

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 15

INFLAMAÇÃO E IMUNIDADE NA ESTENOSE AÓRTICA: DA DEGENERACÃO VALVAR À TERAPÊUTICA-ALVO

BÁRBARA COSTA¹
AMANDA BORGES DA SILVA¹
DIMITRI DE OLIVEIRA TOMÁS¹
EMILY LLAMA DORTA¹
ESTEFANIE LIMA GARCIA MARQUES¹
GIOVANNA OBREGON MESTRINIER¹
JÚLIA GOIS OLIVEIRA PROTA¹
MARIA LUIZA GENTIL¹
MARIANA OLIVEIRA¹
NAYRA QUINTELA¹
QUÉZIA PAZ GONZAGA LUZ¹
REBECA PAPOTI¹
RAQUEL GABAN¹
SARAH C. PEREIRA¹
THAYSSA HELOÁ COSTA FERREIRA¹

¹Discente – Universidade Nove de Julho/ Vergueiro.

Palavras-Chave: Estenose da Valva Aórtica; Calcificação Valvar; Imunidade.

DOI

10.59290/0900920252

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A estenose aórtica calcífica degenerativa (EACD) é uma doença caracterizada pelo espessamento, enrijecimento e calcificação progressiva da valva aórtica, resultando na obstrução do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo para a aorta. Trata-se de uma condição de evolução lenta, frequentemente assintomática em fases iniciais, mas que, em estágios avançados, está associada a importantes desfechos clínicos, como insuficiência cardíaca, síncope, angina e aumento da mortalidade cardiovascular (SANDEEP *et al.*, 2024).

Atualmente, a EACD é reconhecida como a principal valvopatia degenerativa em países ocidentais, com aumento de sua prevalência associado ao envelhecimento populacional. Além da idade avançada, diversos fatores de risco cardiovasculares contribuem para seu desenvolvimento e progressão, incluindo alterações metabólicas e condições associadas a outras doenças cardiovasculares. Evidências recentes indicam relações complexas entre a estenose aórtica e diferentes comorbidades cardiovasculares, reforçando seu impacto como problema relevante de saúde pública e seu efeito prognóstico nos pacientes acometidos (CAI & LIU, 2025).

Durante décadas, a calcificação valvar foi considerada um processo degenerativo passivo relacionado exclusivamente ao envelhecimento. Contudo, avanços na compreensão fisiopatológica demonstraram que a EACD resulta de mecanismos biológicos ativos e regulados, envolvendo remodelamento tecidual progressivo e processos inflamatórios associados à calcificação valvar (SANDEEP *et al.*, 2024). Essa mudança de paradigma ampliou a compreensão da doença e possibilitou a identificação de fatores envolvidos em sua instalação e progressão.

Nesse contexto, a inflamação e a resposta imunológica têm sido reconhecidas como componentes centrais da degeneração valvar. Destaca-se a lipoproteína(a) [Lp(a)], associada de forma consistente à calcificação da valva aórtica. Estudos recentes mostram que níveis elevados dessa lipoproteína se relacionam a maior risco de calcificação e progressão mais rápida da estenose, sugerindo sua participação nos mecanismos biológicos da doença (MOTAWEA *et al.*, 2023; ARSENAULT *et al.*, 2024). Além disso, a esclerose valvar pode representar uma etapa precoce da progressão para estenose clinicamente significativa (MYASOEDOVA *et al.*, 2026).

A compreensão desses mecanismos tem contribuído para novas estratégias de estratificação de risco e para o desenvolvimento de terapias além da intervenção cirúrgica ou percutânea (AHMAD *et al.*, 2024; SANDEEP *et al.*, 2024). O objetivo deste estudo é analisar o papel da inflamação e da imunidade na fisiopatologia da EACD.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura baseada no levantamento de dados científicos publicados nos últimos 5 anos (2021–2026). A busca bibliográfica foi conduzida na base de dados PubMed empregando-se os descritores em saúde (*Medical Subject Headings - MeSH*) combinados pelos operadores booleanos: ("Aortic Valve Stenosis"[Mesh] OR "Calcific Aortic Valve Disease") AND (Inflammation OR Immunity OR "Immune Response" OR Cytokines OR Macrophages OR Lymphocytes OR "Innate Immunity" OR "Adaptive Immunity") AND (Calcification OR "Valve Calcification" OR "Osteogenic Differentiation" OR RUNX2 OR BMP2 OR Wnt).

Adotou-se como critérios de inclusão: artigos publicados no recorte temporal estipulado, ensaios clínicos, metanálises, revisões sistemáticas e estudos envolvendo seres humanos. Foram inicialmente identificados 198 artigos. Após o *screening* inicial por meio da leitura criteriosa de títulos e resumos, foram aplicados os critérios de exclusão (estudos experimentais exclusivamente animais, duplicatas, cartas ao editor ou fuga temática ao escopo molecular e imunológico), resultando na seleção final de 6 artigos de alto impacto para subsidiar a fundamentação teórica deste capítulo. Complementarmente, foram consultadas bases epidemiológicas nacionais (DATASUS) e tratados clássicos de patologia e cardiologia clínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia inicial e lesão endotelial

Para compreendermos a fisiopatologia inicial da estenose aórtica, é necessário, primeiramente, entender a anatomia de um folheto valvar normal. Os folhetos valvares são compostos principalmente por células endoteliais valvares e células intersticiais valvares (CIVs). Em condições inflamatórias, essas células podem sofrer diferenciação fenotípica para miofibroblastos ativados (aCIVs), aumentando a síntese de matriz extracelular e promovendo o acúmulo de tecido fibrótico nos folhetos. Além disso, as CIVs podem adquirir um fenótipo osteogênico, diferenciando-se em células semelhantes a osteoblastos, o que favorece a calcificação progressiva da valva (MOTAWEA *et al.*, 2023; SANDEEP *et al.*, 2024).

A patogênese é dividida em fase inicial e fase de propagação. A fase inicial envolve a lesão endotelial do tecido, a infiltração lipídica e a resposta inflamatória crônica (MOTAWEA *et al.*, 2023). A doença desencadeia-se pelo es-

tresse hemodinâmico da valva, que pode ser intensificado por patologias como a hipertensão arterial, que aumenta a pressão transvalvular diastólica detectada pelos folhetos valvares (CAI & LIU, 2025; SANDEEP *et al.*, 2024).

O estresse mecânico nas valvas ou a exposição a fatores de risco, como radiação ou citocinas, produz uma lesão endotelial valvar, deixando as camadas mais internas do folheto expostas à infiltração lipídica. Na infiltração lipídica da camada fibrosa subendotelial, partículas aterogênicas como a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína(a) aderem ao tecido, caracterizando o estágio inicial da doença sem obstrução hemodinâmica (MYASOE-DOVA *et al.*, 2026; SANDEEP *et al.*, 2024).

Logo após a infiltração lipídica no interior do microambiente valvar, a presença de espécies reativas de oxigênio induz a oxidação do LDL e da Lp(a), tornando estes lipídios citotóxicos. A LDL oxidada estimula a diferenciação osteogênica das CIVs mediada através de receptores do tipo Toll, que contribuem para a fibrocalcificação da valva (SANDEEP *et al.*, 2024). Além disso, a Lp(a) possui uma similaridade molecular com o plasminogênio, competindo com ele por sítios de ligação, reduzindo sua conversão em plasmina e inibindo a fibrinólise. Tal mecanismo contribui para a formação de trombos na valva (MOTAWEA *et al.*, 2023).

Em resposta à agressão dos lipídios oxidados e à lesão endotelial, as células passam a expressar proteínas denominadas moléculas de adesão, como a VCAM-1, ICAM-1 e a E-selectina, que ficam expostas na superfície externa do endotélio, atuando como ganchos que capturam células de defesa, como linfócitos e monócitos da corrente sanguínea, promovendo uma resposta inflamatória crônica dentro das válvulas. Os macrófagos e as células T liberam citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e TNF- α ,

estimulando as células intersticiais valvares (CIVs) a secretarem colágeno desorganizado. Além disso, a ativação de quinases como a MAPK38 por componentes da Lp(a) induz estas células do endotélio a diferenciarem-se em fenótipos semelhantes a osteoblastos, que secretam vesículas de calcificação (CAI & LIU, 2025; MOTAWEA *et al.*, 2023; SANDEEP *et al.*, 2024).

Estes processos bioquímicos culminam na disfunção valvar progressiva, em que a deposição de tecido fibroso na valva, bem como a sua calcificação, enrijece os folhetos, aumentando o estresse mecânico e promovendo a lesão endotelial (MYASOEDOVA *et al.*, 2026; SANDEEP *et al.*, 2024).

Imunidade inata

A imunidade inata desempenha papel central na fisiopatologia da estenose aórtica calcífica degenerativa, atuando desde os estágios iniciais da lesão valvar até a progressão da calcificação. Após a lesão endotelial induzida pelo estresse hemodinâmico e pelo acúmulo de lipoproteínas oxidadas, ocorre o recrutamento de células inflamatórias para o tecido valvar, especialmente monócitos circulantes, que se diferenciam em macrófagos. Essas células constituem importantes efetores da resposta inflamatória local, promovendo a produção de mediadores pró-inflamatórios e contribuindo para o remodelamento patológico da valva (ARSENAULT *et al.*, 2024; MOTAWEA *et al.*, 2023; SANDEEP *et al.*, 2024).

Os macrófagos ativados reconhecem padrões moleculares associados ao dano celular e lipoproteínas modificadas, especialmente a lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL oxidada), por meio de receptores de reconhecimento de padrão. A ativação desses receptores desencadeia vias intracelulares pró-inflamatórias,

culminando na produção de citocinas, quimiocinas e espécies reativas de oxigênio. O consequente estresse oxidativo favorece a oxidação adicional de lipoproteínas, amplifica a lesão tecidual e perpetua o processo inflamatório local. Além disso, as espécies reativas de oxigênio promovem alterações celulares e moleculares que favorecem a progressão da calcificação valvar (SANDEEP *et al.*, 2024).

Os macrófagos infiltrados na valva desempenham papel essencial na manutenção da resposta inflamatória crônica, produzindo mediadores capazes de intensificar o recrutamento celular e perpetuar o dano tecidual. O aumento da atividade inflamatória local favorece a progressão do remodelamento valvar e contribui para o desenvolvimento das alterações estruturais observadas na estenose aórtica calcífica (SANDEEP *et al.*, 2024).

Entre os principais mediadores produzidos pelos macrófagos destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-1 beta (IL-1 β) e a interleucina-6 (IL-6). Essas citocinas amplificam a resposta inflamatória por meio do recrutamento e ativação contínuos de células imunológicas, além de favorecerem alterações fenotípicas nas CIVs. Como consequência, essas células passam a expressar características osteogênicas, contribuindo para a deposição progressiva de cálcio na matriz extracelular e para o enrijecimento dos folhetos valvares (SANDEEP *et al.*, 2024).

A IL-1 β constitui uma importante citocina pró-inflamatória envolvida na perpetuação da resposta imune na estenose aórtica calcífica. Após sua liberação, a IL-1 β estimula a produção de outros mediadores inflamatórios e favorece o recrutamento contínuo de células inflamatórias para o tecido valvar. Além disso, essa citocina atua sobre as CIVs, induzindo a expressão de fatores associados à diferenciação osteo-

gênica e contribuindo para a deposição progressiva de cálcio na matriz extracelular (MOTAWEA *et al.*, 2023; SANDEEP *et al.*, 2024).

De forma semelhante, a IL-6 participa da manutenção do estado inflamatório crônico característico da doença. O aumento de sua expressão favorece a ativação de vias de sinalização envolvidas na proliferação celular e na diferenciação das CIVs em um fenótipo semelhante ao osteoblástico, intensificando o remodelamento patológico e a progressão da calcificação valvar (ARSENAULT *et al.*, 2024; SANDEEP *et al.*, 2024).

Além da ação dessas citocinas, estudos recentes têm demonstrado a participação do inflamassoma NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*) na fisiopatologia da estenose aórtica calcífica. Esse complexo multiproteico do sistema imune inato atua como sensor intracelular de sinais de dano e encontra-se associado à manutenção da inflamação crônica observada na doença (MOTAWEA *et al.*, 2023; SANDEEP *et al.*, 2024).

A ativação do inflamassoma NLRP3 pode ser desencadeada por diferentes estímulos presentes no microambiente valvar, incluindo espécies reativas de oxigênio, lipoproteínas oxidadas e depósitos de cálcio. Após sua ativação, ocorre o recrutamento da proteína adaptadora ASC e a ativação da caspase-1, responsável pela clivagem das formas inativas da interleucina-1 beta (pro-IL-1 β) e da interleucina-18 (pro-IL-18), convertendo-as em suas formas biologicamente ativas. Esse mecanismo promove a amplificação da resposta inflamatória local e favorece a ocorrência da piroptose, uma forma de morte celular inflamatória associada à liberação adicional de mediadores pró-inflamatórios (MOTAWEA *et al.*, 2023; SANDEEP *et al.*, 2024).

A persistência da ativação do inflamassoma NLRP3 e da produção contínua de citocinas

pró-inflamatórias contribui para a progressão inflamatória e degenerativa da valva aórtica. O ambiente inflamatório crônico favorece a diferenciação osteogênica das células intersticiais valvares e a deposição progressiva de cálcio na matriz extracelular, perpetuando as alterações estruturais características da estenose aórtica calcífica (MOTAWEA *et al.*, 2023; SANDEEP *et al.*, 2024).

Imunidade adaptativa

A transição da estenose aórtica (EA) da fase inicial para o estágio de propagação e cronicidade depende da ativação da imunidade adaptativa, que atua em sinergia com os mecanismos inatos. Enquanto a resposta inata reage aos danos imediatos e ao acúmulo lipídico, a adaptativa perpetua a inflamação crônica e coordena o remodelamento patológico sustentado da valva (SANDEEP *et al.*, 2024).

O recrutamento de linfócitos T para o tecido valvar ocorre após a lesão endotelial causada por estresse mecânico ou fatores de risco sistêmicos. Esse processo é facilitado pelo aumento da expressão de moléculas de adesão no endotélio — como ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina —, que capturam as células de defesa da corrente sanguínea (SANDEEP *et al.*, 2024).

No microambiente valvar, esses linfócitos (predominantemente com perfil de resposta Th1) interagem com partículas lipídicas oxidadas, como a LDL e a Lp(a), que funcionam como antígenos (MOTAWEA *et al.*, 2023). A ativação celular resulta na secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas como a IL-6. Essas substâncias estimulam a diferenciação osteogênica das CIVs, promovendo a mineralização da matriz extracelular (CAI & LIU, 2025; SANDEEP *et al.*, 2024).

Nesse cenário, a interação entre as imunidades inata e adaptativa cria um ciclo vicioso de

agressão tecidual. Ao fagocitarem lipoproteínas oxidadas, os macrófagos apresentam antígenos aos linfócitos T, que liberam mediadores para amplificar a atividade inflamatória macrofágica (SANDEEP *et al.*, 2024). Esse diálogo imunológico estabelece um ambiente pró-calcificante: a inflamação deixa de ser um evento isolado e passa a impulsionar a progressão hemodinâmica da doença (ARSENAULT *et al.*, 2024).

Além disso, a presença constante de células da imunidade adaptativa torna a calcificação um processo ativo. A inflamação crônica induzida por linfócitos e macrófagos reduz a complacência valvar, gerando mais estresse mecânico e novas lesões, o que perpetua a deposição de cálcio e a fibrose (MYASOEDOVA *et al.*, 2026; SANDEEP *et al.*, 2024).

Por conseguinte, a intensidade da resposta imune adaptativa dita a velocidade de progressão da EA. Marcadores inflamatórios sistêmicos e locais refletem a gravidade da calcificação valvar e funcionam como preditores de desfechos clínicos adversos (MOTAWEA *et al.*, 2023).

O envolvimento de outras estruturas, como a calcificação do anel mitral, complica a abordagem terapêutica e reforça que a inflamação afeta a saúde cardiovascular de forma sistêmica, indo além da valva aórtica (AHMAD *et al.*, 2024; CAI & LIU, 2025). Em suma, a imunidade adaptativa transforma a esclerose valvar inicial em uma condição hemodinamicamente obstrutiva, atuando como o motor biológico da perpetuação inflamatória na estenose aórtica (MYASOEDOVA *et al.*, 2026; SANDEEP *et al.*, 2024).

Interação entre inflamação e calcificação valvar

A calcificação valvar observada na estenose aórtica constitui um processo biologicamente ativo, iniciado por alterações estruturais do endotélio valvar decorrentes do estresse mecânico

contínuo e da exposição a fatores de risco cardiovasculares. A disfunção endotelial favorece o acúmulo de lipoproteínas aterogênicas, especialmente LDL e Lp(a), na região subendotelial, onde sofrem modificações oxidativas capazes de desencadear uma resposta inflamatória persistente. Como consequência, ocorre aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial, incluindo ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina, promovendo a migração de células inflamatórias, entre elas macrófagos, linfócitos T e mastócitos, para o interior do tecido valvar (SANDEEP *et al.*, 2024).

O estabelecimento desse microambiente inflamatório modifica profundamente o comportamento das CIVs. Essas células passam a apresentar maior atividade secretora, com incremento na produção de colágeno, metaloproteinases de matriz e catepsinas, contribuindo para a reorganização da matriz extracelular e para a criação de condições favoráveis ao desenvolvimento da fibrocalcificação (SANDEEP *et al.*, 2024).

A progressão do processo mineralizante está relacionada, em parte, à liberação de vesículas extracelulares por células inflamatórias e pelas próprias CIVs ativadas. Essas estruturas apresentam propriedades semelhantes às vesículas de matriz presentes no tecido ósseo e funcionam como sítios iniciais de nucleação mineral. A participação da sortilina na formação dessas vesículas tem sido apontada como um mecanismo relevante na deposição de hidroxiapatita, favorecendo a ampliação progressiva dos focos de calcificação e intensificando o processo inflamatório local. O endurecimento dos folhetos valvares aumenta a sobrecarga mecânica sobre o tecido, favorecendo novas lesões e perpetuando a progressão da doença (SANDEEP *et al.*, 2024).

Entre as alterações celulares mais importantes envolvidas na calcificação valvar destaca-se

a aquisição de características osteogênicas pelas CIVs. Evidências experimentais demonstraram que a exposição à Lp(a) é capaz de induzir modificações fenotípicas em células intersticiais da valva aórtica humana, associadas ao aumento da atividade osteoblástica, à deposição de minerais e à formação de estruturas calcificadas compatíveis com aquelas observadas em valvas acometidas pela estenose aórtica avançada (MOTAWEA *et al.*, 2023).

Estudos realizados em modelos celulares indicam que esse processo envolve a ativação de diferentes vias de sinalização intracelular, incluindo proteínas pertencentes às famílias MAPK e GSK3 β , além de moléculas reguladoras associadas ao remodelamento celular. A ativação desses mecanismos favorece a expressão de programas osteogênicos e consolida a diferenciação das CIVs em um fenótipo semelhante ao osteoblástico. Adicionalmente, outras vias pró-calcificantes, como RUNX2, BMP-2 e Wnt/ β -catenina, participam da manutenção do processo de mineralização valvar e da progressão da doença (MOTAWEA *et al.*, 2023).

A contribuição da Lp(a) para a calcificação valvar também está relacionada à presença de fosfolipídios oxidados transportados por essa lipoproteína. Esses compostos podem ser metabolizados pela lipoproteína-fosfolipase A2, originando mediadores bioativos capazes de estimular a deposição de cálcio e potencializar a diferenciação osteogênica das células intersticiais valvares. Paralelamente, lipoproteínas modificadas promovem a ativação de mecanismos da imunidade inata, contribuindo para a manutenção de um ambiente pró-inflamatório e pró-calcificante (SANDEEP *et al.*, 2024).

Assim, a estenose aórtica calcífica deve ser compreendida como uma doença caracterizada pela interação dinâmica entre inflamação crônica, alterações do metabolismo lipídico e re-

programação osteogênica das células intersticiais valvares, afastando definitivamente o conceito de que a calcificação seja apenas consequência passiva do envelhecimento (SANDEEP *et al.*, 2024).

Relação com aterosclerose

Considerada um processo passivo de desgaste ao longo da vida dos pacientes, a estenose aórtica calcífica (EAC) é hoje reconhecida como uma doença inflamatória crônica, ativa e altamente regulada. Devido ao compartilhamento de fatores de risco cardiovasculares clássicos, por exemplo, hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus e dislipidemia. Estudos recentes de randomização mendeliana bidirecional reforçam essa conexão, comprovando uma relação causal genética onde fatores de risco sistêmicos compartilhados, como a hipertensão arterial, inserem a degeneração valvar no mesmo espectro de risco de eventos vasculares e cardiometabólicos sistêmicos além do folheto valvar isolado (CAI & LIU, 2025). No entanto, a evolução tecidual subsequente revela divergências fundamentais.

O evento inicial em ambas as patologias ocorre na camada subendotelial. Na valva aórtica, o estresse mecânico cisalhante (*shear stress*) crônico, que atinge predominantemente o lado da face aórtica dos folhetos, provoca uma disfunção endotelial. Essa quebra da integridade da barreira celular mimetiza a lesão endotelial observada no leito arterial aterosclerótico. O equivalente clínico inicial dessa agressão tecidual local é a esclerose valvar aórtica que, embora inicialmente assintomática, atua causando precocemente um risco inflamatório, que carrega implicações prognósticas diretas na velocidade de progressão para a estenose aórtica estabelecida (MYASOEDOVA *et al.*, 2026).

Uma vez lesado, o endotélio valvar torna-se hiperpermeável, permitindo a infiltração de LDL e partículas de Lp(a) na camada fibrosa.

No microambiente valvar, sob a ação de espécies reativas de oxigênio (EROs), essas lipoproteínas sofrem oxidação, gerando a LDL oxidada (LDL-ox). A relevância das lipoproteínas modificadas na patogênese inicial e no acúmulo de cálcio é sustentada por dados epidemiológicos que correlacionam diretamente os níveis séricos elevados de Lp(a) com a indução acelerada de focos ativos de calcificação valvar (MOTAWEA *et al.*, 2023).

A LDL-ox atua como um potente padrão molecular associado ao perigo (DAMP), desencadeando uma resposta imune inata. Há uma expressão aumentada de moléculas de adesão celular (como VCAM-1 e ICAM-1), que recrutam monócitos circulantes e linfócitos T auxiliares. No interstício, os monócitos diferenciam-se em macrófagos que fagocitam a LDL-ox por meio de receptores varredores (*scavenger receptors*), transformando-se em células espumosas (*foam cells*), semelhantes às encontradas na estria gordurosa da aterosclerose coronariana.

Apesar do início inflamatório e lipídico, o destino do tecido valvar diverge fundamentalmente da parede arterial. Enquanto a progressão da placa aterosclerótica é marcada pelo recrutamento de células musculares lisas para a formação de uma capa fibrosa e um núcleo necrótico lipídico, a EAC evolui para um processo de remodelação mecânica e osteogênese. Os macrófagos e linfócitos ativados na valva liberam uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-1 β e IL-6) que estimulam as CIVs (originalmente responsáveis pela homeostase da matriz) a se transdiferenciarem em miofibroblastos e, progressivamente, em um fenótipo osteoblástico (SANDEEP *et al.*, 2024).

As CIVs reprogramadas passam a secretar proteínas da matriz óssea, como osteopontina, osteocalcina e colágeno tipo I, culminando em uma calcificação heterotópica ativa através da sinalização molecular da via RANK/RANKL. Ao contrário da placa de ateroma arterial, que é

propensa à ruptura e trombose aguda, o ápice final da EAC é a restrição mecânica estritamente progressiva. Além disso, esse padrão de remodelação fibrosa e deposição mineral do esqueleto cardíaco tende a afetar outras estruturas de suporte de maneira análoga, guardando íntima correlação com a calcificação do anel mitral e disfunções valvares concomitantes (AHMAD *et al.*, 2024).

A sólida correlação inicial entre a infiltração lipídica e o desenvolvimento da EAC sustentou a hipótese de que a terapia com estatinas poderia frear a progressão da doença, mimetizando o sucesso obtido na doença arterial coronariana. Contudo, ensaios clínicos demonstraram de forma inequívoca que as estatinas falham em retardar a progressão hemodinâmica ou a calcificação da estenose aórtica após a doença estar estabelecida.

Essa falha terapêutica evidencia o paradoxo entre as duas patologias. Na aterosclerose, o componente lipídico e o estado inflamatório da placa são altamente maleáveis à redução do colesterol circulante. Na EAC, após a fase de iniciação inflamatória, a cascata osteogênica torna-se autossustentável, fenotipicamente consolidada e independente dos níveis de LDL. Ademais, revisões sistemáticas apontam que o aumento contínuo do gradiente transvalvar e da velocidade do jato aórtico é fortemente mediado por vias genéticas e inflamatórias independentes, com destaque para a Lp(a), uma partícula cuja concentração sérica não é adequadamente reduzida pelas estatinas convencionais, perpetuando o estímulo mineralizante na valva (ARSENAULT *et al.*, 2024).

Aspectos clínicos e diagnósticos

As alterações inflamatórias, imunológicas e fibrocalcificantes descritas anteriormente repercutem clinicamente por meio da progressão da esclerose valvar para a estenose aórtica estabelecida. A esclerose fibrocalcificada da valva

aórtica (EFVA) é descrita como o espessamento e calcificação dos folhetos valvares, sem obstrução hemodinâmica significativa, e representa o estágio inicial da estenose aórtica (EA). Estudos recentes de revisão sistemática e metanálise demonstram que aproximadamente um em cada seis pacientes portadores de EFVA evolui para EA em um período de quatro anos, e cerca de 2% a 6% progridem para estágios mais graves da doença. Além disso, apresentam maior risco de eventos cardiovasculares. Os achados ressaltam a importância do monitoramento ecocardiográfico para a detecção de EFVA como marcador precoce de doença valvar (MYASOEDOVA *et al.*, 2026).

A velocidade de progressão de EFVA para EA é fortemente influenciada por diversos determinantes biológicos, entre eles os níveis elevados de Lp(a), biomarcador que desempenha um importante papel na patogênese valvar, associando-se tanto à incidência quanto à evolução da EA (ARSENAULT *et al.*, 2024; MOTAWEA *et al.*, 2023). A lesão endotelial dos folhetos valvares favorece a deposição de Lp(a) na camada subendotelial, onde a lipoproteína sofre oxidação e desencadeia uma intensa resposta inflamatória. Esse processo estimula a diferenciação osteogênica das CIVs, contribuindo para a fibrose e calcificação valvar (SANDEEP *et al.*, 2024). Estudos observacionais demonstram que concentrações elevadas de Lp(a) associam-se principalmente ao aumento da velocidade máxima do fluxo e ao crescimento do gradiente transvalvar, enquanto a relação com a redução da área valvar permanece menos consistente (ARSENAULT *et al.*, 2024; MOTAWEA *et al.*, 2023).

Pacientes com EA podem permanecer assintomáticos por longos períodos, apesar da progressão contínua da doença, razão pela qual

devem realizar acompanhamento clínico periódico, a fim de identificar a evolução da doença (MOTAWEA *et al.*, 2023).

O espessamento, a fibrose e a calcificação dos folhetos valvares reduzem sua mobilidade e dificultam a ejeção de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta, o que aumenta a pós-carga ventricular. Como mecanismo compensatório para a manutenção do débito cardíaco, ocorre hipertrofia do ventrículo esquerdo. Com a progressão da doença, esse processo torna-se ineficaz, o que favorece o aparecimento de sintomas clássicos como dispneia, angina e síncope. A dispneia está relacionada ao aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e à congestão pulmonar, a angina decorre do aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio hipertrofiado, e a síncope resulta da incapacidade de aumentar o débito cardíaco aos esforços. Em estágios mais avançados, a descompensação pode evoluir para insuficiência cardíaca (IC) (CAI & LIU, 2025; SANDEEP *et al.*, 2024).

O aparecimento dos sintomas representa um marco na evolução da doença, e constitui indicação para intervenção, uma vez que caracterizam doença hemodinamicamente significativa, associada à alta taxa de mortalidade na ausência do reparo valvar. Entretanto, alguns pacientes em estágios avançados da doença podem não desenvolver os sintomas, apresentando somente redução da tolerância ao exercício, o que reforça a importância do acompanhamento periódico (CAI & LIU, 2025; SANDEEP *et al.*, 2024).

Durante o exame físico, é comum identificar à ausculta cardíaca um sopro sistólico áspero, mais audível no foco aórtico, com irradiação para as artérias carótidas, acompanhado ou não de hipofonese da segunda bulha aórtica. Embora esse achado seja sugestivo de EA, isoladamente não é suficiente para estabelecer o

diagnóstico nem determinar a gravidade da doença, sendo necessária a confirmação por exames complementares (SANDEEP *et al.*, 2024).

A ecocardiografia é o principal método de imagem e o padrão-ouro para o diagnóstico, estratificação da gravidade e acompanhamento da EA. Esse exame permite avaliar aspectos como a morfologia e o grau de calcificação valvar, a função do ventrículo esquerdo, a presença de hipertrofia miocárdica e as dimensões da raiz da aorta e porção ascendente proximal da aorta. Além disso, permite a classificação da EA em leve, moderada ou grave, com base em variáveis hemodinâmicas que incluem a velocidade máxima do jato da valva aórtica (m/s), o gradiente de pressão transvalvar médio (mmHg) e a área valvar aórtica (cm²) (ARSENAULT *et al.*, 2024; SANDEEP *et al.*, 2024).

Foram definidos quatro tipos diferentes de EA: EA típica de alto gradiente (gradiente de pressão médio ≥ 40 mmHg, fração de ejeção do VE – Qualquer, índice de volume sistólico – Qualquer), EA de baixo fluxo e baixo gradiente (gradiente de pressão médio < 40 mmHg, fração de ejeção do VE $< 50\%$, índice de volume sistólico < 35 mL/m²), EA de baixo fluxo e baixo gradiente paradoxal (gradiente de pressão médio < 40 mmHg, fração de ejeção do VE $> 50\%$, índice de volume sistólico < 35 mL/m²) e EA de fluxo normal e baixo gradiente (gradiente de pressão médio < 40 mmHg, fração de ejeção do VE $> 50\%$, índice de volume sistólico > 35 mL/m²) (SANDEEP *et al.*, 2024).

A tomografia computadorizada (TC) constitui um método complementar à ecocardiografia, auxiliando no diagnóstico e acompanhamento da EA. A TC permite quantificar de maneira objetiva o escore de calcificação da valva aórtica, além de mensurar com precisão a área valvar, possibilitando uma avaliação mais acurada da gravidade da doença e do prognóstico do paciente (SANDEEP *et al.*, 2024).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) fornece informações complementares, utilizada para avaliar a inflamação e a atividade osteogênica das valvas. O exame pode ser realizado tanto em válvulas nativas quanto em protéticas, permitindo a visualização mais clara de dados sobre a atividade da doença (SANDEEP *et al.*, 2024).

Pacientes com EA frequentemente apresentam outras doenças cardiovasculares (DCVs) simultaneamente. Estudos recentes demonstram que a EA está associada a maior prevalência de IC, doença arterial coronariana (DAC), fibrilação atrial (FA), e calcificação do anel mitral (CAM), condições que contribuem para pior prognóstico, e podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares, como o acidente vascular encefálico (AVC) (CAI & LIU, 2025; AHMAD *et al.*, 2024). Além disso, a hipertensão (HAS) está associada ao desenvolvimento e progressão da EA, uma vez que aumenta a sobrecarga hemodinâmica do ventrículo esquerdo. Dessa forma, o tratamento anti-hipertensivo constitui um componente importante no manejo clínico dos pacientes, podendo contribuir para retardar a progressão da doença (CAI & LIU, 2025; SANDEEP *et al.* 2024).

Tratamento atual e terapêuticas emergentes

A EACD é atualmente reconhecida como uma doença ativa, progressiva e multifatorial, envolvendo mecanismos inflamatórios, imunológicos, metabólicos e fibrocalcificantes. Apesar desse entendimento mais amplo da fisiopatologia, o tratamento disponível ainda apresenta limitações importantes. Na prática clínica, o manejo permanece centrado principalmente em intervenções mecânicas, uma vez que não há, até o momento, terapias farmacológicas capazes de modificar de forma comprovada a progressão da doença. Assim, a abordagem baseia-

se no acompanhamento clínico e ecocardiográfico, na estratificação da gravidade, no controle de fatores de risco cardiovasculares e na indicação de intervenção valvar nos casos de estenose grave, presença de sintomas ou repercussão cardíaca significativa (SANDEEP *et al.*, 2024; CAI & LIU, 2025).

A ausência de terapias farmacológicas modificadoras representa uma das principais lacunas no manejo da EACD. O processo degenerativo valvar inicia-se antes da obstrução hemodinamicamente significativa, podendo manifestar-se inicialmente como esclerose fibrocalcificada da valva aórtica, caracterizada por espessamento e calcificação dos folhetos sem comprometimento relevante do fluxo sanguíneo. Parte desses pacientes evolui para estenose aórtica ao longo do tempo, o que reforça a compreensão da doença como um continuum progressivo (MYASOEDOVA *et al.*, 2026). Nesse contexto, destaca-se a importância de estratégias voltadas às fases iniciais, nas quais a modulação de processos inflamatórios, lipídicos, metabólicos e imunológicos poderia ter maior impacto preventivo.

Nos estágios avançados, a substituição da valva aórtica permanece como a principal estratégia terapêutica capaz de melhorar sintomas e prognóstico. A troca valvar cirúrgica é considerada padrão em pacientes com menor risco operatório e anatomia favorável, podendo também ser indicada quando há necessidade de correção concomitante de outras alterações cardiovasculares. No entanto, trata-se de um procedimento invasivo, associado a riscos perioperatórios, recuperação prolongada e complicações como sangramentos, infecções, disfunção protética e necessidade de reintervenção. Além disso, muitos pacientes com EACD são idosos, frágeis e apresentam múltiplas comorbidades, o que

pode limitar a indicação cirúrgica e exigir avaliação individualizada do risco-benefício (SANDEEP *et al.*, 2024).

Nesse cenário, o implante transcater de valva aórtica (TAVI/TAVR) tem se consolidado como alternativa terapêutica relevante. Inicialmente indicado para pacientes inoperáveis ou de alto risco cirúrgico, o método vem sendo ampliado devido à menor invasividade, menor tempo de internação e recuperação mais rápida. Entretanto, também apresenta limitações, como complicações vasculares, acidente vascular cerebral, vazamento paravalvar, distúrbios de condução com possível necessidade de marcapasso e incertezas quanto à durabilidade das próteses (AHMAD *et al.*, 2024; SANDEEP *et al.*, 2024).

A complexidade clínica desses pacientes pode ser ampliada pela presença de outras alterações valvares, como a calcificação do anel mitral associada à disfunção mitral. AHMAD *et al.* (2024) demonstraram que essas condições podem influenciar os desfechos do TAVR, evidenciando que a doença calcífica pode envolver múltiplas estruturas cardíacas. Dessa forma, embora o TAVI seja eficaz na correção da obstrução aórtica, ele não atua diretamente sobre os mecanismos subjacentes à progressão da doença, como inflamação persistente, deposição lipídica e diferenciação osteogênica das células intersticiais valvares.

As terapias farmacológicas convencionais ainda não demonstraram eficácia na modificação da história natural da EACD. Apesar da semelhança com a aterosclerose em termos de fatores de risco, intervenções hipolipemiantes não apresentaram impacto significativo na progressão da calcificação valvar. Após a ativação de vias osteogênicas, as células intersticiais valvares passam a sustentar um processo relativamente autônomo de calcificação, reduzindo a

eficácia de intervenções tardias voltadas apenas ao controle lipídico sistêmico. Esse comportamento reforça que a EACD não deve ser compreendida apenas como manifestação valvar da aterosclerose, mas como doença com mecanismos próprios de progressão (SANDEEP *et al.*, 2024; MOTAWEA *et al.*, 2023).

Ainda assim, o controle dos fatores de risco cardiovasculares permanece fundamental. CAI & LIU (2025) demonstraram associação entre hipertensão arterial e maior risco de estenose aórtica calcífica, além de relação com eventos cardiovasculares adversos, como insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e fibrilação atrial. Esses achados reforçam a importância do manejo clínico global. Dessa maneira, medidas como controle pressórico, seguimento das comorbidades e prevenção de eventos cardiovasculares devem compor o cuidado dos pacientes com EACD, ainda que não substituam a intervenção valvar quando indicada.

Entre as terapêuticas emergentes, destaca-se o papel da Lp(a) como possível alvo terapêutico. Estudos demonstram associação entre níveis elevados de Lp(a) e maior calcificação valvar, além de progressão mais rápida da estenose aórtica (MOTAWEA *et al.*, 2023; ARSENAULT *et al.*, 2024). A participação da Lp(a) é relevante porque essa lipoproteína está relacionada tanto ao acúmulo lipídico quanto à ativação de vias pró-calcificantes no tecido valvar. Esses dados sugerem que intervenções voltadas à redução da Lp(a) podem, futuramente, contribuir para retardar a evolução da doença, especialmente em pacientes com níveis elevados desse marcador e em fases iniciais da degeneração valvar.

Além da modulação lipídica, a modulação de vias inflamatórias específicas representa uma área promissora de investigação. A participação de citocinas inflamatórias, como IL-1 β ,

IL-6 e TNF- α , e do inflamassoma NLRP3 na fisiopatologia da EACD sugere que terapias direcionadas possam ter potencial terapêutico. Nesse contexto, os inibidores de IL-1 surgem como possibilidade teórica relevante, pois a IL-1 β participa da amplificação da resposta inflamatória, do recrutamento celular e da indução de mediadores pró-osteogênicos nas células intersticiais valvares. No entanto, essas abordagens ainda carecem de evidências clínicas robustas e não fazem parte da prática atual (MOTAWEA *et al.*, 2023; SANDEEP *et al.*, 2024).

A modulação da via IL-1/NLRP3 poderia, em tese, reduzir a inflamação local e limitar a transição das células intersticiais valvares para fenótipos osteogênicos. De modo semelhante, futuras abordagens voltadas à IL-6, ao TNF- α , ao estresse oxidativo e às vias relacionadas à osteogênese valvar podem ampliar as possibilidades terapêuticas. Para que essas estratégias sejam incorporadas à prática clínica, será necessário definir quais pacientes apresentam fenótipo predominantemente inflamatório, qual o momento ideal para intervenção e quais biomarcadores devem ser utilizados no seguimento da resposta terapêutica (MOTAWEA *et al.*, 2023; SANDEEP *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, observa-se uma tendência futura em direção à medicina de precisão, com identificação de subgrupos de pacientes que possam se beneficiar de terapias específicas. A utilização de biomarcadores, como níveis de Lp(a), associada à avaliação clínica, ecocardiográfica e, quando disponível, à quantificação da calcificação valvar, pode auxiliar na estratificação de risco e na definição de estratégias terapêuticas individualizadas. Pacientes em fases iniciais, com esclerose valvar, inflamação ativa ou elevação importante de Lp(a), podem representar o grupo com maior

potencial de benefício para terapias-alvo. (MOTAWEA *et al.*, 2023; ARSENAULT *et al.*, 2024; SANDEEP *et al.*, 2024).

Nessa perspectiva, as terapêuticas emergentes não substituem as intervenções valvares já estabelecidas, mas ampliam o horizonte do tratamento ao propor atuação antes da fase de obstrução grave e irreversível. O desenvolvimento de ensaios clínicos direcionados, com seleção adequada de pacientes e desfechos ecocardiográficos, inflamatórios e clínicos bem definidos, será essencial para avaliar se a modulação lipídica, inflamatória e imunológica poderá retardar a progressão da EACD (MOTAWEA *et al.*, 2023; ARSENAULT *et al.*, 2024; SANDEEP *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Em suma, as evidências revisadas neste capítulo indicam que a EACD é consequência de uma doença inflamatória crônica e ativa, mediada pela interação entre as imunidades inata e adaptativa, e não decorre apenas de um processo passivo de desgaste (SANDEEP *et al.*, 2024). A resposta imune local, desencadeada pelo acúmulo de lipoproteínas oxidadas e pela ativação do inflamassoma NLRP3, contribui para a transformação osteogênica das células intersticiais valvares e para a progressão da calcificação da valva aórtica (MOTAWEA *et al.*, 2023; ARSENAULT *et al.*, 2024). Por conse-

guinte, nesse contexto, a identificação da EFVA deve ser o foco de estratégias de rastreamento e monitoramento ecocardiográfico precoce, dado o seu papel preditivo no risco de eventos cardiovasculares sistêmicos (MYASO-EDOVA *et al.*, 2026). O melhor entendimento desses mecanismos ajuda a explicar a limitada eficácia das estatinas em retardar a progressão da doença após o estabelecimento da calcificação valvar, demonstrando que, após a consolidação do fenótipo osteoblástico das CIVs, a progressão da calcificação torna-se autossustentável e independente dos níveis de LDL circulante (ARSENAULT *et al.*, 2024; SANDEEP *et al.*, 2024). Além disso, a inclusão de terapias farmacológicas direcionadas a alvos imunológicos específicos e as terapias direcionadas à redução dos níveis de Lp(a) surge como uma importante alternativa terapêutica promissora, com potencial para modificar a história natural da patologia além do folheto valvar isolado (CAI & LIU, 2025). Por fim, para confirmar a eficácia dessas terapias-alvo em retardar a progressão hemodinâmica e postergar a necessidade de intervenções invasivas, como a cirurgia convencional e o implante de bioprótese aórtica transcater (TAVI), novos ensaios clínicos prospectivos e estudos multicêntricos devem ser realizados (AHMAD *et al.*, 2024; SANDEEP *et al.*, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, S. *et al.* Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with mitral annular calcification and concomitant mitral valve dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, v. 61, p. 99, 2024. Doi: 10.1016/j.carrev.2023.10.010

ARSENAULT, B. J. *et al.* Lipoprotein(a) and calcific aortic valve stenosis progression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiology*, v. 9, n. 9, p. 835–842, 2024. Doi: 10.1001/jamacardio.2024.1882.

CAI, D. & LIU, J. Aortic stenosis intricacies beyond the valve: A bidirectional Mendelian randomization study. *ESC Heart Failure*, v. 12, n. 5, p. 3276–3284, 2025. Doi: 10.1002/ehf2.15348.

MYASOEDOVA, V. A. *et al.* Prognostic Significance implications of aortic valve sclerosis in the development of aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, v. 13, n. 1, e003859, 2026. Doi: 10.1136/openhrt-2025-003859.

MOTAWEA, K.R. *et al.* Association between aortic valve calcification and high lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cardiology*, v. 48, n. 9, e101746, 2023. Doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101746.

SANDEEP, B. *et al.* Recent updates on asymptomatic and symptomatic aortic valve stenosis: Its Diagnosis, Pathogenesis, Treatment and Future Perspectives. *Current Problems in Cardiology*, v. 49, n. 7, e102631, 2024. Doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102631.