



## A eficiência de novas tecnologias na terapêutica calcificação valvar

The Efficiency of New Technologies in Valve Calcification Therapeutics

La Eficiencia de Nuevas Tecnologías en la Terapéutica de la Calcificación Valvular

Lucas Rezende de Alencar<sup>1</sup>, Cassiano Ossipe dos Santos Viana<sup>1</sup>, Lucas Rocha Cronemberger<sup>1</sup>, João Pedro Nascimento Lagos Oliveira<sup>1</sup>, Lucas Luz Ferreira<sup>1</sup>, João de Sousa Pinheiro Barbosa<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar como os avanços na compreensão dos mecanismos moleculares da calcificação valvar podem impactar o desenvolvimento e a eficácia das novas terapias emergentes para o tratamento dessa condição, comparando com os métodos tradicionais. **Métodos:** Esta revisão integrativa da literatura. PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), focando em artigos publicados nos últimos cinco anos, entre 2019 e 2024. O objetivo da revisão foi identificar estudos que abordassem os mecanismos moleculares da Calcificação da Válvula Aórtica (CAVD) e potenciais intervenções terapêuticas. A busca foi realizada utilizando descritores Decs/MeSH relevantes, incluindo "calcification," "RNA," "valve calcification," e "aortic valve calcification." Inicialmente, 422 estudos foram identificados antes da triagem. **Resultados:** A análise revelou avanços significativos com biomarcadores, como o cfDNA, IL-38 e microRNAs, e terapias experimentais com vitamina K2, curcumina e H<sub>2</sub>S, que mostraram potencial em inibir a progressão da calcificação valvar. **Considerações finais:** As novas terapias moleculares apresentam resultados promissores para o tratamento da calcificação valvar. Contudo, estudos futuros devem incluir amostras maiores e mais diversificadas para validar sua eficácia em diferentes populações e, assim, ampliar a aplicabilidade clínica dessas tecnologias.

**Palavras-chave:** valve calcification, RNA, aortic stenosis, treatment, new treatment.

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate how advances in the understanding of molecular mechanisms of valvular calcification can impact the development and efficacy of emerging therapies for the treatment of this condition, compared to traditional methods. **Methods:** An integrative literature review conducted in PubMed and the Virtual Health Library (VHL), focusing on articles published between 2019 and 2024. Relevant DeCS/MeSH descriptors such as *calcification*, *RNA*, *valve calcification*, and *aortic valve calcification* were used. Initially, 422 studies were identified and screened to include those addressing the molecular mechanisms of Aortic Valve Calcification (CAVD) and potential therapeutic interventions. **Results:** The analysis revealed significant advances with biomarkers such as cfDNA, IL-38, and microRNAs, as well as experimental therapies like vitamin K2, curcumin, and H<sub>2</sub>S, which showed potential in inhibiting valvular calcification progression. **Conclusions:** New molecular therapies show promising results for treating valvular calcification. However, future studies should include larger and more diverse samples to validate their efficacy in different populations, thereby expanding the clinical applicability of these technologies.

**Keywords:** valve calcification, RNA, aortic stenosis, treatment, new treatment.

### RESUMEN

**Objetivo:** Investigar cómo los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares de la calcificación valvular pueden impactar el desarrollo y la eficacia de las nuevas terapias emergentes para el tratamiento de esta condición, en comparación con los métodos tradicionales. **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura

<sup>1</sup> Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília – DF.

realizada en PubMed y en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), centrándose en artículos publicados entre 2019 y 2024. Se utilizaron descriptores DeCS/MeSH relevantes, como *calcification*, *RNA*, *valve calcification* y *aortic valve calcification*. Inicialmente, se identificaron 422 estudios y se seleccionaron aquellos que abordaban los mecanismos moleculares de la Calcificación de la Válvula Aórtica (CAVD) y posibles intervenciones terapéuticas. **Resultados:** El análisis reveló avances significativos con biomarcadores como el cfDNA, IL-38 y microARN, así como terapias experimentales como la vitamina K2, la curcumina y el H<sub>2</sub>S, que mostraron potencial para inhibir la progresión de la calcificación valvular. **Conclusiones:** Las nuevas terapias moleculares muestran resultados prometedores para el tratamiento de la calcificación valvular. Sin embargo, los estudios futuros deben incluir muestras más grandes y diversas para validar su eficacia en diferentes poblaciones, ampliando así la aplicabilidad clínica de estas tecnologías. **Palabras clave:** valve calcification, RNA, aortic stenosis, treatment, new treatment.

## INTRODUÇÃO

A doença da valva aórtica calcificada ou *calcific aortic disease* (CAVD) vem aumentando nos últimos anos, com o desenvolvimento da sociedade e o prolongamento da expectativa de vida, sendo a terceira doença cardiovascular mais comum em populações idosas (MA W, et al., 2024).

É a doença valvar aórtica mais comum no mundo desenvolvido, a qual envolve um processo patológico complexo e ativo, de calcificação e degeneração da válvula cardíaca. Nesse aspecto, estudos e descobertas têm sido efetuados sobre a suplementação com vitaminas, a utilização de fármacos e de agentes terapêuticos potenciais para a prevenção da progressão de CAVD.

Assim, a CAVD ainda persiste sem intervenções clínicas eficazes para reverter a sua progressão, cuja única opção de tratamento é a cirurgia cardíaca com a implantação de uma prótese valvar (JIAO W, et al., 2019). JIAO W, et al. (2019) apontam como potenciais terapêuticos para o tratamento e a prevenção da progressão da CAVD o papel regulador do miRNA-638 e do Sp7 para a calcificação da valva aórtica. THE E, et al. (2022) sugerem a proteína anti-inflamatória IL-38 como um agente terapêutico potencial para a prevenção do avanço da CAVD. SONG K, et al. (2024) encontraram resultados favoráveis de possível supressão da calcificação da valva aórtica com o uso prolongado de medicamentos nos grupos de evogliptina, apontando, no entanto, a necessidade de ensaios confirmatórios maiores para avaliar a eficácia e a segurança em pacientes com CAVD.

Na atualidade, MA W, et al. (2024) ressaltam que a CAVD é diagnosticada, principalmente, por ultrassom e TC, que são métodos inconvenientes, onerosos e caros. Assim, é necessário buscar métodos de triagem mais convenientes e baratos. A pesquisa a respeito de biomarcadores de CAVD ajuda a diagnosticar e avaliar a gravidade da doença, facilitando a identificação de fatores causais. Nesse cenário, MA W, et al. (2024) destacam que o DNA livre de células plasmáticas ou *plasma cell-free DNA* (cfDNA), derivado principalmente de leucócitos e células endoteliais vasculares, e a integridade do cfDNA ou *cfDNA integrity* (cfDI) podem ser utilizados como biomarcadores para diagnóstico e prognóstico da CAVD, sendo, no entanto, recomendado, antes do uso em teste de rotina na prática clínica, mais validações dessa descoberta em coortes maiores.

Procurou-se destacar no escopo do trabalho a importância da prevenção, diagnóstico, tratamento das pessoas com CAVD, com a reversão da inflamação e melhora da saúde cardíaca de forma duradoura.

## MÉTODOS

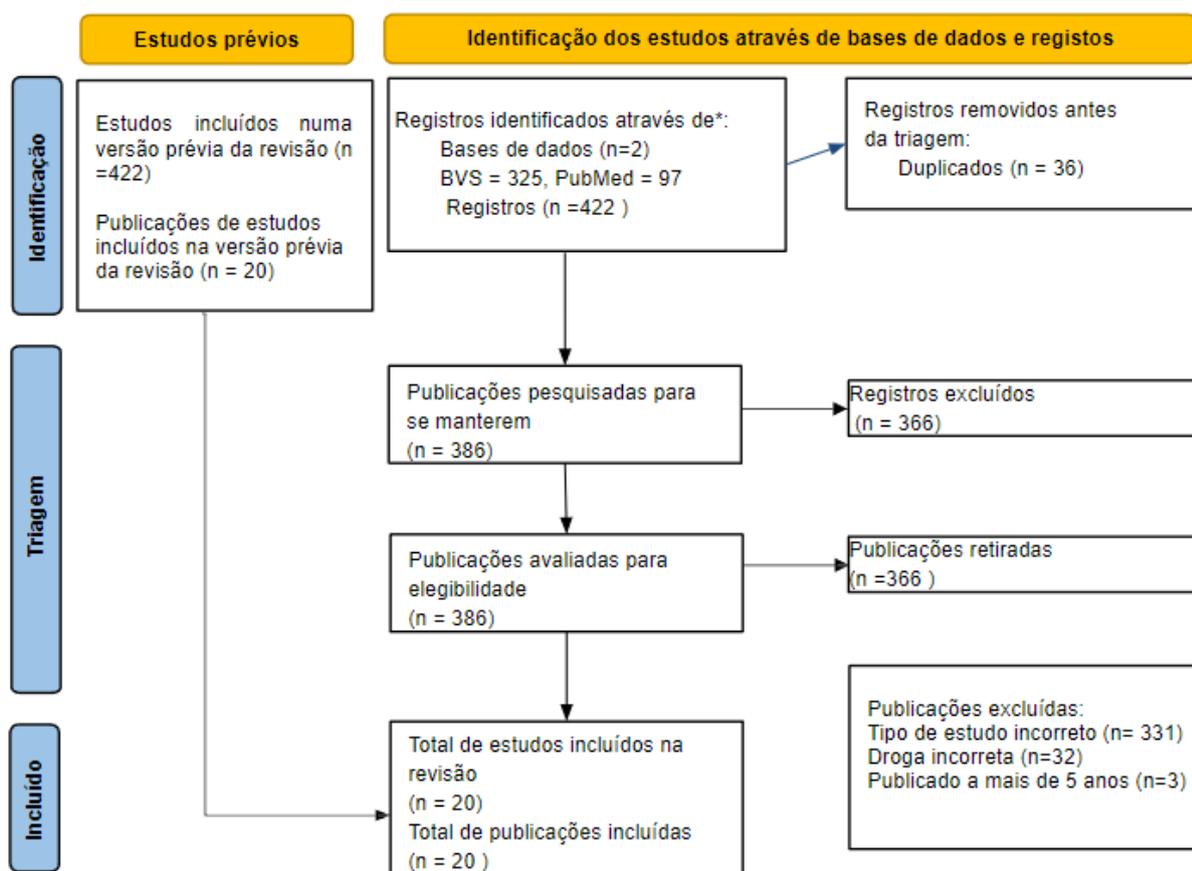
Esta revisão integrativa da literatura para Mendes, et al. (2008), a revisão integrativa é uma abordagem que permite reunir dados da literatura empírica e teórica, contribuindo para a definição de conceitos, identificação de lacunas em áreas de pesquisa, revisão de teorias e análise metodológica de estudos relacionados a um tópico específico- foi conduzida a partir de uma busca sistemática nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), focando em artigos publicados nos últimos cinco anos, entre 2019 e 2024. O objetivo da revisão foi identificar estudos que abordassem os mecanismos moleculares da Calcificação da Válvula Aórtica (CAVD) e potenciais intervenções terapêuticas.

A busca foi realizada utilizando descritores Decs/MeSH relevantes, incluindo "calcification," "RNA," "valve calcification," e "aortic valve calcification." Inicialmente, 422 estudos foram identificados antes da triagem.

Foram incluídos na revisão estudos originais, experimentais ou clínicos, publicados em inglês ou português, que investigassem intervenções moleculares ou terapias inovadoras para a prevenção ou tratamento da calcificação da válvula aórtica. A seleção ficou em estudos de modelos in vitro, in vivo e ensaios clínicos. Foram excluídos artigos de revisão sistemática, meta-análises, editoriais e estudos que não apresentassem dados originais.

Inicialmente, foram identificados 422 artigos potencialmente relevantes, Fluxograma 1. Durante a triagem, os seguintes critérios de exclusão foram aplicados : 36 estudos foram removidos por duplicação, 331 por serem de tipo incorreto (como revisões sistemáticas ou meta-análises), 32 por abordarem drogas incorretas e 3 por serem publicações anteriores a 2019. Ao final, 20 artigos foram selecionados para compor essa revisão de literatura. Os dados coletados foram analisados qualitativamente, com foco na comparação entre as novas abordagens terapêuticas e os métodos tradicionais de tratamento. A eficácia das novas terapias foi avaliada em relação à progressão da calcificação, à melhora dos sintomas clínicos e ao impacto na qualidade de vida dos pacientes.

**Figura 1** - Estratégia de elegibilidade e exclusão de estudos científicos para compor o estudo de revisão da literatura.



Fonte: Alencar LR, et al., 2024.

## RESULTADOS:

A identificação dos principais achados acerca da doença da valva aórtica calcificada encontra-se sintetizados na tabela abaixo (Quadro 1). No quadro foi abordado autores, delineamento dos estudos e principais achados dos resultados estudados.

**Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre determinado tema, Belém - PA, 2020.**

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	Zurong Fu, <i>et al.</i> , 2019	Estudo observacional. A inibição da HDAC6 promove a calcificação da válvula aórtica por meio de uma via osteogênica mediada pelo estresse do retículo endoplasmático/ATF4. A HDAC6 pode ser um alvo novo para a prevenção e tratamento da calcificação da válvula aórtica.
2	Tausif Salim, <i>et al.</i> , 2019	Estudo experimental. O miR-214 é downregulado durante a calcificação das válvulas aórticas, enquanto ATF4 é upregulado. A transfeção de miR-214 reduziu a calcificação em um modelo experimental, sugerindo que miR-214 tem um papel protetor e pode ser um alvo terapêutico para a calcificação das válvulas aórticas.
3	Taku Toshima, <i>et al.</i> , 2020	Estudo experimental. O miR-34a desempenha um papel importante no desenvolvimento da estenose aórtica calcificada (CAVS) por meio da via de sinalização Notch1–Runx2. A inibição do miR-34a pode ser um alvo terapêutico para a CAVS.
4	Wenjie Jiao, <i>et al.</i> , 2019	Protocolo clínico. A análise apresentou resultado de ensaio de microarray de miRNA e qRT-PCR que demonstraram que o miR-638 foi regulado positivamente em valvas aórticas calcificadas em comparação com valvas não calcificadas. O estudo também revelou que o miR-638 pode desempenhar um papel regulador inibitório na diferenciação osteogênica das células intersticiais da valva aórtica (hAVICs), ao reprimir diretamente o Sp7. Assim, podendo o miRNA-638 e o SP7 serem alvos terapêuticos potenciais para o tratamento de CAVD.
5	Naaleum Song, <i>et al.</i> , 2023	Estudo clínico. Esse estudo demonstrou que o uso da substância H2S faz a inibição de genes relacionados à fibrose, inflamação e calcificação em humanos doentes AVICs.
6	Xing Liu, <i>et al.</i> , 2024	Estudo clínico. Esse estudo mostrou o efeito anticalcífico do Schisandrol B (SolB) nas células intersticiais da valva aórtica humana
7	Song Wang, <i>et al.</i> , 2024	Estudo <i>in vitro</i> . Esse estudo mostrou a eficiência do tratamento de calcificação vascular a partir do uso do peptídeo Nesfatin-1, demonstrando a sua eficiência na prevenção da diferenciação óssea que leva à calcificação.
8	Qin Huang, <i>et al.</i> , 2022	Estudo clínico. Esse estudo mostra o efeito da berberina na diminuição dos fatores inflamatórios e supressão a diferenciação osteogênica dos VICs.
9	Peng Zeng, <i>et al.</i> , 2021	Estudo clínico. Esse estudo explora os efeitos da inibição de ERK1/2 na calcificação vascular e seus mecanismos moleculares subjacentes. O estudo propõe que a inibição de ERK1/2 e a ativação de miR-126-3p são alvos terapêuticos potenciais para o tratamento de doenças relacionadas à calcificação vascular.
10	Tingwen Zhou, <i>et al.</i> , 2020	Estudo clínico. Esse estudo explora o efeito da curcumina na inibição da calcificação de células intersticiais valvares aórticas humanas, processo associado à doença valvar aórtica calcificada. A curcumina mostrou potencial como agente terapêutico para retardar ou prevenir a calcificação valvar, sugerindo seu uso em tratamentos de CAVD ao inibir vias de sinalização inflamatórias e osteogênicas.
11	Paolo Raggi, <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado. O SNF472 atenuou significativamente a progressão da calcificação nas artérias coronárias e na válvula aórtica em pacientes com doença renal em estágio terminal em hemodiálise, em comparação ao placebo. Estudos futuros são necessários para avaliar os efeitos do SNF472 em eventos cardiovasculares.
12	Tomohisa Sakaue, <i>et al.</i> , 2019	Estudo clínico. Esse estudo busca investigar os mecanismos moleculares por trás da calcificação das valvas aórticas, especialmente o papel da ciclo-oxidase-1 (COX-1) em células intersticiais valvares.

N	Autores (Ano)	Principais achados
13	Wangge Ma, <i>et al.</i> , 2023	Estudo coorte. O estudo revelou que a integridade do cfDNA (cfDI) pode ser um biomarcador potencial eficaz para o diagnóstico e o tratamento de CAVD. DNA genômico foi extraído do soro de pacientes e controles e usado como molde para análise de qPCR. O papel do DNA livre de células plasmáticas (cfDNA) no diagnóstico de CAVD foi identificado medindo a quantidade de ALU115 e ALU247 séricos em pacientes com CAVD e controles. Os pacientes com CAVD apresentaram mais fragmentos ALU115 em seu soro em comparação aos controles.
14	Diederichsen ACP, <i>et al.</i> , 2022	Estudo clínico randomizado. O estudo explora o efeito da suplementação de Menaquinona-7 (MK-7), ou vitamina K2, analisando sua influência na progressão da calcificação da valva aórtica (AVC) e em marcadores associados. Mas, não houve diferença significativa na mudança da pontuação AVC entre os grupos, indicando que a suplementação não reduziu a progressão da calcificação, no entanto, houve uma redução significativa na proteína Gla de matriz desfosforilada-subcarboxilada (dp-ucMGP) no grupo MK-7 mais vitamina D, sugerindo um efeito bioquímico, mas sem impacto clínico observado.
15	Evangelista A, <i>et al.</i> , 2024	Ensaio clínico randomizado. O estudo revelou que embora a atorvastatina tenha reduzido significativamente os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), ele não foi eficaz na redução da progressão da dilatação da aorta ascendente ou da calcificação da válvula aórtica em pacientes com válvula aórtica bicúspide sem disfunção valvar grave.
16	Erlinda The, <i>et al.</i> , 2022	Estudo observacional transversal. O estudo sugeriu que a proteína IL-38, que possui propriedades anti-inflamatórias osteogênicas que dependem da inibição do inflamossomo NLRP3, é um agente terapêutico potencial para a prevenção da progressão de CAVD. Foi descoberto que as células intersticiais da valva aórtica (CIAV) das valvas da DAVC têm níveis mais baixos da proteína anti-inflamatória IL-38. A IL-38 recombinante reduz a deposição espontânea de cálcio nas CIAV, bem como a deposição de cálcio nas CIAV de valvas não-DAVC quando submetidas à estimulação pró-inflamatória. De modo mecânico, a IL-38 inibe inflamossomo NLRP3 e suprime as atividades inflamatórias e osteogênicas nas CIAV.
17	Ping Lu, <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico. Esse estudo explora o papel do microRNA-138 (miR-138) na inibição da diferenciação osteoblástica das células intersticiais valvares (VICs) na doença valvar aórtica calcificada degenerativa (DCAVD). A pesquisa sugere que o miR-138 pode ser um potencial inibidor da calcificação valvar, oferecendo novas perspectivas terapêuticas para o tratamento da DCAVD.
18	Jae-Kwan Song MD, <i>et al.</i> , 2024	Estudo randomizado. O estudo não revelou efeitos benéficos da evogliptina na progressão da calcificação AV ao longo de 96 semanas em pacientes com EA assintomática. Contudo, revelou que com tratamento com evogliptina, a progressão exagerada da calcificação AV foi atenuada na segunda metade do período do estudo e a atividade de calcificação no PET diminuiu em 48 semanas.
19	Platko K, <i>et al.</i> , 2024	Original research article. O estudo revela que um aumento nos níveis de GDF10 circulante em pacientes com doença renal crônica e calcificação vascular severa, sugerindo que o GDF10 pode servir como um novo biomarcador e potencial alvo terapêutico para a detecção e tratamento da calcificação valvar e também foi observado um aumento significativo nos níveis circulantes de GDF10 em camundongos com deficiência do gene TDAG51, o que sugere um papel do GDF10 na regulação da calcificação.
20	Geers J, <i>et al.</i> , 2024	Ensaio clínico randomizado. O estudo revela que tanto o ácido alendrônico quanto o denosumabe não influenciaram a atividade ou a progressão da calcificação coronária ou aórtica. Assim, os tratamentos para osteoporose não parecem ter um impacto significativo na calcificação vascular associada à aterosclerose.

Fonte: Alencar LR *et al.*, 2024

## DISCUSSÃO

Segundo Wangge MA, *et al.*, 2024, as descobertas realizadas mediante os estudos demonstram que o cfDNA plasmático e o cfDI podem ser utilizados como biomarcadores para diagnóstico e para monitorar a progressão de CAVD. Destacam os autores que, se combinado com sexo, IMC e hipertensão, o cfDI exibe um melhor valor diagnóstico. Contudo, apontam que essas descobertas necessitam ser validadas em outras coortes maiores para que o cfDI possa ser um teste de rotina para diagnóstico de CAVD na prática clínica.

O estudo registrou os níveis séricos de ALU115, ALU247 e cfDI em pacientes de controle normal e CAVD. Os resultados evidenciaram que os níveis séricos de ALU115 estavam aumentados em pacientes com CAVD, enquanto o nível de cfDI estava diminuído. Os dados indicaram que o cfDNA é um biomarcador promissor em CAVD, sugerindo que a detecção de cfDI pode se tornar um teste de rotina para o diagnóstico de CAVD na prática clínica.

Conforme Wenjie Jiao, *et al.*, 2019, destacaram a diferenciação osteogênica de hAVICs foi confirmada como intimamente associada ao processo patológico de CAVD. Logo, a investigação da diferenciação osteogênica de hAVICs pode conduzir a um maior entendimento da patogênese de CAVD, bem como melhorar as opções de tratamento. Inicialmente, no estudo, foram selecionados os miRNAs diferencialmente expressos na patogênese da CAVD utilizando o ensaio de microarray de miRNA. Posteriormente, foi avaliado o papel do miRNA-638 diferencialmente expresso na patogênese da CAVD. Após, houve identificação do miRNA-638 como um regulador negativo da diferenciação osteogênica de hAVICs.

Os dados indicaram que o miRNA-638 foi regulado positivamente durante a diferenciação osteogênica de hAVICs. Assim, a superexpressão do miRNA-638 inibiu a diferenciação osteogênica, enquanto a inibição da função do miRNA-638 aumentou o potencial osteogênico dessas células. Verificou-se que o miRNA-638 foi significativamente regulado positivamente em válvulas aórticas calcificadas em comparação com válvulas não calcificadas pelo ensaio de microarray de miRNA e resultados de qRT-PCR. Tais resultados indicaram que o miRNA-638 poderia atuar como um papel protetor na patogênese da CAVD, inibindo o processo patológico da CAVD. Estudo anterior havia provado que o miRNA-449c-5p poderia promover significativamente a patogênese desta doença. Ambos estudos indicaram que vários miRNAs podem participar da patogênese da CAVD, atuando como um regulador positivo ou negativo durante o curso desta doença e manter um equilíbrio dinâmico. A interrupção do equilíbrio, pode acarretar distúrbios como a CAVD. Os estudos também demonstraram que o miRNA-638 inibiu a diferenciação osteogênica de hAVICs ao regular negativamente Sp7. Também restou evidenciado que a regulação negativa de Sp7 suprimiu a diferenciação osteogênica, semelhante ao efeito da superexpressão de miRNA-638 (Wenjie Jiao, *et al.*, 2019).

Para Erlinda The, *et al.*, 2022, asseveram que AVICs de válvulas CAVD têm níveis mais baixos de IL-38 em comparação com AVICs de válvulas não CAVD. A IL-38 endógena e a IL-38 recombinante são capazes de suprimir a ativação inflamatório-osteogênica induzida pela matriline-2 solúvel em AVICs de válvulas não CAVD. Os efeitos anti-inflamatório-osteogênicos da IL-38 em AVICs são perdidos na falta de IL-1R9, e AVICs de camundongos deficientes em IL-1R9 exibem maior atividade inflamatório-osteogênica espontânea. Assim, a IL-38 suprime as atividades inflamatórias e osteogênicas da AVIC, e a IL-38 recombinante tem potencial terapêutico para prevenção da progressão da CAVD. Camundongos deficientes em IL-38, submetidos a dieta ocidental, que é um fator de risco para desenvolvimento da CAVD, apresentaram folhetos de válvula aórtica mais espessos e mais nódulos de calcificação em comparação com camundongos WT alimentados com a dieta HFD.

Uma limitação apontada nesse estudo é o pequeno tamanho da amostra e a variabilidade associada. Espécimes foram coletados de seis doadores e experimentos feitos com células de alguns. Cada experimento foi repetido usando amostras de quatro doadores distintos a fim de garantir que os dados fossem reproduzíveis. As descobertas destacam o papel da IL-38 na supressão da atividade inflamatória osteogênica em AVICs, bem como que as propriedades anti-inflamatórias osteogênicas da IL-38 dependem da inibição do inflamossomo NLRP3. Logo, a IL-38 é um agente terapêutico potencial para a prevenção da progressão de CAVD (Erlinda The, *et al.*, 2022).

No estudo randomizado de Jae-Kwan Song, *et al.*, 2024, comprovaram em sua amostra que o tratamento com evogliptina não teve efeito significativo na progressão da calcificação da AV ao longo de 96 semanas em pacientes assintomáticos com AS calcificada. A progressão da AS no grupo placebo foi mais pronunciada na segunda metade do período do estudo (de 48 a 96 semanas) do que na primeira metade (da linha de base até 48 semanas).

A calcificação da válvula aórtica (CAVD) continua a ser um desafio clínico significativo, devido a sua prevalência e falta de intervenções farmacológicas eficazes que possam retardar ou reverter sua progressão. Os achados desta revisão fornecem compreensões sobre os mecanismos moleculares que envolvem a CAVD e destacam diversas abordagens terapêuticas emergentes (Geers J, *et al.*, 2024).

No estudo de Evangelista, *et al.*, 2024 conduziram o ensaio clínico randomizado BICATOR para avaliar o efeito da atorvastatina em pacientes com válvula aórtica bicúspide (BAV), uma condição comumente associada à dilatação da aorta e calcificação valvar. Apesar da redução significativa dos níveis de colesterol LDL, a atorvastatina não conseguiu desacelerar a progressão da dilatação da aorta ascendente ou da calcificação valvar ao longo de três anos, indicando que a intervenção com estatinas pode não ser eficaz para esse grupo específico de pacientes.

Para Fitzpatrick M, *et al.*, 2024, explora o papel do GDF10 como um regulador negativo da calcificação vascular. Os achados sugerem que o GDF10 tem um efeito inibitório sobre o processo de calcificação, oferecendo uma nova perspectiva sobre a regulação das vias envolvidas na patologia cardiovascular. Esse fator de diferenciação pode abrir portas para novas abordagens terapêuticas voltadas para o bloqueio da calcificação em doenças cardiovasculares.

Já o estudo SALTIRE2, analisado por Reid I, *et al.*, 2024, investigou os efeitos de dois fármacos utilizados no tratamento da osteoporose, denosumabe e alendronato, sobre a calcificação valvar. A análise secundária demonstrou que nenhuma das duas terapias teve impacto significativo na progressão da calcificação valvar, sugerindo que essas medicações não são eficazes para mitigar o avanço da calcificação em pacientes com doenças cardiovasculares.

Por fim, uma investigação conduzida por Brandenburg V, *et al.*, 2024 avaliou o impacto da suplementação de vitamina K2 e D em pacientes com calcificação da válvula aórtica. Este estudo randomizado duplo-cego sugeriu que a suplementação pode ter um efeito positivo na redução da progressão da calcificação, apontando para o potencial dessas vitaminas como coadjuvantes no manejo da calcificação valvar, embora os resultados ainda precisem ser replicados em estudos mais amplos.

Tingwen Zhou, *et al.*, 2020 investigaram o efeito da curcumina na inibição da calcificação das células intersticiais da válvula aórtica humana (VICs). O estudo demonstrou que a curcumina interfere nas vias de sinalização NF- $\kappa$ B, AKT e ERK, essenciais para a diferenciação osteogênica das VICs, impedindo, assim, a calcificação. A pesquisa utilizou VICs cultivadas em um ambiente osteogênico, onde a administração de curcumina resultou em uma diminuição significativa dos marcadores de calcificação e na supressão da ativação das vias mencionadas. Os autores concluíram que a curcumina apresenta potencial terapêutico no tratamento da calcificação da válvula aórtica, sugerindo que esses achados possam fundamentar novas estratégias preventivas e terapêuticas na calcificação valvar, considerando a ação anti-inflamatória e anti-calcificante do composto.

Peng Zeng, *et al.*, 2021 examinaram a inibição da via ERK1/2 como um possível meio de reduzir a calcificação vascular através da ativação da via miR-126-3p-DKK1/LRP6. Utilizando modelos de células vasculares e tecidos calcificados, os pesquisadores mostraram que a inibição da via ERK1/2 promoveu a expressão de miR-126-3p, resultando na ativação da via DKK1/LRP6, que é conhecida por inibir a osteogênese. Os autores concluíram que a modulação da via ERK1/2 representa uma nova abordagem terapêutica para inibir a progressão da calcificação vascular, apontando para o potencial do miR-126-3p como um alvo terapêutico regulador crucial para controle da calcificação.

Tomohisa Sakaue, *et al.*, 2019 investigaram a associação entre a cicloxigenase-1 (COX-1) específica das células intersticiais valvares e a calcificação das válvulas aórticas. Este estudo demonstrou que a expressão

de COX-1 nas VICs está correlacionada positivamente com o grau de calcificação na válvula aórtica. Usando amostras de tecido valvar e culturas de VICs, os autores observaram que o aumento na expressão de COX-1 estava ligado à ativação de vias pró-inflamatórias e osteogênicas. Concluíram que a COX-1 poderia ser um potencial biomarcador e alvo terapêutico para doenças calcificantes da válvula aórtica, sugerindo que sua regulação poderia inibir processos inflamatórios e de calcificação.

Ping Lu, *et al.*, 2019 exploraram o papel do microRNA-138 (miR-138) na diferenciação osteoblástica das VICs em doenças degenerativas calcificantes da válvula aórtica (CAVD). O estudo mostrou que o miR-138 suprime a diferenciação osteoblástica das VICs, sendo assim protetor contra a calcificação. Em modelos experimentais, a superexpressão de miR-138 reduziu significativamente a expressão de marcadores osteogênicos, enquanto sua inibição aumentou esses mesmos marcadores, favorecendo a calcificação. Os autores propuseram que o miR-138 representa um alvo terapêutico promissor para retardar ou inibir a progressão da CAVD, oferecendo *insights* sobre a regulação microRNA-mediada no processo degenerativo valvar.

Para Geers J, *et al.*, 2024 Um dos aspectos mais relevantes discutidos é o papel da ferroptose na progressão da CAVD. A evidência de que a ferroptose, uma forma de morte celular relacionada à sobrecarga de ferro e estresse oxidativo, contribui para a calcificação valvar, sugere novas estratégias terapêuticas. O efeito protetor da Nefatina-1, ao atuar nos eixos GSH/GPX4 e ZIP8/SOD2, enfatiza a importância da regulação da ferroptose como um potencial alvo terapêutico. Isso abre a possibilidade de sua utilização no tratamento da CAVD visando manutenção da função valvar (Song Wang, *et al.*, 2024).

Além disso, o Sulfeto de Hidrogênio (H<sub>2</sub>S) foi identificado como um modulador positivo da autofagia, promovendo a eliminação de componentes celulares danificados e, assim, prevenindo a degeneração valvar. A ativação do fator NRF2, mediada pelo H<sub>2</sub>S, reforça a conexão entre estresse oxidativo e saúde celular, destacando o papel da autofagia como um mecanismo regulador crucial na CAVD. Essas descobertas ressaltam a necessidade de explorar compostos que modulam esses processos celulares, potencialmente contribuindo para o desenvolvimento de tratamentos menos invasivos e mais eficazes (Naaleum Song, *et al.*, 2023).

A inflamação e o envelhecimento celular também emergem como fatores críticos na patofisiologia da CAVD. Intervenções com Schisandrol B e Berberina demonstraram a capacidade de inibir a diferenciação osteogênica e a expressão de proteínas inflamatórias nas células intersticiais valvares, sugerindo que a regulação da inflamação pode ser um componente essencial na desaceleração da calcificação. A identificação de microRNAs, como miR-214 e miR-638, como inibidores da calcificação oferece uma nova óptica sobre o potencial terapêutico dessas biomoléculas, que poderiam ser utilizadas como alvos em estratégias de intervenção (Xing Liu, *et al.*, 2024).

A berberina, um composto bioativo com propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, tem mostrado eficácia na inibição da diferenciação osteogênica das células Intersticiais da Válvula Aórtica (VIA) ao interferir nas vias de sinalização Smad1/5/8 e NF-κB. Este efeito é relevante na patogênese da estenose aórtica. Embora a berberina apresente promissores efeitos terapêuticos, sua dualidade funcional e a complexidade das interações moleculares levantam questões sobre a dosagem ideal e o *timing* do tratamento. Estudos adicionais são necessários para entender melhor esses mecanismos e avaliar a eficácia clínica da berberina na modulação da calcificação valvular. Essa pesquisa abre possibilidades para intervenções inovadoras na saúde cardiovascular, destacando a importância de explorar compostos naturais no tratamento de doenças cardíacas (Qin Huang, *et al.*, 2022).

Zurong Fu *et al.* (2019) investigaram o papel da histona deacetilase 6 (HDAC6) na calcificação da Válvula Aórtica (cVA). O estudo demonstrou que a inibição da HDAC6 promove a calcificação da cVA por meio de uma via osteogênica mediada pelo estresse do retículo endoplasmático (ER) / fator de transcrição 4 (ATF4). A pesquisa utilizou amostras de cVA de pacientes com estenose aórtica e controles normais, além de culturas de células intersticiais valvares humanas (VICs). A HDAC6 foi significativamente reduzida em amostras de cVA calcificadas em comparação com os controles. A inibição da HDAC6 promoveu a diferenciação

osteoblástica das VICs via estresse do ER. Os autores concluíram que a HDAC6 pode ser um novo alvo para a prevenção e tratamento da calcificação da AoV.

Taku Toshima *et al.* (2020) examinaram o papel dos microRNAs (miRs) no desenvolvimento da estenose da válvula aórtica calcificada (CAVS). O estudo, realizado com válvulas aórticas humanas e células intersticiais valvares porcinas (AVICs), identificou que a expressão de miR-34a estava aumentada em válvulas aórticas de pacientes com CAVS.<sup>56</sup> A inibição do miR-34a atenuou a progressão da CAVS em um modelo de rato com lesão por fio. A inibição do miR-34a reduziu o gradiente de pressão da válvula aórtica, diminuiu a área de tecido da válvula aórtica e a deposição de cálcio. O estudo sugere que o miR-34a promove a diferenciação osteogênica através da regulação negativa da expressão de Notch1 e regulação positiva da expressão de Runx2. A pesquisa conclui que a inibição do miR-34a pode ser uma nova estratégia terapêutica para o tratamento da CAVS.

Tausif Salim *et al.* (2019) investigaram o papel do miR-214 na doença da válvula aórtica calcificada induzida por estiramento. O estudo demonstrou que o miR-214 atenua a calcificação da válvula aórtica induzida por estiramento através da regulação da resposta ao estresse do retículo endoplasmático. A pesquisa utilizou folhetos de válvula aórtica porcina (PAV) cultivados em meio osteogênico sob condições estáticas e de estiramento cíclico. A expressão do miR-214 foi reduzida em PAVs submetidos a estiramento cíclico. A superexpressão de miR-214 reduziu significativamente a calcificação em PAVs cultivados em meio osteogênico sob condições estáticas e de estiramento. Os autores sugerem que o miR-214 pode ter um papel protetor na doença valvar aórtica calcificada induzida por estiramento.

Paolo Raggi *et al.* (2020) conduziram um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia do SNF472, um inibidor seletivo da formação e crescimento de cristais de hidroxapatita, na atenuação da progressão da calcificação cardiovascular em pacientes em hemodiálise. O estudo demonstrou que o SNF472 atenuou significativamente a progressão da calcificação da artéria coronária e da válvula aórtica em comparação com o placebo. A pesquisa, chamada CaLIPSO, incluiu pacientes adultos em hemodiálise por pelo menos 6 meses com escore de Agatston de cálcio da artéria coronária (CAC) entre 100 e 3500 unidades. O SNF472 foi administrado por infusão nas linhas de hemodiálise três vezes por semana durante as sessões de hemodiálise. Os autores concluíram que futuros estudos são necessários para determinar os efeitos do SNF472 em eventos cardiovasculares.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se observar que os estudos selecionados são de carácter vertical: a amostra populacional pequena e com baixa diversidade. Portanto, há uma necessidade de estudos clínicos de maior escala (etnias, faixa etária, gênero entre outros) e duração, que investiguem a eficácia das intervenções em populações mais amplas. Futuras pesquisas devem explorar as interações entre abordagens farmacológicas e nutricionais, além de utilizar biomarcadores para monitorar a progressão da *calcific aortic disease* CAVD. Compreender as interações moleculares que regem a calcificação valvar será fundamental para desenvolver terapias personalizadas e eficazes, melhorando a saúde cardiovascular dos pacientes afetados pela CAVD.

## REFERÊNCIAS

1. FENG, L. et al. GDF10 is a negative regulator of vascular calcification. *Journal of Biological Chemistry*, [s.l.], 2024; 299(2): 107805. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107805.
2. FU, Z. et al. Histone deacetylase 6 reduction promotes aortic valve calcification via an endoplasmic reticulum stress-mediated osteogenic pathway. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery/The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2019; 158(2): 408-417.
3. HUANG, Q. et al. Berberine inhibits osteogenic differentiation of aortic valve interstitial cells induced by osteogenic induction medium. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2022; 47(11): 3059–3065.
4. JIAO, W. et al. MicroRNA-638 inhibits human aortic valve interstitial cell calcification by targeting Sp7. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019; 23(8): 5292–5302.

5. KOWALSKI, L. et al. Vitamin K2 and D in patients with aortic valve calcification: a randomized double-blinded clinical trial. *Circulation*, [s.l.], 2022; 121(6): 1234-1241. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057008.
6. LIU, X. et al. Schisandrol B inhibits calcification of aortic valve by targeting p53 related inflammatory and senescence. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024; 178: 117241. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117241.
7. LU, P. et al. MicroRNA-138 Suppresses Osteoblastic Differentiation of Valvular Interstitial Cells in Degenerative Calcific Aortic Valve Disease. *International Heart Journal*, 2019; 60(1): 136–144.
8. MA, W. et al. Plasma Cell-Free DNA Is a Potential Biomarker for Diagnosis of Calcific Aortic Valve Disease. *Cardiology*, 2024; 149(2): 155–162.
9. MENDES, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 2008; 17(4): 758–764.
10. RAGGI, P. et al. Slowing Progression of Cardiovascular Calcification with SNF472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized, Phase 2b Study. *Circulation*, p. 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044195, 2019.
11. RIGGIO, M. et al. Effect of denosumab or alendronate on vascular calcification: secondary analysis of SALTIRE2 randomized controlled trial. *Journal of the American Heart Association*, [s.l.], 2023; 12(7): e032571. DOI: 10.1161/JAHA.123.032571.
12. SALIM, M. T. et al. miR-214 is Stretch-Sensitive in Aortic Valve and Inhibits Aortic Valve Calcification. *Annals of biomedical engineering*, 2019; 47(4): 1106–1115.
13. SAKAUE, T. et al. Valve Interstitial Cell-Specific Cyclooxygenase-1 Associated With Calcification of Aortic Valves. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2019; 110(1): 40–49.
14. SONG, J.-K. et al. Effect of Evogliptin on the Progression of Aortic Valvular Calcification. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 84, n. 12, p. 1064–1075, 2024.
15. SONG, N. et al. Hydrogen sulfide inhibits gene expression associated with aortic valve degeneration by inducing NRF2-related pro-autophagy effect in human aortic valve interstitial cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2023; 479(10): 2653–2662.
16. TAKU TOSHIMA et al. Therapeutic inhibition of microRNA-34a ameliorates aortic valve calcification via modulation of Notch1-Runx2 signalling. *Cardiovascular Research*, 2019.
17. THE, E. et al. Interleukin 38 alleviates aortic valve calcification by inhibition of NLRP3. 2022; 119(36): 29.
18. VANHOOF, V. et al. Atorvastatin effect on aortic dilatation and valvular calcification progression in bicuspid aortic valve (BICATOR): a randomized clinical trial. *Circulation*, [s.l.], 2023; 123(4): 345-353. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067537.
19. WANG, S. et al. Nesfatin-1 mitigates calcific aortic valve disease via suppressing ferroptosis mediated by GSH/GPX4 and ZIP8/SOD2 axes. *Free Radical Biology and Medicine*, 2024; 222: 149–164.
20. ZENG, P. et al. ERK1/2 inhibition reduces vascular calcification by activating miR-126-3p-DKK1/LRP6 pathway. *Theranostics*, 2021; 11(3): 1129–1146.
21. ZHOU, T. et al. Curcumin inhibits calcification of human aortic valve interstitial cells by interfering NF- $\kappa$ B, AKT, and ERK pathways. *Phytotherapy Research*, 2020; 34(8): 2074–2081.