

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO: REVISÃO DE LITERATURA

MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Lucas P. M. Jordão¹; Rodrigo P. Magalhães²

RESUMO

Introdução: A Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) é uma condição autoimune rara e complexa, com sintomas que se sobrepõem a outras doenças reumatológicas como Lúpus Eritematoso Sistêmico, Esclerose Sistêmica e Miosite. A DMTC apresenta manifestações clínicas variadas, tornando seu diagnóstico desafiador. **Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica visando fornecer uma compreensão abrangente da DMTC para aprimorar a prática clínica e o manejo dos pacientes. **Método:** Este trabalho revisa a literatura sobre os aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da DMTC, destacando suas características específicas. **Resultados:** A análise enfatiza a importância de uma abordagem diagnóstica integrada, com critérios específicos e testes laboratoriais detalhados, para uma identificação precisa da DMTC. Além disso, aborda estratégias terapêuticas atuais e emergentes, visando o controle dos sintomas e a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Adulto; Doença mista do tecido conjuntivo; Esclerose sistêmica; Lúpus eritematoso sistêmico; Miosite.

ABSTRACT

Introduction: Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) is a rare and complex autoimmune condition with symptoms overlapping those of other rheumatologic diseases such as Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, and Myositis. MCTD presents varied clinical manifestations, making its diagnosis challenging. **Objective:** Accomplish current bibliographic review to provide a comprehensive understanding of MCTD to enhance clinical practice and patient management. **Method:** This paper reviews the literature on the clinical, pathophysiological, diagnostic, and therapeutic aspects of MCTD, highlighting its specific characteristics. **Results:** The analysis emphasizes the importance of an integrated diagnostic approach, with specific criteria and detailed laboratory tests for accurate identification of MCTD. Additionally, it discusses current and emerging therapeutic strategies aimed at symptom control and improving patient quality of life.

Keywords: Adult, Mixed Connective Tissue Disease, Systemic Sclerosis, Systemic Lupus Erythematosus, Myositis.

1 Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra Dos Órgãos - UNIFESO.

2 Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra Dos Órgãos - UNIFESO.

INTRODUÇÃO:

A Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC), também conhecida como síndrome de Sharp, é uma condição reumatológica rara e complexa caracterizada pela presença de sinais e sintomas que se sobrepõem a várias doenças autoimunes. Entre as três principais temos: Lúpus Eritematoso Sistêmico, Esclerose Sistêmica e Miosite (1).

A DMTC apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas, as quais muitas vezes dificultam seu diagnóstico e tratamento adequados, dentre estes a própria mimetização dos sintomas apresentados em suas outras doenças reumatológicas. Os sintomas mais comuns incluem fadiga persistente, artralgia (ou dor articular) e artrite (inflamação articular), rigidez matinal, lesões cutâneas, fraqueza muscular, febre baixa, entre outros. Além disso, a DMTC pode afetar órgãos internos, como pulmões, coração, rins e sistema digestivo, levando a complicações graves e potencialmente fatais (2).

A fisiopatologia da Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) ainda não é completamente compreendida, mas acredita-se que envolva mecanismos imunológicos complexos e disfunção do sistema imune, da mesma forma que múltiplos fatores genéticos e ambientais contribuam para o desenvolvimento da doença, como tabagismo, exposição solar em excesso, álcool, entre outros. Um dos principais aspectos da fisiopatologia da DMTC é a autoimunidade, caracterizada pela ação de anticorpos que atacam as próprias células e tecidos do organismo. Esses anticorpos estão associados à formação de complexos imunes, os quais se depositam nos tecidos, desencadeando uma resposta inflamatória. No caso da DMTC, são observados vários autoanticorpos, sendo o anticorpo anti-RNP (ribonucleoproteína) o mais específico para a doença (3).

Neste contexto, o presente artigo analisa os aspectos clínicos e patológicos relevantes, demonstrando os sinais e sintomas associados às patologias mimetizadas por essa condição, a fim de fornecer uma compreensão mais abrangente do processo diagnóstico desta condição complexa, destacando a importância de uma abordagem integrada. A revisão aborda as manifestações clínicas características da DMTC, os desafios comumente encontrados durante o diagnóstico, bem como os desdobramentos da investigação propedêutica e das opções terapêuticas associadas. A expectativa é que este aprofundamento teórico contribua para aprimorar as práticas clínicas, promovendo uma maior eficácia nos cuidados prestados, resultando em uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes afetados por essa síndrome multifacetada.

OBJETIVO:

Objetivo Geral

Apresentar a Doença Mista Do Tecido Conjuntivo e sua relação com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Esclerose Sistêmica (ES) e Miosite (PM), realizando uma revisão bibliográfica destes temas.

Objetivos Específicos

- a) Explorar os aspectos clínicos e patológicos da Doença Mista Do Tecido Conjuntivo.
- b) Evidenciar os critérios diagnósticos existentes para a Doença Mista Do Tecido Conjuntivo.
- c) Analisar a conduta e o tratamento da Doença Mista Do Tecido Conjuntivo.

METODOLOGIA:

O presente artigo utilizou a Revisão bibliográfica como metodologia, a qual foi pautada em artigos científicos e revistas das sociedades respectivamente, obtidos a partir de bases de dados do Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Pubmed, e sites governamentais. A pesquisa foi conduzida a partir dos seguintes descritores: “Adulto”, “Doença mista do tecido conjuntivo”, “Esclerose sistêmica”, “Lúpus eritematoso sistêmico” e “Miosite”.

Critérios de Inclusão

- a) Artigos e revistas publicados no período de 2013 a 2024;
- b) Artigos que abordem a temática da Doença Mista do Tecido Conjuntivo;
- c) Artigos disponíveis em português ou inglês.

Critérios de Exclusão

- a) Artigos publicados antes de 2013;
- b) Artigos que não possuam como ímpeto de investigação da Doença Mista do Tecido Conjuntivo.
- c) Artigos em idiomas diferentes de português e inglês.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Na busca por artigos e referências sobre a Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC), também conhecida em inglês como *Mixed Connective Tissue Disease* (MCTD), foram encontradas dificuldades significativas. A DMTC é uma condição relativamente rara, que engloba outras doenças autoimunes, o que resulta em uma escassez de estudos abrangentes e atualizados sobre o tema.

Apesar dessas dificuldades, foi possível identificar aspectos relevantes no processo de análise dos conteúdos, especialmente no que diz respeito à inclusão dos sinais e sintomas da Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) em associação com quadros de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Esclerose Sistêmica (ES) e Miosite. Com base nisso, as literaturas analisadas focaram nessas patologias, diferenciando-as detalhadamente quanto às manifestações clínicas e estabelecendo critérios específicos para o diagnóstico da DMTC. Essa abordagem permitiu uma compreensão mais aprofundada das características que distinguem a DMTC das outras doenças autoimunes, contribuindo para diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes.

Dada a importância e complexidade dessas descobertas, é fundamental aprofundar a discussão sobre cada uma dessas três patologias — Lúpus Eritematoso Sistêmico, Esclerose Sistêmica e Miosite — de maneira individualizada, sendo necessário analisar suas características clínicas, critérios diagnósticos específicos e as particularidades de seus tratamentos.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES):

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune complexa com características clínicas variadas. As manifestações do LES estão associadas a múltiplos autoanticorpos, formação e deposição de complexos imunes e outros processos imunológicos diversos, como a atuação do Interfe-

ron Tipo 1 (IFN-1). O diagnóstico do LES baseia-se nos critérios da ACR/EULAR 2019, que exigem um FAN reagente $\geq 1:80$ no teste por imunofluorescência em células epiteliais humanas tipo 2 (HEp-2) ou um imunoenensaio de rastreamento com FAN positivo de entrada, além de pelo menos um critério clínico (Tabela 1) EULAR/ACR, somando no mínimo 10 pontos. As manifestações clínicas podem incluir envolvimento hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, seroso, musculoesquelético e renal(5,6,12,13,14)

O tratamento do LES é individualizado, dependendo das manifestações clínicas apresentadas por cada paciente, do sistema principal acometido e da gravidade da doença. Em geral, a base do tratamento consiste no uso de antimaláricos (Hidroxicloroquina) em até 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia. Em casos mais graves, é necessário avaliar a associação de corticóides ao tratamento para controlar e conter as manifestações agudas da doença. Além do tratamento medicamentoso, medidas comportamentais como cessar tabagismo e álcool, proteção solar, atividades físicas e dietas saudáveis são recomendadas para ajudar a reduzir a manifestação da doença. (5)

A terapia com imunossupressores pode ser indicada para pacientes com doença mais severa ou com envolvimento de órgãos internos. Medicamentos como metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetila são frequentemente usados para controlar a atividade da doença e prevenir danos adicionais. Em casos refratários, terapias biológicas, como rituximabe (anti-Linfócitos B), anifrolumabe (anti-IFN-1) e belimumabe (anti-BLyS), têm mostrado eficácia em reduzir a atividade da doença. (5)

O manejo do LES também envolve monitoramento regular para detectar e tratar precocemente complicações, como nefrite lúpica, envolvimento cardíaco e pulmonar, além de comprometimento neurológico (13,14,15). O acompanhamento multidisciplinar, envolvendo reumatologistas, nefrologistas, dermatologistas e outros especialistas, é essencial para um controle adequado da doença e para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (5)

Tabela 01- Critérios ACR/EULAR 2019 para a classificação do lúpus eritematoso sistêmico (5).

CRITÉRIOS *	PONTUAÇÃO
Febre $>38^{\circ}\text{C}$	2
Leucopenia ($< 4.000/\text{mcL}$)	3
Trombocitopenia (contagem de plaquetas $<100.000/\text{mcL}$)	4
Hemólise autoimune [d]	4
Delirium	2
Psicose	3
Convulsão (generalizada ou parcial/focal)	5
Alopecia não cicatrizante	2
Úlceras orais[e]	2
Lúpus eritematoso cutâneo subagudo ou lúpus eritematoso discoide	4
Lúpus cutâneo agudo	6
Derrame pleural ou derrame pericárdico	5
Pericardite aguda	6
Envolvimento articular[f]	6
Proteinúria ($> 0,5 \text{ g}/24 \text{ horas}$)	4
Biópsia renal classe II ou nefrite lúpica classe V	8
Biópsia renal classe III ou nefrite lúpica classe IV	10

Anticorpos anticardiolipina <i>ou</i> Anticorpos anti-beta2 glicoproteína 1 <i>ou</i> Anticoagulante lúpico	2
C3 baixo <i>ou</i> C4 baixo	3
C3 baixo <i>e</i> C4 baixo	4
Anticorpo anti-dsDNA <i>ou</i> Anticorpo anti-Smith	6

* Considera-se a positividade do ANA/FAN como critério obrigatório

Esclerose Sistêmica (ES; esclerodermia):

A Esclerose Sistêmica (ES; esclerodermia) é uma doença heterogênea caracterizada pela vasculopatia de pequenos vasos, produção de autoanticorpos e disfunção dos fibroblastos que resulta em aumento da deposição de matriz extracelular. Suas manifestações clínicas e prognóstico variam, sendo que a maioria dos pacientes apresenta espessamento da pele e envolvimento variável de órgãos internos. O diagnóstico do ES baseia-se nos critérios (Tabela 2) da ACR/EULAR 2013, que exigem uma pontuação total de 9 ou mais pontos. Esses critérios são aplicáveis a qualquer paciente que se considere para inclusão em um estudo de ES. Sendo assim, não se aplica a pacientes com espessamento cutâneo ou pacientes com outro distúrbio semelhante à esclerodermia que melhor expliquem suas manifestações (4).

O tratamento da esclerose sistêmica visa controlar os sintomas, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida. Isso inclui o uso de imunossuppressores para reduzir a atividade autoimune, medicamentos vasodilatadores para melhorar a circulação e cuidados específicos para órgãos afetados, como terapia pulmonar para a fibrose pulmonar. O manejo multidisciplinar, que envolve reumatologistas, dermatologistas, pneumologistas e outros especialistas, é essencial para um tratamento abrangente e personalizado para cada paciente (4).

O manejo da esclerose sistêmica pode ser desafiador devido à complexidade e variabilidade da doença. O espessamento da pele pode levar a contraturas articulares e perda de função, necessitando de fisioterapia e, em alguns casos, intervenção cirúrgica. O envolvimento pulmonar, particularmente a fibrose pulmonar, é uma das principais causas de mortalidade na ES e requer avaliação regular da função pulmonar e tratamento agressivo com imunossuppressores e, em alguns casos, antifibróticos como a nintedanibe (4).

O envolvimento renal, conhecido como crise renal esclerodérmica, é outra complicação grave que exige tratamento imediato com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). O envolvimento cardíaco, que pode incluir pericardite, miocardite e arritmias, também necessita de monitoramento e tratamento específicos. As complicações gastrointestinais, como refluxo gastroesofágico e dismotilidade esofágica, são tratadas com modificações dietéticas, inibidores da bomba de prótons e, ocasionalmente, procedimentos endoscópicos (4,13,14,15).

Tabela 02 - Critérios ACR/EULAR 2013 para Classificação da Esclerose Sistêmica (4).

ITEM	SUBITEM	PONTUAÇÃO
Espessamento da pele dos dedos de ambas as mãos estendendo-se proximalmente até as articulações metacarpofalângicas (critério suficiente).	-	9

	Dedos inchados (“Puffy-fingers”)	2
Espessamento da pele dos dedos (contar apenas a pontuação mais alta).	Esclerodactilia dos dedos (distal às articulações metacarpofalângicas, mas proximal às articulações interfalângicas proximais)	4
Lesões nas pontas dos dedos (contar apenas a pontuação mais alta).	Úlceras nas pontas dos dedos	2
	Cicatrizes de escavação nas pontas dos dedos	3
Telangiectasia		2
Capilares periungueais anormais		2
Hipertensão arterial pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial (pontuação máxima é 2)	Hipertensão arterial pulmonar	2
	Doença pulmonar intersticial	2
Fenômeno de Raynaud	-	3
Autoanticorpos relacionados à ES (anticentrômero, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polimerase III) (pontuação máxima é 3)	Anticentrômero Anti-topoisomerase I Anti-RNA polimerase III	3

A Miopatia Inflamatória:

As miopatias autoimunes/inflamatórias sistêmicas ou miosites (MII) são um grupo raro de doenças que afetam principalmente os músculos estriados esqueléticos, podendo também envolver a pele, pulmões, coração e trato gastrointestinal. As principais MII incluem dermatomiosite (DM), DM clinicamente amiopática (DMCA), polimiosite (PM), miosite por corpos de inclusão (MCI), miopatia necrosante imunomediada (MNIM), síndrome antissintetase (SAS) e miopatias associadas a outras colagenoses ou neoplasias (7).

Os critérios classificatórios dessas doenças foram atualizados pela EULAR/ACR em 2017, visando avaliar a probabilidade de um paciente ser classificado com MII, utilizando pontuações específicas. Cada subtipo de MII possui critérios diagnósticos específicos, baseados em características clínicas, patológicas e sorológicas, embora algumas limitações e atualizações ainda sejam necessárias (8). Sendo assim, a pontuação se dá a partir dos critérios definidos (Tabela 3) onde a pontuação ≥ 6.7 indica alta probabilidade de miopatia inflamatória idiopática, 5.5 e 6.7 indica moderada probabilidade de miopatia inflamatória idiopática, 5.3 e 5.5 indica baixa probabilidade de miopatia inflamatória idiopática e < 5.3 indica miopatia inflamatória idiopática improvável (8).

A abordagem terapêutica da MII é individualizada, considerando a gravidade da doença, manifestações clínicas específicas e a resposta ao tratamento. O tratamento da miosite visa controlar a inflamação, melhorar a força muscular e prevenir complicações, seguindo diretrizes da ACR e EULAR. Utilizam-se corticosteroides como prednisona inicialmente, ajustando a dose conforme a resposta. Imunossupressores como azatioprina e metotrexato são comuns para reduzir corticosteroides. Em casos resistentes, micofenolato e ciclosporina são considerados. Além disso, a abordagem multidisciplinar com o acompanhamento da progressão da doença e fisioterapia focada na função muscular é de suma importância para o bom prognóstico do quadro (7).

Tabela 3 - Critérios classificatórios de miopatias inflamatórias idiopáticas, segundo EULAR/ACR (2017) (8).

VARIÁVEIS:	PONTUAÇÃO SEM BIÓPSIA:	PONTUAÇÃO COM BIÓPSIA:
Início dos sintomas relacionados à doença: ≥ 18 e < 40 anos	1,3	1,5
Início dos sintomas relacionados à doença: ≥ 40 anos	2,1	2,2
Fraqueza muscular: Objetiva, simétrica, geralmente progressiva, proximal dos MMSS	0,7	0,7
Fraqueza muscular: Objetiva, simétrica, geralmente progressiva, proximal dos MMII	0,8	0,5
Fraqueza muscular: flexor > extensor cervical	1,9	1,6
Fraqueza muscular das pernas: proximal > distal	0,9	1,2
Heliotropo	3,1	3,2
Pápulas de Gottron	2,1	2,7
Sinal de Gottron	3,3	3,7
Disfagia ou dismotilidade esofágica	0,7	0,6
Autoanticorpo anti-Jo-1 (anti-histidil-tRNA sintetase)	3,9	3,8
Elevação do nível sérico de CPK, LDH, Aldolase, AST ou ALT	1,3	1,4
Presença de infiltrado de células mononucleares na região endomisial, circundando, porém, sem invadir, as miofibras	-	1,7
Presença de infiltrado de células mononucleares na região perimisial e/ou perivascular	-	1,2
Presença de atrofia perifascicular	-	1,9
Presença de vacúolos subsarcolemiais marginados (“rimmed vacuoles”)	-	3,1

Doença mista do tecido conjuntivo (DMTC):

A Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) é uma condição complexa e relativamente rara no espectro das doenças autoimunes, caracterizada por uma combinação de sinais clínicos das condições autoimunes supracitadas - Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Esclerose Sistêmica (ES) e Miopatias Inflamatórias (PM)(1,12).

A DMTC pode apresentar manifestações clínicas semelhantes da LES como Poliartrite, Linfadenopatia, Eritema (“*rash*”) Facial/Malar, Pericardite, Pleurite, Trombopenia e Leucopenia e também testar positivo para os anticorpos específicos da mesma como Anti-DNA, Anti-Sm, Anti-Ro, Anti-La e Fator antinuclear. Por outro lado, a ES também compartilha características com a DMTC, como a Esclerodactilia, Fibrose Pulmonar, Restrição Pulmonar, redução da capacidade de difusão, Hipomotilidade ou dilatação do esôfago. Já os sintomas como fraqueza muscular, aumento das enzimas musculares no soro

(CPK, LDH, TGO, TGP e Aldolase) e padrão miopático à eletroneuromiografia são sintomas comuns entre a DMTC e as Miosites (2,9).

O que difere a DMTC do quadro isolado destas outras patologias é a presença do anticorpo Anti-U1-RNP. O complexo U1-RNP, envolve uma proteína intranuclear que converte pré-mRNA em RNA maduro, composto por três proteínas (A, C e 70kDa), com o antígeno 70kDa sendo o principal alvo do anticorpo anti-RNP (10). Este anticorpo crucial da DMTC foi observado em pacientes com outras condições, especialmente no LES, o que questiona sua exclusividade como marcador sorológico específico da DMTC. No entanto, indivíduos com LES que possuem anticorpos anti-U1-RNP não demonstram o mesmo padrão de mudança de IgM para IgG observado na DMTC (2).

O diagnóstico de DMTC ainda consiste em um desafio, visto que não há um consenso estabelecido sobre a especificidade e sensibilidade de cinco critérios diagnósticos distintos (Sharp, Alarcón-Segovia e Villareal, Kasukawa, Kahn e Appelboom). Isso reflete não apenas a complexidade da condição, mas também uma divisão que pode dificultar a abordagem clínica e o manejo adequado dos pacientes. Além disso, a multiplicidade de critérios diagnósticos pode levar a uma variação significativa na identificação e classificação dos casos de DMTC, dificultando estudos comparativos e a consolidação de evidências robustas sobre a doença. Esta fragmentação também pode influenciar o acesso a tratamentos adequados e a participação em estudos clínicos, fundamentais para o avanço no entendimento e no manejo da DMTC (2).

O estudo mais recente que utiliza os critérios diagnósticos da DMTC compara sua eficácia, destacando que o critério de Kasukawa apresenta a maior sensibilidade, alcançando 77,5%, e uma especificidade de 92,2% (11). Além disso, este critério (Tabela 4) se divide entre as patologias autoimunes associadas à DMTC, o que facilita a utilização com base no quadro clínico e determinação do diagnóstico. Desta forma, é necessário apenas 3 condições, pelo menos um dos sintomas comuns, critério sorológico (anti-RNP), um ou mais achados em duas ou três das categorias de doença (LES-símile, ES-símile, miosite-símile).

Tabela 04 - Critério diagnósticos descritos por Kasukawa (2).

Sintomas comuns	Raynaud e/ou edema difuso de dedos ou mãos
Critério sorológico	Anticorpos anti-RNP presentes em títulos superiores a 1:1000 (hemaglutinação)
Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)	Poliartrite
	Linfadenopatia
	Eritema Facial
	Pericardite ou Pleurite
	Leucopenia (< 4.000/mm ³) ou trombocitopenia (< 100.000/mm ³)
Esclerose Sistêmica (ES)	Esclerodactilia
	Fibrose pulmonar, restrição pulmonar ou redução da capacidade de difusão (DCO < 70%)
	Hipomotilidade ou dilatação do esôfago
Miosite	Fraqueza muscular
	Aumento das enzimas musculares no soro (CPK, LDH, TGO, TGP e Aldolase)
	Padrão miopático à eletroneuromiografia

Desta forma o tratamento para a DMTC é baseado em uma abordagem multidisciplinar e individualizada, frequentemente envolvendo o uso de corticosteroides e imunossuppressores, para controlar a atividade inflamatória, com o objetivo geral de reduzir a exacerbação dos sintomas e sinais associados às suas doenças adjuvantes, visto que diferente de outras patologias reumatológicas associadas, não há um marcador ou índice específico de atividade ou dano da doença bem estabelecido. O tratamento visa, além do exposto, reduzir riscos de sequelas irreversíveis e a redução/prevenção do risco cardiovascular (15). Sendo assim, há a necessidade de um acompanhamento regular dos marcadores das doenças que acometem (LES, ES, Miosite), individualizando os esquemas terapêuticos de acordo com as manifestações que o paciente apresentar. Além disso, terapias de suporte, como fisioterapia, psicologia, nutrição e acompanhamento regular com outros especialistas, são essenciais tanto para o controle de danos da doença quanto para avaliar os resultados do tratamento (2,9).

CONCLUSÃO:

Diante do exposto, a Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) representa um desafio significativo tanto para a pesquisa quanto para a prática clínica, devido à sua raridade e complexidade, bem como à sobreposição de sintomas com outras doenças autoimunes como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Esclerose Sistêmica (ES) e Miopatias Inflamatórias. A dependência de critérios diagnósticos desatualizados, desenvolvidos há várias décadas, ressalta a necessidade de investigações mais recentes e abrangentes.

A análise detalhada das manifestações clínicas e dos critérios diagnósticos permitiu identificar aspectos cruciais para diferenciar a DMTC de outras doenças autoimunes, contribuindo para diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes. No entanto, a falta de consenso sobre os critérios diagnósticos específicos e a variabilidade nas manifestações clínicas continuam a dificultar uma abordagem uniforme para o diagnóstico e manejo da DMTC.

Para enfrentar esses desafios, é essencial que futuros estudos se concentrem em atualizar os critérios diagnósticos, validando novos marcadores sorológicos específicos e desenvolvendo protocolos diagnósticos mais robustos. Além disso, o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas, baseadas nas características clínicas individuais dos pacientes, é fundamental para melhorar os resultados do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes com DMTC.

Dessa forma, a revisão crítica da literatura revela lacunas substanciais no conhecimento sobre a DMTC, enfatizando a necessidade premente de colaboração contínua entre pesquisadores e profissionais da saúde. Somente por meio dessa cooperação será possível avançar no entendimento e no manejo dessa complexa condição autoimune, resultando em diagnósticos mais precisos e em tratamentos mais eficazes para os pacientes.

REFERÊNCIAS:

- 1 Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) *Am J Med.* 1972;52(2):148–159.
- 2 Franco AS, Miozzi R. Doença mista do tecido conjuntivo – critérios classificatórios. *Rev Paul Reumatol.* 2022 jan-mar;21(1):72-6.

- 3 Alves MR, Isenberg DA. “Mixed connective tissue disease”: a condition in search of an identity. *Clinical and Experimental Medicine*. 2020 Mar 4;20(2):159–66.
- 4 van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2013 Oct 3;65(11):2737–47.
- 5 Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019 Aug 6;71(9):1400–12.
- 6 Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012 Jul 27;64(8):2677–86.
- 7 Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis & Rheumatology*. 2017 Oct 27;69(12):2271–82.
- 8 Souza JM de, Shinjo SK. Miopatias inflamatórias. *Revista Paulista de Reumatologia*. 2022 Mar 31;(2022 jan-mar;21(1)):85–93.
- 9 Sapkota B, Al Khalili Y. Mixed Connective Tissue Disease. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- 10 Sapkota B, Al Khalili Y. Mixed Connective Tissue Disease. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- 11 John KJ, Sadiq M, George T, Gunasekaran K, Francis N, Rajadurai E, et al. Clinical and Immunological Profile of Mixed Connective Tissue Disease and a Comparison of Four Diagnostic Criteria. *International Journal of Rheumatology*. 2020 Jan 29;2020:1–6.
- 12 Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas D. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14–21.
- 13 Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis. *Rev Bras Reumatol* 2015;55:1–21.
- 14 Torres E, Parente L, Emília Inoue Sato, Eduardo Ferreira Borba, Evandro Mendes Klumb, Tereza L, et al. II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment. *Advances in rheumatology*. 2024 Jun 18;64(1).
- 15 Drosos G, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Diseases* 2022;81:768–79.