

CLEANDRO PIRES DE ALBUQUERQUE

**EFETIVIDADE DE LONGO PRAZO DO TRATAMENTO PRECOCE DA ARTRITE
REUMATOIDE EM CENÁRIOS DE VIDA REAL NO BRASIL**

BRASÍLIA, 2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

CLEANDRO PIRES DE ALBUQUERQUE

**EFETIVIDADE DE LONGO PRAZO DO TRATAMENTO PRECOCE DA ARTRITE
REUMATOIDE EM CENÁRIOS DE VIDA REAL NO BRASIL**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto

BRASÍLIA

2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

PA345e Pires de Albuquerque, Cleandro
Efetividade de longo prazo do tratamento precoce da
artrite reumatoide em cenários de vida real no Brasil /
Cleandro Pires de Albuquerque; orientador Leopoldo Luiz
Santos Neto. -- Brasília, 2023.
150 p.

Tese(Doutorado em Ciências Médicas) -- Universidade de
Brasília, 2023.

1. Artrite Reumatoide. 2. Retardos diagnósticos e
terapêuticos. 3. Tratamento precoce da artrite. 4. Acesso a
serviços de saúde. 5. Estratégias de manejo clínico. I.
Santos Neto, Leopoldo Luiz, orient. II. Título.

CLEANDRO PIRES DE ALBUQUERQUE

**EFETIVIDADE DE LONGO PRAZO DO TRATAMENTO PRECOCE DA ARTRITE
REUMATOIDE EM CENÁRIOS DE VIDA REAL NO BRASIL**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Aprovada em 12 de abril de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto (Presidente)
Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas - UnB

Profa. Dra. Laila Salmen Espindola
Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas – UnB

Profa. Dra. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte
Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica – UFPE

Profa. Dra. Luciana Feitosa Muniz
Hospital Sírio Libanês – Brasília

Profa. Dra. Clarissa de Castro Ferreira
Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)

*Dedico este trabalho a Deus, o Princípio de todas as coisas,
e à minha família, meu bem maior nesta Terra.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Napoleão Gomes de Albuquerque e Eliane Pires de Albuquerque, pelo dom da vida, por todo o carinho, exemplo e educação desde o berço.

À minha esposa Luciana C. Albuquerque e filhos, Elise e Mateus, por todo o tempo que entregaram do meu convívio para possibilitar a conclusão deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto, por toda paciência, incentivo e ensinamento durante minha jornada de formação acadêmica.

À amiga Profa. Dra. Licia Maria Henrique da Mota, parte indissociável deste projeto, também presente ao longo de todo o caminho.

À Profa. Dra. Laila Salmen Espíndola, incansável coordenadora deste Programa de Pós-Graduação, a qual não desistiu de mim, ainda quando eu pensava em fazê-lo.

Ao Dr. Francisco Aires Correa Lima, pioneiro da Reumatologia no Brasil, meu eterno chefe e modelo originário de inspiração, desde os tempos da residência médica.

Aos coordenadores e pesquisadores do estudo multicêntrico Vida Real – Artrite Reumatoide no Brasil, que arduamente permitiram a coleta de dados para o presente trabalho, com especial menção ao Prof. Dr. Geraldo R. Castelar Pinheiro.

Aos membros da Banca Examinadora, Profs. Drs. Leopoldo, Laila, Ângela, Luciana e Clarissa, por suas valiosas contribuições ao conteúdo e forma final deste trabalho.

Aos Profs. Drs. Ciro Martins Gomes e Rafael Mendonça Chakr, por suas também valiosas contribuições ao trabalho, durante minha qualificação ao doutorado.

Aos pacientes, participantes da pesquisa clínica, os quais com altruísmo se doaram em corpo e mente, para possibilitar a concretização deste estudo.

A Deus, não somente o Princípio, mas também o Fim de todas as coisas.

E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria.

1 Coríntios 13:2

RESUMO

Introdução: tratamento precoce e controle estrito da doença são princípios fundamentais no manejo da artrite reumatoide (AR), todavia nem sempre exequíveis na vida real. **Objetivos:** avaliar retardos diagnósticos e terapêuticos da AR no Brasil; avaliar os efeitos do acesso precoce ao especialista, do tratamento precoce e da estratégia de controle (estrito vs. convencional) da AR, após longa duração de doença, em cenários de vida real. **Métodos:** adultos preenchendo critérios classificatórios (ACR/EULAR 2010) para AR, acompanhados em 11 hospitais públicos brasileiros, foram recrutados entre agosto/2015 e abril/2016. Avaliaram-se características clínico-epidemiológicas, atividade de doença (DAS28), função física (HAQ), doença erosiva, retardos diagnósticos e terapêuticos, estratégia de controle da AR (estrito vs. convencional) e a especialidade do médico quem primeiro consultou o paciente (ao início dos sintomas) e estabeleceu o diagnóstico. Testes chi-quadrado, t de students, Mann-Whitney, ANOVA, de correlação, de tendência (Mann-Kendall), além de regressão linear múltipla e logística binomial foram conduzidas no SPSS 25 e R 3.6.2. O estudo recebeu aprovação ética; todos os participantes assinaram consentimento esclarecido. **Resultados:** foram incluídos 1116 participantes; mulheres: 89,4%; brancos: 56,8%; média (DP) de idade: 57,5 (11,5) anos; duração de doença: 174,9 (115,0) meses; atividade de doença (DAS28): 3,62 (1,52); função física (HAQ): mediana [Q1; Q3] = 0,875 [0,250; 1,500]. Houve doença erosiva em 54,9%; fator reumatoide positivo em 78,6%. Observou-se redução nos retardos diagnósticos ($\tau = -0,677$, $p < 0,001$) e terapêuticos ($\tau = -0,695$, $p < 0,001$) desde 1990. Todavia, no período 2011-2015, a mediana [Q1; Q3] do retardo terapêutico ainda era de 11 [5; 17] meses. Em 80,7% dos casos, o diagnóstico foi estabelecido pelo reumatologista. A minoria recebeu tratamento precoce: 28,7% em até 6 meses de sintomas (13,1% em até 3 meses). Acesso antecipado ao reumatologista associou-se a maiores chances de tratamento precoce (OR 2,57 [1,54; 4,27]; $p < 0,001$) e, no longo prazo, a menor atividade de doença (diferença em médias [IC95%] no DAS28: -0,25 [-0,46; -0,04]; $p = 0,020$) e melhor função física (HAQ: -0,20 [-0,31; -0,09]; $p < 0,001$). Tratamento

precoce associou-se (com pequenos tamanhos de efeito) a menor atividade de doença, melhor função física e menos doença erosiva (análises bivariadas), todavia perdendo significância ($p \geq 0,05$) após ajustado para idade, escolaridade, uso de corticoide e duração de doença (análises multivariadas). Controle estrito de doença se associou, no longo prazo, a menor uso de corticoide ($\chi^2 = 59,1$; $p < 0,001$) e de biológicos ($\chi^2 = 10,2$; $p = 0,017$), menos doença erosiva ($\chi^2 = 32,1$; $p < 0,001$), maiores taxas de remissão da AR ($\chi^2 = 14,4$; $p = 0,002$) e menores escores DAS28 ($F = 3,44$; $p = 0,018$) e HAQ ($F = 5,2$; $p = 0,002$). **Conclusões:** reduziram-se os retardos diagnósticos e terapêuticos da AR no Brasil, nas últimas décadas, porém ainda persistindo retardos substanciais. O diagnóstico da AR foi muito dependente do reumatologista. A maioria dos participantes perdeu a oportunidade de tratamento precoce. Acesso antecipado ao reumatologista se associou a maiores chances de tratamento precoce e a melhores desfechos clínicos no longo prazo. O tratamento precoce, quando ajustado para fatores de confusão, não foi capaz de predizer benefícios clínicos no longo prazo, em condições de vida real; o controle estrito de doença, todavia, associou-se a menor atividade de doença, melhor função física e menor dano radiográfico.

Palavras Chaves: Artrite Reumatoide, Assistência à Saúde, Acesso aos Serviços de Saúde, Avaliação de Resultados da Assistência ao Paciente, Resultado do Tratamento

ABSTRACT

Background: Early treatment and tight disease control are fundamentals in the management of rheumatoid arthritis (RA), although not always feasible under real-life conditions. **Objectives:** To assess the delays in diagnosis and treatment of RA, in Brazil, and the long-term effects of early access to the rheumatologist, early treatment, and disease control strategy (tight vs. standard) regarding RA after long disease duration, in real-life settings. **Methods:** Adults meeting (ACR/EULAR 2010) criteria for RA, from 11 Brazilian hospitals were recruited between August/2015 and April/2016. Clinical features, disease activity (DAS28), physical function (HAQ), erosive disease, diagnostic and therapeutic delays, mode of disease control (tight vs. standard) and the specialties of the physicians who first consulted the patient (upon symptoms onset) and who established the diagnosis were evaluated. Chi-squared, students' t, Mann-Whitney's U, ANOVA, correlation and Mann-Kendall's trend tests, as well as multiple regression models (linear and logistic) were conducted in SPSS 25 e R 3.6.2. The study received ethical approval; all participants granted informed consent. **Results:** 1116 participants were included; women: 89.4%; white race: 56.8%; mean (SD) age: 57.5 (11.5) years; disease duration: 174.9 (115.0) months; disease activity (DAS28): 3.62 (1.52); physical function (HAQ): median [Q1; Q3] = 0.875 [0.250; 1.500]; erosive disease found in 54.9%; positive rheumatoid factor in 78.6%. Downtrends in diagnostic ($\tau = -0.677$, $p < 0.001$) and therapeutic ($\tau = -0.695$, $p < 0.001$) delays were observed since from 1990. However, in the years 2011-2015, the median [Q1; Q3] therapeutic delay was still 11 [5; 17] months. In 80.7%, RA diagnosis was established by the rheumatologist. Only a minority received early treatment: 28.7% within 6 months of symptoms (13.1% within 3 months). Early access to the rheumatologist was associated with early treatment (OR 2.57 [1.54; 4.27]; $p < 0.001$) and, in the long term, with lower disease activity (DAS28 difference in means [95%CI]: -0.25 [-0.46; -0.04]; $p = 0.020$) and better physical function (HAQ: -0.20 [-0.31; -0.09]; $p < 0.001$). Early treatment was associated with lower disease activity, better physical function and less erosive disease (unadjusted analyses), however losing significance ($p \geq 0.05$) after

adjustments for age, schooling and disease duration. Tight disease control was associated, in the long term, with less corticosteroid ($\chi^2 = 59.1$; $p < 0.001$) and biologics usage ($\chi^2 = 10.2$; $p = 0.017$), less erosive disease ($\chi^2 = 32.1$; $p < 0.001$), higher remission rates ($\chi^2 = 14.4$; $p = 0.002$) and lower DAS28 ($F = 3.44$; $p = 0.018$) and HAQ ($F = 5.2$; $p = 0.002$) scores. **Conclusions:** The delays in diagnosis and treatment of RA decreased in Brazil over the last decades, although substantial delays were still observed. The diagnosis of RA was highly dependent on the rheumatologist. Most participants missed the opportunity of early treatment. Early access to the rheumatologist was associated with higher chances of early treatment initially, and better clinical outcomes in the long run. Early treatment when adjusted for confounders could not predict better long-term outcomes under real-life conditions; tight disease control, nevertheless, was associated with lower disease activity, better physical function and less radiographic damage.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Delivery of Health Care, Health Services Accessibility, Patient Outcome Assessment, Treatment Outcome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Relação temporal entre os eventos ocorridos por ocasião do início dos sintomas, do diagnóstico e do tratamento inicial da AR e os desfechos clínicos mensurados ao momento da inclusão (avaliação basal) no estudo REAL	11
Figura 2: Médias (intervalos de confiança de 95%) dos retardos para diagnóstico da AR no Brasil, conforme o ano de início dos sintomas, entre 1990 e 2015	22
Figura 3: Médias (intervalos de confiança de 95%) dos retardos para tratamento da AR no Brasil, conforme o ano de início dos sintomas, entre 1990 e 2015	23
Figura 4: Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto a doença erosiva	36
Figura 5: Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto ao uso corrente de corticosteroides	37
Figura 6: Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto ao uso corrente de MMCD biológicos	37
Figura 7: Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto à ocorrência de remissão de doença	38
Figura 8: Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto à capacidade física funcional (escore HAQ-DI)	38
Figura 9: Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto a atividade de doença (escore DAS28-VHS)	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características gerais da amostra de participantes com AR	20
Tabela 2: Proporções de indivíduos diagnosticados dentro de diferentes intervalos (janelas de oportunidade) de acordo com o ano de início dos sintomas de AR	24
Tabela 3: Proporções de indivíduos tratados dentro de diferentes intervalos (janelas de oportunidade) de acordo com o ano de início dos sintomas de AR	25
Tabela 4: Retardo no diagnóstico e no início do tratamento da artrite reumatoide no Brasil conforme o ano de início da doença	26
Tabela 5: Diferenças nos retardos de diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, na comparação entre o período de referência 2011–2015 (mais recente) e períodos progressos	26
Tabela 6: Especialidade do médico que primeiro consultou o paciente com queixas articulares e aquele que primeiro estabeleceu o diagnóstico de AR.....	27
Tabela 7: Indivíduos com AR recebendo o primeiro MMCD em diferentes janelas de oportunidade, de acordo com a posição do reumatologista na sequência de médicos inicialmente consultados.....	28
Tabela 8: Diferenças entre pacientes com AR ao momento da inclusão no estudo, conforme a posição do reumatologista na sequência inicial de médicos inicialmente consultados.....	29
Tabela 9: Comparações de longo prazo entre pacientes com AR, cujo tratamento inicial ocorrera precocemente (≤ 3 meses) vs. tardiamente (> 3 meses) a contar do início dos sintomas.....	32
Tabela 10: Comparações de longo prazo entre pacientes com AR, cujo tratamento inicial ocorrera precocemente (≤ 6 meses) vs. tardiamente (> 6 meses) a contar do início dos sintomas.....	33

Tabela 11: Análise multivariada dos efeitos de longo prazo do início precoce do tratamento na AR (≤ 6 meses de sintomas), ajustada para fatores de confusão34

Tabela 12: Comparação entre pacientes com início de tratamento nos primeiros doze meses de sintomas da AR, submetidos a controle estrito de doença (coorte Brasília) versus manejo convencional (REAL 1, 2 e 3) no longo prazo35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACPA:** autoanticorpos anti-proteína citrulinada
- ACR:** Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology*)
- ANOVA:** análise de variância
- AR:** artrite reumatoide
- ARA:** Associação Americana de Reumatismo (*American Rheumatism Association*)
- BSB:** coorte Brasília de artrite reumatoide
- CAAE:** Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
- CONEP:** Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
- CXCL:** ligante de quimiocina (*C-X-C motif chemokine ligand*)
- CXCR:** receptor de quimiocina (*C-X-C motif chemokine receptor*)
- DAS28:** escore de atividade de doença da artrite reumatoide, com contagem de 28 articulações (*disease activity score – 28 joints*)
- DP:** desvio-padrão
- EULAR:** Liga Europeia Contra o Reumatismo (*European League Against Rheumatism / European Alliance of Associations for Rheumatology*)
- FAPE:** Fundo de Apoio à Pesquisa (da Sociedade Brasileira de Reumatologia)
- FR:** fator reumatoide
- HAQ-DI:** questionário de avaliação de saúde (*health assessment questionnaire – disability index*)
- IC 95%:** intervalo de confiança de 95%
- IIQ:** intervalo interquartis
- IL:** interleucina
- MMCD:** medicamento modificador do curso de doença
- MMCDbio:** medicamento modificador do curso de doença biológico
- OR:** odds ratio (razão de chances)
- PCR:** proteína C reativa
- Q1, Q3:** primeiro e terceiro quartis (intervalo interquartis)
- RAP:** resíduos ajustados padronizados

SBR: Sociedade Brasileira de Reumatologia

SD: standard deviation

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (software estatístico)

SUS: Sistema Único de Saúde

T2T: treat to target (tratamento orientado por metas)

Th: linfócito T auxiliar (*helper*)

UERJ: Universidade Estadual do Rio de Janeiro

UnB: Universidade de Brasília

VHS: velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
2. JUSTIFICATIVA	05
3. HIPÓTESES.....	06
4. OBJETIVO GERAL	07
4.1 Objetivos Específicos	07
5. MÉTODOS	08
5.1 Delineamento Geral da Pesquisa	08
5.2 Análises Estatísticas	17
5.3 Aspectos Éticos	19
6. RESULTADOS	20
6.1 Características gerais da amostra	20
6.2 Evolução temporal dos retardos diagnósticos e terapêuticos	21
6.3 Acesso precoce à Atenção Especializada	27
6.4 Efeitos de longo prazo do tratamento precoce da AR	31
6.5 Estratégia de controle estrito de doença vs. manejo convencional	35
7. DISCUSSÃO	40
7.1 Discussão dos resultados da pesquisa	40
7.2 Limitações do desenho de pesquisa	53
7.3 Perspectivas de pesquisas futuras	56
8. CONCLUSÕES	57
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
APÊNDICE I – Artigo publicado em periódico científico	76
APÊNDICE II – Artigo submetido a publicação em periódico científico	85
APÊNDICE III – Poster 1 aceito em congresso internacional	113

APÊNDICE IV – Poster 2 aceito em congresso internacional	117
APÊNDICE V – Produção científica não diretamente relacionada à Tese	121
ANEXO I – Registro de aprovação ética (Plataforma Brasil/CEP/CONEP)	129
ANEXO II – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	131
ANEXO III – Variáveis coletadas durante o estudo REAL	133

1. INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, associada a dano estrutural articular e significativo impacto na função física e qualidade de vida dos pacientes, com prevalência global de aproximadamente 0,5% a 1%, o que a torna um problema de saúde pública, sendo 2 a 3 vezes mais frequente nas mulheres comparadas aos homens.¹⁻³ Quando cronicamente estabelecida, AR não é de fácil manejo, frequentemente requerendo combinações de medicamentos para controlar o processo inflamatório. Pacientes com doença de longa duração tipicamente experimentam diversos esquemas farmacológicos até encontrar um mais efetivo e tolerável ao indivíduo. Muitos pacientes nunca alcançam completa remissão de doença, restando aceitar baixos níveis persistentes de inflamação crônica.⁴

O tratamento precoce com um medicamento modificador do curso de doença (MMCD) instituído nos estágios mais iniciais da AR traz a perspectiva de mudar esse cenário, com maiores chances de remissão de longo prazo, prevenção de dano estrutural e preservação funcional.⁵⁻¹² Combe *et al.* reportaram altas taxas de remissão (de cerca de 50%), baixa progressão de dano radiográfico e preservação de função física após 5 anos de seguimento, em uma coorte francesa de pacientes com AR cujo tratamento fora iniciado em até 6 meses de sintomas.¹³ Remissão sustentada ou, ao menos, baixa atividade de doença é uma meta fundamental no tratamento da AR, visando manter a integridade física e maximizar a qualidade de vida do indivíduo.⁴ O controle estrito de doença na AR pode ser conceituado como uma estratégia individualizada de manejo, visando obter remissão (preferencialmente) ou baixa atividade inflamatória dentro de um período de tempo razoável, mediante reavaliações frequentes (em geral, cada 1-3 meses) e ajustes de tratamento conforme necessários.¹⁴ Os benefícios do estrito controle inflamatório na AR vão além da preservação da integridade articular, incluindo também redução do risco cardiovascular.¹⁵

O tratamento da artrite em fase muito inicial, ainda indiferenciada, poderia inclusive retardar ou eventualmente impedir o pleno desenvolvimento da AR.¹⁶ Há diferenças

fisiopatológicas entre os estágios iniciais e tardios da doença, tornando a AR inicial especialmente responsiva à imunomodulação.¹⁷⁻²¹ A patogênese na AR inicial é eminentemente baseada em fenômenos imunitários humorais associados a autoanticorpos anti-proteína citrulinada (ACPA). A AR crônica ou estabelecida, por outro lado, caracteriza-se por fenômenos genéticos (mutações somáticas) e epigenéticos associados à redução da apoptose dos sinoviócitos cronicamente expostos à inflamação, os quais se tornam relativamente autônomos, em um fenômeno que guarda semelhanças para com um processo tumoral.¹⁹ A quimiocina CXCL13 é um potencial biomarcador dos estágios iniciais da AR, haja vista seu papel crítico na formação dos folículos linfoides observados na sinóvia inflamada da AR, mediante quimiotaxia de linfócitos T auxiliares e linfócitos B que expressam o receptor de superfície CXCR5; altos níveis basais de CXCL13 (indicativos de AR inicial) se associaram a maior chance de remissão após 2 anos de tratamento em pacientes com a doença.²²

Evidências clínicas indicam a existência de uma “janela de oportunidade” na AR, um período inicial e limitado, quando os benefícios do tratamento são os melhores possíveis, em contraposição à noção de um mero “*continuum* de oportunidades” do tipo “quanto mais cedo, melhor”, independentemente da duração da doença.²³⁻²⁶ A extensão dessa janela não está precisamente definida, mas a maioria dos estudos identifica um limite superior entre 3 e 6 meses após o início dos sintomas, com os melhores resultados dentro dos primeiros 3 meses de sintomas, inclusive nos pacientes soronegativos para fator reumatoide (FR) ou ACPA.^{6,23,24,27-29} Nell *et al.*, avaliando pacientes com AR inicial, reportaram maior redução de atividade de doença e menor progressão de dano radiográfico após seguimento de 36 meses, nos pacientes que tinham apenas 3 meses de sintomas ao início do primeiro MMCD na comparação com aqueles já com 12 meses de sintomas.⁶

Em verdade, cerca de 60% dos pacientes com artrites indiferenciadas ou muito iniciais (≤ 12 a 16 semanas de sintomas) apresentam remissão espontânea em até 2 anos, mesmo na ausência de tratamento específico (artrites autolimitadas); dentre os pacientes soronegativos, 50% ou menos preencherão critérios classificatórios para AR

nessas fases muito iniciais.^{30,31} Não obstante, o ônus da perda da janela de oportunidade nos casos verdadeiros de AR tem embasado o uso precoce de MMCD na prática clínica, quando de forte suspeita da doença, excluídos os diagnósticos diferenciais relevantes.³²

Em consonância com esses conceitos, esforços têm sido empreendidos em diversos países, buscando diminuir retardos e aumentar as proporções de pacientes que recebem o primeiro MMCD precocemente.³³⁻³⁵ As intervenções para redução dos retardos, em geral, enquadram-se em três níveis, a saber, aquelas direcionadas: (a) à comunidade, mediante implementação de programas educacionais e rastreamento ativo de casos; (b) à Atenção Primária, mediante treinamento de generalistas e uso de instrumentos clínicos para identificação de casos suspeitos, com rápido encaminhamento ao especialista; (c) à celeridade no acesso à Atenção Especializada, uma vez ocorrido o encaminhamento, mediante estabelecimento de vias prioritárias de referência e contrarreferência.³⁴

Tais iniciativas foram bem consolidadas na Europa e em alguns outros países, resultando na criação de clínicas de artrites iniciais, visando prover rápido acesso à avaliação especializada dos casos suspeitos e rápido início do tratamento, estratégia essa que já se mostrou potencialmente custo-efetiva.³⁶⁻⁴⁰ Gremese *et al.* reportaram redução de cerca de 72% nas chances de uso de biológicos, entre pacientes com AR acompanhados em clínicas de artrites iniciais, após 12 meses de seguimento, quando o tratamento fora iniciado em até 3 meses de sintomas, na comparação com indivíduos cujo tratamento se iniciara mais tardiamente.²⁹ Há evidências de que a implementação de clínicas de artrites iniciais reduz retardos no manejo dos casos suspeitos e aumenta as proporções de pacientes diagnosticados e tratados até 3 meses de sintomas.^{35,41,42}

Diminuições nos retardos diagnósticos e terapêuticos da AR foram reportadas em países desenvolvidos, nas últimas décadas.⁴³⁻⁴⁵ No entanto, o cenário é incerto nos países em desenvolvimento, onde os recursos de assistência à saúde são mais limitados, e dados robustos de situação sanitária são mais escassos, quando não inexistentes.⁴⁶⁻⁴⁸ Essas lacunas regionais de dados limitam o mapeamento situacional

do tratamento precoce da AR no mundo, dificultando a comparação entre os diversos países. Ademais, em nível nacional, a escassez de dados limita o planejamento de ações e a alocação eficiente de recursos para assistência aos casos incidentes.

A América Latina, em que o Brasil figura como nação mais populosa, é uma região onde dados em escala nacional sobre o tratamento precoce da AR são bastante limitados. Os poucos estudos disponíveis sobre o tema na região são, em geral, circunscritos a determinadas cidades ou instituições, dificultando generalizações.⁴⁹⁻⁵⁶ No início da década de 2010, retardos de 40,5 meses para o diagnóstico e 56,9 meses para o tratamento da AR (em média), a contar do início dos sintomas, foram reportados em Caracas / Venezuela, sendo maiores os retardos observados nos serviços públicos de saúde em comparação com os serviços privados.⁵³

O tratamento precoce da AR, na prática, depende do acesso tempestivo dos casos suspeitos a um médico que rapidamente estabeleça o diagnóstico e inicie o primeiro MMCD. Comumente, os pacientes com sintomas articulares de início recente buscam primeiro avaliação pelo generalista ou ortopedista. No entanto, o diagnóstico diferencial das artrites iniciais e o manejo de MMCD (imunossupressores, em sua maioria) não são procedimentos triviais ao generalista e nem mesmo ao ortopedista, que frequentemente não se sentem confortáveis em firmar o diagnóstico e iniciar o tratamento específico.

Evidências indicam que o acesso rápido dos casos suspeitos ao reumatologista reduz retardos diagnósticos, aumentando as chances de tratamento dentro da janela de oportunidade na AR inicial.^{57,58} Todavia, as repercussões clínicas de longo prazo do acesso precoce ao especialista no manejo da AR são pouco conhecidas. Ademais, informações sobre a posição do reumatologista na sequência de médicos consultados pelo paciente em sua jornada desde o início dos sintomas até o diagnóstico e tratamento inicial da AR são também limitadas e dificilmente generalizáveis entre diferentes contextos.^{48,53,54,59}

AR é uma doença crônica que, na maioria dos casos, acompanhará o indivíduo por toda a vida, interagindo direta ou indiretamente com diversos condicionantes de saúde

que são tipicamente observados em situações de vida real, tal como obesidade, sedentarismo, tabagismo, comorbidades, comedicações, má adesão aos tratamentos, etc. Tabagismo, por exemplo, já foi associado ao “desaparecimento” da janela de oportunidade no tratamento da AR inicial.⁶⁰ Os benefícios do tratamento precoce da AR foram bem estabelecidos em condições experimentais, sujeitas aos controles e restrições impostos pelo desenho de cada estudo e por seus critérios de seleção. No entanto, a preservação desses benefícios no longo prazo, em cenários de “vida real” (não experimentais), sujeitos a interações diversas, é bem mais incerta. Nesse contexto, é plausível que as condições de manejo encontradas na prática clínica, em longo prazo, exerçam papel modulador sobre a plena realização (ou eventual perda) dos benefícios esperados do tratamento precoce.^{61,62}

2. JUSTIFICATIVA

Dados em escala nacional sobre o estado do acesso ao tratamento precoce da AR no Brasil, bem como sobre o posicionamento e o papel do reumatologista na jornada diagnóstica e terapêutica inicial desses pacientes são escassos. Há incertezas sobre a possibilidade de generalização de resultados obtidos sob condições experimentais, em termos de benefícios clínicos do tratamento precoce da AR e do controle estrito de doença, para situações de vida real, sujeitas a interações e condicionantes diversos no longo prazo.

Conhecer o *status quo* do tratamento precoce da AR é relevante à assistência dos pacientes, tendo em vista que esse é um princípio fundamental do manejo da doença, encontrando suporte em evidências clínicas e fisiopatológicas da existência de uma janela de oportunidade em suas fases mais iniciais. Tal conhecimento de como nos situamos e o quanto ainda precisaríamos avançar no acesso ao tratamento precoce da AR oferecerá informações úteis ao planejamento de ações de promoção à saúde desses pacientes. A disponibilização de dados em escala nacional auxilia também na

composição do mapa situacional do tratamento precoce da AR no mundo, possibilitando comparações com dados publicados em outros países.

A caracterização do papel do especialista (reumatologista) no diagnóstico e tratamento precoces da AR, com suas implicações no longo prazo, oferecerá subsídios à discussão sobre a necessidade (ou não) de se antecipar o acesso à Atenção Especializada, nos casos suspeitos de artrite. Observe-se que, dentro do modelo tradicional de acesso hierarquizado à saúde, a condução inicial desses casos caberia à Atenção Primária, com referenciamento subsequente apenas dos casos mais complexos ou irresponsivos.

Por fim, a demonstração da preservação dos benefícios esperados do tratamento precoce da AR no longo prazo, bem como da exequibilidade e efetividade do controle estrito da doença sob condições de vida real tem claras implicações para a prática clínica. Se os benefícios esperados com o tratamento precoce da AR se sustentam no longo prazo, sob condições de vida real, fundamentam-se todos os esforços para eliminação de retardos indevidos. Similarmente, se é exequível e efetivo o controle estrito da doença no longo prazo, sob condições de vida real, justificam-se também os esforços para sua implementação em larga escala.

3. HIPÓTESES

As hipóteses subjacentes à pesquisa foram as que se seguem.

- a) Os retardos diagnósticos e terapêuticos na AR devem ter-se reduzido, e as proporções de pacientes tratados precocemente devem ter aumentado, no Brasil, ao longo das últimas décadas, acompanhando a incorporação dos conceitos de janela de oportunidade e da necessidade de tratamento

precoce, também refletindo possivelmente uma melhoria no acesso da população aos serviços saúde.

- b) O acesso antecipado ao reumatologista, nos casos suspeitos de artrite, deve estar associado a menores retardos diagnósticos e terapêuticos na AR, com incremento de pacientes tratados dentro da janela de oportunidade e, desse modo, com possíveis efeitos no longo prazo sobre o controle da doença.
- c) Os benefícios esperados do tratamento precoce se preservam em longo prazo, sob condições de vida real.
- d) O controle estrito de doença de forma continuada é exequível sob condições de vida real, associando-se a melhores desfechos clínicos da AR em longo prazo.

4. OBJETIVO GERAL

Avaliar a evolução dos retardos diagnósticos e terapêuticos da AR no Brasil, ao longo das últimas décadas, bem como os efeitos de longo prazo do tratamento precoce da AR, levando-se em consideração a tempestividade (*timing*) do acesso à avaliação especializada, ao início dos sintomas, e o tipo de estratégia adotada (controle estrito vs. seguimento convencional) no manejo da doença em cenários de vida real.

4.1 Objetivos Específicos

- Avaliar a evolução temporal dos retardos diagnósticos e terapêuticos na AR, ao longo das últimas décadas, no Brasil.
- Avaliar a evolução das proporções de pacientes que iniciaram o tratamento da AR dentro de limites temporais predefinidos (janelas de oportunidade), a contar do início dos sintomas, ao longo das últimas décadas, no Brasil.

- Avaliar o posicionamento do especialista (reumatologista) na jornada diagnóstica e terapêutica inicial do paciente com AR.
- Avaliar os efeitos do acesso precoce ao especialista (reumatologista), por ocasião do diagnóstico e tratamento inicial da AR, sobre o controle da doença no longo prazo, em cenários de vida real.
- Avaliar os efeitos de longo prazo do tratamento precoce da AR, iniciado dentro de limites temporais predefinidos (janelas de oportunidade), em cenários de vida real.
- Comparar os efeitos de longo prazo de uma estratégia de controle estrito permanente da AR versus manejo convencional, em cenários de vida real, em pacientes cujo tratamento fora iniciado precocemente.

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento Geral da Pesquisa

O presente trabalho foi conduzido como parte do protocolo do estudo REAL⁶³, um estudo de registro brasileiro, de seguimento (*follow-up*), na forma de coorte multicêntrica, em escala nacional, constituída com o propósito de avaliar os padrões atuais de manejo da AR, sob condições de vida real (não experimentais), buscando compreender a realidade prática vivenciada pelos pacientes e serviços de reumatologia no enfrentamento da doença no Brasil.

Entre agosto de 2015 e abril de 2016, foram recrutados pacientes com AR acompanhados regularmente em 11 serviços ambulatoriais de reumatologia vinculados a hospitais públicos de alta complexidade, integrantes do Sistema Único de Saúde (SUS), de 8 unidades da federação (Distrito Federal, Minas Gerais, Pará, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo), em quatro das cinco regiões macroeconômicas brasileiras (Centro-Oeste, Norte, Sudeste e Sul).

A seleção dos centros participantes se deu por conveniência, dentro da rede de contatos técnico-científicos (*networking*) dos investigadores, no âmbito da Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia, tendo por pré-requisito tão somente que os centros fossem integrantes da rede pública de saúde (SUS) e dispusessem de ambulatórios de reumatologia dedicados ao atendimento de pacientes com AR.

Os critérios para inclusão de indivíduos participantes foram: (a) idade maior que 18 anos completos; (b) preenchimento de critérios classificatórios da Associação Americana do Reumatismo – ARA (1987) ou do Colégio Americano de Reumatologia – ACR / Liga Europeia Contra o Reumatismo – EULAR (2010) para artrite reumatoide^{64,65}; (c) estar em acompanhamento regular no serviço de reumatologia participante do estudo, com dados registrados em prontuário médico por pelo menos 6 meses. O único critério de exclusão adotado foi a presença de déficit cognitivo que impossibilitasse a obtenção de informações confiáveis à entrevista clínica.

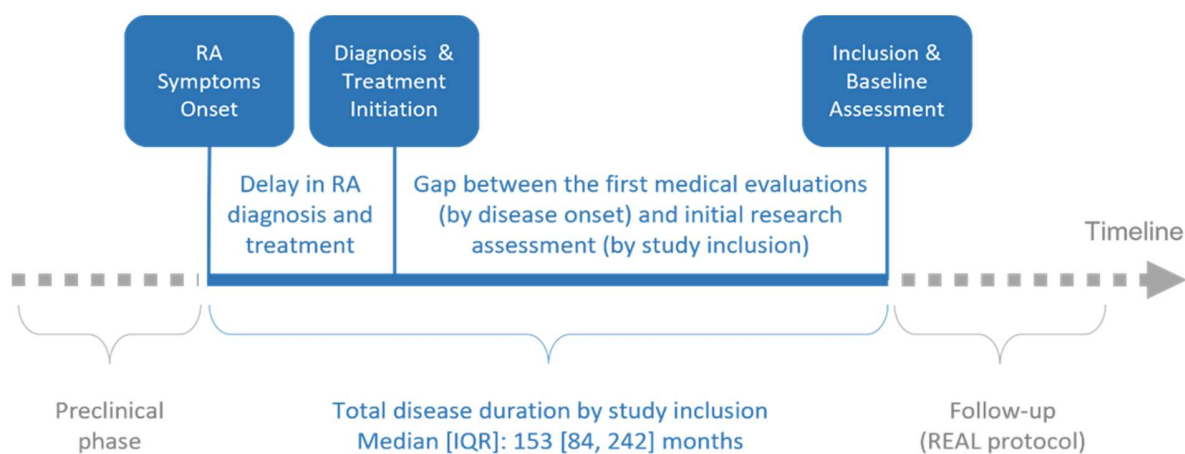
No protocolo do estudo REAL⁶³, os participantes foram seguidos longitudinalmente por 12 meses, com coletas de dados programadas – basal (ao momento da inclusão), intermediária (6 meses) e final (12 meses) –, realizadas por meio de entrevistas clínicas presenciais com exame físico, utilizando-se de formulários estruturados. Todavia, para os objetivos específicos do presente trabalho de pesquisa (subjacente a esta Tese de Doutorado), foi-nos suficiente utilizar apenas os dados coletados por ocasião da visita basal do protocolo do estudo REAL. Por clareza: todos os dados aqui analisados são de aquisição transversal, oriundos da visita basal do estudo REAL.

Durante as entrevistas clínicas, foram coletados dados abrangentes (ver Anexo III) sobre diversas características relacionadas à AR e aos indivíduos, incluindo aspectos demográficos e socioeconômicos; dados antropométricos; hábitos de vida; comorbidades; medicamentos em uso; duração total de doença; intervalo de tempo (retardo) entre o início dos sintomas, o diagnóstico e o início do tratamento com MMCD; especialidade do médico que primeiro avaliou o paciente no início dos sintomas e daquele que finalmente estabeleceu o diagnóstico de AR; avaliação de

atividade da AR por índices compostos, incluindo o escore de atividade de doença com contagem de 28 articulações – DAS28 (*disease activity score – 28 joints*); capacidade física funcional, através do questionário de avaliação de saúde – HAQ-DI (*health assessment questionnaire – disability index*); exames laboratoriais: provas inflamatórias, incluindo velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), fator reumatoide (FR) e anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPA); radiografias de mãos e pés. Em complementação às entrevistas clínicas, os registros do prontuário médico também foram consultados como fontes secundárias de dados.

O presente trabalho é, portanto, um subproduto do estudo REAL, com questões de pesquisa específicas. Dentro do universo de variáveis coletadas por ocasião da visita basal do estudo REAL (ver Anexo III), foram analisadas apenas aquelas necessárias para responder às perguntas aqui formuladas. Os achados relativos a diversas outras variáveis coletadas por meio do protocolo geral, bem como relacionados a várias outras questões de pesquisa abordadas dentro do estudo REAL já estão disponíveis na literatura.^{63,66,75,67–74} Outras publicações advindas do mesmo registro multicêntrico estão atualmente em fase de produção.

Como já detalhado, os dados avaliados no presente trabalho foram coletados de forma transversal. No entanto, nossa amostra foi eminentemente constituída por indivíduos com AR de longa duração (mediana da duração total de doença > 12,5 anos), e nenhum dos pacientes tinha menos de 6 meses de acompanhamento no centro participante (como critério de inclusão). Logo, as condições clínicas avaliadas quando da inclusão no estudo situam-se temporalmente adiante (ou “no futuro”), em longo prazo (longa duração da doença), em relação aos eventos ocorridos por ocasião do diagnóstico e tratamento iniciais da AR nesses pacientes. Nesse sentido, para alguns dos desfechos avaliados, o delineamento da pesquisa equivale ao de um estudo de coortes “retrospectivo”, em que grupos expostos e não expostos a um determinado fator predisponente (por exemplo, a avaliação precoce pelo reumatologista) são comparados quanto a desfechos que ocorrerão “no futuro” (ou adiante no tempo), em relação à exposição inicial. (Figura 1)



Adaptado de: Albuquerque CP et al. Do it fast! Early access to specialized care improved long-term outcomes in rheumatoid arthritis: data from the REAL multicenter observational study. Artigo submetido: Advances in Rheumatology ADRH-D-22-00146R1.

Figura 1 – Relação temporal entre os eventos ocorridos por ocasião do início dos sintomas, do diagnóstico e do tratamento inicial da AR e os desfechos clínicos mensurados ao momento da inclusão (avaliação basal) no estudo REAL.

Toda menção ao início do tratamento da AR, para os fins deste estudo, refere-se especificamente ao início de um MMCD, a saber, metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, biológicos monoclonais ou medicamentos sintéticos alvo-específicos; admitindo-se ainda, como MMCD, cloroquina / hidroxiclороquina, azatioprina e ciclosporina. Anti-inflamatórios não hormonais, fitoterápicos, analgésicos ou outras intervenções utilizadas na fase inicial da doença para alívio sintomático não foram consideradas para fins de análise do momento de início do tratamento (não considerados como MMCD). No que pese algum efeito limitado modificador do curso de doença atribuível aos corticoides (idealmente utilizados apenas de forma

transitória), esses também não foram considerados MMCD para avaliação do início do tratamento no presente estudo.

Para avaliar a evolução temporal dos retardos diagnósticos e terapêuticos e das proporções de indivíduos tratados precocemente, dentro de janelas de oportunidade predefinidas, os participantes foram estratificados conforme o ano de início dos sintomas articulares; comparações foram realizadas entre os estratos assim ordenados. Análises de tendência foram conduzidas avaliando-se as medianas dos retardos diagnósticos e terapêuticos (em meses), ano após ano, ao longo da série temporal resultante da estratificação. Demais comparações foram conduzidas entre grupos agregados conforme o ano de início dos sintomas, em intervalos de tempo sequenciais assim constituídos: <1990, 1991-1995, 1996-2000, 2001-2005, 2006-2010 e 2011-2015.

Na avaliação evolutiva das proporções de indivíduos diagnosticados e tratados precocemente, foram considerados três pontos de corte, para definir o limite superior da janela de oportunidade: ≤ 3 meses, ≤ 6 meses e ≤ 12 meses. Tal abordagem levou em consideração a existência de incertezas quanto ao momento preciso em que essa janela realmente se fecha.^{24,76} Mais importante: a avaliação concomitante de diferentes pontos de corte para a janela de oportunidade possibilitou localizar faixas de maior variação nos retardos (não uniformidade evolutiva) ao longo do tempo. Em outras palavras: a utilização de diferentes limites para a janela de oportunidade permitiu avaliar se a magnitude da variação dos retardos ao longo do tempo foi similar (ou não) entre esses pontos de corte.

Para avaliar o posicionamento do reumatologista na jornada diagnóstica e terapêutica inicial dos pacientes com AR, assim também permitindo avaliação indireta da adequação no acesso à Atenção Especializada, analisou-se o número de médicos não reumatologistas que consultaram o paciente, em razão de suas queixas articulares, antes da primeira visita ao especialista. Adotou-se a premissa que, diante de um paciente com suspeita de artrite, havendo transição adequada entre a Atenção Primária e a Especializada, o reumatologista deveria ser no máximo o segundo médico

a avaliar o caso. Assim, o acesso à Atenção Especializada foi definido como “precoce”, quando o reumatologista foi o primeiro ou segundo médico a avaliar o paciente com queixas articulares, e “tardio”, quando o reumatologista foi consultado pela primeira vez somente depois de dois ou mais outros médicos. Todos os resultados relativos ao acesso “precoce” ou “tardio” ao reumatologista aqui reportados são baseados nessa definição sequencial de acesso, e não em intervalos de tempo. Essa definição sequencial trouxe a vantagem de possibilitar inferência sobre a adequação na transição entre a Atenção Primária e a Especializada.

Para avaliar os efeitos de longo prazo da Atenção Especializada precoce, participantes com acesso precoce ao reumatologista, por ocasião do diagnóstico e tratamento inicial da AR, foram comparados àqueles com acesso tardio ao especialista, quanto a diversas condições clínicas avaliadas ao momento da inclusão no estudo, a saber: atividade de doença (DAS28-PCR), função física (HAQ-DI), escolaridade, duração total de doença, tempo de retardo para o diagnóstico e tratamento inicial, enquadramento em janelas de oportunidade para o tratamento precoce, positividade do fator reumatoide. Avaliaram-se também as frequências de diagnósticos de AR firmados pelo reumatologista e por outros médicos.

Considerando o desenho observacional deste estudo, suscetível a potenciais desequilíbrios entre os grupos em comparação, um escore de propensão para acesso precoce vs. tardio ao reumatologista foi construído, ajustado para idade, sexo, raça, duração total de doença e positividade do fator reumatoide. Em seguida, o escore de propensão foi utilizado para selecionar e parear indivíduos similares quanto às probabilidades previstas para a avaliação precoce ou tardia pelo reumatologista. O propósito foi obter grupos (de avaliação precoce vs. tardia) mais equilibrados quanto à distribuição de fatores de confusão conhecidos. A subamostra assim obtida, resultante do pareamento por escore de propensão, foi, então, avaliada quanto aos efeitos de longo prazo da avaliação precoce vs. tardia pelo reumatologista, tal como fora a amostra geral, visando verificar a consistência dos resultados (análise de sensibilidade).

Para avaliar os efeitos de longo prazo do tratamento precoce da AR, em cenários de vida real, os participantes que iniciaram o primeiro MMCD dentro das janelas de 3 e 6 meses do início dos sintomas foram comparados respectivamente com aqueles que o iniciaram após essas janelas. Com relação à janela de 6 meses, a totalidade dos indivíduos com dados disponíveis sobre o tempo de retardo terapêutico foi utilizada nas análises (n= 995). Entretanto, menos de 13% (n = 128) dos participantes haviam sido tratados dentro da janela de 3 meses, criando grande disparidade de tamanho entre os grupos a serem comparados (867 indivíduos fora dessa janela), aumentando a chance de diferenças espúrias nos testes estatísticos. Para reduzir esse risco, realizamos amostragem randômica dos indivíduos tratados fora da janela de 3 meses, sem reposição (sem possibilidade de inclusão de um mesmo indivíduo mais de uma vez), assim selecionando aleatoriamente 384 indivíduos (o triplo dos tratados com ≤ 3 meses) para as comparações.

Analisando separadamente as janelas de 3 e 6 meses de sintomas, os participantes tratados inicialmente de forma precoce vs. tardia (em cada janela) foram comparados quanto a variáveis de *background* (sexo, raça, idade, escolaridade, duração de doença, tempo de retardo diagnóstico e terapêutico, positividade do fator reumatoide e uso de corticoides e de medicamentos biológicos) e de desfecho clínico (atividade de doença, função física e presença de doença erosiva). Doença erosiva foi definida como descontinuidades no osso cortical (erosões) vistas à radiografia simples, em pelo menos 3 articulações, em qualquer dos seguintes sítios: interfalangeanas proximais, metacarpo-falangeanas, punhos ou metatarso-falangeanas. Baixa atividade de doença foi definida como escore DAS28 $\leq 3,2$; remissão de doença foi definida como escore DAS28 $< 2,6$; os pontos de corte independem de se foi utilizada PCR ou VHS no cálculo do índice.

A janela de 12 meses não foi utilizada nessa etapa de análise, por parecer muito longa, para discriminar efeitos clínicos do tratamento precoce vs. tardio, tendo em vista que a maioria dos estudos situa o limite superior da janela de oportunidade por volta dos 6 meses de sintomas (conforme já exposto na Introdução). Destarte, a utilização da janela de 12 meses aqui incorreria em considerar um número substancial de pacientes

tratados inicialmente somente após esse limite de tempo (6 meses de sintomas), como se o foram “precocemente”. Em etapas analíticas anteriores, o uso da janela de 12 meses se justificou com base no objetivo específico daquelas etapas.

Por fim, para avaliar os efeitos de longo prazo de uma estratégia de controle estrito versus manejo convencional da AR, em cenários de vida real, entre pacientes com início precoce do tratamento, foram selecionados, dentro da amostra do estudo REAL, os indivíduos que também eram participantes ativos da Coorte Brasília (BSB) de AR inicial.^{49,77-79} A coorte BSB foi constituída no ano de 2003 e opera até a presente data como uma clínica de artrite inicial, admitindo para seguimento ambulatorial de longo prazo apenas participantes que foram inicialmente diagnosticados e tratados nos primeiros 12 meses de sintomas. A coorte BSB segue um protocolo clínico-assistencial voltado ao controle estrito da AR, permitindo retornos dos indivíduos tão frequentes quanto clinicamente necessários, para ajustes de tratamento, visando remissão ou baixa atividade de doença. Os participantes da coorte BSB (“controle estrito”) foram comparados com os demais participantes do estudo REAL, expostos às condições usuais de acesso e manejo clínico vigentes nos hospitais públicos universitários brasileiros (“manejo convencional”).

Para os fins dessa comparação específica, adotou-se como critério adicional para a inclusão de indivíduos, seja no grupo de controle estrito (coorte BSB) ou no grupo de manejo convencional (demais participantes do estudo REAL), que os sintomas da AR tivessem se iniciado a partir do ano 2000. Essa restrição foi adotada, porque, no período anterior ao ano 2000, vários recursos de tratamento hoje disponíveis (a exemplo dos MMCD biológicos), bem como conceitos de tratamento atualmente considerados fundamentais (a exemplo da janela de oportunidade, do tratamento orientado por metas e do controle estrito de doença) ainda não estavam disponíveis ou não eram amplamente difundidos ou incorporados à prática clínica. A partir da década de 2000, esses recursos e conceitos já haviam se tornado amplamente disponíveis e incorporados em nosso meio. Portanto, os indivíduos aqui comparados – tanto no grupo de controle estrito, quanto no de manejo convencional – todos

iniciaram a doença em uma época, em que os recursos e princípios de tratamento da AR já eram semelhantes aos que adotamos atualmente.

Os coparticipantes da coorte BSB no estudo REAL que satisfaziam esse critério (de início da doença a partir do ano 2000) eram apenas 64 indivíduos, implicando, assim, risco de diferenças estatísticas espúrias por assimetria de tamanho amostral, na eventual tentativa de comparação direta entre os grupos, dado o enorme tamanho amostral do estudo REAL como um todo (> 1000 participantes). Assim, recorreremos novamente à amostragem randômica entre participantes do estudo REAL que satisfaziam esses mesmos critérios, a saber, que haviam iniciado o tratamento dentro dos primeiros 12 meses de sintomas (de modo a espelhar a característica inerente à coorte BSB) e cujos sintomas iniciaram-se a partir do ano 2000. Todavia, dessa feita, selecionamos aleatoriamente, sem reposição, não apenas um único grupo, mas três grupos de participantes do estudo REAL não integrantes da coorte BSB (cada um com 64 indivíduos). Essa abordagem permitiu a comparação não somente entre “controle estrito” e “manejo convencional”, mas também entre os próprios grupos de “manejo convencional”. Nossa hipótese era que, havendo diferenças reais entre os grupos de “controle estrito” e “manejo convencional”, então a coorte BSB (de controle estrito) deveria diferir quanto a desfechos clínicos relevantes, frente aos outros três grupos derivados do estudo REAL (de manejo convencional), mas estes últimos não deveriam diferir significativamente entre si.

Assim, foram constituídos 4 grupos distintos para comparações (coorte BSB, REAL 1, REAL 2 e REAL 3), todos com indivíduos únicos (nenhum indivíduo incluído em mais de um grupo); todos tratados inicialmente em até 12 meses de sintomas; todos com o início dos sintomas a partir do ano 2000. Os grupos foram comparados quanto a variáveis de *background* (sexo, raça, idade, escolaridade, duração de doença, tempo de retardo terapêutico, positividade do fator reumatoide e uso de corticoides e de medicamentos biológicos) e de desfecho clínico (atividade de doença, função física e presença de doença erosiva).

Dada a complexidade analítica do presente trabalho como um todo, em que abordamos simultaneamente objetivos (e questões de pesquisa) bastante diversos entre si – ainda que todos correlatos ao tema do tratamento precoce da AR em condições de vida real –, vê-se que não é simples classificar o desenho de pesquisa que adotamos em uma única categoria. Como já exposto, os dados aqui analisados foram adquiridos transversalmente, por ocasião da visita basal do estudo REAL. Como tal, poderíamos definir nosso estudo simplesmente como observacional, transversal. Todavia, essa categorização simplista não parece descrever adequadamente o desenho que adotamos em todas as suas facetas. Didaticamente, acreditamos que a categorização se tornará mais fácil se separarmos por objetivo específico.

Com o objetivo de avaliar a evolução dos retardos diagnósticos e terapêuticos da AR, bem como das proporções de indivíduos tratados em janelas de oportunidade, ao longo das últimas décadas, adotamos um desenho observacional, longitudinal, retrospectivo, de séries temporais (ou de tendências).

Com o objetivo de avaliar o posicionamento do reumatologista na jornada diagnóstica e terapêutica inicial do paciente com AR, assim também inferindo sobre a adequação na transição entre a Atenção Primária e a Especializada, adotamos um desenho observacional, transversal, retrospectivo.

Com o objetivo de avaliar os efeitos de longo prazo, sob condições de vida real, do acesso precoce ao reumatologista e do início precoce do tratamento da AR, adotamos um desenho observacional, longitudinal, retrospectivo (estudo de coortes histórico).

Por fim, com o objetivo de avaliar os efeitos de longo prazo, isto é, após longa duração de doença, sob condições de vida real, de uma estratégia de controle estrito da AR versus manejo convencional, entre pacientes tratados precocemente, adotamos um desenho observacional, transversal.

Observação: usualmente preferimos reportar a classificação do tipo de desenho de pesquisa adotado logo ao início da seção de Métodos. Todavia, no presente estudo, dada a complexidade ou multiplicidade de desenhos, para responder a diferentes questões de pesquisa, optamos – por razões didáticas ou de clareza – por oferecer

essa categorização somente aqui, ao final da primeira subseção de Métodos. Acreditamos que oferecer essa categorização antes mesmo de explicitar os métodos efetivamente empregados durante o estudo, dada sua complexidade analítica, poderia gerar confusão.

5.2 Análises Estatísticas

As características gerais da amostra foram sumarizadas de forma descritiva, por medidas de tendência central e dispersão (para variáveis numéricas contínuas) e por frequências absolutas e relativas (para variáveis categóricas). Tendências temporais nas medianas dos retardos diagnósticos e terapêuticos (em meses), ao longo do período de 1990 a 2015, ano a ano, foram avaliadas através do teste de tendência de Mann-Kendall.

Associações entre variáveis categóricas foram verificadas por meio do chi-quadrado de Pearson. Todavia, quando ao menos uma das variáveis envolvidas era ordinal, utilizou-se o chi-quadrado *linear-by-linear* de Mantel-Haenszel. Tamanhos de efeito para associações baseadas em testes chi-quadrado foram calculados pelo “V” de Cramer; odds ratios (OR) também foram computados quando tabelas de contingência 2x2 eram aplicáveis. Quando os testes de associação entre variáveis categóricas envolviam tabelas de ordem superior a 2x2, utilizaram-se os resíduos padronizados ajustados (com módulos $\geq 2,0$) para identificar células com valores observados significativamente diferentes dos esperados.

Comparações entre dois grupos quanto a variáveis contínuas foram realizadas por meio do teste t de *student*, com correção de Welch (para variâncias não homogêneas) ou teste U de Mann-Whitney (quando de violações significativas de premissas do teste t). Comparações envolvendo três ou mais grupos quanto a variáveis contínuas foram realizadas por meio de análise de variância (ANOVA), com correção de Welch (para variâncias não homogêneas), e análises *post-hoc* através do teste de Games-Howell. Correlações foram avaliadas pelo *rho* de Spearman.

Escores de propensão para o acesso precoce ao reumatologista foram calculados por regressão logística binomial, tendo como variáveis preditoras idade, sexo, raça, duração total de doença e positividade do fator reumatoide. Os indivíduos avaliados precocemente foram pareados à proporção de 1:1 com indivíduos avaliados tardiamente, com base no escore de propensão, mediante seleção aleatória (sem reposição) dentre todos os pares (*matches*) possíveis, admitindo-se margem de tolerância de 0,003 para as probabilidades previstas. Essa margem foi escolhida *a priori* almejando alcançar máxima precisão no pareamento, porém ainda preservando o tamanho adequado da subamostra.

Modelos multivariados foram ajustados para avaliar a associação entre tratamento precoce (variável preditora) e atividade de doença, função física e doença erosiva respectivamente (variáveis de desfecho), tomando por covariáveis preditoras as características de *background* (sexo, raça, idade, escolaridade, duração de doença, positividade do fator reumatoide e uso de corticoides e de medicamentos biológicos) que se mostraram significativas ($p < 0,05$) às análises prévias bivariadas (não ajustadas). Os tempos de retardo diagnóstico e terapêutico não foram utilizados como covariáveis preditoras nessas análises específicas, em razão de colinearidade teórica.

Nas análises multivariadas, para avaliação de variáveis de desfecho numéricas contínuas (escores DAS28-VHS/PCR e HAQ-DI), utilizaram-se modelos de regressão linear múltipla. Para variáveis de desfecho dicotômicas (doença erosiva; remissão / baixa atividade de doença), utilizaram-se modelos de regressão logística binomial. Especificamente com relação à janela de 3 meses, para o desfecho doença erosiva, utilizou-se um modelo linear generalizado probit-binomial, por melhor ajuste à distribuição observada nos dados, frente ao modelo usual de regressão logística (logit-binomial). O nível de significância (alfa) para todas as análises foi estabelecido em 0,05. As análises foram realizadas através dos softwares SPSS 25 e R 3.6.2.

5.3 Aspectos Éticos

O estudo foi submetido à apreciação ética via sistema Plataforma Brasil, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), e aprovado por comitê de ética em pesquisa vinculado ao centro coordenador da pesquisa, a Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), bem como por comitês de ética em cada centro participante. No centro Brasília / Distrito Federal, o estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina / Universidade de Brasília (UnB). Protocolo de aprovação número CAAE 45781015.8.1001.5259 (<https://plataformabrasil.saude.gov.br/>).

A pesquisa foi conduzida em consonância com os princípios da Declaração de Helsinki (1964) e suas modificações posteriores. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para inclusão no estudo, bem como autorizando a publicação dos resultados (ANEXO II).

O estudo REAL recebeu suporte financeiro do Fundo de Apoio à Pesquisa (FAPE), da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), que é uma instituição sem fins lucrativos, dedicada ao desenvolvimento científico e à promoção da excelência técnica na reumatologia. Os autores declaram não possuir conflitos de interesse relativos ao estudo, seus objetivos, métodos e resultados.

6. RESULTADOS

6.1 Características gerais da amostra

Foram incluídos 1116 participantes com AR. A tabela 1 exhibe as características gerais da amostra.

Tabela 1 – Características gerais da amostra de participantes com artrite reumatoide.

Características	Resultados	N*
Sexo feminino	89,4% (n = 998)	1116

Raça branca	56,8% (n = 634)	1116
Fator reumatoide positivo	78,6% (n = 863)	1098
Doença erosiva	54,9% (n = 602)	1096
Uso de corticoides	47,4% (n = 529)	1116
Uso de MMCDbio	35,7% (n = 398)	1116
Atividade de doença (DAS28-VHS)		925
Remissão	26,3% (n = 243)	
Baixa	15,6% (n = 144)	
Moderada	41,3% (n = 382)	
Alta	16,9% (n = 156)	
Idade (anos), média (DP)	57,5 (11,5)	1116
Escolaridade (anos), média (DP)	8,1 (4,3)	1076
Duração de doença (meses), mediana [IIQ]**	153 [84; 242]	1115
Retardo diagnóstico (meses), mediana [IIQ]**	12 [6; 36]	1079
Retardo terapêutico (meses), mediana [IIQ]**	12 [6; 42]	995
Tratados precocemente conforme janelas†		944
≤ 3 meses**	13,1% (n = 124)	
≤ 6 meses**	28,7% (n = 271)	
≤ 12 meses**	52,0% (n = 491)	
HAQ-DI escore, mediana [IIQ]	0,875 [0,250; 1,500]	1112
DAS28-VHS escore, média (DP)	3,62 (1,52)	925
DAS28-PCR escore, média (DP)	3,29 (1,37)	937

MMCD: medicamento modificador do curso de doença, biológico. DAS28-VHS / PCR: escore de atividade de doença, 28 juntas, com velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa (PCR) respectivamente. HAQ-DI: *health assessment questionnaire disability index* (função física). DP: desvio padrão. IIQ: intervalo interquartil [Q1; Q3]. *Número de participantes com dados disponíveis para análise da característica. ** A contar do início dos sintomas. † Frequências de indivíduos que receberam o primeiro MMCD, por ocasião do início da doença, dentro das janelas de oportunidade.

6.2 Evolução temporal dos retardos diagnósticos e terapêuticos

As figuras 2 e 3 mostram respectivamente a evolução temporal das médias (com intervalos de confiança de 95%) dos retardos diagnósticos e terapêuticos na AR (em meses), conforme o ano de início dos sintomas da AR, desde 1990 até 2015. Tendências decrescentes foram constatadas nos retardos diagnósticos ($S = -183$, $\tau = -0,677$, $p < 0,001$) e terapêuticos ($S = -197$, $\tau = -0,695$, $p < 0,001$; testes de Mann-Kendall) entre 1990 e 2015.

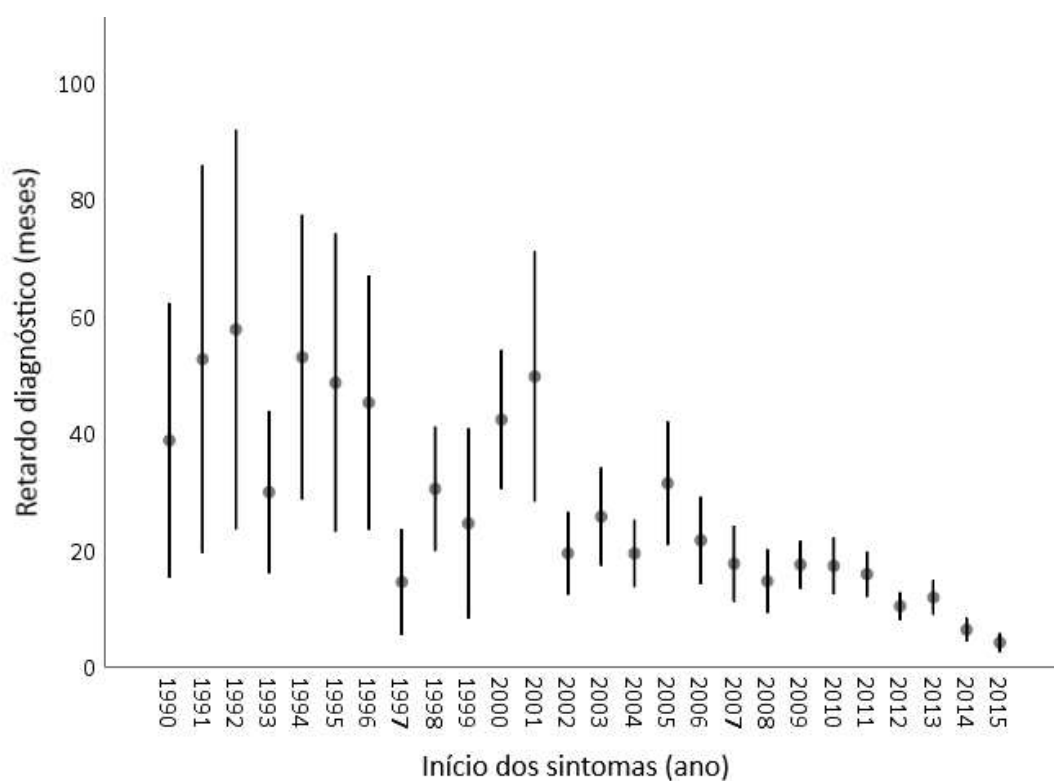


Figura 2 – Médias (e intervalos de confiança de 95%) dos retardos para diagnóstico de artrite reumatoide no Brasil, conforme o ano de início dos sintomas, entre 1990 e 2015.

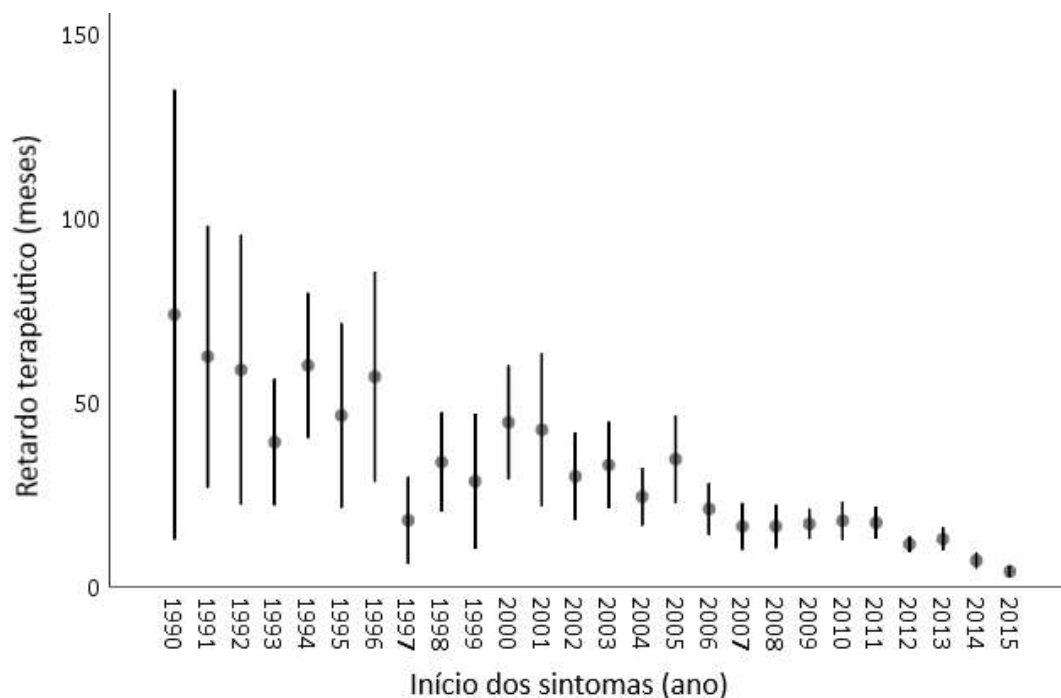


Figura 3 – Médias (e intervalos de confiança de 95%) dos retardos para tratamento da artrite reumatoide no Brasil, conforme o ano de início dos sintomas, entre 1990 e 2015.

O ano do início dos sintomas (em intervalos sequenciais: ≤ 1990 , 1991–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2010 e 2011–2015) se associou às frequências de indivíduos que receberam diagnóstico precoce da AR, considerando todos os pontos de corte predefinidos para a janela de oportunidade: ≤ 3 meses ($\chi^2 = 9,76$; $V = 0,113$; $p = 0,002$), ≤ 6 meses ($\chi^2 = 24,2$; $V = 0,162$; $p < 0,001$) e ≤ 12 meses ($\chi^2 = 57,61$; $V = 0,237$; $p < 0,001$); testes chi-quadrado *linear-by-linear*. Quanto mais recente o período de início da doença, maiores as proporções de indivíduos sendo diagnosticados dentro de cada uma dessas janelas. (Tabela 2).

Tabela 2 – Proporções de indivíduos diagnosticados dentro de diferentes intervalos (janelas de oportunidade) de acordo com o ano de início dos sintomas de AR.

Ano de início dos sintomas de AR	Intervalo entre início dos sintomas e o diagnóstico			N*
	≤ 3 meses	≤ 6 meses	≤ 12 meses	
≤ 1990	12,4%	23,6%	41,6%	161
1991–1995	10,7%	24,3%	44,7%	103
1996–2000	10,5%	25,3%	48,1%	162
2001–2005	13,9%	29,1%	57,4%	237
2006–2010	19,9%	39,1%	65,6%	256
2011–2015	20,6%	43,8%	76,9%	160

* Número de indivíduos com dados analisados. AR: artrite reumatoide.

Similarmente, esses intervalos sequenciais de tempo (conforme o ano do início dos sintomas) se associaram às frequências de indivíduos que receberam seu primeiro MMCD dentro de 3 meses ($\chi^2 = 11,25$; $V = 0,120$; $p = 0,001$), 6 meses ($\chi^2 = 34,84$; $V = 0,200$; $p < 0,001$) e 12 meses ($\chi^2 = 64,79$; $V = 0,261$; $p < 0,001$) do início das manifestações clínicas; testes chi-quadrado *linear-by-linear*. Quanto mais recente o período de início da doença, maiores as proporções de indivíduos sendo tratados dentro de cada uma dessas janelas (Tabela 3).

Tabela 3 - Proporções de indivíduos tratados dentro de diferentes intervalos (janelas de oportunidade) de acordo com o ano de início dos sintomas de AR.

Ano de início dos sintomas de AR	Intervalo entre início dos sintomas e o tratamento			N*
	≤ 3 meses	≤ 6 meses	≤ 12 meses	
≤ 1990	8,5%	14,9%	33,3%	141
1991–1995	5,3%	15,8%	34,7%	95
1996–2000	12,3%	24,7%	44,5%	146
2001–2005	11,5%	26,3%	49,8%	217
2006–2010	17,2%	38,9%	61,1%	239
2011–2015	17,2%	36,3%	72,0%	157

AR: artrite reumatoide. * Número de indivíduos com dados analisados.

Comparados aos indivíduos cujos sintomas se iniciaram antes de 1990, os participantes com doença iniciada entre 2011 e 2015 exibiram maiores chances de ter o diagnóstico de AR estabelecido dentro de 3 meses (*odds ratio* [OR] 1,83; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,00–3,35), 6 meses (OR 2,52; IC95%: 1,56–4,07) e 12 meses (OR 4,66; IC95%: 2,88–7,56) do início das manifestações clínicas. Similarmente, os pacientes com sintomas iniciados entre 2011 e 2015 tiveram maiores chances de receber seu primeiro MMCD dentro 3 meses (OR 2,23; IC95%: 1,08–4,50), 6 meses (OR 3,26; IC95%: 1,85–5,74) e 12 meses (OR 5,14; IC95%: 3,14–8,42) do início das manifestações clínicas, quando comparados àqueles cujos sintomas se iniciaram antes de 1990.

Os retardos diagnósticos e terapêuticos decresceram ao longo dos sucessivos intervalos temporais considerando o ano do início dos sintomas (Tabela 4). Os grupos estratificados conforme esses intervalos sequenciais diferiram quanto à média do retardo (em meses) para o diagnóstico ($F = 37,6$; $p < 0,001$) e o tratamento da AR ($F = 41,9$; $p < 0,001$); testes de ANOVA com correção de Welch. Testes *post-hoc* (de

Games-Howell) mostraram que os participantes com sintomas iniciados entre 2011 e 2015 tiveram retardos diagnósticos e terapêuticos significativamente menores comparados a todos os outros grupos (Tabela 5).

Tabela 4 – Retardo no diagnóstico e no início do tratamento da artrite reumatoide no Brasil conforme o ano de início da doença.

Início da doença (ano)	Retardo diagnóstico (meses)		N*	Retardo terapêutico (meses)		N*
	Média (DP)	Mediana [IIQ]		Média (DP)	Mediana [IIQ]	
≤ 1990	71,2 (92,6)	24 [8–120]	161	101,7 (118,5)	60 [12–163]	141
1991–1995	47,8 (56,2)	24 [8–72]	103	52,5 (1,3)	36 [12–82]	95
1996–2000	35,3 (44,3)	21 [6–48]	162	40,0 (53,3)	24 [6.75–49]	146
2001–2005	28,2 (38,3)	12 [6–36]	237	32,5 (41,5)	13 [6–37.5]	217
2006–2010	17,8 (19,8)	12 [5–24]	256	17,8 (19,0)	12 [5–24]	239
2011–2015	11,1 (9,4)	8 [4–12]	160	12,2 (9,8)	11 [5–17]	157

DP: desvio padrão. IIQ: intervalo interquartis [Q1–Q3]. * Número de indivíduos analisados.

Tabela 5 – Diferenças nos retardos de diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, na comparação entre o período de referência 2011–2015 (mais recente) e períodos progressos.

Período de referência	Período de comparação	Diferenças em médias nos retardos* [IC 95%]	
		Diagnósticos	Terapêuticos
2011–2015	≤ 1990	-60,2 [-81,3; -39,0]	-89,6 [-118,5; -60,6]
	1991–1995	-36,7 [-52,9; -20,5]	-40,4 [-55,9; -24,8]
	1996–2000	-24,2 [-34,5; -13,9]	-27,8 [-40,7; -14,9]
	2001–2005	-17,1 [-24,6; -9,7]	-20,3 [-28,7; -11,9]
	2006–2010	-6,7 [-10,8; -2,6]**	-5,7 [-9,8; -1,5]

* Em meses. ** $p = 0,002$; todas as outras diferenças mostradas na tabela foram significativas com $p < 0,001$ (teste post-hoc de Games-Howell). IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

6.3 Acesso precoce à Atenção Especializada

A maioria dos pacientes (64,6%) com queixas articulares buscou inicialmente o médico generalista; em 52,9% dos casos, o reumatologista foi o segundo médico consultado; em 28,8%, o acesso ao especialista ocorreu apenas após dois ou mais outros médicos. No entanto, na maioria dos casos (80,7%), foi o reumatologista quem finalmente estabeleceu o diagnóstico de AR, enquanto o generalista o fez em apenas 15% dos casos (Tabela 6).

Tabela 6 – Especialidade do médico que primeiro consultou o paciente com queixas articulares e aquele que primeiro estabeleceu o diagnóstico de AR.

Especialista médico	Inicialmente Consultado	Estabeleceu Diagnóstico
Reumatologista	202 casos (19,3%)	838 casos (80,7%)
Generalista	674 casos (64,6%)	156 casos (15,0%)
Ortopedista	131 casos (12,5%)	29 casos (2,8%)
Outros	37 casos (3,5%)	15 casos (1,4%)
Total*	1044 casos (100%)	1038 casos (100%)

* Números de indivíduos com dados disponíveis para análise das variáveis.

As proporções de pacientes diagnosticados pelo generalista não diferiram significativamente entre pacientes soropositivos ou soronegativos para o fator reumatoide [23,7% (n = 122/515) vs. 17,5% (n = 24/137); OR 1,46; IC95%: 0,90–2,37; p = 0,124; teste chi-quadrado de Pearson]. Similarmente, a frequência de soropositivos para FR não foi significativamente diferente entre os pacientes que se apresentaram ao reumatologista de forma precoce ou tardia [79,4% (n = 586/738) vs. 75,4% (n = 227/301); OR 0,80; IC95%: 0,58–1,09; p = 0,157; teste chi-quadrado de Pearson]. Ademais, soronegativos e soropositivos não diferiram quanto ao tempo de

retardo para o diagnóstico [mediana (Q1–Q3) para ambos os grupos: 12 (6–36) meses; $p = 0,817$; teste U de Mann-Whitney] e para início do tratamento [soronegativos: 12 (6–36,8) meses vs. soropositivos: 12 (6–36) meses; $p = 0,763$; teste U de Mann-Whitney].

Dados sobre o número de médicos consultados até o diagnóstico e início do tratamento e a posição do reumatologista nessa sequência estavam disponíveis para 84,6% ($n = 944$) dos participantes. A Tabela 7 mostra as frequências (relativas e absolutas) de indivíduos recebendo o primeiro MMCD dentro dos limiares de 3, 6 e 12 meses do início dos sintomas, de acordo com a posição do reumatologista na sequência de médicos consultados inicialmente, bem como as chances de perder essas janelas de oportunidade quando a avaliação pelo especialista ocorreu de forma tardia.

Tabela 7 – Indivíduos com AR recebendo o primeiro MMCD em diferentes janelas de oportunidade, de acordo com a posição do reumatologista na sequência de médicos inicialmente consultados.

Janela de oportunidade	Posição do reumatologista na sequência de médicos inicialmente consultados*		Chances de perder a oportunidade OR [IC 95%]**
	1° ou 2° (N = 665)	3° ou mais (N = 279)	
≤ 12 meses	57,3% (n = 381)	39,4% (n = 110)	2,06 [1,55; 2,74]
≤ 6 meses	34,1% (n = 227)	15,8% (n = 44)	2,77 [1,93; 3,97]
≤ 3 meses	15,8% (n = 105)	6,8% (n = 19)	2,57 [1,54; 4,27]

AR: artrite reumatoide. MMCD: medicamento modificador do curso de doença.

OR: *odds ratio*. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. * Os valores nas células são as frequências de indivíduos que receberam MMCD dentro das janelas

predefinidas. ** Razão de chances para perder a janela de oportunidade quando a avaliação pelo reumatologista foi tardia; todas as diferenças foram significativas com $p < 0,001$.

Os participantes que tiveram acesso tardio ao reumatologista, por ocasião do início da doença, comparados àqueles que foram consultados precocemente pelo especialista tiveram menores chances de se apresentar em remissão ou baixa atividade da doença (DAS28-PCR \leq 3,2) ao momento da inclusão no estudo [48,4% (n = 123/254) vs. 55,9% (n = 353/632); OR 0,74; IC95%: 0,55–0,99; p = 0,045]. Ademais, participantes com avaliação especializada precoce ao início da doença, comparados àqueles que tiveram avaliação inicial tardia, exibiram, ao momento de inclusão no estudo, melhor função física (HAQ-DI), menor atividade de doença (escores DAS28-PCR), menores tempos de retardo para diagnóstico e tratamento, menor duração total de doença e nível educacionais mais altos (Tabela 8). O retardo em iniciar o primeiro MMCD foi fortemente correlacionado ao retardo no diagnóstico (*rho* de Spearman 0,816; p < 0,001). A mediana (Q1–Q3) do retardo para o tratamento uma vez estabelecido o diagnóstico foi de 0 (0–1) meses.

Tabela 8 – Diferenças entre pacientes com AR ao momento da inclusão no estudo, conforme a posição do reumatologista na sequência inicial de médicos consultados no início da doença.

Características vigentes dos pacientes com AR*	Posição do reumatologista na sequência inicial de médicos consultados**		Diferenças entre as médias*** [IC 95%]
	1° or 2°	3° ou mais	
Escolaridade (anos)	8,40 (4,38)	7,19 (3,92)	1,22 [0,67; 1,77]
Duração total de doença ^(a)	167,04 (112,56)	188,03 (118,20)	-20,99 [-36,58; -5,41]
Retardo diagnóstico ^(a)	26,90 (46,67)	44,55 (60,07)	-17,65 [-25,28; -10,02]
Retardo terapêutico ^(a)	32,48 (58,53)	50,58 (69,98)	-18,10 [-27,46; -8,73]
HAQ-DI escore	0,877 (0,715)	1,074 (0,857)	-0,196 [-0,306; -0,087]
DAS28-PCR escore	3,20 (1,32)	3,45 (1,48)	-0,25 [-0,46; -0,04]

AR: artrite reumatoide. IC 95%: interval de confiança de 95%. HAQ: Health Assessment Questionnaire Disability Index. DAS28-PCR = escore de atividade de doença, 28 juntas, com proteína C reativa. * Ao momento da inclusão no estudo. ** Os valores nas células são as médias (desvios padrões) de cada característica. *** Todas as diferenças foram significativas com $p < 0,05$. (a) Em meses, a contar do início dos sintomas.

Para verificar a consistência dos resultados obtidos na amostra geral (análise de sensibilidade), derivou-se uma subamostra de $n = 578$ indivíduos pareados por escore de propensão para avaliação precoce vs. tardia pelo reumatologista (289 indivíduos em cada grupo). A subamostra alcançou equilíbrio entre os grupos de avaliação precoce e tardia, com relação a sexo (feminino: 94,1% vs. 92%, $p = 0,325$), raça (branca: 54% vs. 51,6%, $p = 0,560$), status sorológico do fator reumatoide (positivo: 76,1% vs. 77,2%, $p = 0,768$), idade [média (DP): 55,5 (11,7) vs. 56,4 (11,7), $p = 0,318$] e duração de doença [175,3 (112,7) vs. 181,2 (110,8), $p = 0,523$]; testes chi-quadrado (variáveis categóricas) e t de *students* (numéricas contínuas).

No entanto, mesmo na subamostra pareada por escore de propensão, o grupo de avaliação tardia pelo reumatologista (comparado ao grupo de avaliação precoce) ainda apresentava maior atividade de doença [média(DP), escores DAS28-PCR: 3,17 (1,32)

vs. 3,47 (1,50); diferença em médias = 0,30; IC 95%: 0,04 a 0,55; $p = 0,022$] e maior comprometimento da função física [escores HAQ-DI: 0,870 (0,701) vs. 1,088 (0,862); diferença em médias = 0,217; IC 95%: 0,089 a 0,346; $p = 0,001$], bem como maiores retardos para o diagnóstico de AR [28,9 (47,7) vs. 43,7 (60,0) meses; diferença em médias = 14,9 meses; IC 95%: 5,9 a 23,8 meses; $p = 0,001$] e o início do tratamento [36,7 (63,6) vs. 48,7 (69,3) meses; diferença em médias = 12,1 meses; IC 95%: 0,6 a 23,5 meses; $p = 0,039$] e menor nível educacional [anos de escolaridade: 8,25(4,63) vs. 7,22 (3,89); diferença em médias = -1,02; IC 95%: -1,73 a -0,32; $p = 0,005$]; todos baseados em testes t de *students*. Estado de remissão ou baixa atividade de doença foi menos frequente entre os pacientes avaliados tardiamente pelo especialista na comparação com aqueles avaliados precocemente, pareados por escore de propensão (59,4% vs. 48,8%, OR 0,65; IC 95%: 0,45 a 0,93; $p = 0,018$; teste chi-quadrado).

Por fim, nas análises conduzidas na subamostra através de modelos de regressão linear múltipla, a avaliação precoce vs. tardia pelo reumatologista (variável preditora), ajustada para os escores de propensão (como covariável), permaneceu significativamente associada aos desfechos de atividade de doença (DAS28-PCR: $\beta = 0,295$; IC 95%: 0,045 a 0,544; $p = 0,021$) e função física (HAQ-DI: $\beta = 0,217$; IC 95%: 0,089 a 0,345; $p = 0,001$), com escores mais altos (piores) observados entre os participantes avaliados tardiamente pelo especialista.

6.4 Efeitos de longo prazo do tratamento precoce da AR

As Tabela 09 e 10 mostram as diferenças quanto às características gerais e em desfechos clínicos de longo prazo, em análises bivariadas (não ajustadas), entre grupos de pacientes com AR que iniciaram o tratamento com MMCD de forma precoce ou tardia, considerando janelas de oportunidade (pontos de corte) de 3 e 6 meses respectivamente. Indivíduos tratados precocemente apresentaram, ao momento da inclusão no estudo, menor prevalência de doença erosiva consideradas ambas as

janelas. Menores escores de atividade de doença (DAS28) e melhor função física (HAQ-DI) foram significativamente associados ao tratamento precoce somente quando considerada a janela de 6 meses (e não de 3 meses). Todavia, o tamanho de efeito (valores “V” e “d”) para todas as diferenças nos desfechos clínicos foi pequeno em qualquer das janelas. Os grupos de tratamento precoce e tardio também diferiram quanto a algumas características gerais (*background*) – Tabelas 09 e 10.

Tabela 09 – Comparações de longo prazo entre pacientes com AR, cujo tratamento inicial ocorreu de forma precoce (≤ 3 meses) vs. tardia (> 3 meses) com relação ao início dos sintomas.

Características Clínicas (à inclusão no estudo)	Início do tratamento (janela: 3 meses)		Tamanhos de Efeito ^(a) [95% CI]	p valores	
	Precoce (N = 128)	Tardio (N = 384)			
Gerais (<i>background</i>)					
Sexo feminino	86,7% (n=111)	90,1% (n=346)	1,39 [0,76; 2,57]*	V = 0,05	0,284
Raça branca	53,1% (n=68)	59,4% (n=228)	1,29 [0,86; 1,93]*	V = 0,06	0,215
Fator reumatoide positivo	77,8% (n=98)	77,2% (n=292)	0,97 [0,60; 1,57]*	V = 0,01	0,902
Corticoide, uso atual	42,2% (n=54)	47,4% (n=182)	1,24 [0,82; 1,85]*	V = 0,05	0,306
MMCDbio, uso atual	30,5% (n=39)	32,6% (n=125)	1,10 [0,72; 1,70]*	V = 0,02	0,662
Idade (anos), média (DP)	57,3 (12,5)	58,0 (11,0)	-0,8 [-3,0; 1,5]†	d = 0,07	0,514
Escolaridade (anos), média (DP)	9,0 (4,6)	7,7 (4,2)	1,3 [0,4; 2,2]†	d = 0,30	0,004**
Duração de doença ^(b) , média (DP)	137,1 (100,1)	181,6 (114,6)	- 44,5[-65,4; -23,6]†	d = 0,39	<0,001**
Retardo p/ MMCD ^(b) , média (DP)	2,0 (0,9)	45,4 (68,0)	-43,4 [-50,2; -36,7]†	d = 0,70	<0,001**
Retardo p/ Diagn. ^(b) , média (DP)	9,5 (26,5)	35,0 (53,0)	-25,5 [-32,5; -18,4]†	d = 0,52	<0,001**
Desfechos Clínicos					
Doença erosiva	45,6% (n=57)	58,0% (n=218)	1,65 [1,10; 2,47]*	V = 0,11	0,016**
DAS28-VHS alvo T2T ^(c)	46,0% (n=46)	44,0% (n=140)	0,92 [0,59; 1,45]*	V = 0,02	0,729
DAS28-PCR alvo T2T ^(c)	58,8% (n=60)	55,5% (n=178)	0,87 [0,56; 1,37]*	V = 0,03	0,550
HAQ-DI escore, média (DP)	0,79 (0,74)	0,95 (0,77)	-0,15 [-0,31; 0,00]†	d = 0,20	0,052
DAS28-VHS escore, média (DP)	3,40 (1,47)	3,57 (1,48)	-0,18 [-0,51; 0,16]†	d = 0,12	0,299
DAS28-PCR escore, média (DP)	3,03 (1,24)	3,25 (1,40)	-0,22 [-0,53; 0,09]†	d = 0,16	0,157

(a) Tamanhos de efeito: *odds ratio* e “V” de Cramer para variáveis categóricas; diferença em médias e “d” de Cohen para variáveis contínuas; $V \leq 0,10$ e $d \leq 0,20$ são considerados pequenos tamanhos de efeito. (b) Em meses, a contar do início dos sintomas. (c) O alvo T2T (*Treat to target*) é definido como remissão ou baixa atividade de doença aos escores DAS28-VHS ou -PCR. MMCD: medicamento modificador de curso de doença. MMCDbio: biológicos. HAQ-DI: *health assessment questionnaire disability index* (função física). DAS28-VHS e -PCR: escores de atividade de doença, 28 juntas, baseados em velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa respectivamente. IC 95% = intervalo de confiança de 95%. DP = desvio padrão. *Odds ratios. †Diferenças em médias **p-valores significativos a $<0,05$.

Tabela 10 – Comparações de longo prazo entre pacientes com AR, cujo tratamento inicial ocorreu de forma precoce (≤ 6 meses) vs. tardia (> 6 meses) com relação ao início dos sintomas.

Características Clínicas (à inclusão no estudo)	Início do tratamento (janela: 6 meses)		Tamanhos de Efeito ^(a) [95% CI]	p valores
	Precoce (N = 279)	Tardio (N = 716)		
Gerais (background)				
Sexo feminino	90% (n=251)	89,5% (n=641)	0,95 [0,60; 1,51]*	V = 0,01 0,838
Raça branca	59,9% (n=167)	54,5% (n=390)	0,80 [0,61; 1,06]*	V = 0,05 0,124
Fator reumatoide positivo	54,5% (n=150)	57,3% (n=404)	1,05 [0,75; 1,46]*	V = 0,01 0,792
Corticoide, uso atual	41,6% (n=116)	49,9% (n=357)	1,40 [1,06; 1,85]*	V = 0,08 0,019**
MMCDbio, uso atual	35,5% (n=99)	32,2% (n=235)	0,89 [0,66; 1,19]*	V = 0,03 0,424
Idade (anos), média (DP)	55,5 (12,5)	57,3 (11,2)	-1,8 [-3,4; -0,8]†	d = 0,15 0,029**
Escolaridade (anos), média (DP)	8,8 (4,4)	7,8 (4,2)	1,0 [0,4; 1,6]†	d = 0,25 0,001**
Duração de doença ^(b) , média (DP)	134,1 (92,9)	184,6 (118,9)	- 50,5 [-64,5; -36,5]†	d = 0,44 <0,001**
Retardo p/ MMCD ^(b) , média (DP)	3,86 (1,9)	52,1 (69,3)	-48,3 [-53,4; -43,2]†	d = 0,77 <0,001**
Retardo p/ Diagn. ^(b) , média (DP)	7,6 (19,3)	41,2 (54,8)	-33,6 [-38,2; -28,9]†	d = 0,67 <0,001**
Desfechos Clínicos				
Doença erosiva	48,9% (n=133)	56,3% (n=398)	1,35 [1,02; 1,78]*	V = 0,07 0,037**
DAS28-VHS alvo T2T ^(c)	47,2% (n=109)	40,2% (n=240)	0,75 [0,55; 1,02]*	V = 0,06 0,068
DAS28-PCR alvo T2T ^(c)	55,3% (n=126)	50,1% (n=299)	0,81 [0,60; 1,10]*	V = 0,05 0,183
HAQ-DI escore, média (DP)	0,84 (0,73)	0,97 (0,78)	-0,12 [-0,23; -0,02]†	d = 0,16 0,022**
DAS28-VHS escore, média (DP)	3,34 (1,47)	3,71 (1,56)	-0,37 [-0,60; -0,14]†	d = 0,24 0,001**
DAS28-PCR escore, média (DP)	3,08 (1,38)	3,35 (1,37)	-0,28 [-0,48; -0,07]†	d = 0,20 0,009**

(a) Tamanhos de efeito: *odds ratio* e “V” de Cramer para variáveis categóricas; diferença em médias e “d” de Cohen para variáveis contínuas; $V \leq 0,10$ e $d \leq 0,20$ são considerados pequenos tamanhos de efeito. (b) Em meses, a contar do início dos sintomas. (c) O alvo T2T (*Treat to target*) é definido como remissão ou baixa atividade de doença aos escores DAS28-VHS ou -PCR. MMCD: medicamento modificador de curso de doença. MMCDbio: biológicos. HAQ-DI: *health assessment questionnaire disability index* (função física). DAS28-VHS e -PCR: escores de atividade de doença, 28 juntas, baseados em velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) respectivamente. IC 95% = intervalo de confiança de 95%. DP = desvio padrão. *Odds ratios. †Diferenças em médias **p-valores significativos a <0,05.

Considerando a janela de 3 meses, apenas a presença de doença erosiva, dentre as variáveis de desfecho avaliadas, havia diferido entre os grupos de tratamento precoce e tardio às análises não ajustadas. Na análise multivariada, o início precoce vs. tardio do tratamento perdeu significância para predição de doença erosiva (OR 0,88; IC 95%:

0,67–1,16; $p = 0,364$), quando ajustado para escolaridade (OR 0,97; IC 95%: 0,94–0,99; $p = 0,021$) e duração de doença (OR 1,004; IC 95%: 1,003–1,005; $p < 0,001$).

Considerando a janela de 6 meses, doença erosiva, função física (HAQ-DI) e escores de atividade de doença (DAS28-VHS e -PCR), dentre as variáveis de desfecho avaliadas, haviam diferido entre os grupos de tratamento precoce e tardio às análises não ajustadas. Na análise multivariada (Tabela 11), o início precoce vs. tardio do tratamento perdeu significância para predição desses desfechos, quando ajustado para idade, escolaridade, duração de doença e uso de corticoide.

Tabela 11 – Análise multivariada dos efeitos de longo prazo do início precoce do tratamento na AR (≤ 6 meses de sintomas), ajustada para fatores de confusão.

Desfecho Clínico – Variável Dependente	Fatores de Predição e <i>Background</i> – Variáveis Independentes				
	MMCD precoce (≤ 6 meses)	Idade	Escolaridade	Duração de doença	Uso de corticosteroides
Escore HAQ†					
β	0,023	0,005	-0,019	0,001	0,228
IC 95%	[-0,086; 0,131]	[0,000; 0,009]	[-0,031; -0,007]	[0,001; 0,002]	[0,133; 0,324]
β padronizado	0,013	0,069	-0,105	0,163	0,148
p-valor	0,682	0,044*	0,001*	<0,001*	<0,001*
Escore DAS28-VHS†					
β	0,224	0,005	-0,013	0,002	0,513
IC 95%	[-0,016; 0,463]	[-0,005; 0,014]	[-0,038; 0,013]	[0,001; 0,003]	[0,303; 0,724]
β padronizado	0,065	0,035	-0,035	0,122	0,167
p-valor	0,067	0,355	0,338	0,001*	<0,001*
Escore DAS28-PCR†					
β	0,153	-0,007	-0,023	0,001	0,503
IC 95%	[-0,061; 0,367]	[-0,016; 0,002]	[-0,046; 0,000]	[0,000; 0,002]	[0,315; 0,690]
β padronizado	0,050	-0,057	-0,071	0,114	0,182
p-valor	0,160	0,131	0,050	0,002*	<0,001*
Doença Erosiva‡					
OR	0,93	0,99	0,96	1,007	1,95
IC 95%	[0,68; 1,26]	[0,98; 1,01]	[0,93; 0,99]	[1,005; 0,008]	[1,47; 2,57]
p-valor	0,626	0,911	0,012*	<0,001*	<0,001*

† Um modelo de regressão linear múltipla foi especificado para cada uma das variáveis de desfecho numéricas contínuas (escores HAQ, DAS28-VHS e DAS28-PCR). Os coeficientes β estimam a variação esperada no desfecho para cada unidade de variação ocorrida no preditor considerado. O β padronizado é o coeficiente β expresso em unidades de desvio padrão, permitindo a comparação entre os preditores quanto à sua importância (peso) no modelo. ‡ Um

modelo de regressão logística binomial múltipla foi especificado para a variável de desfecho doença erosiva, estimando a razão de chances (odds ratio, OR) para a ocorrência do desfecho, a cada unidade de variação no preditor considerado. Os OR também permitem a comparação entre os preditores quanto à sua importância (peso) no modelo. Cada modelo (de regressão múltipla linear ou logística) incluiu todos os preditores indicados na tabela. *p-valores significativos (<0,05). MMCD: medicamento modificador do curso da doença.

6.5 Estratégia de controle estrito de doença vs. manejo convencional

Quatro grupos distintos de participantes foram comparados, sendo 1 grupo exposto ao controle estrito de doença (coorte Brasília) e 3 grupos expostos ao manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3) em longo prazo. Todos os grupos tiveram o início de seus sintomas a partir do ano 2000 e haviam iniciado o tratamento da AR precocemente, em até 12 meses de sintomas. A Tabela 12 mostra em detalhes as diferenças numéricas entre os quatro grupos, quanto a características gerais e desfechos clínicos. As Figuras 4 a 9 destacam visualmente como a coorte Brasília difere das demais quanto aos desfechos avaliados.

Tabela 12 – Comparação entre pacientes com início de tratamento nos primeiros doze meses de sintomas da AR, submetidos a controle estrito de doença (coorte Brasília) versus manejo convencional (REAL 1, 2 e 3) no longo prazo.

Características Clínicas	Coortes em comparação				p-valort
	Brasília*	REAL 1**	REAL 2**	REAL 3**	
	N = 64	N = 64	N = 64	N = 64	
Sexo feminino (%)	95,3	89,1	87,5	81,3	0,103
Raça branca (%)	37,5	53,1	59,4	57,8	0,053
FR positivo (%)	75,0	75,0	78,1	67,7	0,594
Idade, média (DP)	53,0 (13,3)	55,6 (11,3)	51,7 (13,9)	54,7 (10,3)	0,306
Escolaridade, média (DP)	7,9 (4,8)	8,1 (4,5)	9,1 (4,2)	8,8 (4,3)	0,412
Duração de doença, média (DP)	84,8 (51,9)	103,9 (48,7)	90,1 (46,1)	98,6 (48,0)	0,120

Retardo terapêutico, média (DP)	7,0 (3,4)	7,0 (4,2)	6,5 (3,9)	6,6 (4,0)	0,793
Uso de corticoide (%)	1,6	54,7	59,4	54,7	<0,001§
Uso de MMCDbio (%)	14,1	37,5	28,1	34,4	0,017§
Doença erosiva (%)	7,9	47,6	44,4	50,8	<0,001§
Remissão DAS28-VHS (%)	48,4	16,4	28,8	33,3	0,002§
HAQ-DI score, média (DP)	0,55 (0,63)	1,03 (0,74)	0,82 (0,71)	0,75 (0,73)	0,002§
DAS28-VHS score, média (DP)	2,9 (1,3)	3,7 (1,5)	3,4 (1,3)	3,2 (1,4)	0,018§

* Coorte de controle estrito de doença. ** Coortes randômicas derivadas do estudo REAL, sob manejo convencional da AR. † Para variáveis categóricas, utilizou-se o teste chi-quadrado de Pearson nas comparações; para variáveis contínuas, a análise de variância (ANOVA) com correção de Welch quando apropriado. § Características em que houve pelo menos um grupo diferente dos demais, com significância $p < 0,05$.

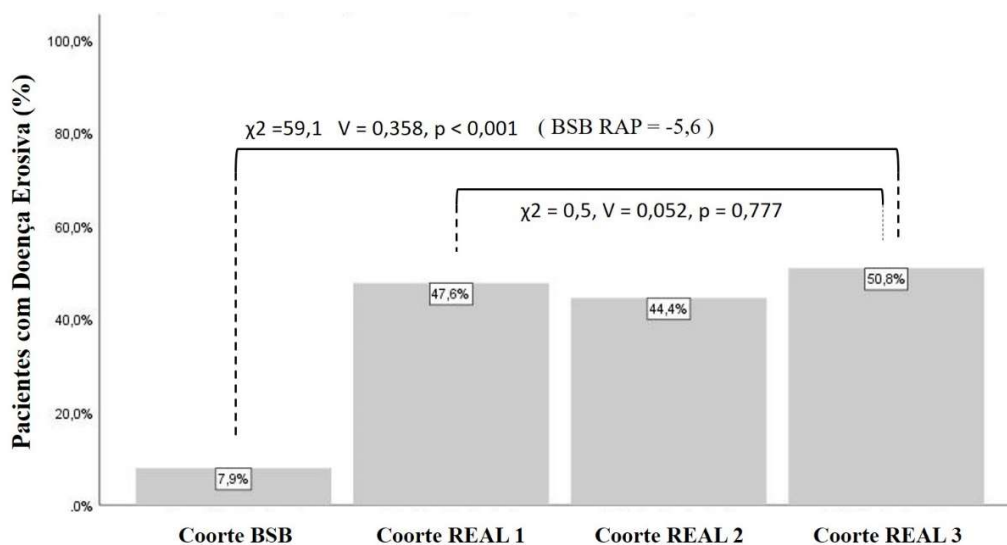


Figura 4 – Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1 a 3), quanto a doença erosiva. RAP = resíduo ajustado padronizado

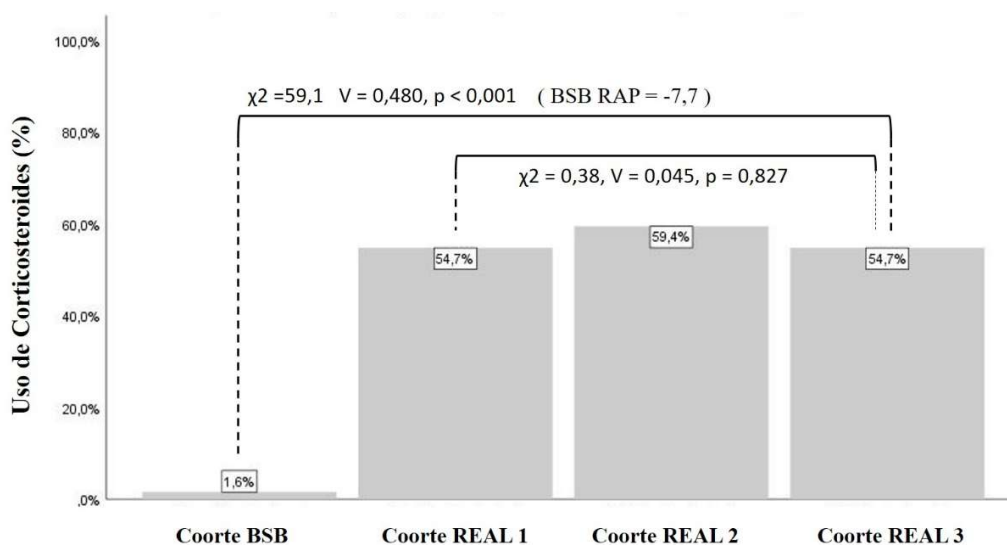


Figura 5 – Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto ao uso corrente de corticosteroides. RAP = resíduo ajustado padronizado

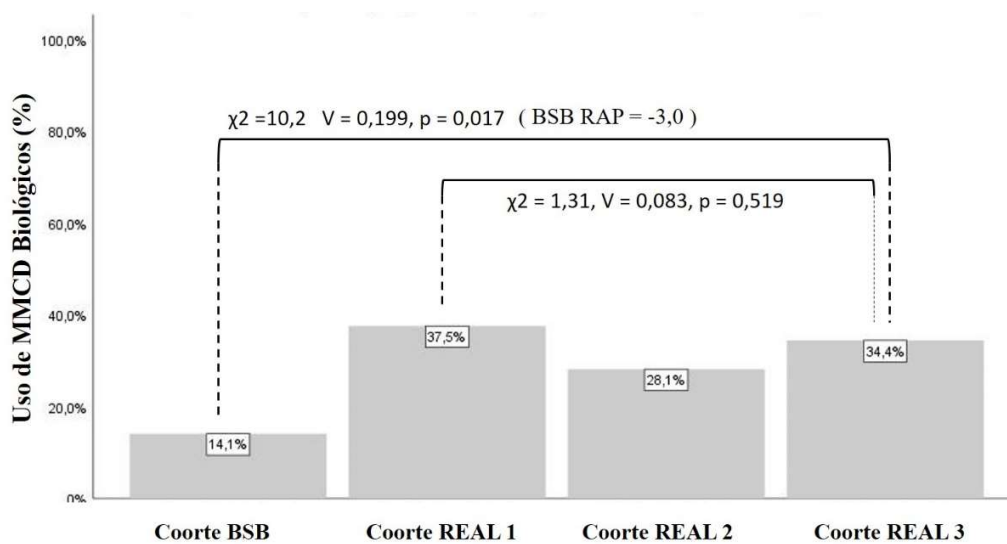


Figura 6 – Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto ao uso corrente de MMCD biológicos. RAP = resíduo ajustado padronizado

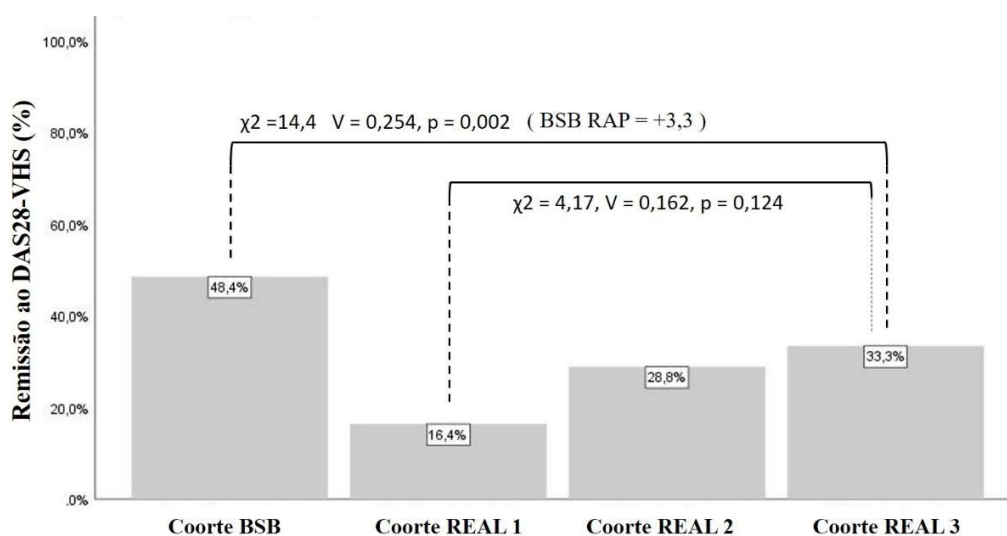


Figura 7 – Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto à ocorrência de remissão de doença. RAP = resíduo ajustado padronizado.

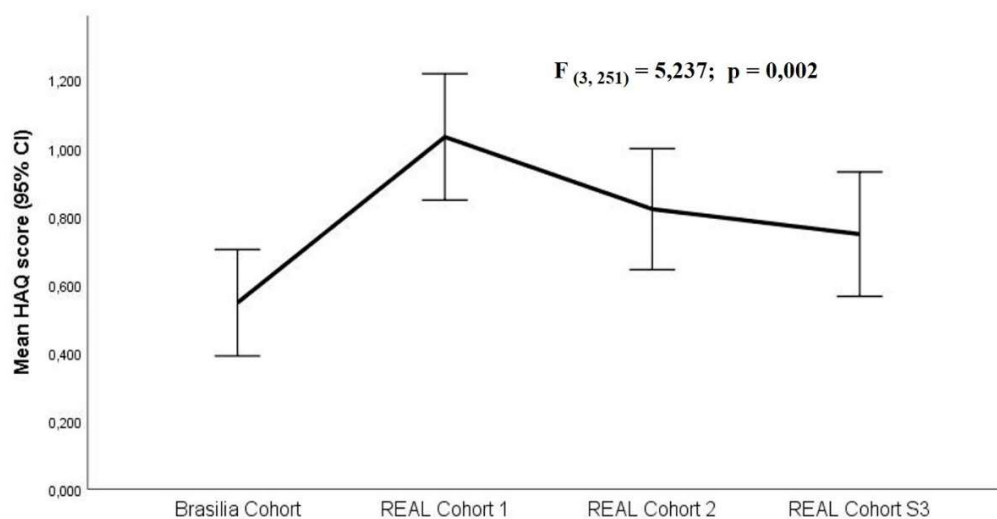


Figura 8 – Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto à capacidade física funcional (escore HAQ-DI).

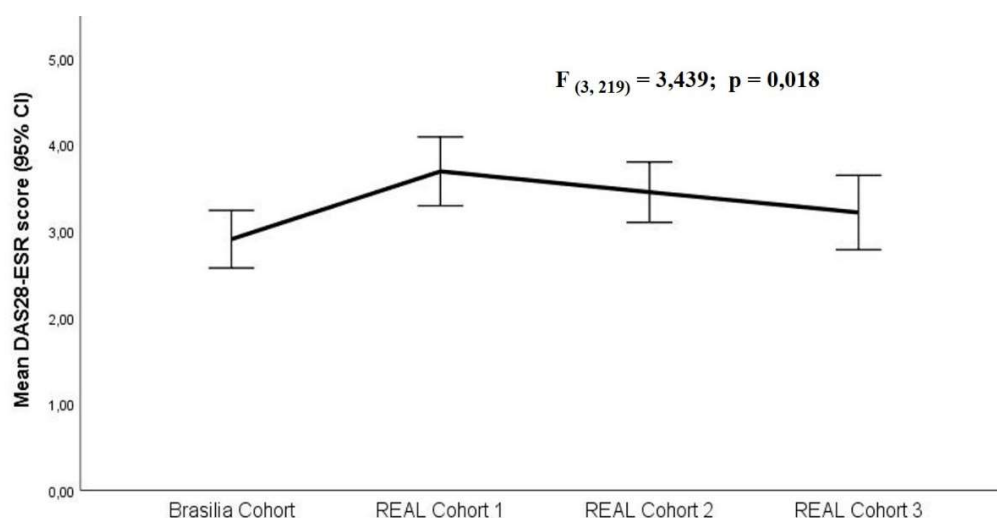


Figura 9 – Comparações entre indivíduos com AR expostos, em longo prazo, a controle estrito de doença (coorte BSB) versus manejo convencional (coortes REAL 1, 2 e 3), quanto a atividade de doença (escore DAS28-VHS).

Os quatro grupos não diferiram significativamente quanto a características gerais ou de *background* (sexo, raça, positividade ao fator reumatoide, idade, escolaridade, duração de doença e tempo de retardo até o início do tratamento). Todavia, houve diferenças significativas entre os grupos quanto ao uso de corticoide, uso de MMCD biológico, presença de doença erosiva, taxas de remissão de doença, função física e escore de atividade de doença, identificadas aos testes chi-quadrado e ANOVA (ver Tabela 12 e Figuras 4 a 9).

A análise dos resíduos ajustados padronizados (RAP) – equivalentes de testes *post hoc* conduzidos nas tabelas de contingência utilizadas no cálculo do chi-quadrado – mostrou que a coorte Brasília teve frequências significativamente menores que as esperadas ao acaso para doença erosiva (RAP = -5,6), uso de corticoide (RAP = -7,7) e uso de MMCD biológico (RAP = -3,0), assim como taxas de remissão maiores que as esperadas ao acaso (RAP = +3,3). Por outro lado, quando foram conduzidos testes chi-quadrado considerando somente as três coortes aleatórias REAL (excluída a coorte Brasília), não se observaram diferenças significativas entre os grupos de

manejo convencional, quanto ao uso de corticoide ($\chi^2 = 0,4$, $V = 0,05$, $p = 0,827$), uso de biológico ($\chi^2 = 1,3$, $V = 0,08$, $p = 0,519$), doença erosiva ($\chi^2 = 0,5$; $V = 0,05$; $p = 0,777$) ou taxa de remissão ($\chi^2 = 4,2$, $V = 0,16$, $p = 0,124$).

Testes *post-hoc* (de Games-Howell, subsequentes à análise de variância) mostraram que a coorte aleatória REAL 1 diferiu significativamente da coorte Brasília, quanto aos escores HAQ-DI [diferença em médias (IC95%) = 0,48 (0,17; 0,80); $p = 0,001$] e DAS28-VHS [0,78 (0,11; 1,46); $p = 0,016$], porém sem diferenças significativas na comparação entre REAL 1 vs. REAL 2 [diferenças em média (IC95%) para HAQ-DI: 0,21 (-0,12; 0,55), $p = 0,355$; e para DAS28-VHS: 0,24 (-0,45; 0,93), $p = 0,800$]; entre REAL 1 vs. REAL 3 [diferenças em média (IC95%) para HAQ-DI: 0,29 (-0,05; 0,62), $p = 0,131$; e para DAS28-VHS: 0,48 (-0,29; 1,24); $p = 0,366$], ou entre REAL 2 vs. REAL 3 [diferenças em média (IC95%) para HAQ-DI: 0,07 (-0,26; 0,40), $p = 0,939$; e para DAS28-VHS: 0,24 (-0,49; 0,96); $p = 0,829$].

7. DISCUSSÃO

7.1 Discussão dos Resultados da Pesquisa

Houve redução significativa nos retardos para o diagnóstico e o início do tratamento da AR no Brasil, nas últimas décadas, tal como observado em outras nações.^{43–45} Essas reduções sugerem melhora progressiva no acesso dos pacientes aos serviços de saúde em geral e particularmente à Atenção Especializada, tendo em vista o papel central do reumatologista (conforme observamos) no diagnóstico e início do tratamento da AR. Paralelamente à melhora no acesso, provavelmente contribuíram para a diminuição nos retardos também a incorporação progressiva, na prática clínica especializada, dos conceitos de janela de oportunidade e da necessidade de tratamento precoce na AR^{11,27,32,34}, bem como esforços reiterados, ao longo dos anos,

de divulgação e conscientização da população sobre a doença e seu tratamento, por entidades da sociedade civil (a exemplo da Sociedade Brasileira de Reumatologia e suas afiliadas regionais e das associações de pacientes reumáticos) e eventualmente por entidades governamentais.

Entre pacientes brasileiros com doença iniciada antes de 1990, a mediana do retardo era de 24 meses para o diagnóstico de AR, e de 60 meses para o início do tratamento. Esses retardos decresceram desde então e convergiram, para alcançar uma mediana de 8 meses até o diagnóstico e 11 meses até o início do tratamento no período 2011–2015 (Tabela 4). Barhamain *et al.* recentemente encontraram média de 11,8 meses no retardo entre o início dos sintomas e o tratamento da AR, em análise agregada de 12 estudos (5512 pacientes) de vários países.⁸⁰ Todavia, a despeito da expressiva melhora aqui constatada, condizente com o cenário global, os retardos observados recentemente no Brasil ainda eram maiores que os relatados em países desenvolvidos, onde a mediana do intervalo do início dos sintomas ao tratamento mais frequentemente se situa por volta de 4 a 8 meses.^{43,81–85}

Ison *et al.*³⁹ observaram retardos de cerca de 6 meses entre o início dos sintomas e a consulta ao reumatologista em pacientes avaliados em uma clínica de artrites iniciais na Austrália. O componente atribuível ao paciente foi responsável pela maior fração (> 2 meses) do retardo total, sendo maior entre indivíduos com baixo nível socioeconômico; outros componentes do retardo total foram atribuíveis ao generalista (~1 mês) e à espera por avaliação especializada (~2 meses). Pacientes avaliados pelo reumatologista em até 4 meses de sintomas tiveram maiores reduções do DAS28 e maiores chances de remissão.³⁹ Kimsey *et al.* avaliaram dados administrativos (de reembolso de um programa de assistência à saúde de militares) de >16 mil casos incidentes de AR nos Estados Unidos da América, encontrando retardos entre a primeira consulta médica e o início do tratamento de aproximadamente 4 meses; a prescrição de opioides aumentou consideravelmente o retardo no início do(s) MMCD.⁴³

Rosa *et al.* avaliaram registros de prontuário de 246 pacientes com AR acompanhados em um serviço de saúde privado com acesso facilitado aos usuários, em Buenos Aires, encontrando retardos do início dos sintomas até a primeira consulta ao reumatologista

de aproximadamente 9 meses em média [mediana: 3 meses]; até o diagnóstico ~14 meses em média [mediana: 4,8 meses], e até o início do tratamento ~17 meses em média [mediana: 7 meses]. Maior dano estrutural (escore modificado de Sharp-van der Heijde) foi observado em pacientes com retardo diagnóstico maior que 12 meses.⁵⁴

Widdifield *et al.* observaram retardos de aproximadamente 11 meses até a primeira consulta ao reumatologista, em Ontario / Canada, sendo a maior parte do retardo originado em etapas antecedentes ao encaminhamento ao especialista, com apenas cerca de 36% dos pacientes com AR iniciando o primeiro MMCD em até 6 meses de sintomas.⁸⁶ Jamal *et al.* encontraram frequências de início de tratamento em até 3 meses de sintomas de apenas 22,6% (47,6% em até 6 meses de sintomas), com mediana de 6,4 meses até o primeiro MMCD, desde o início dos sintomas, em Vancouver / Canada.⁸¹ De Cock *et al.* reportaram início do tratamento dentro de 3 meses de sintomas em apenas 21,6% dos pacientes com AR inicial em Leuven / Bélgica.⁸⁴

As proporções de pacientes diagnosticados e tratados precocemente aumentaram ao longo de todo o período estudado, consideradas todas as janelas predefinidas. Mais de 70% dos pacientes cuja doença se iniciou no período 2011–2015 receberam diagnóstico e tratamento da AR dentro de 12 meses do início dos sintomas; no entanto, apenas 36,3% foram tratados nos primeiros 6 meses, e 17,2% nos 3 meses iniciais de sintomas. Gomes *et al.* (2018) encontraram média de retardo diagnóstico de 28 meses em Blumenau, sul do Brasil, com apenas 27,7% dos casos recebendo o diagnóstico em até 3 meses de sintomas.⁵¹ Essa janela de tratamento mais curta (de 3 meses) está associada aos melhores resultados possíveis em parâmetros clínicos e radiológicos, tanto em pacientes soropositivos quanto soronegativos para o fator reumatoide.^{6,28,29,87,88} Portanto, um início realmente precoce do tratamento da AR, com expectativas de resposta mais promissoras, ainda foi difícil de ser alcançado no Brasil. Nós observamos tamanhos de efeito (V de Cramer) crescentes para a associação entre o ano de início dos sintomas (em intervalos sucessivos) e as proporções de pacientes recebendo tratamento precoce, ao longo dos limiares de 3, 6 e 12 meses utilizados para a definição da janela de oportunidade. Fenômeno equivalente pode ser

percebido nos *odds ratios* crescentes para o tratamento precoce, ao longo desses mesmos limiares de 3, 6 e 12 meses, quando são comparados os pacientes com sintomas iniciados no período 2011–2015 versus aqueles com sintomas iniciados antes de 1990. Esses achados indicam que a magnitude das modificações nos retardos não foi a mesma nas três janelas de avaliação: as mudanças foram maiores em volta do limiar de 12 meses. Em outras palavras, grandes retardos (>12 meses) foram mais facilmente eliminados, enquanto janelas de menos de 3 a 6 meses (que são os alvos reais do manejo precoce) foram mais difíceis de se obter. Widdifield et al. reportaram aumento das proporções de pacientes com AR incidente avaliados pelo reumatologista dentro de janelas de 6 meses e de 12 meses (a contar da suspeita diagnóstica pelo generalista), no período entre 2000 e 2009, em Ontario / Canadá, porém sem aumento da frequência de pacientes avaliados em até 3 meses, corroborando que a redução de grandes retardos tem sido uma meta mais exequível, enquanto que a obtenção de janelas realmente curtas no manejo da AR permanece um desafio.⁸⁹

Ao avaliar o posicionamento do reumatologista na jornada diagnóstica e terapêutica inicial dos pacientes com AR, observamos que maioria dos participantes (64,6%) buscou primeiro o generalista, em razão de suas queixas articulares. Todavia, este (generalista) diagnosticou a AR apenas em uma minoria dos casos (15%). A maioria (80,7%) teve o diagnóstico estabelecido somente após consultar o especialista. Mais de um quarto dos pacientes (28,8%) vieram ao reumatologista pela primeira vez somente após consultar pelo menos dois outros médicos. De Cock *et al.*, na Bélgica, observaram que a maioria (87%) dos pacientes com AR inicial buscaram primeiro o generalista, que, todavia, terminou por referenciar os casos ao reumatologista em 71% dos casos; em apenas 44% dos casos o diagnóstico de AR foi aventado pelo não especialista na primeira consulta; 25% dos pacientes haviam realizado mais de cinco consultas antes do diagnóstico ser estabelecido.⁵⁹ Nanji *et al.*, em inquérito conduzido em Alberta / Canadá, observaram que 99,5% dos generalistas atuantes na Atenção Primária referenciavam os casos suspeitos de AR ao reumatologista.⁸⁵ Rodríguez-Polanco *et al.* reportaram maiores retardos entre o início dos sintomas e o diagnóstico

de AR, em Caracas / Venezuela, quando um não reumatologista (generalista ou ortopedista) fora o primeiro médico a examinar os pacientes, sendo que em 92,3% dos casos estudados (n = 251) o diagnóstico final somente foi estabelecido após consulta ao reumatologista.⁵³

Hussain *et al.* encontram retardos superiores a 36 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico da AR na Arábia Saudita, sendo que (em média) os pacientes haviam consultado 4 médicos antes do diagnóstico; o primeiro consultado foi um não reumatologista em 96,8% dos casos, todavia o diagnóstico somente foi estabelecido mediante consulta ao especialista em 75,6% dos casos.⁴⁸ Vega-Morales *et al.* identificaram longo retardo (cerca de 28 meses desde o início dos sintomas) até a primeira consulta ao reumatologista em Monterrey / México, com baixa concordância final ($\kappa = 0,13$) entre generalistas e especialistas quanto ao diagnóstico de AR.⁵⁵ Em inquérito realizado nos EUA, apenas um terço de 267 generalistas entrevistados sentiam-se muito confiantes no manejo da AR, e somente 9% possuíam tal grau de confiança para iniciar um MMCD, sendo que 37% simplesmente não iniciavam MMCD por conta própria.⁹⁰ Por outro lado, Gormley *et al.* mostraram que médicos generalistas (e também enfermeiros) treinados especificamente dentro de um programa de triagem reumatológica alcançaram alta concordância ($\kappa = 0,77$) para com os reumatologistas na identificação de artrites iniciais.⁹¹

O conjunto desses achados sugere que o diagnóstico diferencial das artrites não é trivial ao generalista (na ausência de treinamento muito específico). Ademais, sob a premissa de que o reumatologista deveria ser, no máximo, o segundo médico a consultar o paciente com suspeita de artrite, nossos resultados indicam possível falha na transição à Atenção Especializada para parte substancial (mais de um quarto) dos casos suspeitos de AR no Brasil, sugerindo acesso difícil ao especialista e/ou conhecimento limitado na população (e possivelmente entre os generalistas) acerca da doença, do papel do reumatologista no seu diagnóstico e tratamento e da existência de uma janela de oportunidade.

Coffey *et al.* observaram retardos diagnósticos e terapêuticos significativamente maiores entre pacientes soronegativos na comparação com os soropositivos para o

fator reumatoide (FR).⁹² No entanto, em nossos dados, a positividade ao FR não aumentou significativamente a frequência de diagnósticos pelo generalista, nem antecipou a consulta ao reumatologista, assim como também não esteve associada aos tempos de retardo diagnósticos e terapêuticos da AR. Nós esperávamos que, nos pacientes com sintomas articulares, um FR positivo devesse facilitar o diagnóstico de AR pelo generalista, com imediato início de tratamento ou, pelo menos, imediato encaminhamento desses casos ao especialista, com diminuição de retardos. Todavia, nossos resultados contradizem essas expectativas. Os achados novamente sugerem dificuldade no estabelecimento diagnóstico e no manejo do tratamento da AR na Atenção Primária (pelo generalista), mesmo diante de um FR positivo.

Claro que, havendo acesso limitado ao especialista, um FR positivo não teria o condão de “criar vagas” na Atenção Especializada. Assim, um tempo de espera seria inevitável, nessas condições, até que os pacientes chegassem ao especialista, a contar da solicitação pelo generalista da consulta especializada. Todavia, esse componente do retardo – a espera entre a solicitação pelo generalista e a efetiva consulta especializada – deveria ser semelhante para todos os indivíduos, com ou sem FR positivo, tão somente dependente da capacidade logística do sistema de saúde em disponibilizar as vagas especializadas solicitadas.

O componente que realmente esperávamos ver reduzido, ante o FR positivo, era aquele que se dá inteiramente dentro da Atenção Primária, seja para o diagnóstico e início de tratamento mais precoces (pelo próprio generalista), seja para a antecipação da solicitação de consulta ao especialista. Entenda-se: mesmo que a espera entre a solicitação e a efetiva consulta especializada não se altere (por limitação logística), ainda assim o retardo total deveria se reduzir pela diminuição do componente atribuível à Atenção Primária. O retardo total é obviamente a soma de todos os seus componentes, isto é, de todos os retardos ocorridos ao longo da jornada diagnóstica e terapêutica inicial do paciente com AR. Não há indícios de que o FR positivo tenha reduzido o componente de retardo atribuível à Atenção Primária em nosso meio.

Nós observamos forte correlação entre o tempo de retardo no diagnóstico da AR e o tempo de retardo para o início do tratamento ($\rho = 0,816$). Ademais, a mediana do

retardo para início do tratamento após estabelecido o diagnóstico foi de zero meses (ausência de retardo). Destarte, o gargalo para o tratamento precoce se situou no estabelecimento do diagnóstico, para o qual a participação do especialista se mostrou criticamente relevante. Uma vez estabelecido o diagnóstico (eminentemente pelo especialista), logo o tratamento foi instituído. Outros autores também encontraram ausência de retardo significativo para início do tratamento da AR uma vez estabelecido o diagnóstico pelo reumatologista.^{81,85}

Pacientes avaliados precocemente pelo reumatologista apresentaram menores tempos de retardo diagnóstico e terapêutico, tal como reportado em outras populações^{57,58}, e maiores frequências de tratamento dentro de todas as janelas de oportunidade consideradas. Corominas *et al.* observaram que pacientes catalães (espanhóis) com acesso facilitado à avaliação especializada por meio de clínicas de artrites iniciais ou por disponibilização de interconsulta reumatológica na Atenção Primária iniciavam MMCD mais precocemente.⁵⁷ Fautrel *et al.* observaram que o agendamento direto ao reumatologista (sem passar pelo generalista) para pacientes com queixas sugestivas de artrites iniciais aumentou as chances de avaliação especializada em até 6 semanas de sintomas, assim oportunizando tratamento precoce.⁵⁸ Em nosso estudo, as chances de tratamento precoce mais que dobraram, para qualquer das janelas consideradas, quando o reumatologista foi consultado precocemente. Ainda assim, mesmo entre aqueles com avaliação precoce pelo reumatologista, apenas 15,8% conseguiram iniciar tratamento dentro de 3 meses do início dos sintomas (vs. 6,8% entre os avaliados mais tardiamente), o que mostra como permanece difícil começar o tratamento da AR em fase muito inicial no Brasil.

Ao momento da inclusão no estudo, portanto longo tempo depois do início da doença (mediana >12,5 anos), pacientes avaliados tardiamente pelo reumatologista ainda apresentavam maiores escores de atividade de doença, menores chances de remissão ou baixa atividade de doença e piores níveis de função física, comparados àqueles avaliados precocemente. Nós interpretamos esses achados como reflexo de oportunidades perdidas de tratamento precoce. Uma rede regional de cooperação na Alemanha, visando diagnóstico e intervenção precoce na AR, envolvendo médicos

generalistas, ortopedistas, reumatologistas e associações de reumatologia e de médicos de seguros de saúde obteve média do tempo de espera de casos suspeitos até a primeira consulta com o reumatologista de apenas 23,9 dias, com cerca de 50% dos pacientes vindo ao reumatologista em até 3 meses, alcançando altas taxas de remissão da doença (de 75% após 2 anos de seguimento); uso de medicamentos biológicos foi raramente necessário nos pacientes tratados muito precocemente.⁹³

Diversos estudos comprovam resultados de longo prazo piores com o tratamento tardio^{23,32,94}; poucos investigaram especificamente os efeitos de longo prazo do acesso tardio vs. precoce ao especialista. van der Linden *et al.*, avaliando 598 pacientes com AR acompanhados em uma clínica de artrites iniciais em Leiden / Países Baixos, observaram que um retardo ≥ 12 semanas do início dos sintomas até a primeira avaliação pelo reumatologista se associou a menores chances de remissão livre de medicamentos e maiores chances de destruição articular ao longo de 6 anos de seguimento.⁸ Riad *et al.* avaliaram pacientes com AR em uma clínica de Chicago, encontrando retardos até a primeira consulta ao reumatologista entre 6 e 8 meses no geral, porém com mediana de 22,7 meses ($p = 0,01$) entre os hispânicos. Retardo na apresentação inicial ao reumatologista se associou a maior gravidade de doença (escores RAPID3) e maior nível de inflamação (VHS), especialmente entre os hispânicos.⁹⁵ Ison *et al.* reportaram maiores chances de remissão mediante avaliação precoce pelo reumatologista.³⁹ Nós mostramos aqui que esses dois aspectos (retardo na avaliação especializada e retardo terapêutico) estão vinculados, sendo o tratamento precoce bastante dependente do acesso precoce ao especialista para confirmação diagnóstica e manejo adequado dos imunossupressores.

Interessantemente, os indivíduos avaliados de forma mais precoce pelo reumatologista apresentaram maior nível de instrução, o que sugere que aspectos educacionais possam ser relevantes na determinação dos retardos no manejo da AR. Hernández-García *et al.* identificaram demora na avaliação pelo reumatologista e menor nível educacional como fatores associados a retardo para iniciar MMCD na AR, em Madrid; pacientes com menor nível de instrução também demoraram mais para chegar ao reumatologista.⁹⁶ Gomes *et al.* encontraram baixo nível educacional como

fator associado a diagnóstico tardio da AR em uma cidade do sul do Brasil.⁵¹ Cho *et al.* observaram níveis econômicos e educacionais mais elevados (e maior envolvimento inicial de pequenas articulações) como fatores associados a diagnóstico mais precoce entre pacientes sul-coreanos com AR.⁹⁷ Barnabe *et al.*⁹⁸ reportaram maior retardo para o diagnóstico da AR no Canadá entre pacientes com nível de renda mais baixo (algo que comumente coincide com nível educacional mais baixo). Widdifield *et al.*, também no Canadá, encontraram maiores retardos na avaliação dos casos incidentes de AR pelo reumatologista entre pacientes com nível socioeconômico mais baixo.⁸⁹ Molina *et al.*, avaliando 1209 pacientes com AR nos EUA, observaram associação entre baixo nível socioeconômico (incluindo aspectos educacionais) e maiores retardos diagnósticos, resultando em piores escores de atividade de doença, de dano estrutural radiográfico e de função física.⁹⁹ Uma revisão sistemática de estudos qualitativos sugeriu que intervenções educacionais específicas, visando aumentar o nível de informação da população acerca da doença e suas manifestações, poderiam contribuir para redução de retardos diagnósticos e terapêuticos na AR.¹⁰⁰

O componente de retardo relacionado ao paciente, isto é, sua inércia até buscar a primeira avaliação médica responde por parte substancial do retardo total entre o início dos sintomas e o diagnóstico da AR.⁸⁴ As crenças e percepções dos pacientes com relação aos seus sintomas, bem como certas características psicossociais dos indivíduos podem influenciar suas atitudes quanto à busca por assistência à saúde, correlacionando-se com os retardos diagnósticos e terapêuticos na AR.¹⁰¹

Uma subamostra de indivíduos pareados por escore de propensão para a avaliação especializada precoce vs. tardia ao início da doença foi derivada, visando avaliar a consistência dos resultados observados (análise de sensibilidade), com relação aos desfechos de longo prazo na AR. Nesse cenário, nossa amostra geral reflete de modo mais próximo as condições encontradas na vida real. A subamostra pareada por escore de propensão, por sua vez, aproxima-se de um desenho de pesquisa “*quasi-experimental*”, em que algumas covariáveis são modeladas estatisticamente para selecionar grupos de indivíduos (avaliados precocemente vs. tardiamente pelo

reumatologista) com distribuição mais equilibrada quanto a fatores de confusão conhecidos.¹⁰²

A subamostra, como almejado, alcançou equilíbrio estatístico entre os grupos, quanto a idade, sexo, raça, duração de doença e positividade do fator reumatoide. Os resultados observados na subamostra foram consistentes com aqueles obtidos na amostra geral, o que fortalece a confiabilidade dos achados quanto aos efeitos de longo prazo na AR associados à avaliação inicial precoce pelo reumatologista. Pacientes com AR avaliados pelo reumatologista pela primeira vez tardiamente exibiram, após longo curso de doença – tanto na amostra geral (não ajustada) quanto na subamostra (derivada por escore de propensão) – maiores níveis de atividade de doença, menores chances de alcançar remissão ou estado de baixa atividade e maior comprometimento da função física. Similarmente, avaliação tardia pelo reumatologista se associou a maiores retardos no manejo inicial e menor nível educacional em ambos os cenários.

Os participantes tratados precocemente (dentro de janelas de 3 ou 6 meses), por ocasião do início dos sintomas, apresentaram ao momento da inclusão no estudo menor prevalência de doença erosiva e escores mais baixos (portanto, melhores) de atividade de doença (DAS28) e de função física (HAQ-DI) às análises não ajustadas. Varela-Rosario et al., em um estudo com várias características semelhantes ao nosso, embora com tamanho amostral bem menor ($n = 387$), compararam pacientes porto-riquenhos com AR de longa duração (média de 14,9 anos de doença) cujo tratamento havia sido iniciado de forma precoce (≤ 6 meses do início dos sintomas) ou tardia, encontrando melhor função física e menos dano estrutural no longo prazo, entre os tratados precocemente.⁹⁴ Quintana-Duque *et al.* observaram que uma duração total de sintomas > 3 meses quando do diagnóstico da AR (e ingresso em um protocolo de tratamento visando controle estrito da doença) assim como a presença de autoanticorpos (FR ou ACPA) e do HLA-DRB1 foram preditores independentes de doença erosiva após 3 anos de seguimento em um estudo conduzido em Bogotá / Colômbia.⁵⁶

Todavia, em nosso estudo, o tamanho das diferenças nos desfechos de longo prazo avaliados, comparando-se os grupos de tratamento precoce e tardio foi pequeno, perdendo significância estatística após análises ajustadas para fatores de confusão. Esse achado sugere que, no longo prazo, em cenários de vida real, sob influência de inúmeros condicionantes do tratamento, incluindo aspectos relacionados à adesão terapêutica, acesso regular a medicamentos e a consultas médicas, comorbidades diversas, comedicações, etc., os benefícios esperados do tratamento precoce poderiam ser atenuados ou mesmo perdidos.

De fato, essa constatação contraria uma hipótese inicial nossa, tendo em vista que esperávamos encontrar diferenças substanciais entre pacientes com AR tratados de forma precoce vs. tardia, com desfechos clínicos claramente superiores, preservados no longo prazo, nos pacientes tratados precocemente, em consonância com o conceito de janela de oportunidade. Não foi isso o que encontramos. No entanto, apesar de surpreendente à primeira vista, esse resultado de atenuação ou mesmo perda, no longo prazo, sob condições de vida real, dos benefícios esperados do tratamento precoce da AR, na verdade, alinha-se com outras observações já reportadas na literatura.

Söderlin *et al.* encontraram respostas terapêuticas insatisfatórias e ausência de evidência de uma janela de oportunidade terapêutica entre pacientes com AR tabagistas tratados precocemente (com ≤ 1 ano de sintomas), sugerindo que condicionantes encontrados na vida real (tabagismo, no caso) poderiam afetar os resultados esperados do tratamento precoce.⁶⁰ Contreras-Yanez *et al.* observaram que falhas ou descontinuidades (não planejadas) no uso de MMCD entre 107 pacientes com AR, no México, cujo tratamento havia sido iniciado precocemente se associaram a piores escores de atividade de doença e de função física após 5 anos de seguimento, portanto assim também se reduzindo os benefícios esperados do tratamento precoce.¹⁰³

Bakker *et al.* observaram o desaparecimento das diferenças em termos de benefícios clínicos e radiográficos, após 5 anos de seguimento, entre grupos de pacientes com AR tratados precocemente, submetidos inicialmente a protocolo de controle estrito por

apenas 2 anos (depois transferidos ao manejo convencional) vs. aqueles submetidos ao manejo convencional desde o início.¹⁰⁴ Os autores concluíram que a estratégia de controle estrito provavelmente deveria ter sido mantida indefinidamente, no longo prazo, para preservação dos benefícios inicialmente observados.

Nosso achado de atenuação ou perda no longo prazo, dos benefícios esperados do tratamento precoce da AR, em conjunto com os dados reportados na literatura (citados anteriormente), indicam que a janela de oportunidade na AR inicial não deve ser encarada como se fora dissociada da necessidade de manutenção do controle estrito da doença, de forma continuada, possivelmente por tempo indefinido.

De fato, evidências indicam que as estratégias de manejo clínico adotadas no longo prazo, visando controle estrito de doença mediante ajustes frequentes de tratamento orientados por metas são os determinantes mais importantes do sucesso terapêutico na AR.^{61,105,106} O próprio esquema farmacológico especificamente utilizado, em cada caso, parece ser de menor importância para se alcançar desfechos clínicos favoráveis no longo prazo, desde que a estratégia de controle estrito seja instituída o mais rapidamente possível, com ajustes frequentes de tratamento, visando obter remissão sustentada (ou baixa atividade) de doença.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Schipper *et al.* compararam duas coortes de AR inicial nos Países Baixos, uma sob protocolo de controle estrito de doença orientado por metas definidas (DAS28 < 2,6), e outra sob manejo usual (sem metas quantitativas definidas); observaram maiores chances de remissão (OR 3,1) e menor intervalo até alcançar a primeira remissão (25 vs. 52 semanas) entre os pacientes submetidos ao controle estrito.¹¹⁰ Norvang *et al.* compararam duas coortes de AR inicial na Noruega, ambas com protocolos orientados por metas definidas, porém uma adotando controle mais estrito de doença (the ARTIC trial, meta: DAS44 < 1,6 e 0/44 juntas inchadas) e outra com alvos menos estritos (the NOR-VEAC observational study, meta: DAS28 < 2,6). As chances de alcançar critério ACR/EULAR booleano de remissão foram maiores na coorte de controle mais estrito, com 3 meses (OR 1.73; 95% CI 1.03-2.89), 12 meses (OR 1.97; 95% CI 1.21-3.20) e 24 meses (OR 1.82; 95% CI 1.05-3.16) de seguimento.⁶¹

De outro lado, há também ampla evidência de que o tratamento precoce oferece as melhores oportunidades para remissão da doença, na comparação com a instituição tardia do tratamento, inclusive entre pacientes submetidos a estratégia de controle estrito.^{6,10,12,29,111} Urata et al. encontram que a adoção, desde o início do tratamento, de uma estratégia orientada por metas terapêuticas, com reavaliações e ajustes a cada 4 semanas (controle estrito de doença) foi superior à adoção tardia dessa mesma estratégia (postergada para após 1 ano de manejo convencional) na obtenção de remissão clínica e funcional, após 3 anos de seguimento, entre pacientes com AR cujo tratamento fora iniciado em até 3 anos de sintomas.¹⁰ Bosello *et al.* observaram que, entre pacientes com AR inicial, todos submetidos a protocolo de controle estrito de doença, o início do tratamento em até 3 meses de sintomas foi o principal preditor independente de ausência de progressão radiográfica após 12 meses de seguimento.¹¹¹

Nisar *et al.* observaram que o acesso rápido à avaliação especializada em uma clínica de artrites iniciais, com início subsequente do tratamento em até 3 semanas e verificação de metas terapêuticas a cada 6 semanas (com ajustes de tratamento conforme necessários), portanto combinando início precoce do tratamento com uma estratégia de controle estrito de doença, mostrou altas taxas de remissão (53%) ou baixa atividade de doença (adicionais 34%) em até 6 meses de acompanhamento.¹¹²

Conjuntamente apreciados, esses estudos dão suporte à interpretação de que o tratamento precoce e o controle estrito da doença instituído desde suas fases mais iniciais são elementos imprescindíveis e indissociáveis na busca dos melhores resultados terapêuticos da AR. Essas evidências da literatura estão alinhadas também com o que nós observamos em nossos próprios resultados. Nós demonstramos não somente a possibilidade de perda, no longo prazo, dos benefícios esperados do tratamento precoce da AR, em condições de vida real, mas também – e talvez ainda mais importante – a possibilidade de preservação desses benefícios, mediante controle estrito de doença mantido a longo prazo.

Nós comparamos grupos de pacientes – todos com início precoce de tratamento (≤ 12 meses de sintomas) e distribuições semelhantes de sexo, raça, positividade ao fator

reumatoide, idade, escolaridade, tempo de retardo terapêutico e duração de doença – quanto aos efeitos de longo prazo do controle estrito de doença, sob condições de vida real. O grupo (coorte Brasília) submetido a uma estratégia de longo prazo visando controle estrito de doença, com metas terapêuticas e ajustes frequentes de tratamento mediante protocolo de condutas bem definido mostrou, após (em média) 7 anos de doença, menor uso de corticoides e de MMCD biológicos, menor presença de doença erosiva, maiores taxas de remissão de doença, melhor função física e escores mais baixos de atividade de doença, na comparação com grupos de manejo convencional (coortes aleatórias REAL 1, 2 e 3).

Uma metanálise englobando seis ensaios controlados confirmou a eficácia, sob condições experimentais, da estratégia de controle estrito de doença baseado em metas terapêuticas (vs. manejo convencional) e da utilização de um protocolo de condutas, para guiar os ajustes de tratamento (vs. não uso de tal protocolo), com vistas à obtenção de melhores respostas no controle da atividade inflamatória da AR.¹¹³ Nossos achados, por outro lado, demonstram a efetividade da estratégia de controle estrito da AR sob condições de vida real, corroborando assim a aplicabilidade dos resultados experimentais às condições reais da prática clínica assistencial. Ademais, fica demonstrada a exequibilidade da manutenção do controle estrito de doença a longo prazo, sob condições de vida real, pois a coorte Brasília (grupo de controle estrito) opera dentro dessas mesmas características, no seguimento ambulatorial de pacientes com AR, já há cerca de duas décadas (tendo sido instituída no ano de 2003).

7.2 Limitações do Desenho de Pesquisa

Nosso estudo possui algumas limitações. A primeira e mais evidente é sua natureza observacional; assim, potencialmente sujeito a distribuição não uniforme de fatores de confusão (vieses). Essas características limitam o estabelecimento formal de relações de causa e efeito. No entanto, não era nosso objetivo avaliar mecanismos de doença ou isolar o efeito (eficácia) de qualquer intervenção específica, sob condições

experimentais. Nosso interesse foi avaliar o estado do tratamento precoce da AR em nosso país e suas implicações para o controle da doença, em condições próximas às aquelas encontradas na prática clínica assistencial. Ademais, interessou-nos avaliar os efeitos de longo prazo, isto é, após longa duração de doença, do tratamento precoce da AR.

Difícilmente um desenho experimental clássico (ensaio clínico randomizado) se prestaria a avaliar tais questões, seja pelas diferenças inerentes entre as condições experimentais estritamente controladas de um ensaio clínico frente às condições típicas encontradas na “vida real”, sujeitas a múltiplas interações e condicionantes, seja pela dificuldade (inclusive ética) de se manter participantes em um estudo experimental clássico por vários anos. De todo modo, buscando reduzir o impacto dessa limitação do desenho, recorreremos a modelos multivariados sempre que identificamos distribuições não equitativas de fatores de confusão conhecidos entre os grupos em comparação, de forma a ajustar as análises para o efeito desses desequilíbrios. Ainda assim, reconhecemos a possibilidade de que fatores de confusão não identificados nos dados possam ter restado desequilibrados (como vieses), com efeitos de tamanho e/ou direção desconhecidos (tal como em qualquer estudo observacional).

As informações sobre retardos diagnósticos e terapêuticos e sobre a sequência de médicos consultados ao início da doença foram obtidas diretamente dos participantes, portanto sujeitas a alguma imprecisão de memória. Quando disponível, fez-se verificação cruzada a partir dos dados de prontuário. Essa imprecisão relacionada à memória provavelmente se reflete nos intervalos de confiança mais largos para as estimativas dos retardos em anos mais longínquos, quando a rememoração é naturalmente menos precisa, na comparação com anos mais recentes (Figuras 2 e 3). Testes formais de tendência (Mann-Kendall) foram conduzidos, de modo a não dependermos apenas de interpretação visual (subjetiva) dos gráficos. Os testes confirmaram tendências de decréscimos progressivos nos retardos diagnósticos e terapêuticos, tal como sugerido visualmente pelas figuras, a despeito da maior

imprecisão (intervalos de confiança) para as estimativas de ponto, nos anos mais remotos.

Nós utilizamos uma definição de acesso “precoce” ou “tardio” ao especialista baseada no número de médicos interpostos antes do reumatologista na avaliação inicial da doença, e não em critérios temporais, o que poderia ser, a princípio, passível de questionamento. Reconhecemos que seria interessante ter informações sobre o tempo efetivamente decorrido entre o início dos sintomas e a primeira consulta ao reumatologista. Infelizmente não dispomos dessa informação. Entretanto, nossos resultados mostraram que esse critério sequencial (não temporal) para a classificação do acesso ao especialista como “precoce” ou “tardio” se associou significativamente aos intervalos de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico e tratamento da AR, bem como às proporções de indivíduos tratados dentro de janelas de oportunidade predefinidas. Ademais, esse critério sequencial permitiu inferir inadequação na transição entre a Atenção Primária e a especializada, no cuidado aos pacientes com suspeita de artrite no Brasil.

O estudo faz inferências temporais, de sequencialidade (e não causalidade), a partir de dados coletados de forma transversal, o que também poderia ser passível de questionamento. Entretanto, observe-se que tais inferências somente são feitas para as associações cuja relação sequencial entre seus elementos (antecedentes e consequentes) no tempo é óbvia, a exemplo das associações entre eventos ocorridos no início da doença (e.g.: retardos diagnósticos e terapêuticos iniciais, avaliação inicial pelo reumatologista) e desfechos observados ao momento da inclusão no estudo (e.g.: atividade de doença, função física). Adicionalmente, o enorme tamanho amostral e a variabilidade dos participantes com relação à duração total de doença ao momento da inclusão no estudo (típica de condições de vida real) permitiram a estratificação dos indivíduos com base no ano de início dos sintomas, o que automaticamente gerou um elemento de temporalidade a ser explorado nos dados.

Por fim, chamamos a atenção para que as conclusões sobre a aparente ausência de influência do fator reumatoide no estabelecimento do diagnóstico de AR pelo generalista e na antecipação da consulta ao reumatologista sejam vistas com cautela,

pois o status sorológico foi verificado por ocasião da inclusão no estudo; uma fração indeterminada de pacientes soropositivos pode ter sido transitoriamente soronegativa nas fases iniciais da doença.

7.3 Perspectivas de Pesquisas Futuras

No presente trabalho, buscamos compreender o *status quo* do início precoce do tratamento da AR, no Brasil, com suas implicações de longo prazo para o controle da doença sob condições de vida real, bem como a relevância do acesso antecipado ao especialista nesse processo. Os resultados que obtivemos e as conclusões deles advindas nos levam a indagações adicionais.

A tendência observada, ao longo das últimas décadas, de decréscimo nos retardos diagnósticos e terapêuticos da AR se manterá nos próximos anos? Quando alcançaremos níveis aceitáveis de retardo entre o início dos sintomas (ou de sinais pré-clínicos da doença) e o início do tratamento da AR, de tal modo que a maioria dos pacientes receba seu primeiro MMCD com não mais que 3 meses de sintomas? Que intervenções seriam mais efetivas, para maximizar o acesso dos pacientes ao tratamento precoce da AR, dentro dessa curta janela de oportunidade? Qual o tempo efetivo de retardo entre o início dos sintomas e a primeira consulta ao reumatologista em nosso meio? A disseminação de ambulatórios de artrites iniciais pelo país, adotando protocolos assistenciais e logísticos que permitam a adoção da estratégia de controle estrito de doença (nos moldes como opera a coorte Brasília), em larga escala, seria viável e efetiva, para reduzir retardos e obter melhores resultados clínicos de longo prazo na AR? Onde se encontram os gargalos mais relevantes, para se alcançar o acesso universal ao tratamento precoce da AR? Quais são todos os componentes e qual a importância relativa de cada elemento (a exemplo de: desconhecimento sobre a doença, inércia dos pacientes na busca por assistência à saúde, dificuldade de acesso à Atenção Primária, inabilidade dos profissionais da Atenção Primária no diagnóstico e tratamento da AR, indisponibilidade de recursos diagnósticos complementares, falha na transição ou acesso à Atenção Especializada,

etc.) na resultante final dos retardos diagnósticos e terapêuticos na AR? Intervenções educacionais conjuntas, voltadas simultaneamente à população geral e aos profissionais de saúde atuantes na Atenção Primária (generalistas) poderiam reduzir retardos diagnósticos e terapêuticos, diminuindo, assim, a dependência do concurso do especialista (tipicamente disponível em menor número) para o tratamento precoce da AR? Qual o impacto econômico da adoção em larga escala, pelos sistemas de saúde públicos e privados, da estratégia de controle estrito da AR?

Essas são questões relevantes à assistência dos pacientes com AR, em cenários de vida real, para as quais ainda não há respostas definitivas. Elas oferecem perspectivas de estudos individuais e/ou linhas de pesquisa futuras, abrindo, assim, diversas possibilidades de continuidade ou ramificação das investigações que conduzimos até o momento, todas correlatas esta Tese de Doutorado. A propósito, neste momento, já iniciamos os procedimentos para um estudo de avaliação do impacto econômico da adoção, em larga escala, da estratégia de controle estrito da AR no sistema público de saúde, em colaboração com pesquisadores da área de Economia da Saúde, da Universidade de Brasília.

8. CONCLUSÕES

Os retardos no diagnóstico e tratamento inicial da AR decresceram, e mais pacientes receberam tratamento precoce no Brasil, nas últimas décadas. Todavia, a melhora global foi mais influenciada pela redução dos grandes retardos (>12 meses), que pelo aumento nas proporções de pacientes efetivamente tratados dentro de janelas mais curtas (de 3 a 6 meses). O manejo em fase muito inicial, com até 3 meses de sintomas, cresceu em menor magnitude, de sorte que a maioria dos pacientes ainda permaneceu fora dessa curta janela de oportunidade, na qual os melhores resultados são esperados. Embora a maioria dos pacientes tenha buscado primeiro um médico generalista, ao início dos sintomas, a avaliação pelo reumatologista mostrou-se criticamente relevante para o estabelecimento do diagnóstico e para o início do tratamento da AR. Postergação na avaliação especializada se associou a retardo

terapêutico, com piores desfechos clínicos de longo prazo. O tratamento precoce, iniciado dentro de janelas de 3 ou 6 meses do início dos sintomas, não foi capaz de prever de forma independente, no longo prazo, melhores resultados quanto a doença erosiva, função física ou escores de atividade de doença, quando ajustado para fatores de confusão, sugerindo a possibilidade de atenuação ou perda dos benefícios da janela terapêutica inicial, em cenários de vida real, a depender da estratégia de manejo adotada subsequentemente. Por outro lado, indivíduos com início precoce de tratamento submetidos a uma estratégia de controle estrito de doença, sob condições de vida real, mostraram preservação a longo prazo dos benefícios esperados da intervenção precoce.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. da Mota LMH, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2018 May 24 [cited 2020 Apr 7];58(1):2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30657071>
2. Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The prevalence of rheumatoid arthritis: A systematic review of population-based studies. Vol. 48, *Journal of Rheumatology*. *Journal of Rheumatology*; 2021. p. 669–76.
3. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov 1;78(11):1463–71.
4. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 1;75(1):3–15.

5. Lard LR, Visser H, Speyer I, Vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: Comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001 Oct 15;111(6):446–51.
6. Nell VPKK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2004 Jul [cited 2019 Dec 25];43(7):906–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15113999>
7. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with “second-line” antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 1996 Apr 15 [cited 2020 Mar 11];124(8):699–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633829>
8. Van Der Linden MPMM, Le Cessie S, Raza K, Van Der Woude D, Knevel R, Huizinga TWJJ, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Dec 25];62(12):3537–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722031>
9. Bykerk V, Emery P. Delay in receiving rheumatology care leads to long-term harm. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Dec [cited 2020 Mar 11];62(12):3519–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722032>
10. Urata Y, Nakamura Y, Furukawa K. Comparison of initial versus delayed introduction of a treat-to-target strategy in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: results of the T-4 3-year study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Dec 23];73(2):470–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887289>
11. Rannio T, Asikainen J, Kokko A, Hannonen P, Sokka T. Early remission is a

realistic target in a majority of patients with DMARD-naive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2016 Apr 1;43(4):699–706.

12. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, Finckh A. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology [Internet]*. 2011 Jun 1 [cited 2019 Dec 23];50(6):1106–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258051>
13. Combe B, Rincheval N, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès JP, et al. Five-year favorable outcome of patients with early rheumatoid arthritis in the 2000s: Data from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol*. 2013 Oct;40(10):1650–7.
14. Bakker MF, Jacobs JWG, Verstappen SMM, Bijlsma JWJ. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: Efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(SUPPL. 3).
15. Arts EEA, Fransen J, Den Broeder AA, Van Riel PLCM, Popa CD. Low disease activity ($DAS28 \leq 3.2$) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: A time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct 1;76(10):1693–9.
16. Lopez-Olivo MA, Kakpovbia-Eshareturi V, des Bordes JK, Barbo A, Christensen R, Suarez-Almazor ME. Treating Early Undifferentiated Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct and Indirect Trial Evidence. *Arthritis Care Res [Internet]*. 2018 Sep 1 [cited 2021 Jun 19];70(9):1355–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29161466/>
17. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4).
18. Raza K. The Michael Mason prize: early rheumatoid arthritis--the window narrows. *Rheumatology [Internet]*. 2010 Mar 1 [cited 2019 Dec 27];49(3):406–

10. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kep392>
19. Coutant F, Miossec P. Evolving concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis with focus on the early and late stages. Vol. 32, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 57–63.
20. Bugatti S, Bozzalla Cassione E, De Stefano L, Manzo A. Established rheumatoid arthritis. The pathogenic aspects. Vol. 33, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Bailliere Tindall Ltd; 2019. p. 101478.
21. Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Feb 9 [cited 2023 Mar 6];388(6):529–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36780677>
22. Greisen SR, Schelde KK, Rasmussen TK, Kragstrup TW, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, et al. CXCL13 predicts disease activity in early rheumatoid arthritis and could be an indicator of the therapeutic “window of opportunity.” *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1).
23. Van Nies JABB, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, Van Der Helm-Van Mil AHMM. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2019 Dec 25];74(5):806–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25561360>
24. Raza K, Filer A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2019 Dec 23];74(5):793–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25757869>
25. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis - Is there a window of opportunity? Vol. 34, *Journal of Rheumatology*. 2007. p. 1–7.

26. van Nies JABB, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJJ, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AHMM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Dec 23];73(5):861–70. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23572339>
27. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis - definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD open* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 23];5(1):e000870. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31168406>
28. Lukas C, Mary J, Debandt M, Daiën C, Morel J, Cantagrel A, et al. Predictors of good response to conventional synthetic DMARDs in early seronegative rheumatoid arthritis: Data from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2019 Nov 15;21(1).
29. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: A multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Mar 18];72(6):858–62. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22798566>
30. Norli ES, Brinkmann GH, Kvien TK, Bjørneboe O, Haugen AJ, Nygaard H, et al. Diagnostic spectrum and 2-year outcome in a cohort of patients with very early arthritis. *RMD Open*. 2017 Dec;3(2):e000573.
31. Boeters DM, Gaujoux-Viala C, Constantin A, van der Helm-van Mil AHM. The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Oct 1;47(2):170–4.
32. Toledano E, Ortiz AM, Ivorra-Cortes J, Montes N, Beltran A, Rodríguez-Rodríguez L, et al. Are rheumatologists adhering to the concepts window of

opportunity and treat-to-target? Earlier and more intense disease-modifying anti-rheumatic drug treatment over time in patients with early arthritis in the PEARL study. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2019 Dec 23];36(3):382–8. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622219328>

33. Quinn MA, Emery P. Are early arthritis clinics necessary? Vol. 19, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Baillière Tindall; 2005. p. 1–17.
34. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, Deighton CM, Felson DT, Hazes JM, et al. A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. Vol. 72, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013. p. 13–22.
35. van Nies JAB, Brouwer E, van Gaalen FA, Allaart CF, Huizinga TWJJ, Posthumus MD, et al. Improved early identification of arthritis: evaluating the efficacy of Early Arthritis Recognition Clinics. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Aug [cited 2019 Dec 26];72(8):1295–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952388>
36. van Aken J, van Bilsen JHM, Allaart CF, Huizinga TWJ, Breedveld FC. The Leiden Early Arthritis Clinic. Vol. 21, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2003.
37. Nikiphorou E, Galloway J, Riel P van, Yazici Y, Haugeberg G, Ostor A, et al. The spectrum of early rheumatoid arthritis practice across the globe: Results from a multinational cross sectional survey. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 May 1;35(3):0477–83.
38. Cush JJ. Early arthritis clinic: A USA perspective. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 SUPPL. 31).
39. Ison M, Duggan E, Mehdi A, Thomas R, Benham H. Treatment delays for patients with new-onset rheumatoid arthritis presenting to an Australian early

- arthritis clinic. *Intern Med J* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Dec 23];48(12):1498–504. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29808525>
40. Nisar MK. Early arthritis clinic is cost-effective, improves outcomes and reduces biologic use. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Mar 11];38(6):1555–60. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30888567>
 41. Govoni M, Scirè CA, Manara M, Malavolta N, Mancarella L, Sandri G, et al. Does early arthritis clinic organisation improve outcomes? What evidence is there? A systematic review. Vol. 31, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013. p. 443–51.
 42. Van Der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JMW. Diagnosis and course of early-onset arthritis: Results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol*. 1998 Oct;37(10):1084–8.
 43. Kimsey L, Weissman JS, Patel A, Drew A, Koehlmoos T, Sparks JA. Delay in initiation of DMARD or anti-inflammatory therapy in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: An analysis of United States Military Health System TRICARE beneficiaries. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2019 Dec 23];48(5):821–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190154/>
 44. Sørensen J, Hetland ML. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2017 Apr 16];74(3):e12–e12. Available from:
<http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-204867>
 45. Irvine S, Munro R, Porter D. Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: Evidence for changing medical practice. *Ann Rheum Dis*.

1999 Aug 1;58(8):510–3.

46. Halabi H, Alarfaj A, Alawneh K, Alballa S, Alsaeid K, Badsha H, et al. Challenges and opportunities in the early diagnosis and optimal management of rheumatoid arthritis in Africa and the Middle East. Vol. 18, *International Journal of Rheumatic Diseases*. Blackwell Publishing; 2015. p. 268–75.
47. da Mota LMH, Brenol CV, Palominos P, da Rocha Castelar Pinheiro G. Rheumatoid arthritis in Latin America: the importance of an early diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul 25;34:29–44.
48. Hussain W, Noorwali A, Janoudi N, Baamer M, Kebbi L, Mansafi H, et al. From Symptoms to Diagnosis: An Observational Study of the Journey of Rheumatoid Arthritis Patients in Saudi Arabia. *Oman Med J [Internet]*. 2016 Jan 15 [cited 2021 Jun 19];31(1):29–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26816566>
49. da Mota LMH, Laurindo IMM, Neto LL dos S. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2010 May;50(3):241–8.
50. David JM, Mattei RA, Mauad JL, de Almeida LG, Nogueira MA, Menolli PV da S, et al. Clinical and laboratory features of patients with rheumatoid arthritis diagnosed at rheumatology services in the Brazilian municipality of Cascavel, PR, Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2013 Jan 1;53(1):57–65.
51. Gomes RKS, de Linhares AC, Lersch LS. Prevalence and factors associated with diagnosis of early rheumatoid arthritis in the south of Brazil. *Adv Rheumatol (London, England)*. 2018 Oct 22;58(1):35.
52. da Cunha BM, de Oliveira SB, dos Santos-Neto LL. Sarar cohort: Disease activity, functional capacity, and radiological damage in rheumatoid arthritis patients undergoing total hip and knee arthroplasty. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(5):420–6.

53. Rodríguez-Polanco E, Al Snih S, Kuo YF, Millán A, Rodríguez MA. Lag time between onset of symptoms and diagnosis in Venezuelan patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Jun 19];31(5):657–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20066425/>
54. Rosa JE, García MV, Luissi A, Pierini F, Sabelli M, Mollerach F, et al. Rheumatoid Arthritis Patient's Journey. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2019 Dec 23];26(7S):S148–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31609811>
55. Vega-Morales D, Covarrubias-Castañeda Y, Arana-Guajardo AC, Esquivel-Valerio JA. Time Delay to Rheumatology Consultation. *Am J Med Qual* [Internet]. 2016 Nov 9 [cited 2021 Jun 23];31(6):603–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122619/>
56. Quintana-Duque MA, Rondon-Herrera F, Mantilla RD, Calvo-Paramo E, Yunis JJ, Varela-Nariño A, et al. Predictors of remission, erosive disease and radiographic progression in a Colombian cohort of early onset rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2016 Jun 1;35(6):1463–73.
57. Corominas H, Narváez J, Díaz-Torné C, Salvador G, Gomez-Caballero ME, de la Fuente D, et al. Retraso diagnóstico y terapéutico de la artritis reumatoide y su relación con dispositivos asistenciales en Catalunya. Estudio AUDIT. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2019 Dec 23];12(3):146–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362843>
58. Fautrel B, Benhamou M, Foltz V, Rincheval N, Rat A-CC, Combe B, et al. Early referral to the rheumatologist for early arthritis patients: evidence for suboptimal care. Results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Dec 27];49(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933784>
59. De Cock D, Van der Elst K, Stouten V, Peerboom D, Joly J, Westhovens R, et al. The perspective of patients with early rheumatoid arthritis on the journey

- from symptom onset until referral to a rheumatologist. *Rheumatol Adv Pract* [Internet]. 2019 Aug 30 [cited 2021 Jun 19];3(2):rkz035. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32083241>
60. Söderlin MK, Bergman S, BARFOT Study Group. Absent “Window of Opportunity” in smokers with short disease duration. Data from BARFOT, a multicenter study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2019 Dec 23];38(10):2160–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807778>
61. Norvang V, Brinkmann GH, Yoshida K, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, et al. Achievement of Remission in Two Early Rheumatoid Arthritis Cohorts Implementing Different Treat-to-Target Strategies. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jul 1;72(7):1072–81.
62. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Järvenpää S, Hannonen P, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: The 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther*. 2010 Jun 24;12(3).
63. da Rocha Castelar-Pinheiro G, Vargas-Santos AB, de Albuquerque CP, Bértolo MB, Júnior PL, Giorgi RDN, et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. *Adv Rheumatol (London, England)*. 2018 Jun 28;58(1):9.
64. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–24.
65. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Vol. 62, *Arthritis and Rheumatism*. John Wiley and Sons Inc.; 2010. p. 2569–

- 81.
66. Gomides APM, Albuquerque CP de, Santos ABV, Amorim RBC, Bértolo MB, Júnior PL, et al. Causes of synthetic disease-modifying drug discontinuation in rheumatoid arthritis: Data from a large real-life cohort. *PLoS One*. 2019 Mar 1;14(3).
67. Gomides APM, Albuquerque CP, Santos ABV, Amorim RBC, Bértolo MB, Júnior PL, et al. High Levels of Polypharmacy in Rheumatoid Arthritis—A Challenge Not Covered by Current Management Recommendations: Data From a Large Real-Life Study. *J Pharm Pract*. 2021 Jun 1;34(3):365–71.
68. Gomides APM, De Albuquerque CP, Santos ABV, Bértolo MB, Júnior PL, Giorgi RDN, et al. Rheumatoid arthritis treatment in Brazil: Data from a large real-life multicenter study. *Adv Rheumatol*. 2020 Feb 27;60(1).
69. Guimarães MFBR, Da Costa Pinto MR, Resende GG, MacHado CJ, Vargas-Santos AB, Amorim RBC, et al. Discordance between the patient's and physician's global assessment in rheumatoid arthritis: Data from the REAL study-Brazil. *PLoS One*. 2020;15(3).
70. Sacilotto NDC, Giorgi RDN, Vargas-Santos AB, De Albuquerque CP, Radominski SC, Pereira IA, et al. Real - Rheumatoid arthritis in real life - Study cohort: A sociodemographic profile of rheumatoid arthritis in Brazil. *Adv Rheumatol*. 2020 Mar 14;60(1).
71. Gomides APM, de Albuquerque CP, Santos ABV, Bértolo MB, Júnior PL, Giorgi RDN, et al. Real-life data of survival and reasons for discontinuation of biological disease-modifying drugs 'in' rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharm*. 2020;
72. Vicente GNS, Pereira IA, de Castro GRW, da Mota LMH, Carnieletto AP, de Souza DGS, et al. Cardiovascular risk comorbidities in rheumatoid arthritis patients and the use of anti-rheumatic drugs: a cross-sectional real-life study. *Adv Rheumatol*. 2021 Dec 1;61(1).

73. Ramon Haddad PA, Vargas-Santos AB, Silva Freire Coutinho E, Rocha Pereira L, Henrique da Mota LM, Pires de Albuquerque C, et al. Performance of the Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index in the Assessment of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis-Findings From the REAL Study. *J Clin Rheumatol*. 2022 Jun 1;28(4):206–11.
74. Santos IA, de Oliveira RDR, Almeida SCL, Vargas-Santos AB, Amorim RBC, Gomides APM, et al. Comparison of rheumatoid arthritis composite disease activity indices and residual activity in a Brazilian multicenter study- REAL study. *PLoS One*. 2022 Sep 1;17(9 September).
75. de Albuquerque CP, Reis APMG, Santos ABV, Bértolo MB, Júnior PL, Giorgi RDN, et al. Decreasing delays in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis in Brazil: a nationwide multicenter observational study. *Adv Rheumatol (London, England)*. 2023 Dec 1;63(1):3.
76. Raza K, Saber TP, Kvien TK, Tak PP, Gerlag DM. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2012 Dec [cited 2019 Dec 23];71(12):1921–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22941769>
77. da Mota LMH, Laurindo IMM, Neto LL dos S. Prospective evaluation of the quality of life in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(3):255–61.
78. da Mota LMH, dos Neto LLS, Burlingame R, Ménard HA, Laurindo IMM. Laboratory characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Jul;50(4):381–8.
79. Diniz LR, Balsamo S, Souza TY de, Muniz LF, Martins WR, Mota LMH da. Measuring fatigue with multiple instruments in a Brazilian cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2017 Sep [cited 2023 Feb 21];57(5):431–7. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28663038>

80. Barhamain AS, Magliah RF, Shaheen MH, Munassar SF, Falemban AM, Alshareef MM, et al. The journey of rheumatoid arthritis patients: a review of reported lag times from the onset of symptoms. *Open access Rheumatol Res Rev* [Internet]. 2017 Jul 28 [cited 2021 Jun 19];9:139–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28814904>
81. JAMAL S, Alibhai SMHH, Badley EM, Bombardier C. Time to Treatment for New Patients with Rheumatoid Arthritis in a Major Metropolitan City. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2019 Dec 27];38(7):1282–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572157>
82. Kiely P, Williams R, Walsh D, Young A. Contemporary patterns of care and disease activity outcome in early rheumatoid arthritis: the ERAN cohort. *Rheumatology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2019 Dec 27];48(1):57–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984608>
83. Raza K, Stack R, Kumar K, Filer A, Detert J, Bastian H, et al. Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Oct [cited 2019 Dec 26];70(10):1822–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21821867/>
84. De Cock D, Meyfroidt S, Joly J, Van Der Elst K, Westhovens R, Verschueren P, et al. A detailed analysis of treatment delay from the onset of symptoms in early rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Dec 23];43(1):1–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372196305>
85. Nanji JA, Choi M, FERRARI R, LYDDELL C, RUSSELL AS. Time to Consultation and Disease-modifying Antirheumatic Drug Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis — Northern Alberta Perspective. *J Rheumatol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Jan 1];39(4):707–11. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22337235>

86. Widdifield J, Tu K, Thorne JC, Bombardier C, Paterson JM, Jaakkimainen RL, et al. Patterns of care among first-time referrals to rheumatologists: Characteristics and timeliness of consultations and treatment in Ontario, Canada. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jan 1];25:25. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=27110847>
87. Emery P, Kvien TK, Combe B, Freundlich B, Robertson D, Ferdousi T, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (≤ 4 months) versus early rheumatoid arthritis (> 4 months and < 2 years): Post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Mar 18];71(6):989–92. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402142>
88. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: A systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017 Jan 1;3(1).
89. Widdifield J, Paterson JM, Bernatsky S, Tu K, Thorne JC, Ivers N, et al. Access to rheumatologists among patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis in a Canadian universal public healthcare system. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Jan 31 [cited 2020 Jan 1];4(1):e003888. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486677>
90. Garneau KL, Iversen MD, Tsao H, Solomon DH. Primary care physicians' perspectives towards managing rheumatoid arthritis: room for improvement. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011 Nov 18 [cited 2020 Jan 1];13(6):R189. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098699>
91. Gormley GJ, Steele WK, Gilliland A, Leggett P, Wright GD, Bell AL, et al. Can

diagnostic triage by general practitioners or rheumatology nurses improve the positive predictive value of referrals to early arthritis clinics? *Rheumatology*. 2003 Jun 1;42(6):763–8.

92. Coffey CM, Crowson CS, Myasoedova E, Matteson EL, Davis JM. Evidence of Diagnostic and Treatment Delay in Seronegative Rheumatoid Arthritis: Missing the Window of Opportunity. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2019 Dec 23];94(11):2241–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31619364>
93. Lauter A, Triantafyllias K, Leiß R, Amberger C, Engels J, Hesse M, et al. ADAPThera—Statewide cross-sectoral care network for patients with early rheumatoid arthritis shows sustained remission in standard care. *Z Rheumatol*. 2019 Sep 1;78(7):660–9.
94. Varela-Rosario N, Arroyo-Ávila M, Fred-Jiménez RM, Díaz-Correa LM, Pérez-Ríos N, Rodríguez N, et al. Long-Term Outcomes in Puerto Ricans with Rheumatoid Arthritis (RA) Receiving Early Treatment with Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs using the American College of Rheumatology Definition of Early RA. *Open Rheumatol J* [Internet]. 2017 Dec 27 [cited 2019 Dec 23];11(1):136–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29387286>
95. Riad M, Dunham DP, Chua JR, Shakoor N, Hassan S, Everakes S, et al. Health Disparities Among Hispanics With Rheumatoid Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 Oct [cited 2019 Dec 23];26(7):279–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31220051>
96. Hernandez-Garcia C, Vargas E, Abasolo L, Lajas C, Bellajdell B, Morado IC, et al. Lag time between onset of symptoms and access to rheumatology care and DMARD therapy in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2000 Oct 1 [cited 2020 Jan 1];27(10):2323–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/11036824>

97. SK C, D K, S W, J L, CB C, JY C, et al. Factors associated with time to diagnosis from symptom onset in patients with early rheumatoid arthritis. 2019 [cited 2021 Jun 19];34(4):910–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232938/>
98. Barnabe C, Xiong J, Pope JE, Boire G, Hitchon C, Haraoui B, et al. Factors associated with time to diagnosis in early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):85–92.
99. Molina E, Del Rincon I, Restrepo JF, Battafarano DF, Escalante A. Association of socioeconomic status with treatment delays, disease activity, joint damage, and disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2015 Jul 1;67(7):940–6.
100. Stack RJ, Shaw K, Mallen C, Herron-Marx S, Horne R, Raza K. Delays in help seeking at the onset of the symptoms of rheumatoid arthritis: A systematic synthesis of qualitative literature. Vol. 71, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2012. p. 493–7.
101. Van Der Elst K, De Cock D, Vecoven E, Arat S, Meyfroidt S, Joly J, et al. Are illness perception and coping style associated with the delay between symptom onset and the first general practitioner consultation in early rheumatoid arthritis management? An exploratory study within the CareRA trial. *Scand J Rheumatol*. 2016 May 3;45(3):171–8.
102. Kim Y, Steiner P. Quasi-Experimental Designs for Causal Inference. *Educ Psychol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Feb 22];51(3–4):395–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30100637>
103. Contreras-Yáñez I, Pascual-Ramos V. Window of opportunity to achieve major outcomes in early rheumatoid arthritis patients: how persistence with therapy matters. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Dec 11 [cited 2019 Dec 23];17(1):177. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26162892>
104. Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Vreugdenhil SA, Van Booma-Frankfort C, Linn-Rasker SP, et al. Early clinical response to treatment predicts 5-year

- outcome in RA patients: Follow-up results from the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1099–103.
105. Drosos AA, Pelechas E, Voulgari P V. Treatment strategies are more important than drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr 1;39(4):1363–8.
 106. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2004 Jul 17 [cited 2013 Aug 21];364(9430):263–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262104>
 107. Jurgens MS, Welsing PMJ, Geenen R, Bakker MF, Schenk Y, de Man YA, et al. The separate impact of tight control schemes and disease activity on quality of life in patients with early rheumatoid arthritis: Results from the CAMERA trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):369–76.
 108. Pincus T, Castrejón I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis: Data from clinical trials of combinations of non-biologic dmards, with Protocol-Driven intensification of therapy for tight control or Treat-To-Target. *Bull Hosp Joint Dis*. 2013 Nov 1;71:S33–40.
 109. Jurgens MS, Welsing PMJ, Jacobs JWG. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 SUPPL.73).
 110. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Den Broeder AA, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: A study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):845–50.
 111. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: Clinical ACR

remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1292–5.

112. Nisar MK. Early arthritis clinic is effective for rheumatoid and psoriatic arthritides. *Rheumatol Int*. 2019 Apr 10;39(4):657–62.
113. Schipper LG, van Hulst LTC, Grol R, van Riel PLCM, Hulscher MEJL, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: Protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology*. 2010 Jul 29;49(11):2154–64.

APÊNDICE I

Produção Científica Relacionada à Tese de Doutorado

- Artigo **PUBLICADO** no periódico científico *Advances in Rheumatology*
- Fator de Impacto JCR (2021): **3,010** (2 anos) | **3,123** (5 anos)
- Correspondência do FI JCR para com WebQualis – Área Medicina 1, conforme resolução PPGCM n° 17 / 2015: **A2** (FI entre 2,8 e 3,99)
- Referência:

De Albuquerque, C.P.; Reis, A.P.M.G.; Santos, A.B.V.; Bértolo, M.B.; Júnior, P.L.; Giorgi, R.D.N.; Radominski, S.C.; Resende Guimarães, M.F.B.; Bonfiglioli, K.R.; Da Cunha Sauma, M.F.L.; Pereira, I.A.; Brenol, C.V.; Da Mota, L.M.H.; Santos-Neto, L.; Castelar Pinheiro, G.R. **Decreasing delays in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis in Brazil: a nationwide multicenter observational study.** *Adv Rheumatol* 2023; 63:3. DOI: 10.1186/s42358-022-00265-0

RESEARCH

Open Access



Decreasing delays in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis in Brazil: a nationwide multicenter observational study

Cleandro Pires de Albuquerque^{1*}, Ana Paula Monteiro Gomides Reis², Ana Beatriz Vargas Santos³, Manoel Barros Bértolo⁴, Paulo Louzada Júnior⁵, Rina Dalva Neubarth Giorgi⁶, Sebastião Cezar Radominski⁷, Maria Fernanda B. Resende Guimarães⁸, Karina Rossi Bonfiglioli⁹, Maria de Fátima L. da Cunha Sauma¹⁰, Ivânio Alves Pereira¹¹, Claiton Viegas Brenol¹², Licia Maria Henrique da Mota¹, Leopoldo Santos-Neto¹ and Geraldo R. Castelar Pinheiro³

Abstract

Background Management delays imply worse outcomes in rheumatoid arthritis (RA) and, therefore, should be minimized. We evaluated changes in diagnostic and treatment delays regarding RA in the last decades in Brazil.

Methods Adults fulfilling the ACR/EULAR (2010) criteria for RA were assessed. Delays in diagnosis and treatment, and the frequencies of early management initiation within thresholds (windows of opportunity) of 3, 6, and 12 months from symptoms onset were evaluated. The Mann–Kendall trend test, chi-squared tests with Cramer's V effect sizes and analysis of variance were conducted.

Results We included 1116 patients: 89.4% female, 56.8% white, mean (SD) age 57.1 (11.5) years. A downward trend was found in diagnostic ($\tau = -0.677$, $p < 0.001$) and treatment ($\tau = -0.695$, $p < 0.001$) delays from 1990 to 2015. The frequency of early management increased throughout the period, with ascending effect sizes across the 3-, 6-, and 12-month windows ($V = 0.120$, 0.200 and 0.261 , respectively). Despite all improvements, even in recent years (2011–2015) the diagnostic and treatment delays still remained unacceptably high [median (IQR): 8 (4–12) and 11 (5–17) months, respectively], with only 17.2% of the patients treated within the shortest, 3-month window.

Conclusion The delays in diagnosis and treatment of RA decreased during the last decades in Brazil. Improvements (effect sizes) were greater at eliminating extreme delays (≥ 12 months) than in attaining really short management windows (≤ 3 months). Very early treatment was still an unrealistic goal for most patients with RA.

Keywords Rheumatoid arthritis, Therapeutics, Epidemiology, Outcome and process assessment, Health care

*Correspondence:
 Cleandro Pires de Albuquerque
 cleandro.albuquerque@gmail.com
 Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Background

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease associated with significant disability and an impaired quality of life, with a global prevalence of approximately 0.5% [1]. RA represents a major public health challenge [2], and the need for early treatment aiming at better long-term outcomes is currently a well-accepted concept [3–8]. International efforts have aimed to increase the proportion of patients with RA attaining early treatment [9–12]. These initiatives were well developed in Europe and in some other wealthy nations (from other regions), leading to the establishment of “early arthritis clinics” designed to reduce delays regarding RA management [13–16].

However, this scenario is less clear in the developing countries, where data tend to be scarce, and the health care resources are more limited. Regional data gaps limit the understanding of early RA management status from a global perspective, thus hindering comparisons between regions and countries. Moreover, all efforts and initiatives to reduce RA management delays should be assessed regularly to allow for adjustments whenever required. Brazil is one of the largest countries in Latin America, a region where robust data on the status of early RA management is lacking [17].

Accruing evidence supports the concept of a window of opportunity regarding RA management: an early and limited period in the beginning of the disease when the treatment benefits are the best possible, as opposed to the concept of a smooth continuum where the sooner the treatment is started, the better the outcomes regardless of the disease duration [18–21]. The width of that window is not precisely defined, but most studies now identify an upper limit of approximately 3–6 months after symptoms onset [4, 18, 19, 22].

The existence of such a window of opportunity implies that monitoring only the changes in mean delays could be misleading when assessing the effectiveness of initiatives to achieve early RA management. The mean delay could decrease simply by gradually eliminating extreme delays, without necessarily guaranteeing that most patients will fall within some targeted window. Thus, the attainment of early RA management should rather be measured directly, through the proportion of patients initiating treatment within predefined time limits.

In this study, we evaluated changes in the mean diagnostic and treatment delay concerning RA, in the last 3 decades in Brazil. However, more importantly, we also investigated changes in the proportions of patients that initiated treatment within predefined windows of opportunity for early RA management in the same period.

Methods

This study was conducted as part of the REAL Study, a multicenter observational cohort designed to assess the current patterns of RA management under real-life conditions [23]. From August 2015 to April 2016, patients attending outpatient clinics of eleven public hospitals in different regions of Brazil were included. All participants were 18+ years old and met the ACR/EULAR (2010) or ARA (1987) classification criteria for RA. Patients underwent a structured clinical interview with physical examination, and their medical records were reviewed. Patients unable to complete the interview due to comorbidities or cognitive impairment were excluded. The data reported herein were obtained from the baseline assessment of participants in the REAL Study, thus being cross-sectional in nature. The sample size was defined a priori, aiming to achieve national representativeness, with each participating center committed to include at least 100 participants.

The participants were stratified according to the year their articular symptoms began. Comparisons were then made between these ordered strata. Trend analyses were primarily conducted on a year-to-year basis. Other assessments and comparisons were conducted considering the following time intervals (for the year of articular symptoms onset): before 1990, 1991–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2010, and 2011–2015.

Participants were inquired regarding the delays between the articular symptoms onset, RA diagnosis, and treatment initiation, i.e., the use of the first disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD). The delays were ascertained using medical records whenever possible. The proportions of patients receiving early RA diagnosis and treatment were assessed across the successive time intervals using 3 different cutoff points to define an early diagnosis or treatment: ≤ 3 months, ≤ 6 months, and ≤ 12 months from symptoms onset. This approach accounted for the current uncertainty as to when the window of opportunity precisely closes [19, 24]. More importantly, this triple cutoff provided insight on the consistency of the results (sensitivity analysis), while also allowing for the identification of non-uniform changes in magnitude across the different windows.

Trends in the median diagnostic and treatment delays from 1990 to 2015 (on a year-to-year basis) were assessed with the Mann–Kendall trend test. Associations between unordered categorical variables were verified using the Pearson’s chi-squared test; for ordered categorical variables, the Mantel–Haenszel “linear-by-linear” chi-squared test was used instead. Effect sizes for associations based on chi-squared tests were calculated using Cramer’s V. Odds ratios (OR) were also computed when 2×2 tables were applicable. Comparisons between multiple groups

regarding continuous variables were made by one-way analysis of variance (ANOVA) with Welch's correction (homogeneous variance not assumed) and Games-Howell post-hoc tests. No data imputation was conducted. The significance level was set at 0.05. Statistical analyses were performed using SPSS 25 and R 3.6.2.

The study was approved by a central ethics review board and by institutional boards in each participating center (<https://plataformabrasil.saude.gov.br/>, protocol number CAAE 45781015.8.1001.5259) and was conducted in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. All patients provided written informed consent prior to inclusion in the study.

Results

The current study included 1116 participants from the REAL cohort, whose detailed characteristics have already been published [23]. Patients were predominantly female (89.4%), white (56.8%), seropositive for the rheumatoid factor (78.6%), and had a high prevalence of erosive joint disease (54.9%); their mean (standard deviation [SD]) age was 57.1 (11.5) years and the mean (SD) disease duration was 174.9 (115) months.

The mean delays with 95% confidence intervals (CI) for RA diagnosis and treatment according to the year of

symptoms onset from 1990 to 2015 are shown in Figs. 1 and 2, respectively. Downward trends were found in the delays for RA diagnosis ($S = -183$, $\tau = -0.677$, $p < 0.001$; Mann-Kendall test) and treatment ($S = -197$, $\tau = -0.695$, $p < 0.001$; Mann-Kendall test) between 1990 and 2015.

The year of symptoms onset (as arranged in time intervals: ≤ 1990 , 1991–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2010, and 2011–2015) was associated to the percentages (relative frequencies) of individuals attaining early RA diagnosis, considering all defined cutoff points: ≤ 3 months ($\chi^2(1) = 9.76$, $V = 0.113$, $p = 0.002$), ≤ 6 months ($\chi^2(1) = 24.2$, $V = 0.162$, $p < 0.001$), and ≤ 12 months ($\chi^2(1) = 57.61$, $V = 0.237$, $p < 0.001$); p-values computed from the Mantel-Haenzel linear-by-linear chi squared test. The more recent the period of disease onset, the higher the percentage of individuals being diagnosed within each of these thresholds (Table 1).

Likewise, the year of symptoms onset (in time intervals: ≤ 1990 , 1991–1995, 1996–2000, 2001–2005, 2006–2010, and 2011–2015) was associated with the percentages (relative frequencies) of participants receiving their first DMARD within 3 months ($\chi^2(1) = 11.25$, $V = 0.120$, $p = 0.001$), 6 months ($\chi^2(1) = 34.84$, $V = 0.200$,

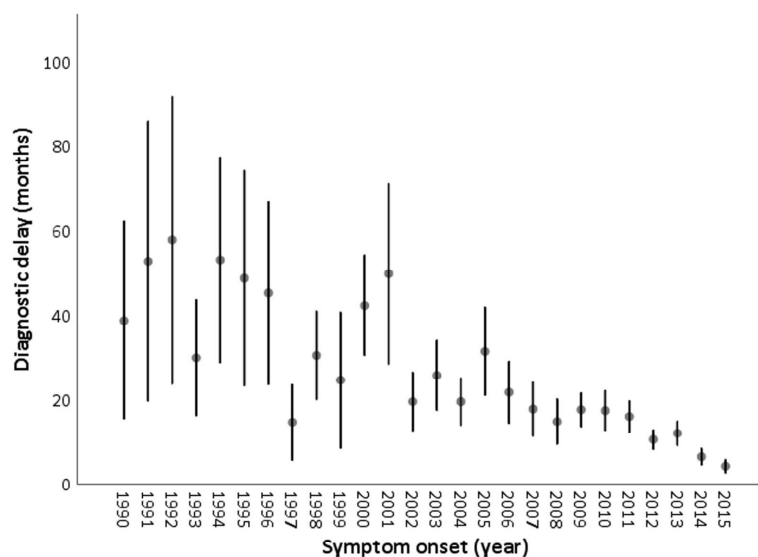


Fig. 1 Rheumatoid arthritis diagnostic delay (months) according to the year of symptoms onset in Brazil. Note: The dots and bars represent the point estimates and 95% confidence intervals for the means, respectively

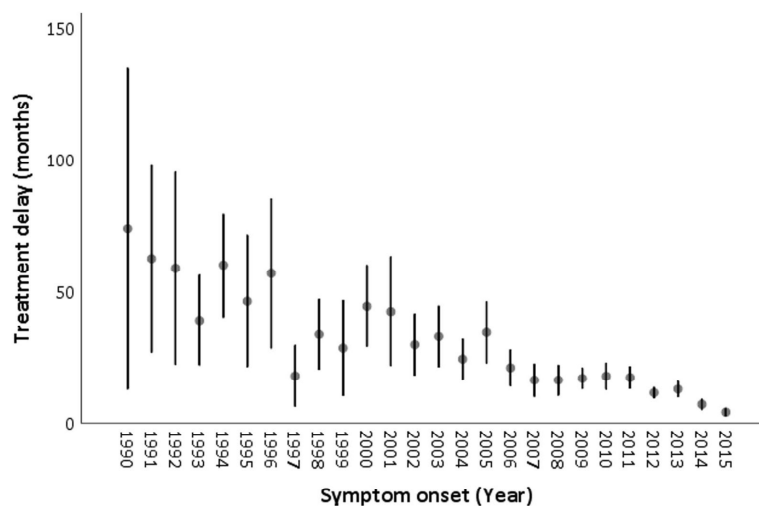


Fig. 2 Rheumatoid arthritis treatment delay (months) according to the year of symptoms onset in Brazil. Note: The dots and bars represent the point estimates and 95% confidence intervals for the means, respectively

Table 1 Frequencies of early RA diagnosis in Brazil according to the year of disease onset

Disease onset (year)	Delay from symptoms onset to RA diagnosis ^{(a), (b)}			N*
	≤ 3 months	≤ 6 months	≤ 12 months	
≤ 1990	12.4%	23.6%	41.6%	161
1991–1995	10.7%	24.3%	44.7%	103
1996–2000	10.5%	25.3%	48.1%	162
2001–2005	13.9%	29.1%	57.4%	237
2006–2010	19.9%	39.1%	65.6%	256
2011–2015	20.6%	43.8%	76.9%	160

RA: rheumatoid arthritis

*Numbers of participants with data available for the analyses

^(a) The table shows the frequencies (%) of early diagnoses considering different delay thresholds (windows of opportunity)

^(b) A significant association between the year (period) of disease onset and the frequency of early RA diagnoses was observed within all considered windows, i.e., for the 3-month ($p=0.002$), 6-month ($p<0.001$) and 12-month ($p<0.001$) delay thresholds; the Mantel-Haenszel linear-by-linear chi-squared test

Table 2 Frequency of early RA treatment in Brazil according to the year of disease onset

Disease onset (year)	Delay from symptoms onset to the first DMARD ^{(a), (b)}			N*
	≤ 3 months	≤ 6 months	≤ 12 months	
≤ 1990	8.5%	14.9%	33.3%	141
1991–1995	5.3%	15.8%	34.7%	95
1996–2000	12.3%	24.7%	44.5%	146
2001–2005	11.5%	26.3%	49.8%	217
2006–2010	17.2%	38.9%	61.1%	239
2011–2015	17.2%	36.3%	72.0%	157

RA, rheumatoid arthritis; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug

*Numbers of participants with data available for the analyses

^(a) The table shows the frequencies (%) of early RA treatment (early initiation of the first DMARD) considering different delay thresholds (windows of opportunity)

^(b) A significant association ($p<0.001$) was found between the year of disease onset and the frequency of early RA treatment within all considered windows (delay thresholds); the Mantel-Haenszel linear-by-linear chi-squared test

$p<0.001$), and 12 months ($\chi^2(1)=64.79$, $V=0.261$, $p<0.001$) of symptoms onset; p-values based on the Mantel-Haenszel linear-by-linear chi-squared test. The more recent the period of disease onset, the higher the

percentages of patients being treated within each of these predefined windows (Table 2).

Compared to participants whose symptoms began before 1990, patients whose symptoms started between 2011 and 2015 showed higher odds of receiving a diagnosis within 3 months (OR 1.83; 95% confidence

Table 3 Delays in RA management in Brazil according to the year of disease onset

Disease onset (year)	Diagnostic delay (months)		N*	Treatment delay (months)		N*
	Mean (SD)	Median [IQR]		Mean (SD)	Median [IQR]	
≤ 1990	71.2 (92.6)	24 [8–120]	161	101.7 (118.5)	60 [12–163]	141
1991–1995	47.8 (56.2)	24 [8–72]	103	52.5 (1.3)	36 [12–82]	95
1996–2000	35.3 (44.3)	21 [6–48]	162	40.0 (53.3)	24 [6.75–49]	146
2001–2005	28.2 (38.3)	12 [6–36]	237	32.5 (41.5)	13 [6–37.5]	217
2006–2010	17.8 (19.8)	12 [5–24]	256	17.8 (19.0)	12 [5–24]	239
2011–2015	11.1 (9.4)	8 [4–12]	160	12.2 (9.8)	11 [5–17]	157

RA, rheumatoid arthritis; SD, standard deviation; IQR, interquartile range

*Numbers of participants with data available for the assessments

interval [CI] 1.00–3.35), 6 months (OR 2.52; 95% CI 1.56–4.07), and 12 months (OR 4.66; 95% CI 2.88–7.56) of symptoms onset. Similarly, patients whose symptoms initiated between 2011 and 2015 had higher odds of receiving their first DMARD within 3 months (OR 2.23, 95%CI [1.08–4.50]), 6 months (OR 3.26, 95%CI [1.85–5.74]), and 12 months (OR 5.14, 95%CI [3.14–8.42]) of symptoms onset when compared to those whose symptoms began before 1990.

Diagnostic and treatment delays decreased along the successive time intervals for the year of symptoms onset (Table 3). Groups stratified according to these intervals differed as to the mean delay (in months) to RA diagnosis [F(5, 411.3) = 37.6; $p < 0.001$] and treatment [F(5, 372.8) = 41.9; $p < 0.001$]. Post-hoc analyses revealed that participants whose symptoms began between 2011 and 2015 had significantly lower diagnostic and treatment delays when compared to all other groups (Table 4).

Discussion

Rheumatoid arthritis is a major global health problem, associated with a high burden of disease from both individual and societal perspectives [2]. Early RA treatment provides the best opportunities to achieve disease remission and long-term damage prevention [6, 7, 25]. The

existence of a window of opportunity for better treatment outcomes with an upper limit situated between 3 to 6 months after disease onset is now widely accepted [4, 18, 21]. Widespread efforts to reduce delays in RA diagnosis and treatment are needed, but the accomplishments of such initiatives in developing countries remain unclear due to scarcity of data.

We observed a significant decrease in diagnostic and treatment delays in the last decades in Brazil (Figs. 1, 2), such as reported in other nations [26–28]. Before 1990, the median delay to RA diagnosis in Brazil was 24 months and to receive the first DMARD was 60 months. These delays have decreased ever since and converged to a median of 8 months for diagnosis and 11 months for treatment in the period 2011–2015 (Table 3). Despite all the improvements, these numbers were still higher than those reported in developed countries, where treatment delay has mostly been situated around 4–8 months from disease onset [28–30]. This finding reinforces the need for regional data in order to understand the status of early RA management from a global perspective; generalizations are not warranted.

The proportion of patients receiving early RA diagnosis and treatment increased along the studied period considering all defined windows (Tables 1, 2). In 2011–2015,

Table 4 Changes in delays for RA management in Brazil across periods

Reference period	Comparison period	Mean difference [95% CI] (months)	
		For diagnostic delay	For treatment delay
2011–2015	≤ 1990	–60.2 [–81.3, –39.0]	–89.6 [–118.5, –60.6]
	1991–1995	–36.7 [–52.9, –20.5]	–40.4 [–55.9, –24.8]
	1996–2000	–24.2 [–34.5, –13.9]	–27.8 [–40.7, –14.9]
	2001–2005	–17.1 [–24.6, –9.7]	–20.3 [–28.7, –11.9]
	2006–2010	–6.7 [–10.8, –2.6]*	–5.7 [–9.8, –1.5]

RA, rheumatoid arthritis; CI, confidence interval

* $p = 0.002$; all other differences shown in the table were significant at $p < 0.001$ on Games-Howell post-hoc tests following one-way ANOVA

more than 70% of the patients with RA were diagnosed and treated within 12 months of symptoms onset. Nevertheless, in the same period, only 36.3% received treatment within 6 months and 17.2% within 3 months of symptoms onset (Table 2). This shorter (3-month) window has been associated with the best outcomes [4, 31, 32]. Therefore, despite all the improvements, even recently a very early beginning of RA treatment (where the most promising results are expected) was still difficult to achieve in Brazil.

We noted increasing effect sizes (V values) for the association between the year of symptoms onset (arranged in time intervals) and the proportions of patients receiving early RA management across the 3, 6, and 12-month thresholds. This indicated that the magnitude of changes in diagnostic and treatment delays was not the same in these 3 windows. Instead, changes were greater around the 12-month threshold. This phenomenon can also be perceived with the increasing odds ratios for early treatment across the 3, 6, and 12-month windows when comparing patients whose symptoms initiated in the 2011–2015 period and those with symptoms onset before 1990. In other words, large delays (of more than 12 months) were more easily reduced, whereas achieving delays of less than 3–6 months (which are the ideal goals of early management) proved to be more difficult.

The mean diagnostic and treatment delay decreased progressively across the studied periods. Patients whose symptoms initiated in 2011–2015 (reference group) had significantly shorter delays in both diagnosis and treatment when compared to all other groups; the further removed into the past the period of symptoms onset, the greater the differences in comparison to the reference group (Table 4). These findings suggest a sustained decrease in mean delays throughout the assessed period, rather than a transient phenomenon at some particular occasion.

However, as noticed before, the sustained decrease in mean diagnostic and treatment delays in the last decades did not imply a uniform change across the different window thresholds. Rather, the decreases were influenced more by the progressive elimination of very large delays (greater effect sizes around the 12-month windows) than by the increments in frequency of short delays (smaller effect sizes around the 3-month windows). This finding indicates that measuring the proportions of patients being treated within the targeted windows could be more useful for policy adjustments than simply measuring changes in mean delays.

The main limitation of this study was that it relied to a great extent on the information provided directly by participants regarding the delays between symptoms onset and the diagnosis and treatment of RA. When feasible,

diagnostic and treatment delays were ascertained using medical records, but for most participants these data were not retrievable from previous records. Confidence intervals (CI) for the mean delays were computed on a year-to-year basis (Figs. 1, 2), revealing greater imprecision (larger CI), as expected, around the older point estimates in comparison to the more recent ones. Despite this limitation, our findings of decreasing delays in RA management are consistent with those reported in other countries [26–28].

Conclusions

Delays in the diagnosis and treatment of RA decreased progressively, and more patients could receive early treatment in the last decades in Brazil. Nevertheless, even in recent years (2011–2015), the median delay to treatment remained unacceptably high (11 months). Improvements were greater in the elimination of very large delays (≥ 12 months) than in the attainment of really short (and desirable) management windows (≤ 3 months). Very early treatment of RA remained difficult to achieve. Additional efforts are clearly needed in pursuit of that goal in Brazil, which might also be the case in other developing nations where robust data tend to be scarce. Country-level data as we provided herein are essential for a proper understanding of the status of early RA treatment from a global perspective.

Abbreviations

ACR	American College of Rheumatology
ANOVA	Analysis of variance
ARA	American Rheumatism Association
CI	Confidence interval
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
EULAR	European League Against Rheumatism
IQR	Interquartile range
OR	Odds ratio
RA	Rheumatoid arthritis
SD	Standard deviation

Acknowledgements

We thank the Brazilian Society of Rheumatology and the Rheumatology Service of the University Hospital of Brasilia (HUB/UnB) for supporting this project.

Author contributions

All authors made substantial contributions to the acquisition of data, have been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content, gave final approval of the version to be published and have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content; and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. In addition, GRCP, ABVS, and LMHM made substantial contributions to study conception and design, and CPA made substantial contributions to data analysis and interpretation. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The study was supported by the Brazilian Society of Rheumatology. The funder had no participation in the study design, data collection, analysis or interpretation, nor in the writing of the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request. Not applicable for materials.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by a central ethics review board (<https://plataforma.brasil.saude.gov.br/>, protocol number CAAE 45781015.8.1001.5259) and by institutional boards in each participating center. All participants granted informed consent to participate in the study. All procedures were in accordance with ethical standards of the National Commission of Ethics in Research (CONEP) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

Consent for publication

All participants granted informed consent for publication.

Competing interests

CPA reports personal fees and/or non-financial support from Pfizer, AbbVie, AstraZeneca, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Roche, Novartis and UCB, outside the submitted work. APMG reports personal support and consulting fees from Pfizer. ABVS reports support for international medical events from AbbVie and Janssen. MBB reports having participated in clinical and/or experimental studies related to this work and sponsored by Roche and having delivered speeches at events related to this work and sponsored by AbbVie and Pfizer. PLJ reports support for international congresses from Bristol-Myers Squibb, UCB, and consulting fees from Pfizer; RDNG reports consulting fees, speaking fees and support for international congresses from Roche, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, UCB, Eli-Lilly, AbbVie, Abbott and EMS. SCR reports consulting and speaking fees from AbbVie, Janssen, Pfizer, Roche and UCB. MFBMG reports speaking fees and support for congresses from AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche and UCB. KRB reports speaking fees and support for international congresses from Roche, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, AbbVie and Janssen. MFLCS reports no financial disclosures. IAP reports consulting fees, speaking fees and support for international congresses from Roche, Pfizer, UCB Pharma, Eli-Lilly, AbbVie and Janssen. CVB reports having participated in clinical and/or experimental studies related to this work and sponsored by AbbVie, BMS, Janssen, Pfizer and Roche; having received personal or institutional support from AbbVie, BMS, Janssen, Pfizer and Roche; having delivered speeches at events related to this work and sponsored by AbbVie, Janssen, Pfizer and Roche. LMHM reports personal or institutional support from AbbVie, Janssen, Pfizer and Roche; and having delivered speeches at events related to this work and sponsored by AbbVie, Janssen, Pfizer, Roche and UCB. LSN reports no financial disclosures. GRCP reports consulting fees from AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxosmithkline, Janssen, Pfizer, Sanofi Genzyme and Roche.

Author details

¹Rheumatology Service, Universidade de Brasília (UnB), Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília, DF 70910-900, Brazil. ²School of Medicine, Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília, DF, Brazil. ³Department of Rheumatology, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil. ⁴Medical Sciences, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil. ⁵School of Medicine, Universidade de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil. ⁶Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brazil. ⁷Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil. ⁸Department of Rheumatology, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil. ⁹Department of Rheumatology, Hospital das Clínicas, USP, São Paulo, SP, Brazil. ¹⁰Department of Rheumatology, School of Medicine, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brazil. ¹¹Department of Rheumatology, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil. ¹²Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

Received: 20 May 2022 Accepted: 7 August 2022
Published online: 06 February 2023

References

- Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis: a systematic review of population-based studies. *J Rheumatol*. 2021;48:669–76.
- Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1463–71.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Ann J Med*. 2001;111:446–51.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:906–14.
- van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:699–707.
- van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3537–46.
- Bykerk V, Emery P. Delay in receiving rheumatology care leads to long-term harm. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3519–21.
- Urata Y, Nakamura Y, Furukawa K. Comparison of initial versus delayed introduction of a treat-to-target strategy in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: results of the T-4 3-year study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:470–2.
- Quinn MA, Emery P. Are early arthritis clinics necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:1–17.
- Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, et al. A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:13–22.
- van Nies JA, Brouwer E, van Gaalen FA, et al. Improved early identification of arthritis: evaluating the efficacy of Early Arthritis Recognition Clinics. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1295–301.
- Nisar MK. Early arthritis clinic is cost-effective, improves outcomes and reduces biologic use. *Clin Rheumatol*. 2019;38:1555–60.
- van Aken J, van Bilsen JH, Allaart CF, et al. The Leiden early arthritis clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:5100–5.
- Nikiphorou E, Galloway J, van Riel P, et al. The spectrum of early rheumatoid arthritis practice across the globe: results from a multinational cross sectional survey. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:477–83.
- Cush JJ. Early arthritis clinic: a USA perspective. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:575–8.
- Ison M, Duggan E, Mehdi A, et al. Treatment delays for patients with new-onset rheumatoid arthritis presenting to an Australian early arthritis clinic. *Intern Med J*. 2018;48:1498–504.
- da Mota LM, Brenol CV, Palominos P, et al. Rheumatoid arthritis in Latin America: the importance of an early diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(Suppl 1):S29–44.
- van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptoms duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:806–12.
- Raza K, Filer A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close? *Ann Rheum Dis*. 2015;74:793–4.
- Cush JJ. Early rheumatoid arthritis—is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl*. 2007;80:1–7.
- van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:861–70.
- Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis—definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open*. 2019;5:e000870.
- da Rocha C-P, Vargas-Santos AB, de Albuquerque CP, et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. *Adv Rheumatol*. 2018;58:9.

24. Raza K, Saber TP, Kvien TK, et al. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1921–3.
25. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, et al. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1106–10.
26. Sorensen J, Hetland ML, All departments of rheumatology in D. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:e12.
27. Irvine S, Munro R, Porter D. Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:510–3.
28. Kimsey L, Weissman JS, Patel A, et al. Delay in initiation of DMARD or anti-inflammatory therapy in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: An analysis of United States Military Health System TRICARE beneficiaries. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:821–7.
29. Jamal S, Alibhai SM, Badley EM, et al. Time to treatment for new patients with rheumatoid arthritis in a major metropolitan city. *J Rheumatol*. 2011;38:1282–8.
30. Kiely P, Williams R, Walk D, et al. Contemporary patterns of care and disease activity outcome in early rheumatoid arthritis: the ERAN cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:57–60.
31. Emery P, Kvien TK, Combe B, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (<=4 months) versus early rheumatoid arthritis (>4 months and <2 years): post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:989–92.
32. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:858–62.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



APÊNDICE II

Produção Científica Relacionada à Tese de Doutorado

- Artigo **SUBMETIDO** ao periódico científico *Advances in Rheumatology*
- Fator de Impacto JCR (2021): **3,010** (2 anos) | **3,123** (5 anos)
- Correspondência do FI JCR para com WebQualis – Área Medicina 1, conforme resolução PPGCM nº 17 / 2015: **A2** (FI entre 2,8 e 3,99)
- Referência:

De Albuquerque, C.P.; Reis, A.P.M.G.; Santos, A.B.V.; Bértolo, M.B.; Júnior, P.L.; Giorgi, R.D.N.; Radominski, S.C.; Resende Guimarães, M.F.B.; Bonfiglioli, K.R.; Da Cunha Sauma, M.F.L.; Pereira, I.A.; Brenol, C.V.; Da Mota, L.M.H.; Santos-Neto, L.; Castelar Pinheiro, G.R. **Do it fast! Early access to specialized care improved long-term outcomes in rheumatoid arthritis: data from the REAL multicenter observational study.** ADRH-D-22-00146R1

- Situação atual: o manuscrito passou pela primeira fase de revisão por pares, tendo recebido comentários e sugestões de ajustes; submetido novamente ao periódico científico, ajustado conforme indicações dos revisores, ora em apreciação com vistas à publicação.

Advances in Rheumatology

Do it fast! Early access to specialized care improved long-term outcomes in rheumatoid arthritis: data from the REAL multicenter observational study.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ADRH-D-22-00146	
Full Title:	Do it fast! Early access to specialized care improved long-term outcomes in rheumatoid arthritis: data from the REAL multicenter observational study.	
Article Type:	Research	
Funding Information:	Sociedade Brasileira de Reumatologia (Not applicable)	Not applicable
Abstract:	<p>Background : Early rheumatoid arthritis (RA) offers a window of opportunity for better treatment outcomes. In real-life settings, grasping this window might depend on timely access to specialized care. We evaluated the effects of early versus late assessment by the rheumatologist on the diagnosis, treatment initiation and long-term outcomes of patients with RA under real-life conditions. Methods : Adults meeting the ACR/EULAR (2010) or ARA (1987) classification criteria for RA were included. Structured clinical interviews were conducted. The first-ever assessment by the rheumatologist was deemed early when the specialist was the first or second physician consulted after symptoms onset, and late when performed afterwards. Delays in RA diagnosis and treatment were inquired. Disease activity (DAS28-CRP) and physical function (HAQ-DI) were evaluated. Student's t, Mann-Whitney U, chi-squared and Spearman correlation tests were performed. Results : We included 1057 participants (89.4% female, 56.5% white) with mean (SD) age of 56.9 (11.5) years and disease duration of 173.1 (114.5) months. Median (IQR) delays from symptoms onset to both RA diagnosis and initial treatment coincided: 12 (6–36) months; no significant delay from diagnosis to treatment was observed: 0 (0–1) months. Most participants (64.6%, n = 674) first sought a general practitioner. However, for 80.7% (n = 838) of all cases, a final diagnosis was established only after seeing a rheumatologist. A minority (28.7%, n = 271) received early RA treatment (≤ 6 months of symptoms onset). Diagnostic and treatment delays were strongly correlated (ρ 0.816; $p < 0.001$). The chances of missing early treatment more than doubled when the assessment by the rheumatologist was belated (OR 2.77; 95% CI: 1.93, 3.97). After long disease duration, the initially late-assessed participants still presented lower chances of being in remission/low disease activity (OR 0.53; 95% CI: 0.39, 0.72), while the early-assessed ones showed better DAS28-CRP and HAQ-DI scores (difference in means [95% CI]: -0.25 [-0.46, -0.04] and -0.196 [-0.306, -0.087] respectively), both groups compared. Conclusions : Early treatment initiation in patients with RA was critically dependent on early access to the rheumatologist; late specialized assessment was associated with worse long-term clinical outcomes.</p>	
Corresponding Author:	Cleandro Pires Albuquerque, M.D. Hospital Universitario de Brasilia Brasilia, Distrito Federal BRAZIL	
Corresponding Author E-Mail:	cleandro.albuquerque@gmail.com	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Hospital Universitario de Brasilia	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Cleandro Pires Albuquerque, M.D.	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Cleandro Pires Albuquerque, M.D. Ana Paula Monteiro Gomides Reis Ana Beatriz Vargas Santos	

	Manoel Barros Bértolo
	Paulo Louzada Júnior
	Rina Dalva Neubarth Giorgi
	Sebastião Cezar Radominski
	Maria Fernanda B Resende Guimarães
	Karina Rossi Bonfiglioli
	Maria de Fátima Lobato da Cunha Sauma
	Ivânio Alves Pereira
	Claiton Viegas Brenol
	Licia Maria Henrique Mota
	Leopoldo Santos-Neto
	Geraldo Rocha Castelar Pinheiro
Order of Authors Secondary Information:	
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response

- 1 **Do it fast! Early access to specialized care improved long-term outcomes in**
 2 **rheumatoid arthritis: data from the REAL multicenter observational study.**
 3
 4
 5
 6
 7 Cleandro Pires de Albuquerque,¹ Ana Paula Monteiro Gomides,² Ana Beatriz Vargas
 8 Santos,³ Manoel Barros Bértolo,⁴ Paulo Louzada Júnior,⁵ Rina Dalva Neubarth Giorgi,⁶
 9 Sebastião Cezar Radominski,⁷ Maria Fernanda B. Resende Guimarães,⁸ Karina Rossi
 10 Bonfiglioli,⁹ Maria de Fátima Lobato da Cunha Sauma,¹⁰ Ivânio Alves Pereira,¹¹ Claiton
 11 Viegas Brenol,¹² Licia Maria Henrique da Mota,¹ Leopoldo Santos-Neto,¹ Geraldo da
 12 Rocha Castelar Pinheiro³
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24 ¹ Rheumatology Service, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil.
 25
 26
 27 ² School of Medicine, Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília, DF, Brazil.
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

- 1 ¹⁰ Rheumatology, School of Medicine, Universidade Federal do Pará, Belém, PA,
2 Brazil.
3
4 ¹¹ Rheumatology, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC,
5 Brazil.
6
7 ¹² Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
8 (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.
9
10
11
12
13
14
15
16
17 **8 Corresponding author**
18
19 Cleandro Pires de Albuquerque
20
21 Universidade de Brasília / UnB, Campus Darcy Ribeiro
22
23 CEP 70910-900 – Brasília, Federal District, Brazil
24
25 Telephone | 55 61 3327 2766
26
27 Email: cleandro.albuquerque@gmail.com
28
29 ORCID 0000-0002-9245-7504
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 ABSTRACT

2 **Background:** Early rheumatoid arthritis (RA) offers a window of opportunity for better
3 treatment outcomes. In real-life settings, grasping this window might depend on timely
4 access to specialized care. We evaluated the effects of early versus late assessment by
5 the rheumatologist on the diagnosis, treatment initiation and long-term outcomes of
6 patients with RA under real-life conditions.

7 **Methods:** Adults meeting the ACR/EULAR (2010) or ARA (1987) classification
8 criteria for RA were included. Structured clinical interviews were conducted. The first-
9 ever assessment by the rheumatologist was deemed early when the specialist was the
10 first or second physician consulted after symptoms onset, and late when performed
11 afterwards. Delays in RA diagnosis and treatment were inquired. Disease activity
12 (DAS28-CRP) and physical function (IIAQ-DI) were evaluated. Student's t, Mann-
13 Whitney U, chi-squared and Spearman correlation tests were performed.

14 **Results:** We included 1057 participants (89.4% female, 56.5% white) with mean (SD)
15 age of 56.9 (11.5) years and disease duration of 173.1 (114.5) months. Median (IQR)
16 delays from symptoms onset to both RA diagnosis and initial treatment coincided: 12
17 (6–36) months; no significant delay from diagnosis to treatment was observed: 0 (0–1)
18 months. Most participants (64.6%, n = 674) first sought a general practitioner. However,
19 for 80.7% (n = 838) of all cases, a final diagnosis was established only after seeing a
20 rheumatologist. A minority (28.7%, n = 271) received early RA treatment (\leq 6 months
21 of symptoms onset). Diagnostic and treatment delays were strongly correlated (ρ
22 0.816; $p < 0.001$). The chances of missing early treatment more than doubled when the
23 assessment by the rheumatologist was belated (OR 2.77; 95% CI: 1.93, 3.97). After
24 long disease duration, the initially late-assessed participants still presented lower
25 chances of being in remission/low disease activity (OR 0.53; 95% CI: 0.39, 0.72), while

1 the early-assessed ones showed better DAS28-CRP and HAQ-DI scores (difference in
2 means [95% CI]: -0.25 [-0.46, -0.04] and -0.196 [-0.306, -0.087] respectively), both
3 groups compared. **Conclusions:** Early treatment initiation in patients with RA was
4 critically dependent on early access to the rheumatologist; late specialized assessment
5 was associated with worse long-term clinical outcomes.

6
7 **KEYWORDS:** rheumatoid arthritis; delivery of healthcare; health care outcome and
8 process assessment; accessibility of health services; rheumatology

9 10 **BACKGROUND**

11 Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease associated with
12 severe structural damage, frequently leading to disability. [1] The current concepts of
13 RA treatment emphasize the importance of early diagnosis and prompt initiation of a
14 disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD). Chronically established RA is not
15 easily managed, often requiring drugs in combination to control the inflammatory
16 process. Many patients with long-standing RA must go through different
17 pharmacological schemes until finding one with acceptable effectiveness and
18 tolerability. Some patients never achieve complete remission even after trying several
19 drug combinations, thus facing no practical alternative but to tolerate low levels of
20 disease activity. [2]

21 Early treatment provides better chances of attaining long-term disease remission,
22 function preservation, and structural damage prevention. [3–8] These observations
23 underpin the concept of a window of opportunity for early RA treatment, with an upper
24 limit generally situated at approximately 3 to 6 months of symptoms onset. [9–11]
25 However, in real-life health care settings, grasping this opportunity might depend on

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 timely access to a physician able to establish the diagnosis and initiate the first
2 DMARD, generally methotrexate, without delays. [12–14]

3 The first physician sought by the patient with novel articular symptoms is
4 usually the general practitioner (GP). However, even if RA is suspected at this moment,
5 prescribing DMARDs may not be a trivial procedure to the GP. Managing DMARDs
6 requires experience and high confidence in the diagnosis, considering the many
7 potentially severe adverse events associated with these drugs. Moreover, the differential
8 diagnosis of arthritis itself might not also be trivial to the non-rheumatologist. It
9 demands ruling out several mimics of RA, including certain infections for which
10 immunosuppressive treatments could be disastrous.

11 If arthritis was suspected, but the GP is not confident about the diagnosis or
12 treatment, the patient should come immediately to a rheumatologist. Unfortunately, this
13 does not always happen. Instead, some patients seek other doctors before eventually
14 reaching the specialist. This could be driven by difficulties in access to the specialized
15 care or simply by unawareness regarding the nature of RA, its potential destructiveness,
16 the role of the rheumatologist in managing the disease, and the consequences of missing
17 the window of opportunity for early treatment. [15] Regardless of the motives for
18 interposing other doctors between the first health care provider and the rheumatologist
19 in this diagnostic journey, the result might be excessive delays in diagnosis and/or
20 treatment, with possible long-term clinical consequences.

21 In this study, we evaluated the effects of early versus delayed assessment by the
22 rheumatologist on the timing of RA diagnosis and DMARD initiation, as well as on the
23 long-term control of the disease under real-life conditions.

24

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 METHODS

2 This work was part of the REAL study, a cohort designed to evaluate the
3 prevailing patterns of clinical management concerning RA in real-life scenarios. [16]
4 Between August 2015 and April 2016, the study included participants attending 11
5 public outpatient clinics from different regions in Brazil. For inclusion, the participants
6 should be ≥ 18 years old, meet the ACR/EULAR (2010) or ARA (1987) classification
7 criteria for RA [17,18] and have been followed up at their respective outpatient clinics
8 for at least 6 months by study inclusion. The participants underwent structured clinical
9 interviews with physical examination, and their medical records were thoroughly
10 reviewed. Individuals with cognitive impairment that impeded the interview were
11 excluded.

12 Data analyzed herein were collected at the baseline assessment in the REAL
13 study, thus being cross-sectional in nature. The participants had long mean disease
14 duration (see Results). Therefore, the clinical conditions evaluated upon study inclusion
15 relate to a point in time long after the disease onset. In other words, disease activity and
16 physical function assessments reported in the present study are long-term outcomes in
17 relation to the disease onset.

18 The participants were inquired about sociodemographic characteristics, disease
19 duration, interval from symptoms onset to RA diagnosis and initiation of the first
20 DMARD, as well as the specialties of the physicians who firstly assessed them for their
21 articular symptoms and who established the diagnosis of RA. Current medication use
22 and rheumatoid factor (RF) status were ascertained from the patients' medical records.
23 Disease activity was evaluated using the Disease Activity Score-28 joints with C-
24 reactive protein (DAS28-CRP). Patients were deemed in disease remission when
25 exhibiting DAS28-CRP scores < 2.6 ; scores above that limit but still < 3.2 were

1 classified as low disease activity. Physical function was assessed using the Health
2 Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI).

3 Adequacy in the access to specialized care was evaluated by inquiring how
4 many physicians had assessed the patients for their articular complaints before the first
5 consultation with a rheumatologist. We assumed that the rheumatologist should be, at
6 most, the second physician to see a patient with suspected arthritis when considering a
7 proper transition from primary to specialized care. The specialized consultation was
8 classified as “early” when the rheumatologist was the first or second physician to be
9 ever consulted, for the ongoing articular symptoms, and “late” when the rheumatologist
10 was seen only after two or more other doctors. Therefore, “late assessment”, by this
11 working definition, indicated a flaw in the transition of cases with suspected arthritis
12 from primary to specialized care. All mentions to “early” or “late” assessment by the
13 rheumatologist in the current study allude to this sequence-based working definition,
14 not to time intervals.

15 To evaluate missed opportunities for early RA treatment, we adopted three
16 different cutoffs regarding the upper limit of the so-called “window of opportunity”: ≤ 3
17 months, ≤ 6 months, and ≤ 12 months after symptoms onset, respectively. This
18 approach acknowledged and incorporated the current uncertainty about the precise
19 moment when the window of opportunity really closes. [9] Moreover, this triple cut-off
20 approach allowed for sensitivity analysis regarding the consistency of the results.

21 Continuous variables were compared across groups using students’ t tests with
22 Welch’s correction (equal variances not assumed) or Mann-Whitney U tests, as
23 appropriate. Associations between categorical variables were assessed through
24 Pearson’s chi-squared tests. Correlation was assessed by Spearman’s rho. p-

1 values < 0.05 were deemed significant. No data imputation was performed. Statistical
2 analyses were conducted using SPSS 25.

3 The study was approved by a central ethics review board and by local
4 institutional boards in each participating center (<https://plataformabrasil.saude.gov.br/>,
5 protocol number CAAE 45781015.8.1001.5259). All participants granted informed
6 consent; all procedures were in accordance with the ethical standards of the Brazilian
7 National Research Committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later
8 amendments.

10 RESULTS

11 We included 1057 participants. Table 1 displays the general characteristics of
12 the sample, which consisted predominantly of female (89.4%), white (56.5%), middle-
13 aged patients with RA. The participants typically presented long disease duration, low
14 to moderate disease activity, high rates of positive RF, and frequent corticosteroid use
15 (Table 1). Participants were of predominantly low socioeconomic status, with low to
16 medium educational levels.

18 **Table 1.** General characteristics of the studied population of RA patients

Population characteristics	Results	N*
Female sex	89.4% (n = 945)	1057
Race, White	56.5% (n = 597)	1057
Positive rheumatoid factor	78.2% (n = 813)	1039
Corticosteroid use	47.3% (n = 500)	1057
Biological DMARD use	35.5% (n = 375)	1057
Disease activity levels**		886
Remission	38.4% (n = 340)	
Low	15.3% (n = 136)	

1	Moderate	34.7% (n = 307)	
2	High	11.6% (n = 103)	
3	Age in years, mean (SD)	56.9 (11.5)	1057
4	Years of schooling, mean (SD)	8.1 (4.3)	1021
5	Disease duration, mean (SD)***	173.1 (114.5)	1056
6	Delay to diagnosis, median [IQR]**	12 [6–36]	1024
7	Delay to first DMARD, median [IQR]**	12 [6–36]	944
8	HAQ-DI score, median [IQR]	0.875 [0.250–1.500]	1053
9	DAS28-CRP score, mean (SD)	3.27 (1.37)	886

16 RA: rheumatoid arthritis; DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug;
 17 DAS28-CRP: disease activity score-28 joints with C-reactive protein;
 18 SD: standard deviation; IQR: interquartile range [Q1–Q3]. * Number of patients
 19 with available information on each characteristic. ** Based on DAS28-CRP
 20 scores. *** Values in months.

21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

1
 2 Most participants (64.6%) first sought a GP for their initial assessment. In 52.9%
 3 of the cases the rheumatologist was the second physician to assess the participant, and
 4 in 28.8% the specialist was consulted only after two or more other doctors.
 5 Notwithstanding, in 80.7% of all cases the rheumatologist was the professional who
 6 established the diagnosis of RA, whereas the GP was able to do so in only 15% of the
 7 occasions (Table 2).
 8
 9
 10 **Table 2.** Specialties of the physicians who first consulted the patient and established the
 11 diagnosis of RA.

Medical Specialty	First consulted the patient Number of cases (%)	First established RA diagnosis Number of cases (%)
Rheumatologist	202 (19.3)	838 (80.7)
General practitioner	674 (64.6)	156 (15.0)
Orthopedist	131 (12.5)	29 (2.8)
Other	37 (3.5)	15 (1.4)
Total*	1044 (100)	1038 (100)

RA: rheumatoid arthritis. * Numbers of cases with data available for the analyses.

1

2 The proportions of RA patients diagnosed by the GP were not significantly
3 different between individuals with seropositive and seronegative RF status (23.7% vs
4 17.5%; OR = 1.46; 95% CI: 0.90, 2.37; $p = 0.124$; Pearson's chi-squared test).

5 Likewise, the frequency of a seropositive RF status was not significantly different
6 between patients who presented to the rheumatologist early or late (79.4% vs 75.4%;
7 OR 0.80; 95% CI: 0.58, 1.09; $p = 0.157$; Pearson's chi-squared test). Moreover,
8 seronegative and seropositive patients showed similar time delays to RA diagnosis
9 [median (interquartile range): 12 (6–36) months for both groups; $p = 0.817$; Mann-
10 Whitney U test] and to treatment initiation [again 12 (6–36) months for both
11 seropositive and seronegative groups; $p = 0.763$; Mann-Whitney U test].

12 Overall, 52% of the patients started the first DMARD within 12 months of
13 symptoms onset, whereas 28.7% managed to do so in the first 6 months; only 13.1% of
14 all patients received a DMARD within 3 months of symptoms onset. Table 3 shows the
15 frequencies of missed opportunities for starting early RA treatment, within these
16 predefined windows (thresholds), according to the position of the rheumatologist in the
17 sequence of consulted physicians.

18

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 3. Missed opportunities for early RA treatment according to the position of the rheumatologist in the diagnostic journey.

Considered window for early RA treatment (thresholds)	Position of the rheumatologist in the sequence of attending physicians *		Chances of missing the window of opportunity with belated assessment OR [95% CI] **
	1 st or 2 nd (N = 665)	3 rd or later (N = 279)	
12 months	42.7% (n = 284)	60.6% (n = 169)	2.06 [1.55, 2.74]
6 months	65.9% (n = 438)	84.2% (n = 235)	2.77 [1.93, 3.97]
3 months	84.2% (n = 560)	93.2% (n = 260)	2.57 [1.54, 4.27]

RA: rheumatoid arthritis; OR: odds ratio; CI: confidence intervals. * The values in the cells represent the relative and absolute frequencies of patients who missed the opportunity for early RA treatment within the considered windows (thresholds). ** Odds ratios for missing the opportunity of early RA treatment when the consultation by the rheumatologist was belated (position 3rd or later) compared to early consultation (positions 1st or 2nd); all differences were significant at $p < 0.001$, based on Pearson's chi-squared test.

3

4 Patients with early access to the rheumatologist showed lower mean delays to
5 RA diagnosis and DMARD initiation (Table 4). The delay in treatment was strongly
6 correlated to the delay in diagnosis ($\rho = 0.816$; $p < 0.001$). The median (interquartile
7 range) delay to initiate the first DMARD once the diagnosis of RA had been established
8 was 0 (0–1) months.

9 Upon study inclusion, patients who had been assessed early by the
10 rheumatologist still exhibited lower HAQ and DAS28-CRP scores compared to those
11 who had been assessed late (Table 4). The status of remission / low disease activity (on
12 study inclusion) was less frequent among the late-assessed patients compared to the
13 early-assessed group [41.8% vs 57.5%; OR 0.53; 95% CI: 0.39, 0.72; $p < 0.001$;
14 Pearson's chi-squared test]. Other characteristics associated with early assessment by

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 the rheumatologist were shorter disease duration (upon study inclusion), and higher
2 educational levels (Table 4).

3
4 **Table 4.** Differences between RA patients according to the position of the rheumatologist in
5 the diagnostic journey.

Characteristics	Position of the rheumatologist in the sequence of attending physicians*		Difference in means** [95% CI]
	1 st or 2 nd	3 rd or later	
Years of schooling	8.40 (4.38)	7.19 (3.92)	1.22 [0.67, 1.77]
Total disease duration ^(a)	167.04 (112.56)	188.03 (118.20)	-20.99 [-36.58, -5.41]
Delay to diagnosis ^(a)	26.90 (46.67)	44.55 (60.07)	-17.65 [-25.28, -10.02]
Delay to first DMARD ^(a)	32.48 (58.53)	50.58 (69.98)	-18.10 [-27.46, -8.73]
HAQ-DI score	0.877 (0.715)	1.074 (0.857)	-0.196 [-0.306, -0.087]
DAS28-CRP score	3.20 (1.32)	3.45 (1.48)	-0.25 [-0.46, -0.04]

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

RA: rheumatoid arthritis; CI: confidence intervals; DMARD: disease-modifying anti
rheumatic drug; HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index; DAS28-
CRP: disease activity score-28 joints with C-reactive protein. * The values in cells are the
observed means (standard deviations) for each feature. ** The observed 95% CI did not
include the null value; all differences were significant at $p < 0.05$, based on students' t test.
(a) In months, counting from symptoms onset.

6 7 **DISCUSSION**

8 Approximately half of the participants started their treatment within 12 months
9 of symptoms onset; less than one-third initiated treatment within 6 months; only 13.1%
10 received a DMARD in the first 3 months of symptoms. Therefore, an alarmingly high
11 proportion of patients missed the so-called window of opportunity for early RA
12 treatment, whatever the cutoff adopted for that window. The more stringent (narrow) the
13 considered window, the higher the frequency of missed opportunities.

1 The delay in treatment initiation appeared higher in our data (median: 12
2 months) than reported in other countries. Kimsey et al. found a mean delay of
3 approximately 4 months from symptoms onset to the first DMARD in the USA. [19]
4 Jamal et al. reported a median delay of 6.4 months to treatment in Vancouver. [20]
5 Corominas et al. observed a mean delay to treatment of 11 months in Catalonia. [21]
6 Rosa et al. found a median delay to DMARD initiation of 7 months in Buenos Aires.
7 [22] Kiely et al. reported a median delay to treatment of 8 months in the UK and
8 Ireland. [23]

9 Our data refer to a population of long-standing RA (mean disease duration > 14
10 years). Therefore, a substantial proportion of our participants started their disease before
11 the years 2000, when the concept of a window of opportunity for early RA management
12 was not yet firmly established or widely disseminated. Studies that have enrolled
13 participants with more recent disease might show better scenarios, as decreasing delays
14 in RA diagnosis and treatment have been reported recently in many countries. [20,35]

15 Most patients firstly consulted a GP for their articular symptoms; less than one-
16 fifth came to a rheumatologist firsthand. Nevertheless, approximately 80% of the
17 patients had the final diagnosis of RA established only when the rheumatologist was
18 consulted. This finding suggests the differential diagnosis of arthritis may not be trivial
19 to the non-specialist, who usually requires the assistance of the rheumatologist for that
20 purpose.

21 More than one-fourth of the patients with RA visited a rheumatologist for the
22 first time only after consulting two or more non-rheumatologists. This finding indicates
23 difficult access to the specialist and/or unawareness by the population about RA, its
24 potential destructiveness, the role of the rheumatologist in the management of the

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 disease, and the consequences of missing the window of opportunity for early treatment.

2 [15]

3 Seropositivity for RF did not increase the frequency of RA diagnoses by the GP.

4 Moreover, seropositive patients did not present earlier to the rheumatologist, nor

5 exhibited shorter delays to diagnosis or treatment. However, a positive RF must at least

6 have raised suspicion of RA in the primary care setting. These findings once again

7 suggest difficulties in the differential diagnosis of arthritis by the GP, possibly

8 combined with limitations in access to the specialist. Limited access to specialized care

9 is a common problem for people with low socioeconomic status, which was the

10 predominant status among our participants. [16] Socioeconomic disadvantage has

11 indeed been associated with longer delays to RA diagnosis and treatment. [24,25]

12 A strong correlation was found between the delays to RA diagnosis and

13 treatment. Moreover, the median delay (in months) to initiate the first DMARD once

14 RA diagnosis had been established was zero. Jamal et al. also reported no delay in

15 initiating treatment once the RA diagnosis was established by a rheumatologist. [19]

16 Hence, the bottleneck to early RA treatment in our study lay on the establishment of the

17 diagnosis, for which the input from a rheumatologist proved to be critical.

18 When the rheumatologist was seen early in the sequence of consulted

19 physicians, after symptoms onset, the delays in diagnosis and treatment were reduced,

20 and more patients could grasp the window of opportunity for early RA treatment

21 (whatever the threshold adopted for that window: 3, 6 or 12 months). The odds of

22 missing the window (for all thresholds) more than doubled when the rheumatologist

23 was consulted late.

24 Corominas et al. found that facilitated access to the rheumatologist in dedicated

25 outpatient clinics or through a liaison program in the primary care setting resulted in

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 shorter delays to DMARD initiation in early RA. [21] Vega-Morales et al. reported low
2 concordance between the primary care physician and the rheumatologist regarding RA
3 diagnosis in patients with articular complaints. [26] These findings, in line with ours,
4 argue for an early referral of suspected cases of arthritis to the rheumatologist, always
5 avoiding undue delays. Accordingly, the health care systems should be structured to
6 provide these patients with timely access to the specialist as required. [27,28]

7 Upon study inclusion, thus long after the disease onset, patients who had been
8 consulted late by the rheumatologist still presented lower chances of being in remission
9 or low disease activity status, and had worse physical function compared to those who
10 had been seen by the specialist early in the beginning of the disease. We interpret these
11 long-term worse outcomes as related to missed opportunities for early treatment.

12 Several studies have reported worse outcomes associated with late initiation of
13 RA treatment. [10,24,29,30] Fewer studies, though, have specifically investigated the
14 effects of late assessment by a specialist on RA long-term management outcomes. van
15 der Linden et al. observed that late assessment by the rheumatologist (> 12 weeks of
16 symptoms onset) was associated with greater structural damage and lower chances of
17 DMARD-free remission over 6 years of follow-up. [31]

18 Evidence points to the existence of an early, limited phase in the course of RA
19 when its immunopathological abnormalities seem most susceptible to treatment. [32,33]
20 Grasping this window of opportunity, however, depends on the timely access of the
21 patients to a professional able to establish the diagnosis and manage the treatment
22 without delays. Fautrel et al. reported that a direct appointment with the rheumatologist
23 (even before seeing a GP) for patients with suspected arthritis increased the chances of
24 reaching the specialist within the first 6 weeks of synovitis, thus allowing for early
25 treatment. [34] We have demonstrated herein that interposing other doctor(s) between

1 the first consulted physician (usually the GP) and the rheumatologist in the diagnostic
2 journey of RA decreased the chances of grasping the window of opportunity for early
3 treatment, with worse long-term outcomes.

4 In our study, the participants who had consulted the rheumatologist early, by the
5 time of symptoms onset, showed higher educational levels. Patient-originated delay,
6 i.e., belatedness in seeking medical attention, may represent a sizeable fraction of the
7 total delay for treatment initiation. [24,36–38] Educational, cultural and psychosocial
8 aspects are determinants of this kind of delay. [39,40] Therefore, educational
9 interventions to promote awareness of RA in the general population are advisable, for
10 they could potentially reduce this component of the total delay. [15]

11 One limitation in our study was that data regarding the delays in diagnosis and
12 treatment and the sequence of the physicians in the initial diagnostic journey relied to a
13 great extent on patients' recall. Thus, some imprecision should be expected in these
14 estimates; confidence intervals are provided. Whenever available, these data were cross-
15 checked from medical records. Another limitation was that the RF status of the
16 participants (seropositive or seronegative) was ascertained upon study inclusion.
17 Therefore, all inferences related to the initial RF status should be interpreted with
18 caution since an unknown proportion of seropositive participants may have been
19 seronegative at symptoms onset.

20 We adopted a working definition for early / late specialized assessment based on
21 the number of physicians consulted prior to the rheumatologist. We acknowledge that
22 analyzing the time delay from symptoms onset to the first rheumatologic consultation
23 would also have been informative. Unfortunately, we don't have this data. However, we
24 did compute time delays from symptoms onset to diagnosis and treatment, and our
25 working definition (for early/late assessment) was proven associated to these delays (in

60
61
62
63
64
65

1 diagnosis and treatment) as well as to the proportions of patients treated within the
 2 window of opportunity. Moreover, this working definition allowed us to infer adequacy
 3 in the transition from primary to specialized care.

4

5 **CONCLUSIONS**

6 Patients with RA often missed the window of opportunity for early treatment.
 7 Failure in the transition from primary to specialized care was common. Input from the
 8 specialist appeared critical to RA diagnosis. Belatedness in the assessment by the
 9 rheumatologist was associated to delays in treatment, with worse long-term outcomes.
 10 When not confident about the diagnosis or management, primary care providers should
 11 refer the suspected cases of arthritis to the rheumatologist promptly. Health care
 12 systems should be organized to provide quick access to the specialist on demand.
 13 Educational interventions to raise awareness in the general population about RA
 14 features, the importance of early diagnosis and treatment, and the role of the
 15 rheumatologist in the process are advisable.

16

17 **LIST OF ABBREVIATIONS (in alphabetical order)**

18 ACR: American College of Rheumatology
 19 ARA: American Rheumatism Association
 20 CI: confidence interval
 21 DAS28-CRP: disease activity score – 28 joints, with C-reactive protein
 22 DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drugs
 23 EULAR: European League Against Rheumatism
 24 GP: general practitioner
 25 HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1 IQR: interquartile range
2
3
4
5 2 OR: odds ratio
6
7 3 RA: rheumatoid arthritis
8
9 4 RF: rheumatoid factor
10
11 5 SD: standard deviation
12
13 6
14 7 **DECLARATIONS**
15
16 8
17 9 **Ethics approval and consent to participate**
18
19 10 The study was approved by a central ethics review board and by local institutional
20
21 11 boards in each participating center (<https://plataformabrasil.saude.gov.br/>, protocol
22
23 12 number CAAE 45781015.8.1001.5259). All participants granted informed consent; all
24
25 13 procedures were in accordance with the ethical standards of the Brazilian National
26
27 14 Research Committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.
28
29 15
30 16 **Consent for publication**
31
32 17 All participants granted informed consent for publication.
33
34 18
35 19 **Availability of data and materials**
36
37 20 The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the
38
39 21 corresponding author on reasonable request. Not applicable for materials.
40
41 22
42 23 **Competing interests**
43
44 24 CPA reports personal fees and/or non-financial support from Pfizer, AbbVie,
45
46 25 AstraZeneca, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Roche, Novartis and UCB, outside the
47
48 26 submitted work. APMG reports personal support and consulting fees from Pfizer.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 ABVS reports support for international medical events from AbbVie and Janssen. MBB
2 reports having participated in clinical and/or experimental studies related to this work
3 and sponsored by Roche and having delivered speeches at events related to this work
4 and sponsored by AbbVie and Pfizer. PLJ reports support for international congresses
5 from Bristol-Myers Squibb, UCB; and consulting fees from Pfizer; RDNG reports
6 consulting fees, speaking fees and support for international congresses from Roche,
7 Pfizer, Bristol-Myers Squibb, UCB, Eli-Lilly, AbbVie, Abbott and EMS. SCR reports
8 consulting and speaking fees from AbbVie, Janssen, Pfizer, Roche and UCB. MFBRG
9 reports speaking fees and support for congresses from AbbVie, Bristol-Myers Squibb,
10 Janssen, Novartis, Pfizer, Roche and UCB. KRB reports speaking fees and support for
11 international congresses from Roche, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, AbbVie and
12 Janssen. MFLCS reports no financial disclosures. IAP reports consulting fees, speaking
13 fees and support for international congresses from Roche, Pfizer, UCB Pharma, Eli-
14 Lilly, AbbVie and Janssen. CVB reports having participated in clinical and/or
15 experimental studies related to this work and sponsored by AbbVie, BMS, Janssen,
16 Pfizer and Roche; having received personal or institutional support from AbbVie, BMS,
17 Janssen, Pfizer and Roche; having delivered speeches at events related to this work and
18 sponsored by AbbVie, Janssen, Pfizer and Roche. LMHM reports personal or
19 institutional support from AbbVie, Janssen, Pfizer and Roche; and having delivered
20 speeches at events related to this work and sponsored by AbbVie, Janssen, Pfizer,
21 Roche and UCB. LSN reports no financial disclosures. GRCP reports consulting fees
22 from AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxosmithkline, Janssen, Pfizer, Sanofi
23 Genzyme and Roche.

24

25 **Funding**

61
62
63
64
65

- 1 The study was supported by the Brazilian Society of Rheumatology. The funder had no
2 participation in the study design, data collection, analysis or interpretation, nor in the
3 writing of the manuscript.
4
5
6
7
8
9
10 **Author's contributions**
11 All authors made substantial contributions to the acquisition of data, have been involved
12 in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content, gave
13 final approval of the version to be published and have participated sufficiently in the
14 work to take public responsibility for appropriate portions of the content; and agreed to
15 be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the
16 accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.
17 In addition, GRCP, ABVS, and LMHM made substantial contributions to study
18 conception and design; CPA made substantial contributions to study conception and
19 design and data analysis.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36 **Acknowledgements**
37 We thank the Brazilian Society of Rheumatology and the Rheumatology Service of the
38 University Hospital of Brasília (HUB-UnB) for supporting this project.
39
40
41
42
43
44
45
46 **REFERENCES**
47
48 1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*; 2016; 388:2023–
49 38.
50
51 2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al.
52 Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an
53 international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:3–15.
54
55
56
57
58 3. Urata Y, Nakamura Y, Furukawa K. Comparison of initial versus delayed
59
60
61
62
63
64
65

- 1 introduction of a treat-to-target strategy in patients with recent-onset rheumatoid
2 arthritis: results of the T-4 3-year study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:470–2.
- 3 4. Söderlin MK, Bergman S, BARFOT Study Group. Absent “Window of Opportunity”
4 in smokers with short disease duration. Data from BARFOT, a multicenter study of
5 early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38:2160–8.
- 6 5. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, Finckh A, physicians of SCQM-RA. The long-term
7 impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a
8 population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:1106–10.
- 9 6. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early
10 treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis*
11 *Rheum* 2006; 55:864–72.
- 12 7. van Nies JABB, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJJ, Kloppenburg M, van der
13 Helm-van Mil AHMM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window
14 of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*
15 2014; 73:861–70.
- 16 8. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse
17 HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis:
18 long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46:347–56.
- 19 9. Raza K, Filer A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does
20 it ever close? *Ann Rheum Dis* 2015; 74:793–4.
- 21 10. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH.
22 Evaluating relationships between symptoms duration and persistence of rheumatoid
23 arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic
24 and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:806–12.
- 25 11. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of

- 1 very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs
2 in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:906–14.
3
4
5 12. da Mota LM, Kakehasi AM, Gomides AP, Duarte AL, Cruz BA, Brenol CV, et al.
6
7 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the
8
9 pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol* 2018;5 8:2.
10
11 13. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015
12
13 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid
14
15 7 Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68:1–25.
16
17
18 14. Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer
19
20 A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with
21
22 synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann*
23
24
25
26
27
28
29 15. Stack RJ, Shaw K, Mallen C, Herron-Marx S, Horne R, Raza K. Delays in help
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1 19. Jamal S, Alibhai SMH, Badley EM, Bombardier C. Time to treatment for new
2 patients with rheumatoid arthritis in a major metropolitan city. *J Rheumatol* 2011;
3 38:1282–8.
- 4 20. Kimsey L, Weissman JS, Patel A, Drew A, Koehlmoos T, Sparks JA. Delay in
5 initiation of DMARD or anti-inflammatory therapy in patients newly diagnosed with
6 rheumatoid arthritis: An analysis of United States Military Health System TRICARE
7 beneficiaries. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48:821–7.
- 8 21. Corominas H, Narváez J, Díaz-Torné C, Salvador G, Gomez-Caballero ME, de la
9 Fuente D, et al. Diagnostic and therapeutic delay of rheumatoid arthritis and its
10 relationship with health care devices in Catalonia. The AUDIT study. *Reumatol Clin*;
11 12:146–50.
- 12 22. Rosa JE, García MV, Luissi A, Pierini F, Sabelli M, Mollerach F, et al. Rheumatoid
13 Arthritis Patient’s Journey: Delay in Diagnosis and Treatment. *J Clin Rheumatol* 2020;
14 26(7S Suppl 2):S148-S15.
- 15 23. Kiely P, Williams R, Walsh D, Young A, Early Rheumatoid Arthritis Network.
16 Contemporary patterns of care and disease activity outcome in early rheumatoid
17 arthritis: the ERAN cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:57–60.
- 18 24. Ison M, Duggan E, Mehdi A, Thomas R, Benham H. Treatment delays for patients
19 with new-onset rheumatoid arthritis presenting to an Australian early arthritis clinic.
20 *Intern Med J* 2018; 48:1498–504.
- 21 25. Molina E, Del Rincon I, Restrepo JF, Battafarano DF, Escalante A. Association of
22 socioeconomic status with treatment delays, disease activity, joint damage, and
23 disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67:940–6.
- 24 26. Vega-Morales D, Covarrubias-Castañeda Y, Arana-Guajardo AC, Esquivel-Valerio
25 JA. Time delay to rheumatology consultation: rheumatoid arthritis diagnostic

- 1 concordance between primary care physician and rheumatologist. *Am J Med Qua* 2016;
- 2 31:603.
- 3 27. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, Deighton CM, Felson DT, Hazes JM, et al. A
- 4 systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in
- 5 the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:13–
- 6 22.
- 7 28. van Nies JAB, Brouwer E, van Gaalen FA, Allaart CF, Huizinga TWJ, Posthumus
- 8 MD, et al. Improved early identification of arthritis: evaluating the efficacy of Early
- 9 Arthritis Recognition Clinics. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1295–301.
- 10 29. Varela-Rosario N, Arroyo-Ávila M, Fred-Jiménez RM, Díaz-Correa LM, Pérez-
- 11 Ríos N, Rodríguez N, et al. Long-Term Outcomes in Puerto Ricans with rheumatoid
- 12 arthritis (RA) receiving early treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs
- 13 using the American College of Rheumatology definition of Early RA. *Open Rheumatol*
- 14 *J* 2017; 11:136–44.
- 15 30. Toledano E, Ortiz AM, Ivorra-Cortes J, Montes N, Beltran A, Rodríguez-Rodríguez
- 16 L, et al. Are rheumatologists adhering to the concepts window of opportunity and treat-
- 17 to-target? Earlier and more intense disease-modifying anti-rheumatic drug treatment
- 18 over time in patients with early arthritis in the PEARL study. *Clin Exp Rheumatol* 2018;
- 19 36:382–8.
- 20 31. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga
- 21 TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis.
- 22 *Arthritis Rheum* 2010; 62:3537–46.
- 23 32. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early
- 24 rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine
- 25 profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R784–R795.

- 1 33. Raza K. The Michael Mason prize: early rheumatoid arthritis--the window narrows.
2 Rheumatology 2010; 49:406–10.
- 3
4 34. Fautrel B, Benhamou M, Foltz V, Rincheval N, Rat A-C, Combe B, et al. Early
5 referral to the rheumatologist for early arthritis patients: evidence for suboptimal care.
6 Results from the ESPOIR cohort. Rheumatology (Oxford) 2010; 49:147–55.
- 7
8 35. Sørensen J, Hetland ML, all departments of rheumatology in Denmark. Diagnostic
9 delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis:
10 results from the Danish nationwide DANBIO registry. Ann Rheum Dis 2015; 74:e12.
- 11
12 36. De Cock D, Meyfroidt S, Joly J, Van der Elst K, Westhovens R, Verschueren P, et
13 al. A detailed analysis of treatment delay from the onset of symptoms in early
14 rheumatoid arthritis patients. Scand J Rheumatol 2014; 43:1–8.
- 15
16 37. Kumar K, Daley E, Carruthers DM, Situnayake D, Gordon C, Grindulis K, et al.
17 Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with
18 rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. Rheumatology (Oxford) 2007;
19 46:1438–40.
- 20
21 38. Raza K, Stack R, Kumar K, Filer A, Detert J, Bastian H, et al. Delays in assessment
22 of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. Ann Rheum Dis 2011;
23 70:1822–5.
- 24
25 39. van Der Elst K, De Cock D, Vecoven E, Arat S, Meyfroidt S, Joly J, et al. Are
26 illness perception and coping style associated with the delay between symptom onset
27 and the first general practitioner consultation in early rheumatoid arthritis management?
28 An exploratory study within the CareRA trial. Scand J Rheumatol 2016; 45:171–8.
- 29
30 40. Mølbaek K, Hørslev-Petersen K, Primdahl J. Diagnostic Delay in Rheumatoid
31 Arthritis: A Qualitative Study of Symptom Interpretation Before the First Visit to the
32 Doctor. Musculoskeletal Care 2016; 14:26–36.
- 33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

APÊNDICE III

Produção Científica Relacionada à Tese de Doutorado

- Poster submetido e **ACEITO** para apresentação no **Congresso Europeu de Reumatologia EULAR 2023**, em Milão / Itália (31/05 a 03/06/2023)

- Referência:

Dias e Silva, A.A., Rebouças, L.M.L.; **De Albuquerque, C.P.**; Reis, A.P.M.G.; Santos, A.B.V.; Bértolo, M.B.; Júnior, P.L.; Giorgi, R.D.N.; Radominski, S.C.; Resende Guimarães, M.F.B.; Bonfiglioli, K.R.; Da Cunha Sauma, M.F.L.; Pereira, I.A.; Brenol, C.V.; Da Mota, L.M.H.; Santos-Neto, L.; Castelar Pinheiro, G.R. **Behold the window, mind the building! Long-term benefits from early rheumatoid arthritis treatment vanished under real-life conditions: results from the REAL study. POS0469**

20/03/2023, 12:15

Email – Cleandro Albuquerque – Outlook

De: EULAR Congress Abstracts <congress.abs@eular.org>
Data: 10 de março de 2023 20:52:01 BRT
Para: liciamhota@gmail.com
Assunto: EULAR 2023 Congress - Abstract Result Announcement (presenting author)



Kilchberg, 11 March 2023

European Congress of Rheumatology EULAR 2023

Milan, Italy – 31 May - 3 June 2023

Dear Andréa de Afonseca Dias e Silva,

Thank you for having submitted an abstract (as a presenting author) for **EULAR 2023** to be held on-site on 31 May – 3 June 2023.

On behalf of the EULAR Congress Committee, we have the great pleasure to inform you that the following abstract has been accepted for a **Poster View presentation** at EULAR 2023.

Submission N°: 5213

Title: **Behold the window, mind the building! Long-term benefits from early rheumatoid arthritis treatment vanished under real-life conditions: results from the REAL study.**

[Here](#) is a message from our Abstract Chair, Prof. Caroline Ospelt.

Your abstract has been renumbered and will appear on the congress programme as: **POS0469**

Important Notes:

- All abstracts accepted for a presentation as a Poster View in the Poster Hall at EULAR 2023 **Congress are required to be presented in Milan, Italy.** Poster view sessions will only be held physically on a face-to-face basis. Presenters failing to be physically present at the time of the poster view session will face the removal of their abstract from the congress programme.
- You must prepare a PDF version of your poster and upload your poster to the congress system from 15 March until 17 May, 23:59 CEST before the congress. Please note that we do not need any printed version of your posters or any audio pre-recording.
Please read carefully the [Poster View presentation guidelines](#).

Please find hereafter the details regarding your presentation as poster view. Kindly note that status details about your abstract are also available in your EULAR Congress account.

POSTER VIEW PRESENTATION

Poster View date and time:	Wednesday, 31 May 2023, 15:30-16:30 CEST
Location:	Poster Hall, on a dedicated TV screen (more information will be sent out on 4 April to poster view presenting authors)
Time allocated to your poster view presentation:	60 minutes at the Poster Hall
Poster (PDF) upload deadline:	Important: Only the presenting author can access the content submission system to upload the poster (no audio pre-recording is needed). Upload deadline: 17 May 2023, 23:59 CEST
Presenting author:	Licia Mota <i>Please note that the abstract submitter is also informed.</i>
Author Change Deadline*:	03 April 2023, 23:59 CEST

Poster (PDF only) upload, no audio pre-recording

20/03/2023, 12:15

Email – Cleandro Albuquerque – Outlook

Uploading your poster (PDF) at the Congress Center onsite in Milan is NOT POSSIBLE.

Detailed guidelines on upload of presentations are available on the EULAR website: [EULAR 2023 – Poster View Presentation](#). Please make sure to read the guidelines carefully.

***Change of presenting author**

The modification of the presenting author can be done directly online through your EULAR Account until **03 April 2023 23:59 CEST**.

1. Click on the following link: <https://account-congress.eular.org/Home/Index/Account>
2. Login with the account used for the **abstract submission**:
Email: andreadeafonseca@yahoo.com.br
Password: The password you created at the time of submission
(Should you not remember your password please use the "forgot password" function)
3. After login, click on "Edit presenting author" and select the abstract you wish to modify the presenting author for via the "Edit" button.
4. Delete the current presenting author and select a new one from the listed of available authors.
5. Click on "Next" and check the correctness of the presenting author on the summary page, scroll down and click on "Finish".

Presenting author needs to register to the congress to present the abstract.

With the submission you have agreed that the abstract will be presented in its accepted form at the congress.

If the registration has not been done yet, we invite you to register now following the below procedure.

1. Click on the following link: <https://account-congress.eular.org/Home/Index/Account>
2. Login with the account used for the abstract submission:
Email: liciamhmota@gmail.com
Password: The password you created at the time of account creation
(Should you not remember your password please use the "forgot password" function)
3. **Select the module "Individual Registration" and follow the process.**

The **registration deadline for presenters** of accepted abstracts is **14 May 2023 23:59 CEST**.

Failure to register to the congress will result that your abstract will not be shown in its accepted form at the congress. Listed [registration fees](#) apply.

If in doubt with your registration, please contact congress.reg@eular.org.

Abstract publication

Your abstract will be published in the electronic "Abstract Book" which is an official supplement to the "Annals of Rheumatic Diseases ARD". This will be in form of a PDF, available through the EULAR Congress Website.

The abstract will also have an official citation; it will be listed in ISI and in the [EULAR Abstract Archive](#), with title, author(s) **and full abstract text**.

This will be made available online approximately two weeks prior to the congress.

Embargo policy

All accepted abstracts submitted for EULAR 2023 are subject to an embargo until Wednesday, 31 May 2023, 00:01 CEST. Please consult the detailed [EULAR Embargo Rules](#).

QR Codes

QR codes are allowed on all posters for the purpose of disseminating scientific and educational content. The information available using the QR code should be freely accessible and should not require any specific log-in. In agreement with applicable laws, rules regulating restrictions for promotional activities in the context of medical events, QR codes should not give access to company sponsored websites allowing the free access to prescription medicines advertisements.

EULAR media policy

It is EULAR policy to protect the author's intellectual property and copyright of science presented at the congress. The rights on posters are with the poster author.

Bursary

Should you have applied for a bursary, you will be notified by the end of next week by the EULAR Office (congress.abs@eular.org).

On behalf of the EULAR 2023 Congress Committee, we remain at your convenience for any further information you may require and are looking forward to seeing you on-site!

Thank you very much and kind regards,

EULAR 2023 Congress team

20/03/2023, 12:15

Email – Cleandro Albuquerque – Outlook

EULAR Office | Seestrasse 240 | 8802 Kilchberg | Switzerland
T: +41 44 716 30 35
congress.abs@eular.org



[congress.eular.org]

APÊNDICE IV

Produção Científica Relacionada à Tese de Doutorado

- Poster submetido e **ACEITO** para apresentação com inclusão no **Poster Tour** do **Congresso Europeu de Reumatologia EULAR 2023**, em Milão / Itália (31/05 a 03/06/2023)

- Referência:

Rebouças, L.M.L.; Dias e Silva, A.A.; **De Albuquerque, C.P.**; Reis, A.P.M.G.; Santos, A.B.V.; Bértolo, M.B.; Júnior, P.L.; Giorgi, R.D.N.; Radominski, S.C.; Resende Guimarães, M.F.B.; Bonfiglioli, K.R.; Da Cunha Sauma, M.F.L.; Pereira, I.A.; Brenol, C.V.; Da Mota, L.M.H.; Santos-Neto, L.; Castelar Pinheiro, G.R. **BEYOND THE WINDOW: effects of long-term tight control in early-treated rheumatoid arthritis under real-life conditions. POS0055**

20/03/2023, 12:14

Email – Cleandro Albuquerque – Outlook

De: EULAR Congress Abstracts <congress.abs@eular.org>
Data: 10 de março de 2023 18:25:41 BRT
Para: liciamhota@gmail.com
Assunto: EULAR 2023 Congress - Abstract result announcement



Kilchberg, 10 March 2023

**European Congress of Rheumatology EULAR 2023
 Milan, Italy – 31 May - 3 June 2023**

Dear Licia Mota,

Thank you for having submitted an abstract (as presenting author) for **EULAR 2023** to be held on-site on 31 May – 3 June 2023.

On behalf of the EULAR Congress Committee, we have the great pleasure to inform you that the following abstract has been accepted for a **presentation** in a **POSTER TOUR** at EULAR 2023.

Submission N°: **4935**
 Title: **BEYOND THE WINDOW: effects of long-term tight control in early-treated rheumatoid arthritis under real-life conditions.**

[Here](#) is a message from our Abstract Chair, Prof. Caroline Ospelt.

Your abstract has been renumbered and will appear on the congress programme as: **POS0055**

Important Notes:

- All abstracts accepted for a presentation in a **Poster Tour at EULAR 2023** Congress are required to be presented in Milan, Italy. All sessions will only be held physically on a face-to-face meeting. Presenters failing to be physically present at the time of the session will face the removal of their abstract from the congress programme.
- You must prepare a PDF version of your poster and upload your poster to the congress system from **15 March until 17 May, 23:59 CEST before the congress**. Please note that we do not need any printed version of your posters or any audio pre-recording.
Please read carefully the [Poster Tour presentation guidelines](#).

Please find hereafter the details regarding your presentation in a poster tour. Kindly note that status details about your abstract are also available in your EULAR Congress account.

POSTER TOUR PRESENTATION

<i>Poster tour date and time:</i>	Thursday, 1 June 2023, 12:00-13:30 CEST
<i>Poster tour title:</i>	Tapering, drug retention and predictors of response To enable discussion with the poster tour participants you requested to be present on-site for the time of the poster tour.
<i>Poster tour auditorium:</i>	Poster Tour Auditorium 6
<i>Time allocated to your poster presentation:</i>	5 minutes: 3 mins poster presentation (PDF) + 2 mins. Live Q&A
<i>Expected presentation time on-site:</i>	12:30 - 12:35 CEST
<i>Poster (PDF) upload deadline:</i>	Important: Only the presenting author can access the content submission system to upload the poster PDF. Upload deadline: 17 May 2023, 23:59 CEST
<i>Presenting author:</i>	Licia Mota <i>Please note that the presenting author is also informed.</i>
<i>Author Change Deadline*:</i>	03 April 2023, 23:59 CEST

20/03/2023, 12:14

Email – Cleandro Albuquerque – Outlook

Poster (PDF) upload**Uploading your poster (PDF) at the Congress Center onsite in Milan is NOT POSSIBLE.**

Detailed guidelines on upload of presentations are available on the EULAR website: [EULAR 2023 – Poster Tour Presentation](#). Please make sure to read the guidelines carefully.

***Change of presenting author**

The modification of the presenting author can be done directly online through your EULAR Account until **03 April 2023 23:59 CEST**.

1. Click on the following link: <https://account-congress.eular.org/Home/Index/Account>
2. Login with the account used for the **abstract submission**:
Email: lidianemlrfisio@gmail.com
Password: The password you created at the time of submission
(Should you not remember your password please use the "forgot password" function)
3. After login, click on "Edit presenting author" and select the abstract you wish to modify the presenting author for via the "Edit" button.
4. Delete the current presenting author and select a new one from the listed of available authors.
5. Click on "Next" and check the correctness of the presenting author on the summary page, scroll down and click on "Finish".

Presenting author needs to register to the congress to present the abstract.

With the submission you have agreed that the abstract will be presented in its accepted form at the congress.

If the registration has not been done yet, we invite you to register now following the below procedure.

1. Click on the following link: <https://account-congress.eular.org/Home/Index/Account>
2. Login with the account used for the abstract submission:
Email: liciamhmota@gmail.com
Password: The password you created at the time of account creation
(Should you not remember your password please use the "forgot password" function)
3. **Select the module "Individual Registration" and follow the process.**

The **registration deadline for presenters** of accepted abstracts is **14 May 2023 23:59 CEST**.

Failure to register to the congress will result that your abstract will not be shown in its accepted form at the congress. Listed [registration fees](#) apply.

If in doubt with your registration, please contact congress.reg@eular.org.

Abstract publication

Your abstract will be published in the electronic "Abstract Book" which is an official supplement to the "Annals of Rheumatic Diseases ARD". This will be in form of a PDF, available through the EULAR Congress Website.

The abstract will also have an official citation; it will be listed in ISI and in the [EULAR Abstract Archive](#), with title, author(s) **and full abstract text**.

This will be made available online approximately two weeks prior to the congress.

Embargo policy

All accepted abstracts submitted for EULAR 2023 are subject to an embargo until Wednesday, 31 May 2023, 00:01 CEST. Please consult the detailed [EULAR Embargo Rules](#).

QR Codes

QR codes are allowed on all posters for the purpose of disseminating scientific and educational content. The information available using the QR code should be freely accessible and should not require any specific log-in. In agreement with applicable laws, rules regulating restrictions for promotional activities in the context of medical events, QR codes should not give access to company sponsored websites allowing the free access to prescription medicines advertisements.

EULAR media policy

It is EULAR policy to protect the author's intellectual property and copyright of science presented at the congress. The rights on posters are with the poster author.

Bursary

Should you have applied for a bursary, you will be notified by the end of next week by the EULAR Office (congress.abs@eular.org).

On behalf of the EULAR 2023 Congress Committee, we remain at your convenience for any further information you may require and are looking forward to seeing you on-site!

Thank you very much and kind regards,

20/03/2023, 12:14

Email – Cleandro Albuquerque – Outlook

EULAR 2023 Congress team

EULAR Office | Seestrasse 240 | 8802 Kilchberg | Switzerland
T: +41 44 716 30 35
congress.abs@eular.org



APÊNDICE V

Produção Científica Não Diretamente Relacionada à Tese de Doutorado

Outras publicações como autor ou coautor em periódicos científicos, desde o ingresso como aluno do PPGCM – FM / UnB (a partir do 2º semestre de 2018)

Referências:

1. Aires, Rodrigo B. Soares, Alexandre A. De S. M. Gomides, Ana Paula M. Nicola, André M. Teixeira-Carvalho, Andréa Da Silva, Dayde Lane M. De Gois, Eliana T. Xavier, Flávia D. Martins, Francielle P. Santos, Gabriela P. J. Schulte, Heidi Luise Luz, Isabelle S. Espindola, Laila S. Do Amaral, Laurence R. Felicori, Liza F. Naves, Luciana A. De Carvalho, Maíra R. M. Gomes, Matheus De S. Nóbrega, Otávio T. Albuquerque, Patrícia Fontes, Wagner Gomes, Ciro M. Kurizky, Patricia S. **Albuquerque, Cleandro P.** Martins-Filho, Olindo A. , et al.; Thromboelastometry demonstrates endogenous coagulation activation in nonsevere and severe COVID-19 patients and has applicability as a decision algorithm for intervention. PLoS One, v. 17, p. e0262600, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0262600
2. Ramon Haddad, Pedro Antonio ; Vargas-Santos, Ana Beatriz ; Silva Freire Coutinho, Evandro ; Rocha Pereira, Leticia ; Henrique Da Mota, Licia Maria ; **Pires De Albuquerque, Cleandro**; Brandão De Resende Guimarães, Maria Fernanda ; Louzada-Júnior, Paulo ; Rossi Bonfiglioli, Karina ; De Carvalho Sacilotto, Nathália ; Radominski, Sebastião Cezar ; Aliel Vigano Pugliesi, Alisson ; Lobato Da Cunha Sauma, Maria De Fátima ; Alves Pereira, Ivânio ; Viegas Brenol, Claiton ; Da Rocha Castelar-Pinheiro, Geraldo. Performance of the Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index in the Assessment of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis-Findings From the REAL Study. Journal Of Clinical Rheumatology, v. 28, p. 206-211, 2022. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001834
3. Gomides, Ana Paula Monteiro **De Albuquerque, Cleandro Pires** Da Mota, Licia Maria Henrique Devidé, Guilherme Dias, Laiza Hombre Duarte, Angela Luzia Branco Pinto Giovelli, Raquel Altoé Karnopp, Thais Evelyn De Lima, Hugo Deleon Marinho, Adriana De Oliveira, Marianne Schrader Omura, Felipe Ranzolin, Aline Resende, Gustavo Ribeiro, Francinne Machado Ribeiro, Sandra Lúcia Euzébio De Carvalho Sacilotto, Nathália Dos Santos, Wander Gonzaga Shinjo, Samuel Katsuyuki De Sousa Studart, Samia Araujo Teixeira, Flávia Patricia Sena Yazbek, Michel Alexandre Ferreira, Gilda Aparecida Monticielo, Odirlei A. Paiva, Eduardo , et al. ; Factors associated with hospitalizations for Covid-19 in patients with rheumatoid arthritis: data from the Reumacov Brazil registry. Advances in Rheumatology, v. 62, p. 13, 2022. DOI: 10.1186/s42358-022-00244-5

4. Sasaki, Lizandra Paravidine ; Fernandes, Geraldo Magela ; Silva, Angelo Pereira Da ; Motta, Felipe ; Siracusa, Clara ; Rabelo, Isadora Pastrana ; Junior, Agenor Dos Santos ; França, Paulo Sergio ; Kurisky, Patricia ; Tristao, Rosana Maria ; **De Albuquerque, Cleandro** ; Gomes, Ciro ; Maria Da Mota, Licia ; Zaconeta, Alberto. Cerebrospinal fluid analysis of pregnant women at early stages of COVID-19. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 61, p. 672-674, 2022. DOI: 10.1016/j.tjog.2022.03.043
5. Frio, Gustavo Saraiva ; Russo, Letícia Xander ; **De Albuquerque, Cleandro Pires** ; Da Mota, Licia Maria Henrique ; Barros-Areal, Adriana Ferreira ; Oliveira, Andréa Pedrosa Ribeiro Alves ; Firmino-Machado, João ; Da Silva, Everton Nunes . The disruption of elective procedures due to COVID-19 in Brazil in 2020. *Scientific Reports*, v. 12, p. 10942, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-13746-5
6. Pinheiro, Marcelo M. Pileggi, Gecilmara S. Kakehasi, Adriana M. Gomides Reis, Ana Paula M. Reis-Neto, Edgard Torres Abreu, Mirhelen M. **Albuquerque, Cleandro P. Araújo**, Nafice C. Bacchiega, Ana Beatriz Bianchi, Dante V. Bica, Blanca Bonfa, Eloisa Borba, Eduardo F. Egypto Brito, Danielle C.S. Calderaro, Debora C. Pinto Duarte, Ângela L.B. Espírito Santo, Rafaela C. Fernandes, Paula R. Guimarães, Mariana P. Poti Gomes, Kirla W. Faustino Ilana, Gabriela G. Klumb, Evandro M. Marques, Claudia D.L. Guedes De Melo, Ana Karla Monticelo, Odirlei A. , et al. ; Incidence and risk factors for moderate/severe COVID-19 in rheumatic diseases patients on hydroxychloroquine: a 24-week prospective cohort. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 40, p. 7, 2022. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/67oyux
7. Santos, Isabela Araújo ; Donizeti Ribeiro De Oliveira, Renê ; Couto Luna Almeida, Sergio ; Vargas-Santos, Ana Beatriz ; Balbino Chaves Amorim, Rodrigo ; Monteiro Gomides, Ana Paula ; **De Albuquerque, Cleandro Pires** ; Barros Bertolo, Manoel ; Brandão Resende Guimarães, Maria Fernanda ; Da Costa Pinto, Maria Raquel ; Gomes Resende, Gustavo ; Dalva Neubarth Giorgi, Rina ; De Carvalho Saciloto, Nathalia ; Radominski, Sebastião Cezar ; Borghi, Fernanda Maria ; Rossi Bonfiglioli, Karina ; Carrico Da Silva, Henrique ; De Fatima L. Da Cunha Sauma, Maria ; Alves Pereira, Ivanio ; Werner De Castro, Glaucio Ricardo ; Viegas Brenol, Claiton ; Machado Xavier, Ricardo ; Maria Henrique Mota, Licia ; Louzada-Junior, Paulo ; Da Rocha Castelar-Pinheiro, Geraldo . Comparison of rheumatoid arthritis composite disease activity indices and residual activity in a Brazilian multicenter study- REAL study. *PLoS One*, v. 17, p. e0273789, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0273789
8. Junior, Wenderval Borges Carvalho ; Ferreira, Neila Nunes ; Santos, Luciano De Moura ; Borges, Patrícia Brito De Almeida ; **Albuquerque, Cleandro Pires De** ; Espindola, Laila Salmen ; Nóbrega, Otávio De Toledo ; Gomes, Ciro Martins ; Mota, Licia Maria Henrique Da ; Soares, Alexandre Anderson De Sousa Munhoz . Negative impact of SARS-CoV-2 infection in acute coronary syndrome mortality in a Latin American cohort study. *Frontiers in Medicine*, v. 9, p. 959769, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.959769

9. Jardim-Santos, Gabriela Profírio ; Schulte, Heidi Luise ; Kurizky, Patricia Shu ; Gomes, Ciro Martins ; Nóbrega, Otávio Tolêdo ; De Gois, Eliana Teles ; De Carvalho, Maíra Rocha Machado ; Martins, Francielle Pulccinelli ; Nicola, André Moraes ; **De Albuquerque, Cleandro Pires** ; Espindola, Laila Salmen ; Naves, Luciana Anselani ; Soares, Alexandre Anderson De Sousa Munhoz ; Albuquerque, Patrícia ; Fontes, Wagner ; Amaral, Laurence Rodrigues Do ; Gomes, Matheus De Souza ; Bertarini, Pedro Luiz Lima ; Brito-De-Sousa, Joaquim Pedro ; Campi-Azevedo, Ana Carolina ; Peruhype-Magalhães, Vanessa ; Teixeira-Carvalho, Andrea ; Valim, Valéria ; Martins-Filho, Olindo Assis ; Da Mota, Licia Maria Henrique . Unbalanced networks and disturbed kinetics of serum soluble mediators associated with distinct disease outcomes in severe COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 1004023, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1004023

10. Pinho, Rebeca Da Nóbrega Lucena ; Costa, Thais Ferreira ; Silva, Nayane Miranda ; Barros-Areal, Adriana Ferreira ; Salles, André De Matos ; Oliveira, Andrea Pedrosa Ribeiro Alves ; Rassi, Carlos Henrique Reis Esselin ; Gomes, Ciro Martins ; Silva, Dayde Lane Mendonça Da ; Oliveira, Fernando Araújo Rodrigues De ; Jochims, Isadora ; Vaz Filho, Ivan Henrique Ranulfo ; Oliveira, Lucas Alves De Brito ; Rosal, Marta Alves ; Lima, Marta Pinheiro ; Soares, Mayra Veloso Ayrimoraes ; Kurizky, Patricia Shu ; Peterle, Viviane Cristina Uliana ; Gomides, Ana Paula Monteiro ; Mota, Licia Maria Henrique Da ; **Albuquerque, Cleandro Pires De** ; Simaan, Cezar Kozak ; Amado, Veronica Moreira . High prevalence of burnout syndrome among medical and nonmedical residents during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*, v. 17, p. e0267530, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0267530

11. Barros-Areal, Adriana Ferreira ; **Albuquerque, Cleandro Pires** ; Silva, Nayane Miranda ; Pinho, Rebeca Da Nóbrega Lucena ; Oliveira, Andrea Pedrosa Ribeiro Alves ; Da Silva, Dayde Lane Mendonça ; Gomes, Ciro Martins ; De Oliveira, Fernando Araujo Rodrigues ; Kurizky, Patricia Shu ; Reis, Ana Paula Monteiro Gomides ; Talma Ferreira, Luciano ; De Amorim, Rivadávio Fernandes Batista ; Lima, Marta Pinheiro ; Besch, Claudia Siqueira ; Gatto, Giuseppe Cesare ; Costa, Thais Ferreira ; Da Silva, Everton Nunes ; Schulte, Heidi Luise ; Espindola, Laila Salmen ; Da Mota, Licia Maria Henrique . Impact of COVID-19 on the mental health of public university hospital workers in Brazil: A cohort-based analysis of 32,691 workers. *PLoS One*, v. 17, p. e0269318, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0269318

12. Marques, Claudia Diniz Lopes Ribeiro, Sandra Lúcia Euzébio **Albuquerque, Cleandro P. De** Sousa Studart, Samia Araujo Ranzolin, Aline De Andrade, Nicole Pamplona Bueno Dantas, Andrea T. Mota, Guilherme D. Resende, Gustavo G. Marinho, Adriana O. Angelieri, Danielle Andrade, Danieli Ribeiro, Francinne M. Omura, Felipe Silva, Nilzio A. Rocha Junior, Laurindo Brito, Danielle E. Fernandino, Diana C. Yazbek, Michel A. Souza, Mariana P. G. Ximenes, Antonio Carlos Martins, Ana Silvia S. Castro, Glaucio Ricardo W. Oliveira, Lívia C. Freitas, Ana Beatriz S. B. , et al. ; COVID-19 was not associated or trigger disease activity in spondylarthritis

- patients: ReumaCoV-Brasil cross-sectional data. *Advances in Rheumatology*, v. 62, p. 45, 2022. DOI: 10.1186/s42358-022-00268-x
13. Fernandes, Geraldo Magela ; Motta, Felipe ; Sasaki, Lizandra Moura Paravidine ; Silva, Ângelo Pereira Da ; Miranda, Andrea Monforte ; Carvalho, Aleida Oliveira De ; Gomides, Ana Paula Monteiro ; Soares Aa ; Santos Jr, Agenor De Castro Moreira Dos ; Alves, Caroline De Oliveira ; Gomes, Ciro Martins ; Siracusa, Clara Correia De ; Araújo Jr, David Alves De ; Mendonça-Silva, Dayde Lane ; Jesus, José Alfredo Lacerda De ; Costa, Karina Nascimento ; Castro, Maria Eduarda Canellas De ; Kurizky, Patricia Shu ; França, Paulo Sérgio ; Tristão, Rosana ; Pereira, Yacara Ribeiro ; Castro, Luiz Claudio Gonçalves De ; Zaconeta, Alberto Moreno ; **Albuquerque, C. P.** ; Mota, Licia Maria Henrique Da . Pregnancy Outcomes and Child Development Effects of SARS-CoV-2 Infection (PROUDEST Trial): Protocol for a Multicenter, Prospective Cohort Study. *JMIR Research Protocols*, v. 10, p. e26477, 2021. DOI: 10.2196/26477
 14. Vicente, Gustavo Nogueira Schincariol ; Pereira, Ivânio Alves ; De Castro, Gláucio Ricardo Werner ; Da Mota, Licia Maria Henrique ; Carnieletto, Ana Paula ; De Souza, Dhara Giovanna Santin ; Da Gama, Fabiana Oenning ; Santos, Ana Beatriz Vargas ; **De Albuquerque, Cleandro Pires** ; Bértolo, Manoel Barros ; Júnior, Paulo Louzada ; Giorgi, Rina Dalva Neubarth ; Radominski, Sebastião Cezar ; Guimarães, Maria Fernanda Brandão Resende ; Bonfiglioli, Karina Rossi ; Sauma, Maria De Fátima Lobato Da Cunha ; Brenol, Claiton Viegas ; Da Rocha Castelar Pinheiro, Geraldo . Cardiovascular risk comorbidities in rheumatoid arthritis patients and the use of anti-rheumatic drugs: a cross-sectional real-life study. *Advances in Rheumatology*, v. 61, p. 38, 2021. DOI: 10.1186/s42358-021-00186-4
 15. Kurizky, Patricia ; Nóbrega, Otávio T ; Soares, Alexandre Anderson De Sousa Munhoz ; Aires, Rodrigo Barbosa ; **Albuquerque, Cleandro Pires De** ; Nicola, André Moraes ; Albuquerque, Patrícia ; Teixeira-Carvalho, Andréa ; Naves, Luciana Anselmi ; Fontes, Wagner ; Luz, Isabelle Souza ; Felicori, Liza ; Gomides, Ana Paulo Monteiro ; Mendonça-Silva, Dayde Lane ; Espindola, Laila Salmen ; Martins-Filho, Olindo Assis ; De Lima, Sheila Maria Barbosa ; Mota, Licia Maria Henrique ; Gomes, Ciro Martins . Molecular and Cellular Biomarkers of COVID-19 Prognosis: Protocol for the Prospective Cohort TARGET Study. *JMIR Research Protocols*, v. 10, p. e24211, 2021. DOI: 10.2196/24211
 16. Marques, Claudia Diniz Lopes Kakehasi, Adriana Maria Pinheiro, Marcelo Medeiros Mota, Licia Maria Henrique **Albuquerque, Cleandro Pires** Silva, Carolina Rocha Santos, Gabriela Porfirio Jardim Reis-Neto, Edgard Torres Matos, Pedro Devede, Guilherme Dantas, Andrea Giorgi, Rina Dalva Omura, Felipe Marinho, Adriana De Oliveira Valadares, Lilian David Azevedo Melo, Ana Karla G Ribeiro, Francinne Machado Ferreira, Gilda Aparecida Santos, Flavia Patricia De Sena Ribeiro, Sandra Lucia Euzebio Andrade, Nicole Pamplona Bueno Yazbek, Michel Alexandre Souza, Viviane Angelina De Paiva, Eduardo S Azevedo, Valderilio Feijo , et al. ; High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients

- with rheumatic diseases and COVID-19: first results of ReumaCoV Brasil registry. *RMD Open*, v. 7, p. e001461, 2021. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001461
17. Da Cruz Lage, Ricardo Marques, Claudia Diniz Lopes Oliveira, Thauana Luiza Resende, Gustavo Gomes Kohem, Charles Lubianca Saad, Carla Gonçalves Ximenes, Antônio Carlos Gonçalves, Célio Roberto Bianchi, Washington Alves De Souza Meirelles, Eduardo Keiserman, Mauro Waldemar Chiereghin, Adriano Campanholo, Cristiano Barbosa Lyrio, André Marun Schainberg, Cláudia Goldenstein Pieruccetti, Lenise Brandao Yazbek, Michel Alexandre Palominos, Penelope Esther Goncalves, Rafaela Silva Guimarães Assad, Rodrigo Luppino Bonfiglioli, Rubens Lima, Sônia Maria Alvarenga Anti Loduca Carneiro, Sueli Azevedo, Valderílio Feijó **Albuquerque, Cleandro Pires**, et al. ; Brazilian recommendations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis. *Advances in Rheumatology*, v. 61, p. 4, 2021. DOI: 10.1186/s42358-020-00160-6
 18. Santos Morais Junior, Gilberto ; Shu Kurizky, Patrícia ; Penha Silva Cerqueira, Selma Regina ; Holanda Barroso, Daniel ; Schulte, Heidi Luise ; **Pires De Albuquerque, Cleandro** ; Teles De Gois, Eliana ; Salmen Espindola, Laila ; Martins Santana, Jaime ; Marques Dourado Bastos, Izabela ; Nunes De Araújo, Carla ; Henrique Da Mota, Licia Maria ; Toledo Nóbrega, Otávio ; Martins Gomes, Ciro . Enhanced IL-6 and IL-12B Gene Expression After SARS-CoV-2 Infection in Leprosy Patients May Increase the Risk of Neural Damage. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 104, p. 2190-2194, 2021. DOI: 10.4269/ajtmh.21-0034
 19. Heller, Heloisa Lima ; Reis, Ana Paula Gomides ; **Albuquerque, Cleandro** ; Jochims, Isadora ; Muniz, Luciana ; Yokoy, Talita ; Mota, Licia . High Remission Rates in a Brazilian Cohort of Initial Rheumatoid Arthritis after 15 Years of Follow-Up. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, v. 11, p. 53-63, 2021. DOI: 10.4236/ojra.2021.112007
 20. Schulte, Heidi Luise ; Brito-Sousa, José Diego ; Lacerda, Marcus Vinicius Guimarães ; Naves, Luciana Ansaneli ; De Gois, Eliana Teles ; Fernandes, Mariana Sirimarco ; Lima, Valéria Paes ; Rassi, Carlos Henrique Reis Esselin ; De Siracusa, Clara Correia ; Sasaki, Lizandra Moura Paravidine ; Cerqueira, Selma Regina Penha Silva ; **De Albuquerque, Cleandro Pires** ; Reis, Ana Paula Monteiro Gomides ; Gomes, Ciro Martins ; Kurizky, Patricia Shu ; Da Mota, Licia Maria Henrique ; Espindola, Laila Salmen. SARS-CoV-2/DENV co-infection: a series of cases from the Federal District, Midwestern Brazil. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, p. 727, 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-06456-2
 21. Pileggi, Gecilmara Salviato Ferreira, Gilda Aparecida Reis, Ana Paula Monteiro Gomides Reis-Neto, Edgard Torres Abreu, Mirhelen Mendes **Albuquerque, Cleandro Pires** Araújo, Nafice Costa Bacchiega, Ana Beatriz Bianchi, Dante Valdetaro Bica, Blanca Bonfa, Eloisa Duarte Borba, Eduardo Ferreira Brito, Danielle Christinne Soares Egypto Duarte, Ângela Luzia Branco Pinto Santo, Rafaela Cavalheiro Espírito Fernandes, Paula Reale Guimarães, Mariana Peixoto Gomes, Kirla Wagner Poti

- Kakehasi, Adriana Maria Klumb, Evandro Mendes Lanna, Cristina Costa Duarte Marques, Claudia Diniz Lopes Monticielo, Odirlei André Mota, Licia Maria Henrique Munhoz, Gabriela Araújo , et al. ; Chronic use of hydroxychloroquine did not protect against COVID-19 in a large cohort of patients with rheumatic diseases in Brazil. *Advances in Rheumatology*, v. 61, p. 60, 2021. DOI: 10.1186/s42358-021-00217-0
22. Bonfiglioli, Karina Rossi Da Mota, Licia Maria Henrique De Medeiros Ribeiro, Ana Cristina Kakehasi, Adriana Maria Laurindo, Ieda Maria Magalhães Giorgi, Rina Dalva Neubarth Duarte, Angela Luzia Branco Pinto Reis, Ana Paula Monteiro Gomides Ubirajara E Silva De Souza, Mariana Peixoto Guimarães Brenol, Claiton Viegas Da Rocha Castelar Pinheiro, Geraldo **De Albuquerque, Cleandro Pires** De Moura Castro, Charles Helden Pinto, Gustavo Luiz Behrens Verztman, Jose Fernando Muniz, Luciana Feitosa Bertolo, Manoel Barros Da Costa Pinto, Maria Raquel Louzada Júnior, Paulo Cruz, Vitor Alves Pereira, Ivanio Alves De Freitas, Max Vitor Carioca Cruz, Bóris Afonso Paiva, Eduardo Monticielo, Odirlei , et al. ; Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the use of JAK inhibitors in the management of rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*, v. 61, p. 70, 2021. DOI: 10.1186/s42358-021-00228-x
23. Pinho, Rebeca Da Nóbrega Lucena Costa, Thais Ferreira Silva, Nayane Miranda Barros-Areal, Adriana F Salles, André De Mattos Oliveira, Andrea Pedrosa Rassi, Carlos Valero, Caroline Elizabeth Brero Gomes, Ciro Martins Mendonça-Silva, Dayde Oliveira, Fernando Jochims, Isadora Ranulfo, Ivan Neves, Juliana De Brito Seixas Oliveira, Lucas Dantas, Maria Nogueira Rosal, Marta Soares, Mayra Kurizky, Patrícia Peterle, Viviane Uliana Faro, Yasmin Furtado Gomides, Ana Paula Da Mota, Licia **Albuquerque, Cleandro** Simaan, Cezar Kozak , et al. ; Mental Health and Burnout Syndrome Among Postgraduate Students in Medical and Multidisciplinary Residencies During the COVID-19 Pandemic in Brazil: Protocol for a Prospective Cohort Study. *JMIR Research Protocols*, v. 10, p. e24298, 2021. DOI: 10.2196/24298
24. Kurizky, Patricia Shu ; Cerqueira, Selma Regina Penha Silva ; Cunha, Débora Vilela ; **Albuquerque, Cleandro Pires De** ; Aires, Rodrigo Barbosa ; Mota, Licia Maria Henrique Da ; Gomes, Ciro Martins . The challenge of concomitant infections in the coronavirus disease 2019 pandemic era: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in a patient with chronic Chagas disease and dimorphic leprosy. *Sociedade Brasileira de Medicina Tropical Revista*, v. 53, p. e20200504, 2020. DOI: 10.1590/0037-8682-0504-2020
25. Gomides, Ana Paula Monteiro ; **De Albuquerque, Cleandro Pires** ; Santos, Ana Beatriz Vargas ; Bértolo, Manoel Barros ; Júnior, Paulo Louzada ; Giorgi, Rina Dalva Neubarth ; Radominski, Sebastião Cezar ; Resende Guimarães, Maria Fernanda B. ; Bonfiglioli, Karina Rossi ; De Fátima Lobato Da Cunha Sauma, Maria ; Pereira, Ivânio Alves ; Brenol, Claiton Viegas ; Da Mota, Licia Maria Henrique ; Pinheiro, Geraldo Da Rocha Castelar . Real-life data of survival and reasons for discontinuation of biological disease-modifying drugs in rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical Pharmacy (Online)*, v. 43, p. 737-742, 2020. DOI: 10.1007/s11096-020-01171-5

26. Sacilotto, Nathália De Carvalho ; Giorgi, Rina Dalva Neubarth ; Vargas-Santos, Ana Beatriz ; **De Albuquerque, Cleandro Pires** ; Radominski, Sebastião Cezar ; Pereira, Ivânio Alves ; Guimarães, Maria Fernanda Brandão Resende ; Bértolo, Manoel Barros ; Louzada, Paulo ; Sauma, Maria De Fátima Lobato Da Cunha ; Bonfiglioli, Karina Rossi ; Brenol, Claiton Viegas ; Da Mota, Licia Maria Henrique ; Castelar-Pinheiro, Geraldo Da Rocha . REAL - rheumatoid arthritis in real life - study cohort: a sociodemographic profile of rheumatoid arthritis in Brazil. *Advances in Rheumatology*, v. 60, p. 20, 2020. DOI: 10.1186/s42358-020-0121-5
27. Guimarães, Maria Fernanda Brandão Resende Pinto, Maria Raquel Da Costa Resende, Gustavo Gomes Machado, Carla Jorge Vargas-Santos, Ana Beatriz Amorim, Rodrigo Balbino Chaves Gomides, Ana Paula Monteiro **Albuquerque, Cleandro Pires De** Bértolo, Manoel Barros Júnior, Paulo Louzada Santos, Isabela Araújo Giorgi, Rina Dalva Neubarth Sacilotto, Nathalia De Carvalho Radominski, Sebastião Cezar Borghi, Fernanda Maria Bonfiglioli, Karina Rossi Silva, Henrique Carriço Da Sauma, Maria De Fátima L. Da Cunha Sauma, Marcel Lobato Medeiros, Júlia Brito De Pereira, Ivânio Alves Castro, Gláucio Ricardo Werner De Brenol, Claiton Viegas Xavier, Ricardo Machado Mota, Licia Maria Henrique , et al. ; Discordance between the patient and physician global assessment in rheumatoid arthritis: Data from the REAL study-Brazil. *PLoS One*, v. 15, p. e0230317, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0230317
28. Gomides, Ana Paula Monteiro ; **De Albuquerque, Cleandro Pires** ; Santos, Ana Beatriz Vargas ; Bértolo, Manoel Barros ; Júnior, Paulo Louzada ; Giorgi, Rina Dalva Neubarth ; Radominski, Sebastião Cezar ; Resende Guimarães, Maria Fernanda B. ; Bonfiglioli, Karina Rossi ; De Fátima Lobato Da Cunha Sauma, Maria ; Pereira, Ivânio Alves ; Brenol, Claiton Viegas ; Da Mota, Licia Maria Henrique ; Da Rocha Castelar Pinheiro, Geraldo . Rheumatoid arthritis treatment in Brazil: data from a large real-life multicenter study. *Advances in Rheumatology*, v. 60, p. 16, 2020. DOI: 10.1186/s42358-020-0119-z
29. Gomides, Ana Paula M. ; **Albuquerque, Cleandro P.** ; Santos, Ana B.V. ; Amorim, Rodrigo B. C. ; Bértolo, Manoel B. ; Júnior, Paulo L. ; Santos, Isabela A. ; Giorgi, Rina D. ; Sacilotto, Nathália C. ; Radominski, Sebastião C. ; Borghi, Fernanda M. ; Guimarães, Maria F. B. R. ; Pinto, Maria R. C. ; Resende, Gustavo G. ; Bonfiglioli, Karina R. ; Carriço, Henrique ; Sauma, Maria F. L. C. ; Sauma, Marcel L. ; Medeiros, Júlia B. ; Pereira, Ivânio A. ; Castro, Gláucio R. W. ; Brenol, Claiton V. ; Xavier, Ricardo M. ; Mota, Licia M. H. ; Pinheiro, Geraldo R. C. . High Levels of Polypharmacy in Rheumatoid Arthritis-A Challenge Not Covered by Current Management Recommendations: Data From a Large Real-Life Study. *Journal of Pharmacy Practice*, v. 000, p. 089719001986915, 2019. DOI: 10.1177/0897190019869158
30. Gomides, Ana Paula Monteiro ; **De Albuquerque, Cleandro Pires** ; Santos, Ana Beatriz Vargas ; Amorim, Rodrigo Balbino Chaves ; Bértolo, Manoel Barros ; Júnior, Paulo Louzada ; Santos, Isabela Araújo ; Giorgi, Rina Dalva Neubarth ; Sacilotto,

Nathalia De Carvalho ; Radominski, Sebastião Cezar ; Borghi, Fernanda Maria ; Guimarães, Maria Fernanda B. Resende ; Pinto, Maria Raquel Da Costa ; Resende, Gustavo Gomes ; Bonfiglioli, Karina Rossi ; Silva, Henrique Carriço Da ; Sauma, Maria De Fátima Lobato Da Cunha ; Sauma, Marcel Lobato ; De Medeiros, Júlia Brito ; Pereira, Ivânio Alves ; De Castro, Gláucio Ricardo Wernwer ; Brenol, Claiton Viegas ; Xavier, Ricardo Machado ; Da Mota, Licia Maria Henrique ; Pinheiro, Geraldo Da Rocha Castelar . Causes of synthetic disease-modifying drug discontinuation in rheumatoid arthritis: Data from a large real-life cohort. PLoS One, v. 14, p. e0213219, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0213219

31. Fangel, Renan ; Vendrusculo-Fangel, Leticia Meda ; **Albuquerque, Cleandro Pires De** ; Parizotto, Nivaldo Antônio ; Paz, Clarissa Cardoso Dos Santos C. ; Matheus, João Paulo Chierigato . Low level laser therapy for reducing pain in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a systematic review. Fisioterapia em Movimento, v. 32, p. e003229, 2019. DOI: 10.1590/1980-5918.032.AO29

ANEXO I

Registro de Aprovação Ética – Plataforma Brasil – Sistema CEP/CONEP

Plataforma Brasil principal sair

Público **Pesquisador** **Alterar Meus Dados** Cleandro Pires de Albuquerque - | V3.4.0
Sua sessão expira em: 39min 13

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

- DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil - Estudo Multicêntrico
 Pesquisador Responsável: Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro
 Contato Público: Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro
 Condições de saúde ou problemas estudados: Artrite reumatoide
 Descritores CID - Gerais: Outras artrites reumatoides soro-positivas
 Artrite reumatoide soro-negativa
 Artrite reumatoide nao especificada
 Descritores CID - Específicos: Outras artrites reumatoides soro-positivas
 Artrite reumatoide nao especificada
 Artrite reumatoide soro-negativa
 Descritores CID - da Intervenção:
 Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 13/12/2018

- DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: POLICLÍNICA PIQUET CARNEIRO
 Cidade: RIO DE JANEIRO

- DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5259 - Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - HUUERJ
 Endereço: Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio anexo ao HUPE.
 Telefone: (21)2868-8253
 E-mail: cep@hupe.uerj.br

- CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

- CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

COORDENADOR


Voltar

Suporte a sistemas: 136 - opção 8
 e-mail: suporte_sistemas@datasus.gov.br
 Fale conosco: <http://datasus.saude.gov.br/fale-conosco>

SUS+ MINISTÉRIO DA SAÚDE GOVERNO FEDERAL
 UNIAO E RECONSTRUÇÃO

<https://plataformabrasil.saude.gov.br/visao/publico/indexPublico.jsf>

CAAE 45781015.8.1001.5259


Principal Sair

Cleandro Pires de Albuquerque - |V3.4.0
 Sua sessão expira em: 39min 46

Pesquisador Alterar Meus Dados Público

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER
 Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

Informe o número do CAAE ou do Parecer:
 Número do CAAE: Pesquisar

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:	Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil - Estudo Multicêntrico
Número do CAAE:	45781015.8.1001.5259
Quem Assinou o Parecer:	WILLE OIGMAN
Data Início do Cronograma:	02/06/2015
Data Fim do Cronograma:	01/06/2017
Número do Parecer:	3080438
Pesquisador Responsável:	Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro
Contato Público:	Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro

Voltar

<https://plataformabrasil.saude.gov.br/visao/publico/indexPublico.jsf>

CAAE 45781015.8.1001.5259

ANEXO II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

“Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil - Estudo Multicêntrico”

Você está sendo convidado a participar como voluntário deste estudo. Este estudo está sendo desenvolvido para estimar as características demográficas, clínicas, terapêuticas, de qualidade de vida e capacidade física e laboral de pacientes brasileiros com artrite reumatoide. O objetivo é, futuramente, facilitar as decisões de profissionais do sistema de saúde sobre as melhores práticas para o tratamento da sua doença. Assim, espera-se obter uma qualidade de vida melhor. Você irá responder a algumas perguntas sobre a sua doença, seu tratamento, sua atividade física e de trabalho durante às suas consultas na Reumatologia que ocorrerem no período de hoje até 12 meses. A duração aproximada destas consultas é de 40 minutos.

O estudo será feito no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, no endereço SGAN 604/605, Avenida L2 Norte, Ambulatório de Reumatologia, CEP:70919970. Em caso de dúvida, o contato poderá ser feito com a Dra. Ana Paula Monteiro Gomides Reis, pelos telefones 3547-9493 ou 9339-9494, ou contactá-lo diretamente no endereço acima, no Hospital Universitário de Brasília, Ambulatório de Reumatologia, CEP:70919970. Ela poderá ser encontrado no corredor laranja, sala D, às quartas-feiras, das 8h às 12 horas.

Não ocorrerá divulgação de nenhum dos nomes dos participantes e os resultados obtidos serão informados ao final do estudo. Também não haverá nenhuma forma de compensação ou despesa para os participantes. Os dados obtidos serão utilizados somente para esta pesquisa e não há benefícios, riscos ou prejuízos diretos para o participante.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil - Estudo Multicêntrico”. Eu discuti com a médica ou investigador por ela designado sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome do paciente ou responsável legal: _____

Assinatura do paciente ou responsável legal: _____

Data/...../.....

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

Data/...../.....

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Nome do responsável pelo estudo:

Assinatura do responsável pelo estudo:

Data/...../.....

ANEXO III

Variáveis coletadas durante o estudo REAL⁶³

Variables		Initial visit	Intermediate visit (0 ± 1 months)	Final visit (12 ± 1 months)
Study entry	Invitation	x		
	Informed consent	x		
Medical history with chart review	Evaluation of inclusion and exclusion criteria	x		
	Demographic data	x		
	Socioeconomic data	x		
	Disease duration	x		
	Time from symptoms onset to diagnosis	x		
	Time from symptoms onset to the 1st DMARD	x		
	Local and medical specialty of the physician on the 1st appointment related with the onset of symptoms	x		
	Previous medications/ injections	x		
	History of joint surgeries	x		x
	Comorbidities	x		x
	Extra-articular manifestations	x		x
	Alcohol consumption	x		x
	Smoking	x		x
	Physical exercise frequency	x		x
Physical Exam	Employment situation	x	x	x
	Medications in use/injections	x	x	x
	Blood pressure	x	x	x
	Heart rate	x	x	x
	Body mass index	x	x	x
Patient reported outcomes	Joint count	x	x	x
	Functional capacity (HAQ-DII)	x	x	x
	Pain (VAS)	x	x	x
	General health (VAS)	x	x	x
	Disease activity within in the previous 6 months VAS	x	x	x
	Current disease activity VAS	x	x	x
	Fatigue (VAS)	x	x	x
	Morning stiffness (VAS)	x	x	x
	Quality of life (SF-12 / SF-6D)	x	x	x
	DMARD use and adherence	x	x	x
Laboratory	Articular index assessment	x	x	x
	Erythrocyte sedimentation rate (mm)	x	x	x
	C-reactive protein (mg/dL)	x	x	x
	Rheumatoid factor	x		
X-ray	Anti-citrullinated protein antibody	x		
	Bone erosions of hands and feet	x		
Physician assessment	Assessment of disease activity by a rheumatologist	x	x	x
Disease activity index	DAS28-ESR	x	x	x
	DAS28-CRP	x	x	x
	CDAI	x	x	x
	SDAI	x	x	x
	RADAI	x	x	x

DMARD disease-modifying antirheumatic drug, HAQ-DII Health Assessment Questionnaire-Disability Index, VAS visual analogue scale, SF-12 12-Item Short-Form Health Survey, SF-6D Short-Form 6 dimensions, DAS28 Disease Activity Score 28-joint count, CDAI Clinical Disease Activity Index, SDAI Simplified Disease Activity Index, RADAI Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index

Reproduzido com permissão de Castelar-Pinheiro et al. Adv Rheumatol. 2018; 58(1):9.