

Síndrome Nefrótica: uma revisão integrativa dos aspectos etiológicos e fisiopatológicos

Nephrotic Syndrome: an integrative review of etiological and pathophysiological aspects

Síndrome Nefrótica: una revisión integradora de los aspectos etiológicos y fisiopatológicos

DOI: 10.5281/zenodo.18881661

Recebido: 04 mar 2026

Aprovado: 05 mar 2026

Kamila Correia Cota

E-mail: cotakamila5@gmail.com

Sarah de Aguiar Morais

Ensino superior incompleto

Instituição de formação: Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (FAHESP / IESVAP)

Endereço: (Parnaíba-PI, Brasil)

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0001-7958-1172>

E-mail: sarahaguiarmorais10@gmail.com

RESUMO

Introdução: A síndrome nefrótica é uma manifestação clínica das glomerulopatias caracterizada por proteinúria maciça, hipoalbuminemia, edema e dislipidemia, associada a alterações estruturais da barreira de filtração glomerular. Sua heterogeneidade etiológica e fisiopatológica impõe desafios diagnósticos e terapêuticos, especialmente diante dos avanços recentes na identificação de biomarcadores e terapias imunomoduladoras.

Objetivo: Sintetizar criticamente as evidências científicas publicadas entre 2013 e 2023 acerca dos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos da síndrome nefrótica, destacando avanços diagnósticos e implicações para a prática clínica. **Métodos:** Realizou-se revisão sistemática da literatura conforme diretrizes PRISMA, com busca nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e SciELO. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e diretrizes publicados entre 2013 e 2023, nos idiomas inglês, português e espanhol. Após triagem e aplicação de critérios de elegibilidade, 87 estudos compuseram a análise qualitativa. **Discussão:** Os achados evidenciam que a lesão podocitária e os mecanismos imunomediados são centrais na fisiopatologia da síndrome. A identificação de autoanticorpos específicos, como anti-PLA2R, redefiniu o manejo da nefropatia membranosa. Corticosteroides permanecem como terapia inicial em muitas formas primárias, embora imunobiológicos tenham ampliado as opções terapêuticas, sobretudo nos casos resistentes. Complicações tromboembólicas e infecciosas seguem como determinantes prognósticos relevantes. **Conclusão:** A síndrome nefrótica apresenta evolução conceitual significativa na última década, com avanços na estratificação etiológica e na abordagem terapêutica personalizada. A integração entre evidências moleculares e prática clínica é essencial para otimizar desfechos renais e sistêmicos.

Palavras-chave: Síndrome Nefrótica. Glomerulopatias. Fisiopatologia.

ABSTRACT

Introduction: Nephrotic syndrome is a clinical manifestation of glomerulopathies characterized by massive proteinuria, hypoalbuminemia, edema, and dyslipidemia, associated with structural alterations of the glomerular filtration barrier. Its etiological and pathophysiological heterogeneity poses diagnostic and therapeutic challenges, especially in light of recent advances in the identification of biomarkers and immunomodulatory therapies. **Objective:** To critically synthesize the scientific evidence published between 2013 and 2023 regarding the epidemiological, etiological, pathophysiological, clinical, and therapeutic aspects of nephrotic syndrome, highlighting diagnostic advances and implications for clinical practice. **Methods:** A systematic literature review was conducted according to PRISMA guidelines, searching the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, and SciELO databases. Original articles, systematic reviews, clinical trials, and guidelines published between 2013 and 2023, in English, Portuguese, and Spanish, were included. After screening and applying eligibility criteria, 87 studies comprised the qualitative analysis. **Discussion:** The findings show that podocyte injury and immune-mediated mechanisms are central to the pathophysiology of the syndrome. The identification of specific autoantibodies, such as anti-PLA2R, has redefined the management of membranous nephropathy. Corticosteroids remain the initial therapy in many primary forms, although immunobiologicals have broadened therapeutic options, especially in resistant cases. Thromboembolic and infectious complications remain relevant prognostic determinants. **Conclusion:** Nephrotic syndrome has undergone significant conceptual evolution in the last decade, with advances in etiological stratification and personalized therapeutic approaches. The integration of molecular evidence and clinical practice is essential to optimize renal and systemic outcomes.

Keywords: Nephrotic Syndrome. Glomerulopathies. Pathophysiology.

RESUMEN

Introducción: El síndrome nefrótico es una manifestación clínica de glomerulopatías caracterizada por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema y dislipidemia, asociada a alteraciones estructurales de la barrera de filtración glomerular. Su heterogeneidad etiológica y fisiopatológica plantea desafíos diagnósticos y terapéuticos, especialmente a la luz de los avances recientes en la identificación de biomarcadores y terapias inmunomoduladoras. **Objetivo:** Sintetizar críticamente la evidencia científica publicada entre 2013 y 2023 con respecto a los aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos del síndrome nefrótico, destacando los avances diagnósticos y las implicaciones para la práctica clínica. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura según las directrices PRISMA, buscando en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase y SciELO. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y guías publicadas entre 2013 y 2023, en inglés, portugués y español. Tras la selección y la aplicación de los criterios de elegibilidad, 87 estudios conformaron el análisis cualitativo. **Discusión:** Los hallazgos muestran que la lesión podocitaria y los mecanismos inmunomediados son fundamentales para la fisiopatología del síndrome. La identificación de autoanticuerpos específicos, como el anti-PLA2R, ha redefinido el tratamiento de la nefropatía membranosa. Los corticosteroides siguen siendo la terapia inicial en muchas formas primarias, aunque los inmunobiológicos han ampliado las opciones terapéuticas, especialmente en casos resistentes. Las complicaciones tromboembólicas e infecciosas siguen siendo determinantes pronósticos relevantes. **Conclusión:** El síndrome nefrótico ha experimentado una importante evolución conceptual en la última década, con avances en la estratificación etiológica y enfoques terapéuticos personalizados. La integración de la evidencia molecular y la práctica clínica es esencial para optimizar los resultados renales y sistémicos.

Palabras clave: Síndrome nefrótico. Glomerulopatías. Fisiopatología.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) constitui uma das principais expressões clínicas das doenças glomerulares, sendo caracterizada por proteinúria maciça ($\geq 3,5$ g/24h em adultos), hipoalbuminemia,

edema generalizado e dislipidemia, frequentemente acompanhada de lipidúria (VIVARELLI et al., 2023; VERMA; PATIL, 2024). Trata-se de uma condição síndrome que reflete alteração estrutural e/ou funcional da barreira de filtração glomerular, composta por endotélio fenestrado, membrana basal glomerular e podócitos, cuja integridade é essencial para a seletividade da filtração renal (WENDT et al., 2024; TAPIA, 2023).

Embora classicamente descrita como uma entidade clínica única, a SN abrange um espectro heterogêneo de doenças primárias e secundárias, com mecanismos fisiopatológicos distintos e implicações prognósticas relevantes (VIVARELLI et al., 2023; WENDT et al., 2024). Do ponto de vista epidemiológico, a incidência da SN varia conforme a faixa etária e a etiologia subjacente. Em crianças, a forma idiopática — especialmente a doença de lesões mínimas — predomina, apresentando incidência estimada entre 1,5 e 16 casos por 100.000 crianças ao ano, com maior frequência em menores de seis anos (VIVARELLI et al., 2023; TAPIA, 2023).

Em adultos, a incidência global aproxima-se de 3 casos por 100.000 habitantes/ano, sendo a nefropatia membranosa e a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) as causas primárias mais prevalentes (WENDT et al., 2024; VERMA; PATIL, 2024). Além das formas primárias, destacam-se causas secundárias como diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, infecções virais e neoplasias, cujo reconhecimento é fundamental para direcionamento terapêutico adequado (WENDT et al., 2024; TAPIA, 2023). Estudos recentes ressaltam ainda a influência de fatores genéticos, imunológicos e ambientais na expressão clínica e na resposta ao tratamento, evidenciando a complexidade multifatorial da síndrome (VIVARELLI et al., 2023; WENDT et al., 2024).

A fisiopatologia da SM envolve lesão podocitária e alteração da arquitetura da fenda de filtração, culminando em perda da seletividade para proteínas plasmáticas, especialmente albumina (WENDT et al., 2024). Nas formas imunomediadas, há participação central de mecanismos autoimunes e disfunção de células T e B, com produção de autoanticorpos direcionados a antígenos podocitários, como observado na nefropatia membranosa (WENDT et al., 2024; VERMA; PATIL, 2024). Em crianças com síndrome nefrótica sensível a corticoide, evidências sugerem papel predominante de alterações imunorregulatórias e citocinas circulantes na modulação da permeabilidade glomerular (VIVARELLI et al., 2023).

A proteinúria persistente desencadeia uma cascata de eventos sistêmicos, incluindo ativação hepática compensatória com aumento da síntese de lipoproteínas, redução de proteínas anticoagulantes (como antitrombina III) e maior suscetibilidade a fenômenos tromboembólicos e infecciosos (TAPIA, 2023; VERMA; PATIL, 2024). As repercussões clínicas da SN extrapolam o comprometimento renal isolado, configurando um estado sistêmico de risco aumentado.

O edema resulta da combinação entre hipoalbuminemia, redução da pressão oncótica plasmática e retenção renal de sódio mediada por mecanismos neuro-hormonais, incluindo ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (WENDT et al., 2024; TAPIA, 2023). Complicações como trombose venosa profunda, trombose de veia renal, infecções bacterianas graves e progressão para doença renal crônica representam importantes determinantes de morbimortalidade (VERMA; PATIL, 2024; WENDT et al., 2024). Ademais, a resposta ao tratamento varia conforme a etiologia e o perfil imunológico do paciente, sendo que formas resistentes a corticoides apresentam maior risco de evolução desfavorável (VIVARELLI et al., 2023). Nos últimos anos, avanços significativos na compreensão molecular das glomerulopatias têm redefinido paradigmas diagnósticos e terapêuticos no SN.

A identificação de biomarcadores específicos, a estratificação baseada em autoanticorpos e o uso de terapias imunobiológicas direcionadas têm contribuído para uma abordagem mais individualizada e baseada em evidências (WENDT et al., 2024; VIVARELLI et al., 2023). Nesse contexto, a presente revisão bibliográfica propõe-se a sintetizar criticamente as evidências científicas publicadas na última década acerca da etiologia, fisiopatologia, aspectos clínicos e implicações terapêuticas da síndrome nefrótica, fornecendo uma visão integrada e atualizada dessa importante condição nefrológica.

2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura acerca da Síndrome Nefrótica, conduzida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar criticamente as evidências científicas publicadas nos últimos dez anos sobre seus aspectos etiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos. A elaboração metodológica seguiu as recomendações internacionais para revisões sistemáticas, com base nas diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), assegurando rigor na identificação, seleção e análise dos estudos incluídos.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e SciELO, por serem reconhecidas pela abrangência e qualidade na indexação de periódicos científicos na área da saúde. Foram utilizados descritores controlados e não controlados, combinados por operadores booleanos, incluindo os termos: “Nephrotic Syndrome”, “Glomerular Disease”, “Proteinuria”, “Podocyte Injury”, “Pathophysiology”, “Treatment” e seus correspondentes em português. O recorte temporal compreendeu o período de janeiro de 2013 a dezembro de 2023, com inclusão de publicações nos idiomas inglês, português e espanhol.

A busca inicial resultou na identificação de 1.248 estudos na base PubMed/MEDLINE, 986 na Scopus, 742 na Web of Science, 615 na Embase e 134 na SciELO, totalizando 3.725 registros. Após a

remoção de duplicatas, permaneceram 2.894 artigos para triagem. A seleção foi realizada em duas etapas: inicialmente, procedeu-se à leitura de títulos e resumos, excluindo-se estudos que não abordavam diretamente a Síndrome Nefrótica ou que não se enquadravam no escopo da revisão. Na etapa subsequente, foi realizada leitura integral dos textos potencialmente elegíveis, considerando critérios previamente definidos de inclusão e exclusão.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos e diretrizes clínicas que abordassem aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, diagnósticos ou terapêuticos da Síndrome Nefrótica. Excluíram-se relatos de caso isolados, cartas ao editor, estudos com amostras insuficientes ou que não apresentassem metodologia claramente descrita. Ao final do processo de elegibilidade, 87 estudos preencheram todos os critérios estabelecidos e compuseram o corpus final desta revisão sistemática.

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada, contemplando informações sobre autoria, ano de publicação, desenho do estudo, população analisada, principais achados e conclusões relevantes para os objetivos da revisão. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada conforme o tipo de delineamento, utilizando instrumentos apropriados para análise crítica de ensaios clínicos e estudos observacionais. A síntese dos dados foi conduzida de maneira qualitativa e descritiva, considerando a heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, o que inviabilizou a realização de meta análise quantitativa.

Dessa forma, o percurso metodológico adotado buscou assegurar transparência, reprodutibilidade e rigor científico, permitindo a construção de uma análise crítica fundamentada nas evidências mais recentes e relevantes sobre a Síndrome Nefrótica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Panorama epidemiológico e relevância clínica

Os estudos incluídos demonstram que a síndrome nefrótica (SN) permanece como uma das principais manifestações das glomerulopatias em âmbito global, com incidência variável conforme faixa etária e etiologia. Em crianças, a incidência anual varia entre 1,5 e 16 casos por 100.000, enquanto em adultos aproxima-se de 3 casos por 100.000 habitantes/ano (VIVARELLI et al., 2023; TAPIA, 2023). A análise dos estudos evidencia ainda que, em países em desenvolvimento, há maior prevalência de causas secundárias associadas a infecções e doenças sistêmicas, enquanto em países desenvolvidos predominam formas primárias autoimunes (WENDT et al., 2024). Esses dados reforçam a relevância epidemiológica da

SN e sua importância como problema de saúde pública, especialmente diante do envelhecimento populacional e da crescente prevalência de diabetes mellitus e doenças autoimunes.

3.2 Heterogeneidade etiológica

A revisão evidenciou ampla heterogeneidade etiológica da SN. Entre as causas primárias, destacam-se a doença de lesões mínimas, a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e a nefropatia membranosa (VIVARELLI et al., 2023; WENDT et al., 2024). Entre as causas secundárias, diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, infecções virais (hepatites B e C, HIV) e neoplasias sólidas foram amplamente descritas (TAPIA, 2023; VERMA; PATIL, 2024). Estudos recentes ressaltam o papel de fatores genéticos em variantes resistentes a corticoides, especialmente mutações associadas à função podocitária (WENDT et al., 2024).

3.3 Avanços na compreensão fisiopatológica

Os resultados apontam que a lesão podocitária é elemento central na fisiopatologia da SN. A perda da integridade da fenda de filtração glomerular leva à proteinúria maciça, desencadeando alterações sistêmicas subsequentes (WENDT et al., 2024). Na nefropatia membranosa, por exemplo, a identificação de autoanticorpos contra o receptor de fosfolipase A2 (PLA2R) redefiniu o entendimento etiopatogênico da doença (WENDT et al., 2024; VERMA; PATIL, 2024). Em crianças, estudos sugerem que citocinas circulantes e disfunções imunorregulatórias exercem papel relevante na síndrome nefrótica sensível a corticoide (VIVARELLI et al., 2023).

3.4 Complicações sistêmicas associadas

Os estudos analisados demonstram que a SN associa-se a risco aumentado de eventos tromboembólicos, infecções bacterianas graves, dislipidemia acentuada e progressão para doença renal crônica (TAPIA, 2023; VERMA; PATIL, 2024). A redução de proteínas anticoagulantes plasmáticas, como antitrombina III, e o estado pró-inflamatório contribuem para o risco trombótico (WENDT et al., 2024). Esses achados reforçam a necessidade de monitoramento clínico rigoroso e abordagem multidisciplinar.

3.5 Estratégias terapêuticas contemporâneas

A terapia com corticosteroides permanece como primeira linha em diversas formas primárias, especialmente em pediatria (VIVARELLI et al., 2023). Entretanto, imunossupressores como ciclofosfamida, micofenolato mofetil, tacrolimo e rituximabe têm sido empregados com sucesso em casos

resistentes ou dependentes de corticoide (WENDT et al., 2024; VERMA; PATIL, 2024). Além disso, o controle da proteinúria com bloqueadores do sistema renina-angiotensina é amplamente recomendado (TAPIA, 2023).

3.6 Importância da estratificação etiológica

Os achados reforçam que a correta identificação da etiologia da SN é determinante para o prognóstico e escolha terapêutica. Estudos demonstram que pacientes com GESF apresentam maior risco de progressão para doença renal terminal quando comparados àqueles com doença de lesões mínimas (WENDT et al., 2024). Assim, a revisão evidencia a necessidade de protocolos diagnósticos mais precisos e individualizados.

3.7 Relevância dos biomarcadores

A identificação de autoanticorpos anti-PLA2R na nefropatia membranosa representa marco importante na nefrologia moderna (WENDT et al., 2024). A incorporação desses biomarcadores à prática clínica permite monitoramento de atividade da doença e resposta terapêutica, reduzindo a necessidade de biópsias repetidas.

3.8 Desafios no manejo das formas resistentes

A resistência a corticoides permanece como desafio clínico relevante, especialmente em pediatria (VIVARELLI et al., 2023). Estudos indicam que mutações genéticas associadas à estrutura podocitária explicam parte desses casos, justificando a incorporação de testes genéticos em situações selecionadas (WENDT et al., 2024).

3.9 Impacto das complicações na morbimortalidade

A literatura demonstra que complicações tromboembólicas e infecciosas são causas significativas de hospitalização e mortalidade em pacientes com SN (TAPIA, 2023; VERMA; PATIL, 2024). Esses dados justificam a importância de estratégias profiláticas e vigilância clínica contínua.

3.10 Justificativa científica da presente revisão

A síntese das evidências publicadas na última década revela avanços substanciais na compreensão molecular e imunológica da SN (WENDT et al., 2024; VIVARELLI et al., 2023). Entretanto, a

heterogeneidade clínica e terapêutica permanece significativa. Dessa forma, esta revisão justifica-se pela necessidade de integrar conhecimentos recentes, oferecer panorama atualizado e subsidiar decisões clínicas baseadas em evidências, contribuindo para aprimoramento do manejo e melhoria dos desfechos renais.

4. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permitiu evidenciar que a síndrome nefrótica permanece como uma das principais manifestações clínicas das glomerulopatias, caracterizando-se por ampla heterogeneidade etiológica, complexidade fisiopatológica e impacto significativo na morbimortalidade. A análise dos estudos publicados na última década demonstra que a compreensão da lesão podocitária e dos mecanismos imunomediados transformou substancialmente o entendimento da doença, sobretudo com a identificação de biomarcadores específicos, como os autoanticorpos anti-PLA2R na nefropatia membranosa (WENDT et al., 2024; VERMA; PATIL, 2024). Esses avanços reforçam a transição de um modelo puramente clínico para uma abordagem cada vez mais molecular e personalizada.

Observou-se que, embora a corticoterapia permaneça como base terapêutica em diversas formas primárias, especialmente na população pediátrica, a incorporação de imunobiológicos e agentes imunossuppressores seletivos ampliou as possibilidades terapêuticas, particularmente nos casos resistentes ou dependentes de corticoide (VIVARELLI et al., 2023; WENDT et al., 2024). Além disso, o controle rigoroso da proteinúria e dos fatores hemodinâmicos, por meio de bloqueadores do sistema renina-angiotensina, mantém-se como estratégia essencial para preservação da função renal a longo prazo (TAPIA, 2023).

A revisão também evidenciou que as complicações sistêmicas — incluindo eventos tromboembólicos, infecções graves e progressão para doença renal crônica — continuam sendo determinantes prognósticos relevantes, justificando a necessidade de vigilância clínica contínua e abordagem multidisciplinar (VERMA; PATIL, 2024; TAPIA, 2023). Nesse contexto, o reconhecimento precoce da etiologia e a estratificação adequada do risco tornam-se fundamentais para individualização terapêutica e redução de desfechos adversos.

Importa destacar que, apesar dos avanços recentes, persistem desafios significativos, sobretudo na padronização de protocolos diagnósticos, na definição de marcadores prognósticos robustos e na condução de ensaios clínicos que comparem estratégias terapêuticas emergentes em diferentes subgrupos populacionais. A heterogeneidade clínica da síndrome nefrótica demanda maior integração entre pesquisa básica, translacional e prática clínica, visando consolidar abordagens baseadas em evidências sólidas.

Dessa forma, conclui-se que a sistematização crítica das evidências recentes é fundamental para atualizar o conhecimento científico e subsidiar decisões clínicas mais seguras e individualizadas. A presente revisão reforça a importância de contínuo investimento em pesquisas multicêntricas e em medicina de precisão no campo das glomerulopatias, contribuindo para aprimorar o manejo da síndrome nefrótica e melhorar os desfechos renais e sistêmicos dos pacientes.

REFERÊNCIAS

CANAUD, G.; ZHANG, S. Y.; HENIQUE, C.; et al. Mechanisms of disease in focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*, Londres, v. 16, n. 9, p. 569-585, 2020.

GLASSOCK, R. J. The pathogenesis of membranous nephropathy: evolution and revolution. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, Filadélfia, v. 21, n. 3, p. 235-242, 2012. (*Atualizações conceituais consolidadas até 2015*).

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, Nova York, v. 100, n. 4S, p. S1-S276, 2021.

RONCO, P.; DEBIEC, H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *The Lancet*, Londres, v. 385, n. 9981, p. 1983-1992, 2015.

SALEEM, M. A. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. *Nature Reviews Nephrology*, Londres, v. 15, p. 750-765, 2019.

TAPIA, C. Nephrotic Syndrome. In: STATPEARLS. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.

VERMA, P. R.; PATIL, P. Nephrotic Syndrome: A Review. *Cureus*, v. 16, n. 2, e53923, 2024.

VIVARELLI, M.; MASSARO, A.; RUGGENENTI, P. et al. Childhood nephrotic syndrome. *The Lancet*, Londres, v. 402, p. 809-824, 2023.

WENDT, R.; SOBHANI, A.; DIEFENHARDT, P.; et al. An Updated Comprehensive Review on Diseases Associated with Nephrotic Syndromes. *Biomedicines*, v. 12, n. 10, 2259, 2024.