



Envolvimento da angiopoietina-2 na nefropatia falciforme: uma revisão narrativa

Involvement of angiopoietin-2 in sickle cell nephropathy: a narrative review

Participación de la angiopoyetina-2 en la nefropatía de células falciformes:
una revisión narrativa

Eliziane Souza Nascimento¹, Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes¹.

RESUMO

Objetivo: Demonstrar, através da literatura científica existente, o envolvimento da angiopoietina-2 no desenvolvimento da nefropatia falciforme. **Revisão bibliográfica:** A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária caracterizada pela homozigose da hemoglobina S (HbS) e está associada a complicações vasculares e inflamatórias que podem comprometer múltiplos órgãos, incluindo os rins. O desenvolvimento de nefropatia falciforme (NF) em pacientes com AF é multifatorial, envolvendo mecanismos como hemólise intravascular, eventos vaso-oclusivos, lesões de isquemia-reperfusão, disfunção endotelial e estado pró-angiogênico. A Angiopoietina-2 (Ang-2) atua na angiogênese e tem sido descrita como um biomarcador da disfunção endotelial e na progressão da nefropatia em diferentes etiologias, estando envolvida na regulação da permeabilidade vascular e na ativação do processo inflamatório. **Considerações finais:** No contexto da AF, a hipóxia resultante dos eventos de vaso-oclusão e hemólise intravascular, induzem a liberação de fatores pró-angiogênicos, como a Ang-2, agravando a lesão renal por meio do aumento da permeabilidade vascular. Além disso, diversos estudos envolvendo a Ang-2 como alvo terapêutico em doenças envolvendo a angiogênese anormal estão em desenvolvimento. Abrindo margem para um possível manejo terapêutico das complicações causadas pelo estado pró-angiogênico nos pacientes com AF, incluindo a NF.

Palavras-chave: Anemia falciforme, Nefropatia falciforme, Angiopoietina-2.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate, through the existing scientific literature, the involvement of angiopoietin-2 in the development of sickle cell nephropathy. **Literature review:** Sickle cell anemia (SCA) is a hereditary hemoglobinopathy characterized by homozygosity of hemoglobin S (HbS) and is associated with vascular and inflammatory complications that can affect multiple organs, including the kidneys. The development of sickle cell nephropathy (SN) in patients with SCA is multifactorial, involving mechanisms such as intravascular hemolysis, vaso-occlusive events, ischemia-reperfusion injuries, endothelial dysfunction and pro-angiogenic state. Angiopoietin-2 (Ang-2) acts in angiogenesis and has been described as a biomarker of endothelial dysfunction and in the progression of nephropathy in different etiologies, being involved in the regulation of vascular permeability and in the activation of the inflammatory process. **Final considerations:** In the context of AF, hypoxia resulting from vaso-occlusion events and intravascular hemolysis induce the release of pro-angiogenic factors, such as Ang-2, aggravating renal injury through increased vascular permeability. In

¹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza - CE.

addition, several studies involving Ang-2 as a therapeutic target in diseases involving abnormal angiogenesis are under development, opening the way for a possible therapeutic management of complications caused by the pro-angiogenic state in patients with AF, including NF.

Keywords: Sick cell anemia, Sick cell nephropathy, Angiopoietin-2.

RESUMEN

Objetivo: Demostrar, a través de la literatura científica existente, la participación de la angiopoietina-2 en el desarrollo de la nefropatía falciforme. **Revisión de la literatura:** La anemia de células falciformes (SCA) es una hemoglobinopatía hereditaria caracterizada por la homocigosidad de la hemoglobina S (HbS) y se asocia con complicaciones vasculares e inflamatorias que pueden afectar múltiples órganos, incluidos los riñones. El desarrollo de la nefropatía de células falciformes (NF) en pacientes con SCA es multifactorial e involucra mecanismos como hemólisis intravascular, eventos vasooclusivos, lesiones por isquemia-reperfusión, disfunción endotelial y estado proangiogénico. La angiopoietina-2 (Ang-2) actúa en la angiogénesis y ha sido descrita como un biomarcador de disfunción endotelial y en la progresión de la nefropatía en diferentes etiologías, estando involucrada en la regulación de la permeabilidad vascular y en la activación del proceso inflamatorio. **Consideraciones finales:** En el contexto de la FA, la hipoxia resultante de eventos de vasooclusión y hemólisis intravascular induce la liberación de factores proangiogénicos, como Ang-2, agravando la lesión renal a través del aumento de la permeabilidad vascular. Además, se están desarrollando varios estudios que involucran a Ang-2 como objetivo terapéutico en enfermedades que cursan con angiogénesis anormal. Abriendo el camino para un posible manejo terapéutico de las complicaciones causadas por el estado proangiogénico en pacientes con FA, incluida la NF.

Palabras clave: Anemia de células falciformes, Nefropatía de células falciformes, Angiopoietina-2.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma doença hematológica hereditária, caracterizada pelo quadro de hemólise crônica, episódios de vaso-oclusão, inflamação e disfunção endotelial (ITO MT, et al., 2020). Tendo como causa uma mutação pontual homozigótica no gene da beta-globina, onde a valina substitui o ácido glutâmico na posição 6 da cadeia polipeptídica, produzindo uma hemoglobina anormal denominada hemoglobina S (HbS), que difere da hemoglobina adulta normal (HbA) em sua estrutura molecular (PICCIN A, et al., 2019; BRANDOW AW e LIEM RI, 2022). A presença da HbS desencadeia uma cascata de eventos que leva à distorção das hemácias em forma de “foice”, tornando-as rígidas, e reduzindo sua maleabilidade e capacidade de fluir através da microcirculação, favorecendo danos a múltiplos órgãos, sobretudo os rins (BRANDOW AW e LIEM RI, 2022).

Esta condição tem origem na África e se deu através de um processo adaptativo, onde o portador do traço falciforme apresenta resistência a infecção por malária e proteção contra a forma grave desta doença (CHIMUCO KSM, 2022). Desta forma, a doença falciforme (DF), em especial a AF, tem alta prevalência na África subsaariana, que influem os países como Nigéria, República do Congo e Angola (ESOH K e WONKAM A, 2021). Devido a miscigenação global, a expectativa é que a prevalência mundial de indivíduos com DF aumente de 300.000 recém-nascidos em 2010 para cerca de 400.000 recém-nascidos em 2050 (PIEL FB, et al., 2013).

Fisiopatologia da anemia falciforme

A fisiopatologia da AF está relacionada a alterações na HbS, em condições de baixa concentração de oxigênio, a HbS tem uma maior propensão para formas longos feixes rígidos, denominados polímeros de hemoglobina (SUNDD P, et al., 2019). Esses polímeros induzem uma alteração física nas hemácias, em um processo chamado de falcização, onde as hemácias deixam de apresentar sua forma bicôncava e assumem a forma de “foice”, esta forma anormal é responsável pelos eventos principais da fisiopatologia da AF, sendo eles a hemólise crônica e as crises vaso-oclusivas (CVOs) (PICCIN A, et al., 2019; SUNDD P, et al., 2019).

O quadro clínico da AF se manifesta de forma crônica nos pacientes acometidos pela doença, e se apresenta por meio de dois eventos principais, a hemólise, que se refere à destruição prematura e acelerada das hemácias, e as crises vaso-oclusivas, que se refere a obstrução dos vasos sanguíneos, levando a crises dolorosas e dano tecidual (PICCIN A, et al., 2019). A hemólise crônica na AF ocorre devido à fragilidade das hemácias, assim como sua forma irregular, fazendo com que estas possuam uma vida útil mais curta, em torno de 20 a 30 dias, contribuindo para a anemia crônica característica da doença, com redução nos valores de hemoglobina total (KATO GJ, et al., 2017; PICCIN A, et al., 2019).

Após a hemólise, a Hb livre é oxidada, em uma reação onde ocorre o consumo de óxido nítrico (NO), que tem a função vasodilatadora, que, somado a liberação de arginase, consumindo a arginina circulante, que é o principal substrato da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) que é responsável pela produção de NO, leva a um estado de vasoconstrição, disfunção endotelial e contribuindo para a obstrução vascular (KATO GJ, et al., 2017; VALLELIAN F, et al., 2022).

Após oxidada, a Hb livre libera produtos de degradação, que incluem ferro livre e o grupo heme, que são moléculas denominadas pró-oxidativas. O ferro livre catalisa a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) através da reação de Fenton, gerando estresse oxidativo que resulta em danos celular, como peroxidação lipídica e disfunção mitocondrial, e o grupo heme participa da ativação do receptor Toll-like tipo 4 (TLR4), aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, Proteína C reativa, e outros mediadores que promovem a expressão de receptores de adesão e ligantes no endotélio e nas células sanguíneas, incluindo P-selectina, E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1 (BOZZA MT e JANEY V, 2020; CONGER AK, et al., 2023; KATO GJ, et al., 2017). Com a ativação das proteínas de superfícies do endotélio vascular, ocorre a interação destas com plaquetas, neutrófilos e hemácias falciformes, facilitando a ocorrência de eventos vaso-oclusivos (KATO GJ, et al., 2017; TEIXEIRA RS e LADEIA AM, 2020).

Nos eventos vaso-oclusivos, as células falciformes interagem com o endotélio vascular e outras células sanguíneas, obstruindo os vasos sanguíneos, e, podendo ocorrer em diversos tecidos do corpo, levando a crises de dor aguda e, a longo prazo, pode danificar os órgãos, como retina, fígado, sistema nervoso e rins, exacerbando ainda mais as complicações associadas à AF, decorrentes da hipóxia, que é a oxigenação ineficaz dos tecidos e órgãos, e lesões de isquemia-reperfusão (KATO GJ, et al., 2017; TEIXEIRA RS e LADEIA AM, 2020).

A lesão de isquemia/reperfusão trata-se de uma condição inflamatória iniciada com o processo de isquemia, que é o suprimento sanguíneo inadequado ou a interrupção deste, que resulta não só na privação de oxigênio e nutrientes, como também no acúmulo de metabólitos celulares tóxicos, como lactato, e dióxido de carbono (CO₂), desencadeando a ativação endotelial com aumento de permeabilidade vascular e expressão de moléculas de adesão (PAVITRA E, et al., 2024). Posteriormente, ocorre a reperfusão, que é a restauração do fluxo sanguíneo e consequente reoxigenação do tecido afetado, neste momento as células do endotélio vascular previamente sensibilizadas pela isquemia tornam-se propensas à adesão celular, incluindo plaquetas, hemácias e leucócitos, que liberam EROs e citocinas pró-inflamatórias, intensificando o processo inflamatório, a permeabilidade vascular e ativação celular, amplificando o dano tecidual e disfunção endotelial (HEBBEL RP, et al., 2020; PAVITRA E, et al., 2024).

Estes processos estão envolvidos nas complicações presentes na AF, incluindo úlceras de membros inferiores, síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, priapismo, necrose asséptica de fêmur, retinopatia, acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão pulmonar, crises hemolíticas, crises dolorosas e comprometimento renal (TEIXEIRA RS e LADEIA AM, 2020; NASCIMENTO AF, et al., 2020; HAN J, et al., 2022).

Doença renal na anemia falciforme

Os rins estão entre os sistemas orgânicos mais comumente afetados em pacientes com AF, apresentando um ambiente de baixo pH, baixa pressão de oxigênio e alta osmolaridade, favorecendo a falcização das hemácias e os processos de hemólise e vaso-oclusão, que culminam na inflamação local e lesão renal. Esta condição é denominada nefropatia falciforme (NF), que é definida como sendo o conjunto de disfunções renais

associadas a AF, incluindo injúria renal aguda (IRA), doença renal crônica (DRC) e doença renal terminal (DRT) (LIMA LC, et al., 2015; ATAGA KI, et al., 2022). Embora mais evidente na fase adulta, a NF acomete os pacientes desde a infância, podendo chegar a DRC no fim da adolescência ou início da fase adulta e evoluir para DRT na quarta ou quinta década de vida, e, estima-se que 15% das mortes em pacientes com AF são atribuídas à insuficiência renal (ADEBAYO OC, et al., 2022; HAN J, et al., 2022).

Na AF, o mecanismo de lesão renal se inicia com os repetidos eventos de falcização, que desencadeiam hemólise crônica e vaso-oclusão, comprometendo a estrutura vascular, lavando a um paradoxo de hiperperfusão do córtex e/ou hipoperfusão da medula renal. A hipoperfusão medular, que é a redução do fluxo sanguíneo local promovendo a oferta insatisfatória de nutrientes e oxigênio, leva a isquemia medular, causada pelas obstruções nas pequenas arteríolas renais devido a falcização das hemácias, resultando em microinfartos isquêmicos no tecido renal, que culmina na necrose papilar, caracterizado pela ocorrência de hematúria, que é a perda de hemácias pela urina, e hipostenúria, que refere-se a perda da capacidade de concentração da urina (CHEN G, et al., 2014; ADEBAYO OC, et al., 2022; PAYÁN-PERNÍA S, et al., 2021).

Enquanto a hiperperfusão do córtex, que é o aumento anormal do fluxo sanguíneo local, sendo induzida por hipóxia tecidual e mediada por vasodilatadores como prostaglandinas e NO, levando a eventos de hiperfiltração glomerular, que é o aumento da taxa de filtração glomerular aumentada sobrecarregando os néfrons, proteinúria, que é a presença aumentada de proteínas na urina, e glomeruloesclerose, que é a perda de função glomerular devido ao processo de fibrose tecidual (ADEBAYO OC, et al., 2022; PAYÁN-PERNÍA S, et al., 2021; ATAGA KI, et al., 2022). As manifestações clínicas associadas aos eventos de hiperperfusão e hiperperfusão são marcadores de dano renal, podendo variar em intensidade, desde episódios ocasionais até manifestações persistentes (AYGUN B, et al., 2011; CHEN G, et al., 2014; HAN J, et al., 2022).

Além da vaso-oclusão, a hemólise intravascular presente na AF libera Hb na circulação que, chegando aos rins, induz lesão renal através da própria Hb livre, por meio da interação com o NO, impedindo a sua ação vasodilatadora, reduzindo o calibre dos vasos sanguíneos e, por consequência, a perfusão renal, contribuindo para a ocorrência de novos eventos vaso-oclusivos e de hemólise, além de favorecer a instalação de lesão glomerular e necrose tubular aguda (ESHBACH ML, et al., 2017; ATAGA KI, et al., 2022).

Ademais, o ferro livre e o grupo heme derivados da Hb livre, interagem com as células endoteliais (CEs) e podócitos, que são células que revestem os capilares glomerulares e atuam na filtração glomerular. Nas CEs, a interação do grupo heme com os TLR 4 desencadeiam respostas pró-inflamatórias, pela liberação de citocinas como IL-6 e TNF- α , levando a processos de inflamação e posterior fibrose nos compartimentos glomerular e tubulointersticial (MAHMUD S, et al., 2020; CONGER AK, et al., 2023). Nos podócitos, a exposição ao grupo heme e às EROs, provenientes do ferro livre, pode danificar componentes celulares, como as proteínas do citoesqueleto e a membrana basal glomerular, resultando em disfunção e perda dessas células, induzindo o aumento da permeabilidade da barreira de filtração glomerular e, consequentemente, à proteinúria e progressão para DRC (BOZZA MT e JANEY V, 2020).

A persistência destes eventos associados a NF pode induzir ao dano renal progressivo, caracterizado por albuminúria persistente, que é a excreção de albumina na urina devido a danos glomerulares, sobretudo nos podócitos, permitindo a passagem dessas macromoléculas para a urina, e um declínio na taxa de filtração glomerular estimada, que reflete a incapacidade do rim em executar suas funções de filtração e excreção de água, eletrólitos e outros metabólitos, caracterizando a DRC (CHEN G, et al., 2014; HAN J, et al., 2022).

Estado pro-angiogênico e nefropatia falciforme

Outro fator que influencia na ocorrência de complicações renais na AF é o estado pró-angiogênico, que é uma condição em que ocorre um aumento da produção e liberação de fatores que induzem a angiogênese, que é definida como a formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes, sendo essencial no desenvolvimento embrionário (DUITS AJ, et al., 2006). Após este período, a angiogênese participa da manutenção dos processos fisiológicos, sendo ativada em condições de hipóxia, isquemia e lesão tecidual, atuando principalmente no processo de cicatrização e reparo tecidual (LOPES LC, et al., 2015; ITO MT, et al., 2020).

Os eventos hemolíticos, vaso-oclusivos e as lesões de isquemia-reperusão que ocorrem de maneira crônica nos pacientes acometidos pela AF, afetam principalmente a microcirculação, desencadeando dano vascular devido a hipóxia, além de processos inflamatórios, induzindo a produção descontrolada de fatores pró-angiogênicos e desequilíbrio da angiogênese que promove a formação de vasos sanguíneos desorganizados e instáveis, com maior fragilidade e permeabilidade vascular, e facilitando a passagem de macromoléculas, como leucócitos e proteínas para o meio extravascular, de forma a potencializar a inflamação e lesão tecidual, exacerbando ainda mais o fenômeno da angiogênese (FALLAH A, et al., 2019; AKWII RG, et al., 2019).

A regulação da angiogênese se dá através do equilíbrio entre fatores anti e pró angiogênicos, que são ativados e modulam as células endoteliais para a formação e estabilização de novos vasos sanguíneos (LOPES LC, et al., 2015). Dentre os principais fatores envolvidos na angiogênese temos o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador (TGF)- β e Angiopietinas (Ang) (FALLAH A, et al., 2019; AKWII RG, et al., 2019).

Em relação as Angiopietinas, temos que estas constituem um grupo de 4 biomoléculas, angiopietina-1 (Ang-1), angiopietina-2 (Ang-2), angiopietina-3 (Ang-3) e angiopietina-4 (Ang-4). Entretanto as mais estudadas no contexto da angiogênese são Ang-1 e Ang-2, ambas interagem com o mesmo receptor, denominado Tie-2, que é um receptor do tipo tirosino-quinase presente em células endoteliais e tem papel central na regulação da angiogênese (HILBERT T, et al., 2016; LI M, et al., 2023).

A Ang-1 é expressa em células mesenquimais, como pericitos, células musculares lisas e fibroblastos, e age de maneira parácrina sobre o endotélio, ligando-se ao receptor Tie-2 e atuando como agonista, induzindo um estado antiapoptótico, impedindo a degeneração dos vasos sanguíneos, e anti-inflamatório, atuando na manutenção da integridade e estabilidade endotelial e evitando a hiper permeabilidade e a passagem transendotelial de leucócitos que induzem as reações inflamatórias (HILBERT T, et al., 2016; LI M, et al., 2023).

A Ang-2 é expressa em células musculares lisas, epiteliais e estocada em células endoteliais (CEs), nos corpos de Weibel-Palate (WPB) e, quando excitada, atua de forma autócrina sobre o endotélio, ligando-se ao receptor Tie-2 e atuando como antagonista, possuindo ação oposta à de Ang-1, levando a um comprometimento da integridade endotelial e estimulando a resposta inflamatória, induzindo uma maior expressão de moléculas de adesão e facilitando a transmigração de leucócitos (AKWII RG, et al., 2016; LI M, et al., 2023; LUO A, et al., 2024).

Angiopietina-2 e nefropatia falciforme

Em condições patológicas como a AF, o estado pró-angiogênico contribui para diversas complicações associadas a doença, os episódios recorrentes de vaso-oclusão e hemólise intravascular levam a hipóxia tecidual e induzem a liberação de mediadores angiogênicos, como a Ang-2, que, somada a ação do VEGF, leva a hiperativação endotelial e aumento da permeabilidade e fragilidade vascular que são fenômenos recorrentes nessa população, favorecendo danos vasculares progressivos e complicações crônicas, incluindo, retinopatia, AVC e NF (ANTWI-BOASIAKO C, et al., 2018; ANDRAWES NG, et al., 2029).

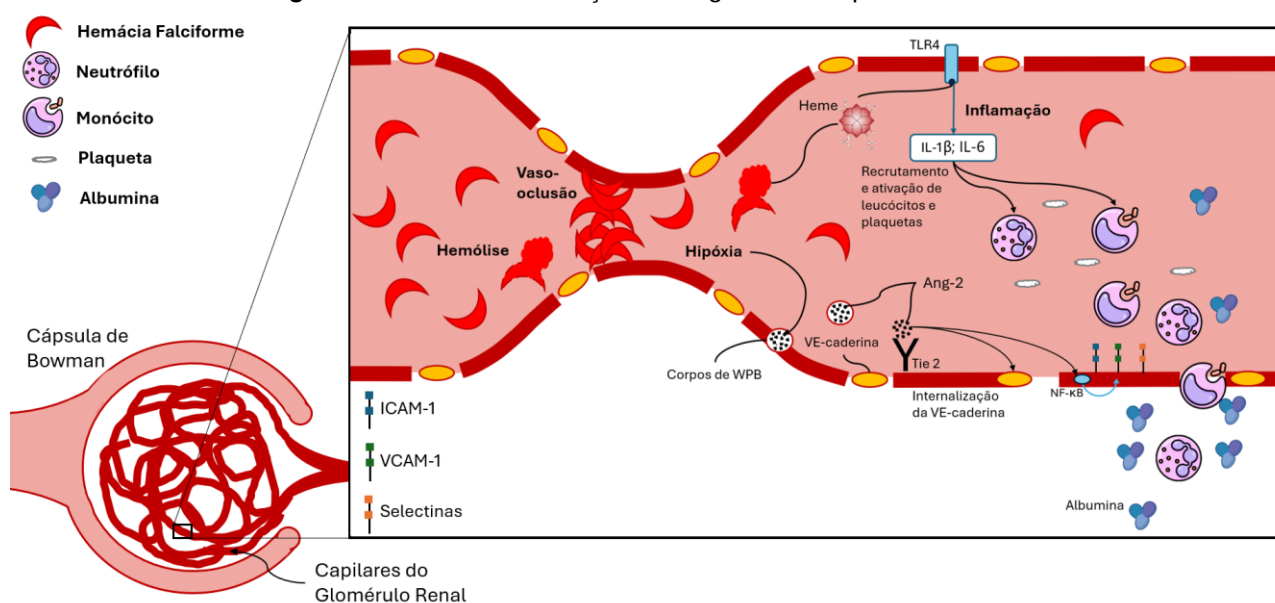
A Ang-2 participa da fisiopatologia da NF a partir dos eventos de vaso-oclusão e hemólise nos capilares glomerulares, desencadeando inflamação, sobretudo mediada pela interação entre o grupo heme livre e TLR4 com liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-6 que atuam no recrutamento e sensibilização de leucócitos, e hipóxia local, estimulando a exocitose de Ang-2 pelos corpos de WPB, que se ligam aos receptores Tie-2, presentes nas CEs, e induzem a internalização da VE-caderina, molécula de adesão responsável pela interação entre células endoteliais, desestabilizando o endotélio e levando ao aumento da permeabilidade vascular (**Figura 1**) (HILBERT T, et al., 2016; LEE, 2021).

Ademais, a Ang-2 atua sensibilizando as células endoteliais à ação do VEGF ou fator de necrose tumoral α (TNF- α), ativando a via do NF- κ B que é essencial para o processo angiogênico, pois induz uma maior

expressão de moléculas de adesão, como ICAM-1, VCAM-1 e selectinas, facilitando a adesão e transmigração de leucócitos (**Figura 1**) (HILBERT T, et al., 2016; Li et al, 2023; LUO A, et al., 2024).

Além disso, a resposta inflamatória induzida por Ang-2 no ambiente renal, exacerba os danos ao endotélio e aos podócitos (TSAI YC, et al., 2014; LI M, et al, 2023). Os danos aos podócitos leva a disfunção e perda destas células, contribuindo para a redução da integridade da barreira de filtração glomerular, aumentando a permeabilidade dos capilares glomerulares e facilitando o extravasamento de proteínas, como a albumina, refletindo em hiperfiltração glomerular, proteinúria e fibrose, levando ao declínio da função renal (**Figura 1**) (DAVID S, et al., 2010; LEE, 2021; LUO A, et al., 2024).

Figura 1 - Mecanismo de ação da Ang-2 na nefropatia falciforme.



Legenda: Os eventos de hemólise e vaso-oclusão desencadeiam hipóxia tecidual, que estimula a liberação de Ang-2 pelos corpos de Weibel-Palate (WPB), ao mesmo tempo que o grupo heme livre, proveniente da hemólise, interage com os receptores Toll-like tipo 4, promovendo a liberação de IL-1β e IL-6, que são citocinas pró-inflamatórias que atuam recrutando e ativando leucócitos, desencadeando inflamação. A Ang-2 interage com o receptor Tie 2, induzindo a internalização da VE-caderina e expressão de moléculas de adesão, incluindo ICAM-1, VCAM-1 e Selectinas.

Fonte: Nascimento ES e Lemes RPG, et al., 2025.

Na nefropatia associada a outras etiologias, como diabetes e hipertensão arterial, a maior expressão de Ang-2 está associada ao aumento dos níveis de albuminúria e a inflamação no ambiente renal, sugerindo seu papel como um biomarcador precoce da disfunção glomerular, se destacando como um fator de risco para a progressão de doenças renais (CHANG F, et al., 2021). Além disso, foi demonstrado que níveis elevados de Ang-2 estão associados com a necessidade de diálise em pacientes com DRC, reforçando o potencial deste biomarcador como preditor de complicações renais (SZYMCZAK A, et al., 2023).

No contexto da AF, a Ang-2 se apresenta com níveis elevadas em complicações como retinopatia falciforme e úlceras de perna, apontando o envolvimento da Ang-2 na vasculopatia e complicações associadas a doença, desta forma, é possível associar a elevação dos níveis de Ang-2 com a NF e sua progressão, podendo atuar como um biomarcador, levando em consideração o envolvimento do estado pró-angiogênico nesta complicação (ANTWI-BOASIAKO C, et al., 2018; ANDRAWES NG, et al., 2029).

Além de atuar como um biomarcador da angiogênese anormal e preditor de complicações associadas a este fenômeno, nos últimos anos vem se intensificando as pesquisas de medicamentos moduladores da Ang-2 em diversas patologias e complicações, como a retinopatia diabética e câncer, sobretudo os de tumores sólidos, como o de mama e ovário, que necessitam de neovascularização para obtenção de oxigênio e

nutrientes essenciais para sua sobrevivência e proliferação, de forma que a Ang-2 também se apresenta como potencial alvo terapêutico nestas condições clínicas (GILLEN J, et al., 2019).

Atualmente está aprovado para uso na retinopatia diabética, sobretudo no edema macular diabético, o anticorpo monoclonal faricimabe, que atua bloqueando a ação de Ang-2 e VEGF, impedindo o processo de angiogênese mediada por estes fatores (FERRO DESIDERI L, et al., 2023). No entanto, estudos clínicos estão sendo conduzidos para outro anticorpo monoclonal, o trebananibe, que se demonstrou promissor quando empregado de forma complementar a terapia já existente para o tratamento de tumores de ovário, reduzindo o processo angiogênico e reduzindo a velocidade de progressão tumoral (GILLEN J, et al., 2019; ZHANG J, et al., 2024).

Dessa forma, a Ang-2 pode ser explorada não só no contexto da sua participação da fisiopatologia de complicações da AF, como a NF, tendo potencial como um biomarcador para diagnóstico precoce desta complicação, mas também assume o papel de alvo terapêutico, possibilitando o manejo do estado pró-angiogênico destes pacientes utilizando medicamentos direcionados já existentes ou em desenvolvimento, com o objetivo de modular a ação da Ang-2 e contribuir na redução da velocidade de progressão das complicações da AF, incluindo a NF.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na AF, a hemólise crônica e os eventos vaso-oclusivos são responsáveis pela fisiopatologia da doença, desencadeando hipóxia, lesões de isquemia-reperfusão, processo inflamatório, disfunção endotelial e desenvolvimento do estado pró-angiogênico nos pacientes. A ocorrência destes processos se dá de maneira crônica e está envolvida nas complicações relacionadas a AF, incluindo a NF. A NF, sobretudo a DRC, é responsável por grande parte da morbimortalidade na AF e, portanto, faz-se necessário elucidar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta complicação. A hemólise e vaso-oclusão são responsáveis pelas principais manifestações clínicas da NF, que inclui hematúria, hipostenúria, hiperfiltração glomerular e proteinúria. No entanto, a disfunção na angiogênese tem se mostrado envolvida na nefropatia em outras etiologias, sendo, portanto, importante a compreensão da relação de fatores pró-angiogênicos, como a Ang-2, com a NF.

Esta revisão narrativa demonstra a importância da angiogênese, sobretudo a Ang-2, na fisiopatologia da NF, apresentando seu mecanismo no aumento da permeabilidade vascular, recrutamento e transmigração de leucócitos e indução do estado pró-inflamatório, eventos importantes nesta complicação. Desta forma, a compreensão da Ang-2 na NF traz consigo não só a possibilidade de entender como esta biomolécula atua na patogênese desta complicação e seu potencial como biomarcador precoce de alterações renais, como também o seu papel como alvo terapêutico para o manejo direcionado das complicações associadas a AF.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

REFERÊNCIAS

1. ADEBAYO OC, et al. Sick cell nephropathy: insights into the pediatric population. *Pediatric Nephrology*, 2022; 37(6): 1231-1243.
2. AKWII RG, et al. Role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology. *Cells*, 2019; 8(5): 471.
3. ANDRAWES NG, et al. Angiopoietin-2 as a marker of retinopathy in children and adolescents with sickle cell disease: relation to subclinical atherosclerosis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2019; 41(5): 361-370.

4. ANTWI-BOASIAKO C, et al. Elevated proangiogenic markers are associated with vascular complications within Ghanaian sickle cell disease patients. *Medical Sciences*, 2018; 6(3): 53.
5. ATAGA KI, et al. The nephropathy of sickle cell trait and sickle cell disease. *Nature Reviews Nephrology*, 2022; 18(6): 361-377.
6. AYGUN B, et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. *Pediatric Nephrology*, 2011; 26: 1285-1290.
7. BOZZA MT e JENEY V. Pro-inflammatory actions of heme and other hemoglobin-derived DAMPs. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11: 1323.
8. BRANDOW AM e LIEM RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022; 15(1): 20.
9. CHANG F, et al. Angiopoietin-2 is associated with albuminuria and microinflammation in chronic kidney disease. *PLoS One*, 2013; 8(3): e54668.
10. CHEN G, et al. Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of sickle cell disease. *Blood*, 2014; 123(24): 3818-3827.
11. CHIMUCO KSM. A doença falciforme como factor protector contra a Malária. *Revista Angolana de Ciências da Saúde/Angolan Journal Of Health Sciences*, 2022; 3(2): 4-9.
12. CONGER AK, et al. Hemoglobin increases leukocyte adhesion and initiates lung microvascular endothelial activation via Toll-like receptor 4 signaling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2023 ; 324(3): C665-C673.
13. DAVID S, et al. Circulating angiopoietin-2 levels increase with progress of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010; 25(8): 2571-2579.
14. DUTTS AJ, et al. Serum levels of angiogenic factors indicate a pro-angiogenic state in adults with sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 2006; 134(1): 116-119.
15. ESHBACH ML, et al. Hemoglobin inhibits albumin uptake by proximal tubule cells: implications for sickle cell disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2017; 312(6): C733-C740.
16. ESOH K e WONKAM A. Evolutionary history of sickle-cell mutation: implications for global genetic medicine. *Human Molecular Genetics*, 2021; 30(R1): R119-R128.
17. FALLAH A, et al. Therapeutic targeting of angiogenesis molecular pathways in angiogenesis-dependent diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019; 110: 775-785.
18. FERRO DESIDERI L, et al. Faricimab for the treatment of diabetic macular edema and neovascular age-related macular degeneration. *Pharmaceutics*, 2023; 15(5): 1413.
19. GILLEN J, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 inhibitors: clinical development. *Current Oncology Reports*, 2019; 21: 1-7.
20. HAN J, et al. Voxelotor and albuminuria in adults with sickle cell anemia. *British Journal of Haematology*, 2022; 197(5): e63.
21. HEBBEL RP, et al. The multifaceted role of ischemia/reperfusion in sickle cell anemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020; 130(3): 1062-1072.
22. HILBERT T, et al. Endothelial permeability following coronary artery bypass grafting: an observational study on the possible role of angiopoietin imbalance. *Critical Care*, 2016; 20(1): 1-13.
23. ITO MT, et al. Angiogenesis-related genes in endothelial progenitor cells may be involved in sickle cell stroke. *Journal of the American Heart Association*, 2020; 9(3): e014143.
24. KATO GJ, et al. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017; 127(3): 750-760.
25. LI M, et al. Impact of angiopoietin-2 on kidney diseases. *Kidney Diseases*, 2023; 9(3): 143-156.
26. LIMA LC, et al. Fisiopatologia da doença renal crônica em adultos com doença falciforme. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 2015; 14(3).
27. LOPES FC, et al. Key endothelial cell angiogenic mechanisms are stimulated by the circulating milieu in sickle cell disease and attenuated by hydroxyurea. *Haematologica*, 2015; 100(6): 730.
28. LUO A, et al. Exploring angiopoietin-2: Clinical insights and experimental perspectives in kidney diseases. *Kidney International Reports*, 2024.
29. MAHMUD S, et al. Hemoglobin cast nephropathy. *Kidney International Reports*, 2020; 5(9): 1581-1585.

30. NASCIMENTO AF, et al. Retinopatia em pacientes com doença falciforme: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 2020; 9(10): e2839108602.
31. PAVITRA E, et al. Impacts of oxidative stress and anti-oxidants on the development, pathogenesis, and therapy of sickle cell disease: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024; 176: 116849.
32. PAYÁN-PERNÍA S, et al. Nefropatía falciforme. Manifestaciones clínicas y nuevos mecanismos implicados en el daño renal. *Nefrología*, 2021; 41(4): 373-382.
33. PICCIN A, et al. Insight into the complex pathophysiology of sickle cell anaemia and possible treatment. *European Journal of Haematology*, 2019; 102(4): 319-330.
34. PIEL FB, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*, 2013; 381: 142-151.
35. SUNDD P, et al. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2019; 14(1): 263-292.
36. SZYMCZAK A, et al. High plasma angiopoietin-2 levels predict the need to initiate dialysis within two years in patients with chronic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24(12): 10036.
37. TEIXEIRA RS e LADEIA AM. Disfunção endotelial na anemia falciforme: uma agressão vascular pela ativação do endotélio. *Anemia Falciforme e Comorbidades Associadas na Infância e na Adolescência*, 2020; 4.
38. TSAI YC, et al. Association of angiopoietin-2 with renal outcome in chronic kidney disease. *PloS One*, 2014; 9(10): e108862.
39. VALLELIAN F, et al. Hemolysis, free hemoglobin toxicity, and scavenger protein therapeutics. *Blood*, 2022; 140(17): 1837-1844.
40. ZHANG J, et al. Evaluating the efficacy and safety of trebananib in treating ovarian cancer and non-ovarian cancer patients: A meta-analysis and systematic review. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2024; 24(9): 881-891.