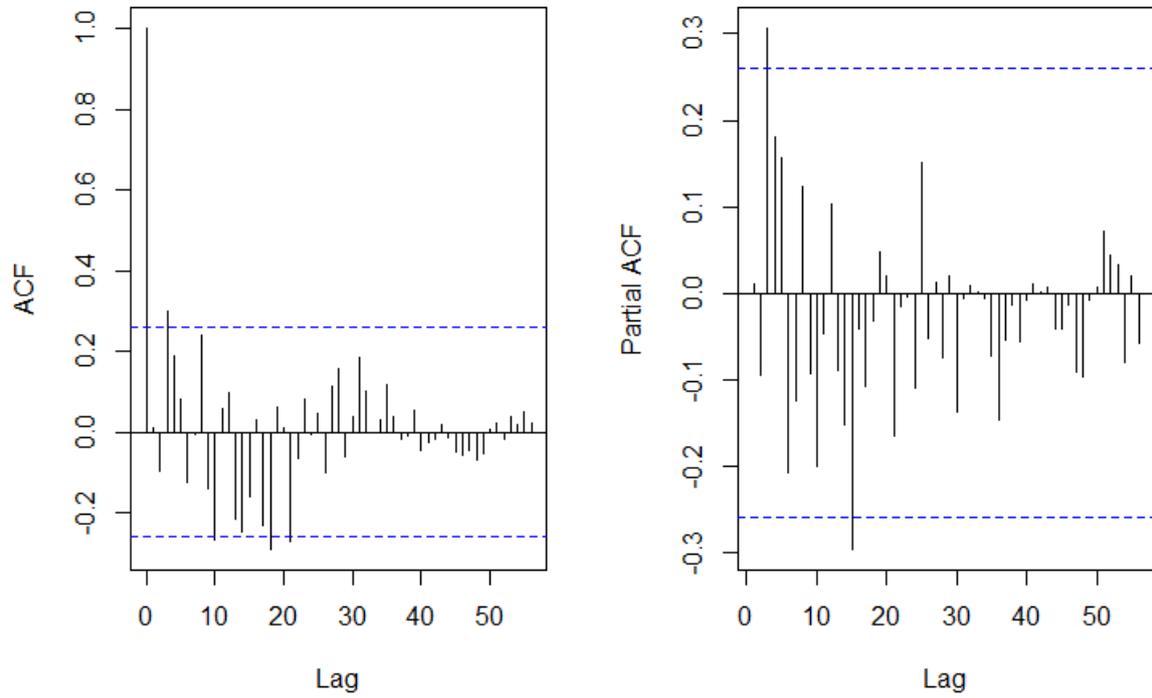


Figura 28: ACF e PACF da substância Edoxabano sem ajuste do erro

Anexo 2 – Comunicação científica: Poster

Poster apresentado por videoconferência no 4rd Statistic on Health Decision Making: Real World Data, realizado em 20-21 de julho de 2022 na Universidade de Aveiro.



cefar
centro de estudos e
avaliação em saúde

Impact of the Covid-19 pandemic on dispensing of anticoagulant therapy Interrupted Time Series Analyses

Vânia Semedo MSc1, José Guerreiro BSc2, Zilda Mendes MSc2.
¹ Department of Mathematics, University of Aveiro, Aveiro, Portugal
² National Association of Pharmacies, Centre for Health Evaluation & Research (CEFAR)



**Universidade de
Aveiro**

Introduction

On the 11th of March 2020, the World Health Organization (WHO) declared a pandemic due to the disease caused by the novel coronavirus, Sars-Cov-2 [1]. Governments implemented many measures to decrease the incidence of COVID-19 cases and control the spread of this disease like social distancing, periods of lockdown, etc. Such measures affected people's lives and may have reduced access to health care and services. In this regard, we want to understand the impact of the Covid-19 pandemic on the dispensing of new oral anticoagulant drugs (NOACs), drugs, which are drugs used to help prevent blood clots. To answer this research question, we used interrupted time series analysis (ITS) [2], a method proposed to evaluate the effectiveness of population-level interventions or health events that have been implemented at a defined point in time.

Objectives:

To analyze the immediate and/ or long-term impact on the dispensing of new oral anticoagulant drugs (NOAC)

Methods:

Data collection was carried out at the level of consumption of NOACs in an outpatient basis in Portugal, it was collected from the hmR Information System, and the data used was from January 2017 to December 2021. For the analysis, the measure of interest was the DHD (DDD per 1000 inhabitants per day). To obtain an estimate of the resident population in Portugal, the INE Portal was used. The DHD was calculated using the formula: total DDD / (number of days in the period under analysis * population) *1000. The dependent variable was the total DHD per month and the independent variables were time; the intervention as a dummy variable (0-pre-intervention; 1-post-intervention); and the trend – time since the start of the intervention. A segmented linear regression model was built, adjusted with ARIMA (Autoregressive Integrated Moving average) errors.

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * Time + \beta_2 * Intervention + \beta_3 * Trend + \epsilon_t$$

$\epsilon_t \sim ARIMA(p, d, q)$ [4]

β_0 estimates the baseline level of the outcome; β_1 estimates the change in the average number of DHD per month before the intervention; β_2 estimates the immediate effect, and β_3 estimates the long-term effect. Statistical analysis was performed in R. Significance level adopted was 0.05.

Results:

According to the results of the analysis, the data appear to have an increasing linear trend over the years, do not show seasonality and there is a peak in March 2020 that can be explained due to the implementation of the quarantine. The data of March was considered an outlier, so it was excluded from the modeling analysis of the models. First a linear regression model was built, the betas were all significant, however the residuals showed autocorrelation. Therefore, the regression model with ARIMA error was proposed, the best model found was with ARIMA error (2,1,1).

References

1. Organização Mundial da Saúde OPA da S. Histórico da pandemia de COVID -19. Histórico da pandemia de COVID -19. Available from : <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
2. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(4):299-309. doi:10.1046/j.1365-2710.2002.00430.x
3. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Definition and introduction of DDD. Available from : https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/
4. Fatah J, Ezzine L, Aman Z, El Moussami H, Lachhab A. Forecasting of demand using ARIMA model. *Int J Eng Bus Manag.* 2018;10:1-9. doi:10.1177/1847979018808673

Table 1: Segmented regression with and without ARIMA error (p,d,q)

	Coefficients	Std.Error	P-value	AIC
Segmented regression model with ARIMA error (2,1,1)				
Ar1	-0,420	0,115	0,00025	109,44
Ar2	-0,481	0,114	< 2,2e-5	
Ma1	-0,999	0,053	< 2,2e-16	
Baseline trend b1	0,164	0,004	< 2,2e-16	
Level change after intervention b2	-1,128	0,166	1,004e-16	
Trend change after intervention b3	0,051	0,011	1,004e-16	
Segmented regression linear model				
Intercept b0	13,539	0,214	< 2e-16	121,76
Baseline trend b1	0,165	0,010	< 2e-16	
Level change after intervention b2	-1,169	0,357	0,00186	
Trend change after intervention b3	0,054	0,025	0,03509	

The residuals appear to be randomly distributed (figure 1), and the Ljung-Box test does not reject the hypothesis that the residuals are random (p-value =0.07). The graph of the distribution of autocorrelation, and partial autocorrelation of the ARIMA model (figure 3 and 4) does not show significant autocorrelation.

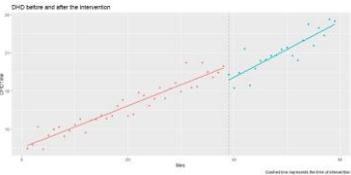


Figure 1: Graph of distribution of the Interrupted Time Series

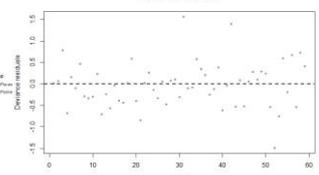


Figure 2: Graph of distribution of residuals

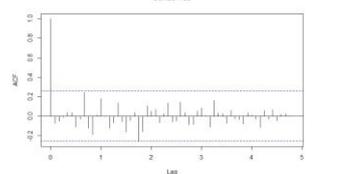


Figure 3: Graph of autocorrelation of residuals from ARIMA

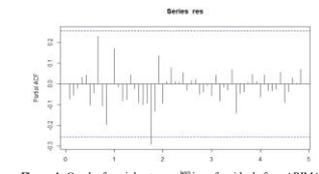


Figure 4: Graph of partial autocorrelation of residuals from ARIMA