

# Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and Monckeberg medial calcific sclerosis: what is the difference?

## *Arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e esclerose calcificante da média de Monckeberg: qual a diferença?*

Vanessa Prado dos Santos<sup>1</sup> , Geanete Pozzan<sup>2</sup>, Valter Castelli Júnior<sup>2</sup>, Roberto Augusto Caffaro<sup>2</sup>

### Abstract

Cardiovascular diseases are the main cause of death in contemporary times. Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and Monckeberg's arteriosclerosis are terms that are often used interchangeably, but they refer to different vascular pathologies. The objective of this study is to review the concepts of atherosclerosis, arteriosclerosis and Monckeberg medial calcific sclerosis (MMCS). The term arteriosclerosis is more generic, meaning the stiffening and consequent loss of elasticity of the arterial wall, and encompasses the other terms. Atherosclerosis is an inflammatory disease secondary to lesions in the intimal layer and whose main complication is acute and chronic obstruction of the arterial lumen. Arteriolosclerosis refers to thickening of arterioles, particularly in association with systemic arterial hypertension. MMCS refers to non-obstructive calcification in the internal elastic lamina or the tunica media of muscular arteries. Vascular calcifications, which include atherosclerotic lesions and MMCS, have been studied as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality.

**Keywords:** atherosclerosis; arteriosclerosis; arteriolosclerosis; Monckeberg medial calcific sclerosis; vascular calcification.

### Resumo

A principal causa de óbito na contemporaneidade são as doenças cardiovasculares. Arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e arteriosclerose de Monckeberg são termos frequentemente utilizados como sinônimos, mas traduzem alterações distintas. O objetivo desta revisão foi discutir os conceitos de arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e esclerose calcificante da média de Monckeberg. O termo arteriosclerose é considerado mais genérico, significando o enrijecimento e a consequente perda de elasticidade da parede arterial, abarcando os demais tipos. A aterosclerose é uma doença inflamatória secundária a lesões na camada íntima, que tem como principal complicação obstrução crônica e aguda do lúmen arterial. A arteriolosclerose se refere ao espessamento das arteríolas, particularmente relacionada à hipertensão arterial sistêmica. Já a esclerose calcificante da média de Monckeberg designa a calcificação, não obstrutiva, da lâmina elástica interna ou da túnica média de artérias musculares. As calcificações vasculares, que incluem lesões ateroscleróticas e a esclerose calcificante da média de Monckeberg, vêm sendo estudadas como um fator de risco para a morbimortalidade cardiovascular.

**Palavras-chave:** aterosclerose; arteriosclerose; arteriolosclerose; esclerose calcificante da média de Monckeberg; calcificação vascular.

**How to cite:** Santos VP, Pozzan G, Castelli Júnior V, Caffaro RA. Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and Monckeberg medial calcific sclerosis: what is the difference?. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20200211. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200211>

<sup>1</sup> Universidade Federal da Bahia – UFBA, Salvador, BA, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – FCMSCSP, São Paulo, SP, Brasil.

Financial support: None.

No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: November 06, 2020. Accepted: April 06, 2021.

The study was carried out at Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brazil.



Copyright© 2021 The authors. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## ■ INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of morbidity and mortality worldwide.<sup>1</sup> Globally, CVD were the cause of more than 17 million deaths in 2017.<sup>1</sup> Ischemic cardiac disease was the number one cause of death from CVD, with around 8.93 million deaths, which, added to the 6.17 million deaths due to stroke, accounted for 84.9% of deaths from CVD worldwide.<sup>1</sup>

In Brazil, there were 424,058 deaths from CVD in 2015.<sup>2</sup> Standardized for age, the mortality rate from CVD showed a 40.4% reduction from 1990 to 2015, falling from 429.5 per 100 thousand inhabitants to 256 per 100 thousand inhabitants.<sup>2</sup> In the municipal district of São Paulo, a longitudinal study conducted from 2000 to 2010 showed an increasing prevalence of CVD among people over the age of 60 years, reaching 22.9%.<sup>3</sup>

In addition to heart diseases, disorders involving the arteries are also classified as CVD.<sup>1,2</sup> Despite the reduction in mortality due to ischemic heart disease and cerebrovascular disease among Brazilians from 1990 to 2015, there was an increase in mortality of both sexes due to peripheral vascular disease (PVD), increasing from 0.9 to 1.6 per 100 thousand inhabitants, which equates to an 82.1% increase.<sup>2</sup>

The arteries have attracted medical and scientific interest for a very long time. Around 200 years BC, Galen conducted an experiment demonstrating that the arteries contained blood, not air.<sup>4</sup> The arteries are classified into elastic and muscular arteries, according to their composition, and with areas of transition between the two different types.<sup>5</sup> The artery wall has three layers, or tunicae.<sup>5</sup> The most inward layer is the tunica intima, which is lined with endothelial cells. The next layer is the tunica media, which contains smooth muscle cells and, the outer layer is the tunica adventitia, made up of connective tissues, collagen, and elastic fibers.<sup>5</sup> The intima and media are separated by the internal elastic lamina, whereas the external elastic lamina delineates the division between the medial and adventitial layers.<sup>5</sup>

Many diseases course with artery wall disorders. These include arteriosclerosis, atherosclerosis (AT), arteriolosclerosis, and Monckeberg medial calcific sclerosis (MMCS), which are terms used by healthcare professionals in their daily routines and found in the literature. The four terms are sometimes treated as synonyms, but they describe different concepts, with distinct morphological aspects.<sup>6,7</sup>

The objective of this study was to review the concepts of arteriosclerosis, AT, arteriolosclerosis, and MMCS, which are found in the literature and used by healthcare professionals in their daily practice.

A narrative literature review was conducted, seeking references that would contribute to understanding of these concepts. Randomized clinical trials and observational studies were classified with their evidence levels in parentheses.<sup>8</sup>

## ■ ARTERIOSCLEROSIS

Arteriosclerosis is a word with Greek origins that means hardening or stiffening of the artery wall.<sup>7</sup> The term arteriosclerosis tends to be employed generically, including three different disorders: AT, arteriolosclerosis, and MMCS.<sup>7</sup>

Hardening of the vascular walls, known as arteriosclerosis, can lead to increased systolic and pulse pressure, with consequent ventricular hypertrophy, which is one of the factors associated with CVD mortality.<sup>6</sup> The type of vessel predominantly involved in each of the pathological processes can also differ. Whereas AT involves large and medium caliber arteries, the term arteriolosclerosis denotes compromised arterioles.<sup>7</sup>

## ■ ATHEROSCLEROSIS

Atherosclerosis is considered a chronic inflammatory disease, with involvement of both innate and adaptive immunity and participation of macrophages and lymphocytes in the atherosclerotic process.<sup>9,10</sup> In the context of this definition, the role of inflammatory biomarkers as a risk factor for cardiovascular events and monitoring treatment has been studied in the literature.<sup>9</sup> A randomized, controlled, and double-blind study (the JUPITER trial) showed that there was a reduction in high-sensitivity C-reactive protein levels among patients who used the medication Rosuvastatin, with a reduction in cardiovascular events (level 1b).<sup>11</sup>

Risk factors associated with AT are subdivided into environmental factors and genetic conditions.<sup>12</sup> Smoking, a diet rich in lipids and inactivity are environmental factors that can be modified, whereas sex, diabetes mellitus (DM), systemic arterial hypertension (SAH), and family history have strong genetic components.<sup>12</sup> Age, DM, SAH, dyslipidemia, and smoking are factors associated with increased risk of CVD and PVD, and the main cause of these diseases is AT.<sup>3,10</sup>

Advanced age contributes to increased prevalence of CVD (level 2b).<sup>3</sup> Among the elderly, increasing age is associated with higher prevalence of CVD and, as the life expectancy of the Brazilian population increases (76.3 years overall and 72.8 years for men and 79.9 years for women), this risk factor has a growing impact.<sup>3,13</sup> Another important risk factor, DM has an

estimated prevalence in Brazil of 6.6 to 9.4% of the population and rates are higher among older people, women, persons with low educational level, and people with overweight and obesity (level 2b).<sup>14</sup> Diabetes Mellitus is considered a risk factor for AT, heart failure, intermittent claudication, and mortality from CVD in both sexes.<sup>15</sup> With regard to risk factors for CVD, although smoking rates have fallen, upward trend in rates of overweight and obesity, physical inactivity, and DM have been observed among Brazilians.<sup>16</sup>

The pathogenesis of atherosclerotic disease is linked to injury or dysfunction of endothelial cells, determined by the many different risk factors, modifiable or non-modifiable, creating a proinflammatory and pro-thrombotic environment, consisting of increased vascular permeability, influx of lipids (cholesterol and esters of cholesterol), adhesion of blood monocytes and lymphocytes, adhesion of platelets, and expression of growth factors with proliferation of smooth muscle fibers, which migrate to the intima, where they produce extracellular matrix.<sup>9,17</sup> The atherosclerotic plaques that are formed in this manner have a lipid nucleus, formed by cholesterol and esters of cholesterol present in activated macrophages and smooth muscle cells (xanthomatous cells) or in the extracellular space in the form of cholesterol crystals, lymphocytes, and necrotic remnants, in addition to a fibrous cap formed from collagen produced by the smooth muscle fibers that have migrated to the intima. The variable proportion of these elements determines different morphological aspects which, in turn, are related to different clinical presentations and are associated with varying cardiovascular risks.<sup>18</sup>

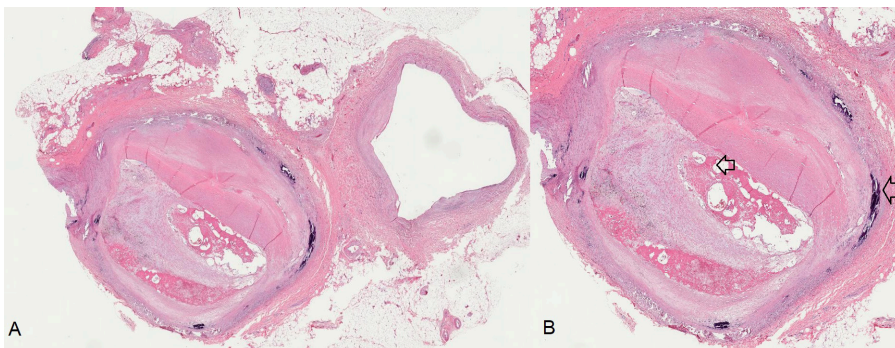
One histological classification for atherosclerotic lesions employs a numerical grade based on the characteristics of the plaque.<sup>19</sup> Initial lesions, types I, II, and III, tend to be small and clinically silent and have little or no disorganization of the tunica intima.<sup>17</sup> Type

I lesions have accumulation of intracellular lipids with isolated foam cells; type II lesions have greater numbers of foam cells, with fatty streaks; and type III lesions, known as intermediate or transition lesions, have foam cells and small extracellular accumulations of lipids.<sup>17</sup> Type III lesions are also known as pre-atheroma, and are found in young adults.<sup>17</sup>

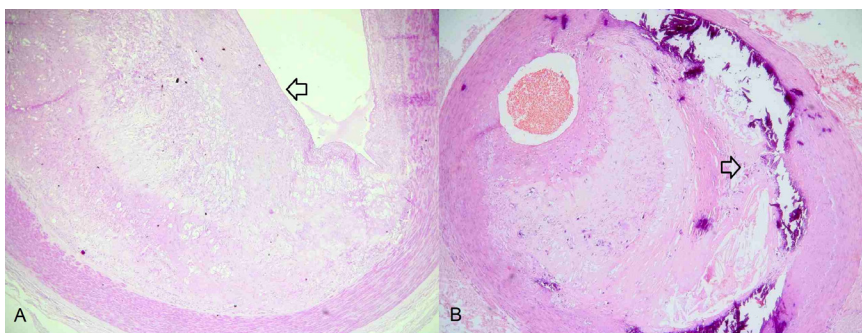
Advanced lesions start with type IV, or atheroma, in which there is a lipid core that is well-formed with foam cells and extracellular deposits in the form of cholesterol crystals.<sup>17</sup> Type V lesions, or fibroatheroma, are characterized by a well-developed lipid core covered by a fibrous capsule. Type VI lesions are known as complicated lesions (Figure 1), because of presence of disorders such as intraplaque hemorrhage, fissures, erosions, or thrombosis.<sup>19</sup> An update to this classification provided greater detail on complicated lesions (Figure 2), adding type VII atherosclerotic lesions, in which calcification predominates, and type VIII lesions, in which fibrosis predominates.<sup>20</sup>

The progression of lesions does not necessarily occur in a single direction or in a strictly sequential manner.<sup>20</sup> Atheromas, or advanced type IV lesions, can develop directly to types V, VI, VII, or VIII, without necessarily proceeding through each of those stages.<sup>20</sup> Other classifications have been proposed in the literature, also based on atherosclerotic lesions in coronary arteries, but considering presence of erosion and plaque rupture and also presence of thrombi.<sup>18</sup>

The morphology of atherosclerotic plaques plays an important role in clinical presentation. Whereas clinically evident chronic obstructive lesions are generally fibroatheromas, in which the lipid core is small and the fibrous cap is well developed, making the artery more rigid, acute obstructions due to thrombosis more frequently form on plaques with a large lipid core and a thin or inexistent fibrous cap,



**Figure 1.** Histological section of peripheral vascular bundle from a lower limb with atherosclerotic lesion: **A)** Peripheral vascular bundle with total obstruction of the arterial lumen. **B)** In the detailed image, Monckeberg medial calcific sclerosis can be observed in the periphery (external arrow), while occlusive arterial thrombosis in organization is seen centrally (internal arrow).



**Figure 2.** Histological sections of peripheral arterial segments from lower limbs with atherosclerotic lesions. **A)** Atherosclerotic lesion of the fibroatheroma type (arrow). **B)** Complicated atherosclerotic lesion with presence of calcification of the plaque (arrow).

known as thin-cap fibroatheromas, soft plaques, or vulnerable plaques.<sup>21</sup> The well-developed lipid core is indicative of predominance of the proinflammatory environment, with large numbers of activated macrophages secreting metalloproteinases that lyse the fibrous cap and make the plaque more predisposed to fissures and ulcerations.<sup>9</sup>

Clinical presentation can vary depending on the degree of lumen obstruction and the velocity with which the obstruction develops. Chronic obstruction can become clinically evident when the lumen is reduced by at least 70%. However, acute obstructions, associated with thrombosis, can occur with clinically silent plaques.

In the peripheral arteries, a study of patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD) showed that in patients who had undergone an amputation there were advanced atherosclerotic lesions in arterial segments, the majority of which were types V and VI, with degree of obstruction exceeding 75% (level 3b).<sup>22</sup> Another study including cases with critical limb ischemia, and analyzing arteries of amputated lower limbs, found a predominance of fibroatheroma lesions and plaques with fibrocalcification in the femoropopliteal segment, and an elevated frequency of thrombi and calcification of the tunica media in infrapopliteal arteries (level 3b).<sup>23</sup>

## ■ ARTERIOLOSCLEROSIS

Arterioles are part of the microvascular bed, located between the terminal arteries and the capillaries, and are responsible for the greater part of peripheral resistance to blood flow.<sup>24</sup> The terminal arteries and the arterioles control resistance to blood flow, contributing to control of arterial blood pressure and regulating tissue perfusion.<sup>24</sup> The arteriole wall has cellular and extracellular components, the greater part of which are composed of smooth muscle cells, which control the diameter of the vessel, responding

with vasoconstriction or vasodilation to the various different physiological stimuli.<sup>5,24</sup>

Arteriolosclerosis is thickening of the arteriole walls. It can be present in many different tissues and organs and is observed in a variety of diseases. Thickening of the arterioles has been described among the histological findings of liver disease secondary to schistosomiasis.<sup>25</sup> Systemic arterial hypertension is one of the risk factors implicated in AT and is also related to arteriolosclerosis.<sup>26,27</sup>

There are two types of arteriole thickening: hyaline arteriolosclerosis and hyperplastic arteriolosclerosis.<sup>7</sup> Hyaline arteriolosclerosis is frequently associated with SAH (level 2b).<sup>26-28</sup> The kidney and brain are both organs that can be compromised by arteriolosclerosis.<sup>26,29</sup> In the kidneys of hypertensive patients, hyaline arteriolosclerosis of the afferent glomerular arteriole causes chronic ischemia and consequent glomerulosclerosis, responsible for progression to chronic renal failure.<sup>30</sup> In the brain, hyaline arteriolosclerosis and formation of Charcot-Bouchard microaneurysms are responsible for intraparenchymal hemorrhage, an important complication in hypertensive patients. Hyperplastic arteriolosclerosis is characterized by laminar and concentric thickening, which cause significant reduction of the arteriole lumen, consist of smooth muscle cells with thickened and multiple basement membranes, and are associated with severe SAH cases.<sup>30</sup>

Mechanisms that regulate the activities of arterioles at the molecular level have been studied in experimental animal models.<sup>31</sup> A study that was conducted with data from patients with Alzheimer's disease found that cerebral arteriolosclerosis was associated with cognitive changes in the elderly (level 2b).<sup>29</sup> In the lower limbs of patients with advanced PAOD, another study found arteriole thickening in half of non-diabetic patients and 63% of diabetic patients, with no significant difference between the groups (level 3b).<sup>22</sup>



## ■ MONCKEBERG MEDIAL CALCIFIC SCLEROSIS

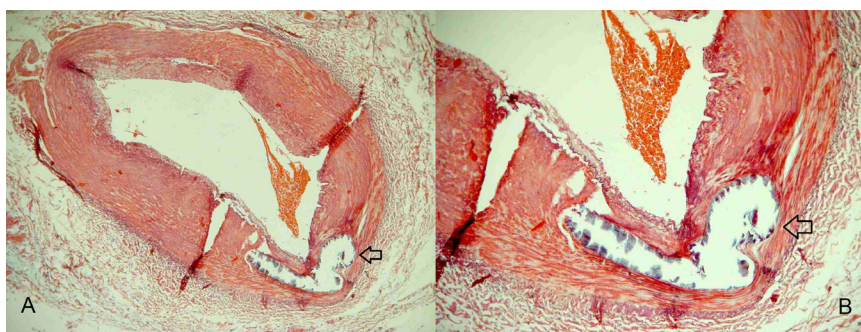
Monckeberg medial calcific sclerosis is also known by other denominations, such as medial arterial calcification (MAC), Monckeberg's arteriosclerosis, and Monckeberg medial calcinosis<sup>6,32</sup> (Figure 3). It was first described in 1903 as a calcification located in the middle layer of the walls of arteries that does not involve the intima.<sup>32-34</sup> Considering the original description, there are disagreements in the literature on whether or not MMCS includes calcifications located in the internal elastic lamina.<sup>7,32</sup> An observational study suggested that calcification in MMCS could be present both in the arterial tunica media and in the internal elastic lamina (level 4).<sup>33</sup> Some authors have proposed changing the classification and nomenclature of artery wall lesions to make the characteristics of each lesion clearer.<sup>7</sup>

Different mechanisms may be implicated in MMCS, such as activation and migration of myofibroblasts from the adventitia and differentiation of smooth muscle cells.<sup>6</sup> The distinct clinical conditions associated with MMCS include DM, chronic kidney disease (CKD), and advanced age.<sup>6,32,35,36</sup> In general, MMCS is rare before

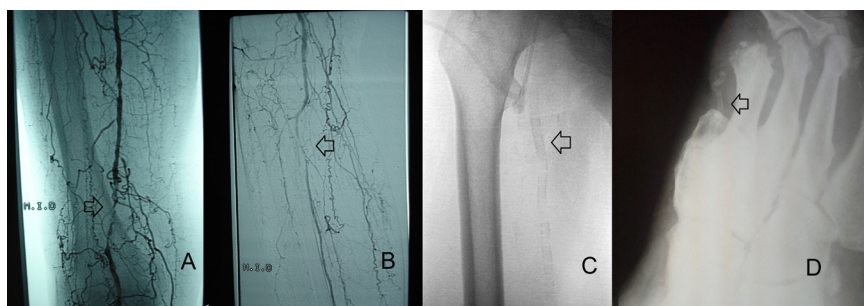
50 years of age, but it may have onset earlier in CKD, even in the absence of atherosclerotic lesions.<sup>7,32</sup> Monckeberg medial calcific sclerosis is considered a type of vascular calcification (VC) and has been associated with increased cardiovascular morbidity and mortality.<sup>6,35</sup> A cohort study that enrolled adults with no history of CVD suggested a possible association between an elevated ankle-brachial index (ABI) ( $\geq 1.4$ ) and increased risk of cardiovascular mortality (level 2b).<sup>37</sup>

The ABI is a noninvasive diagnostic method that is suggestive of presence of MMCS when found to be abnormal, although it can be falsely elevated in diabetic patients with lower limb ischemia.<sup>35,36,38</sup> Calcification of the tunica media of distal arteries (Figure 4) can interfere with compression by the sphygmomanometer, resulting in a falsely elevated ABI value. An observational study found that 11% of diabetic patients with a diagnosis of critical ischemia had a falsely elevated ABI (level 3b).<sup>38</sup>

Classically, MMCS does not manifest as an obstructive lesion and does not compromise the arterial lumen, but it can coexist with atherosclerotic plaques.<sup>7,39</sup> Even MMCS does not have an obstructive nature, in contrast with advanced atherosclerotic lesions, both types of VC can cause intraoperative difficulties during arterial surgery.<sup>35</sup>



**Figure 3.** Histological section of a peripheral arterial segment from the lower limb, showing calcification located in the arterial tunica media, or Monckeberg medial calcific sclerosis (arrows).



**Figure 4. A & B)** Digital arteriography with contrast showing images of arterial obstructions compatible with atherosclerosis (arrows). **C & D)** Radioscopy and X-ray without contrast showing images compatible with Monckeberg medial calcific sclerosis (arrows).

## ■ VASCULAR CALCIFICATION

The term VC is employed in the literature to refer to a set of conditions characterized by ectopic calcification in vascular territories.<sup>6</sup> The four distinct disorders included in the class of vascular calcifications are MMCS, calcification in the atherosclerotic plaque, calcification of cardiac valves, and calciphylaxis.<sup>6,32</sup> Of the diseases discussed here, calcification may occur in advanced atherosclerotic lesions and in MMCS, and it can be difficult to distinguish the exact site of calcification in tomographic images, whether the arterial intima or media.<sup>7,35,39</sup>

Computed tomography is an imaging method that is used to formulate VC scores in many different arterial, coronary, cerebral, and peripheral territories.<sup>40-42</sup> A prospective multicenter study that evaluated the accuracy of 64 channel multislice computed tomography angiography for diagnosis of coronary stenosis found sensitivity of 95% for stenosis  $\geq$  50% and 94% for stenosis  $\geq$  70% (level 1c).<sup>43</sup>

In the intracranial arteries, a cohort study revealed an association between tomographic calcification scores, occurrence of vascular, coronary, cerebral, or peripheral events, and deaths of patients who had had an ischemic stroke (level 2b).<sup>42</sup> A multicenter cohort study showed that individuals with higher calcium measurements in the coronary arteries exhibited higher risk of cardiovascular events due to atherosclerotic disease in the different territories, regardless of age, sex, and ethnicity (level 2b).<sup>44</sup>

In the peripheral arteries, VC scores are also being proposed for patients with PVD of the lower limbs.<sup>35,40</sup> A retrospective observational study, that enrolled patients with symptomatic PVD, showed that diabetics and people with CKD had higher calcification scores and that tomographic peripheral artery calcification scores were associated with greater cardiovascular morbidity and mortality (level 2c).<sup>40</sup>

Both, MMCS and calcified atherosclerotic lesions, have risk factors in common, such as advanced age and DM, and they can occur in isolation or they can coexist in the artery wall.<sup>39</sup> Both types of VC can cause problems for access, catheterization, angioplasty, re-entry techniques, clamping, and anastomosis, in both conventional surgery and endovascular procedures. In infrainguinal arteries, VC makes recanalization attempts challenging, increasing the risk of perforation, dissection, and distal embolization.<sup>35</sup> The literature contains studies seeking treatment options for the different forms of VC, whether investigating means of prevention of calcification or proposing new devices capable of treating calcified arteries with better results.<sup>35,45,46</sup>

## ■ CONCLUSIONS

The medical practice uses similar terms to describe distinct arterial diseases, which can make understanding difficult. This review discussed the concepts involved in these different disorders.

Whereas the term arteriosclerosis encompasses all lesions that lead to hardening of the arteries, atherosclerosis refers to presence of atheromatous plaque, with lipids accumulate in the in the arterial tunica intima. In turn, arteriolosclerosis describes cellular or hyaline thickening of microvascular bed vessels, the arterioles. Finally, MMCS is the presence of calcification in the internal elastic lamina or in the middle layer of muscular arteries. Atherosclerotic lesions and MMCS are included among the vascular calcifications, which are studied as risk factor for cardiovascular events.

## ■ REFERENCES

- Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. and the GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7). PMID:30496103.
- Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenor IJM, Malta DC et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(20, Suppl. 1):116-28. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050010>. PMID:28658377.
- Massa KHC, Duarte YAO, Chiavegatto Filho ADP, Massa KHC, Duarte YAO, Chiavegatto Filho ADP. Analysis of the prevalence of cardiovascular diseases and associated factors among the elderly, 2000-2010. *Cien Saude Colet*. 2019;24(1):105-14. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018241.02072017>. PMID:30698245.
- Singer C. Uma breve história da anatomia e fisiologia desde os Gregos até Harvey. Campinas, SP: UNICAMP; 1996. 234 p.
- Wilting J. Integrated Vascular Anatomy. In: Lanzer P, Topol EJ, editors. *Pan Vascular Medicine: integrated clinical management*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2002. p. 50-75. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-56225-9\\_4](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-56225-9_4).
- Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular Calcification: Pathobiological Mechanisms and Clinical Implications. *Circ Res*. 2006;99(10):1044-59. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000249379.55535.21>. PMID:17095733.
- Fishbein GA, Fishbein MC. Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1309-16. <http://dx.doi.org/10.5858/133.8.1309>. PMID:19653731.
- Essential Evidence Plus. EBM: Levels of Evidence - Essential Evidence Plus [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: [https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm\\_loe.cfm?show=oxford](https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford)
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK, and Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in Atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>. PMID:19942084.

10. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in atherosclerosis. *Circ Res.* 2019;124(2):315-27. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>. PMID:30653442.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>. PMID:18997196.
12. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-41. <http://dx.doi.org/10.1038/35025203>. PMID:11001066.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 1991 [citado 2020 jul 29]. <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=73097>
14. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado IE, Silva AG da, Bernal RTI, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22(Suppl. 2):1-13.
15. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA.* 1979;241(19):2035-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1979.03290450033020>. PMID:430798.
16. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil. *Circulation.* 2016;133(4):422-33. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>. PMID:26811272.
17. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation.* 1994;89(5):2462-78. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.89.5.2462>. PMID:8181179.
18. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1262>. PMID:10807742.
19. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(9):1512-31. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.15.9.1512>. PMID:7670967.
20. Stary HC. Natural history and histological classification of Atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1177-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1177>. PMID:10807728.
21. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/Unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(7):1282-92. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179739>. PMID:20554950.
22. Santos VP, Caffaro RA, Pozzan G, Saieg MA, Castelli V Jr. Comparative histological study of atherosclerotic lesions and microvascular changes in amputated lower limbs of diabetic and non-diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(7):1115-23. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000700007>. PMID:19082299.
23. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW, Nadkarni G et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical Limb Ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2152-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.002>. PMID:30166084.
24. Martinez-Lemus LA. The dynamic structure of Arterioles. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;110(1):5-11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00813.x>. PMID:21989114.
25. Andrade ZA. O problema da hepatite crônica na esquistossomose mansônica. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1967;1(1):19-26. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821967000100004>.
26. Burchfiel CM, Tracy RE, Chyou P-H, Strong JP. Cardiovascular risk factors and hyalinization of renal arterioles at autopsy: the Honolulu heart program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(4):760-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.17.4.760>. PMID:9108792.
27. Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Watanabe S, Watanabe K, et al. Relationship between type of Hypertension and Renal Arteriolosclerosis in chronic glomerular disease. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(4):374-83. <http://dx.doi.org/10.1159/000443440>. PMID:27327274.
28. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, et al. Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2135-42. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007010067>. PMID:17582160.
29. Ighodaro ET, Abner EL, Fardo DW, Lin A-L, Katsumata Y, Schmitt FA, et al. Risk factors and global cognitive status related to brain arteriolosclerosis in elderly individuals. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(1):201-16. <http://dx.doi.org/10.1177/0271678X15621574>. PMID:26738751.
30. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(3):266-70. <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e3282f88a1f>. PMID:18408477.
31. Zhang H, Zhang C, Liu Y, Gao W, Wang S, Fang X, et al. Influence of dual-specificity protein phosphatase 5 on mechanical properties of rat cerebral and renal arterioles. *Physiol Rep.* 2020;8(2):e14345. <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.14345>. PMID:31960618.
32. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1599-605. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02120508>. PMID:18815240.
33. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Fishbein MC. Mönckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Mönckeberg sclerosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(1):43-7. <http://dx.doi.org/10.5858/2008-132-43-MSRACO>. PMID:18181672.
34. Monckeberg JG. Ueber die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1903;171(1):141-67. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01926946>.
35. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: Prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(6):E212-20. <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.25387>. PMID:24402839.
36. Gherman D, Dumitrescu CI, Ciocan A, Melnicovici CS. Histopathological changes in major amputations due to diabetic foot – a review. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(3):699-702. PMID:30534807.
37. Velescu A, Clara A, Martí R, Ramos R, Perez-Fernandez S, Marcos L et al. Abnormally high ankle-Brachial Index is Associated with All-cause and Cardiovascular Mortality: The REGICOR Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(3):370-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.002>. PMID:28754427.
38. Santos VP, Alves C, Fidelis R, Fidelis C, Araújo Filho J. Comparative study of the Ankle-Brachial Index in diabetic and non-diabetic patients with critical limb ischemia. *J Vasc Bras.* 2015;14(4):305-10. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.03115>.
39. Yee Ho C, Shanahan CM. Medial arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(8):1475-82. PMID:27312224.
40. Chowdhury MM, Makris GC, Tarkin JM, Joshi FR, Hayes PD, Rudd JHF, et al. Lower Limb Arterial Calcification (LLAC) scores in patients with symptomatic peripheral arterial disease are associated with increased cardiac mortality and morbidity. *PLoS One.* 2017;12(9):e0182952. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0182952>. PMID:28886041.



41. Neves PO, Andrade J, Monção H, Neves PO, Andrade J, Monção H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras.* 2017;50(3):182-9. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0235>. PMID:28670030.
42. Bugnicourt J-M, Leclercq C, Chillon J-M, Diouf M, Deramond H, Canaple S, et al. Presence of intracranial artery calcification is associated with mortality and vascular events in patients with ischemic stroke after hospital discharge: a cohort study. *Stroke.* 2011;42(12):3447-53. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.618652>. PMID:21940971.
43. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(21):1724-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.031>. PMID:19007693.
44. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J.* 2018;39(25):2401-8. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy217>. PMID:29688297.
45. Anderson JJB, Kruszka B, Delaney JAC, He K, Burke GL, Alonso A, et al. Calcium Intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10-Year follow-up of the multi-ethnic study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10). <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.003815>. PMID:27729333.
46. Lee SM, An WS. Supplementary nutrients for prevention of vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* 2019;34(3):459-69. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2019.125>. PMID:31048656.

**Correspondence**

Vanessa Prado dos Santos  
Universidade Federal da Bahia  
Rua Barão de Jeremoabo S/N, Instituto de Humanidades Artes e Ciências (IHAC) – PAF IV, Campus Universitário de Ondina  
CEP: 40170-115 - Salvador (BA) - Brazil  
Tel.: +55 (71) 3283-6799  
E-mail: vansanbr@hotmail.com

**Author information**

VPS - PhD in Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo; professor, Instituto de Humanidades, Artes e Ciências, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Programa de Residência Médica in Cirurgia Vasculat at Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA).  
GP - PhD in Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP); Adjunct professor, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).  
VCJ - PhD in Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP); Adjunct professor, FCMSCSP; Board certified, Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculat (SBACV), Colégio Brasileiro de Cirurgiões; Former presidentat SBACV-Regional São Paulo.  
RAC - PhD in Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP); Adjunct professor, FCMSCSP; Board certified, Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculat (SBACV).

**Author contributions**


Conception and design: VPS, GP, VCJ, RAC  
Analysis and interpretation: VPS, GP, VCJ  
Data collection: VPS, GP  
Writing the article: VPS, GP  
Critical revision of the article: VPS, GP, VCJ, RAC  
Final approval of the article\*: VPS, GP, VCJ, RAC  
Statistical analysis: N/A.  
Overall responsibility: VPS, GP, VCJ, RAC

\*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to *J Vasc Bras.*



# Arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e esclerose calcificante da média de Monckeberg: qual a diferença?

## *Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and Monckeberg medial calcific sclerosis: what is the difference?*

Vanessa Prado dos Santos<sup>1</sup> , Geanete Pozzan<sup>2</sup>, Valter Castelli Júnior<sup>2</sup>, Roberto Augusto Caffaro<sup>2</sup>

### Resumo

A principal causa de óbito na contemporaneidade são as doenças cardiovasculares. Arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e arteriosclerose de Monckeberg são termos frequentemente utilizados como sinônimos, mas traduzem alterações distintas. O objetivo desta revisão foi discutir os conceitos de arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e esclerose calcificante da média de Monckeberg. O termo arteriosclerose é considerado mais genérico, significando o enrijecimento e a consequente perda de elasticidade da parede arterial, abarcando os demais tipos. A aterosclerose é uma doença inflamatória secundária a lesões na camada íntima, que tem como principal complicação obstrução crônica e aguda do lúmen arterial. A arteriolosclerose se refere ao espessamento das arteríolas, particularmente relacionada à hipertensão arterial sistêmica. Já a esclerose calcificante da média de Monckeberg designa a calcificação, não obstrutiva, da lâmina elástica interna ou da túnica média de artérias musculares. As calcificações vasculares, que incluem lesões ateroscleróticas e a esclerose calcificante da média de Monckeberg, vêm sendo estudadas como um fator de risco para a morbimortalidade cardiovascular.

**Palavras-chave:** aterosclerose; arteriosclerose; arteriolosclerose; esclerose calcificante da média de Monckeberg; calcificação vascular.

### Abstract

Cardiovascular diseases are the main cause of death in contemporary times. Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and Monckeberg's arteriosclerosis are terms that are often used interchangeably, but they refer to different vascular pathologies. The objective of this study is to review the concepts of atherosclerosis, atherosclerosis, arteriosclerosis and Monckeberg medial calcific sclerosis (MMCS). The term arteriosclerosis is more generic, meaning the stiffening and consequent loss of elasticity of the arterial wall, and encompasses the other terms. Atherosclerosis is an inflammatory disease secondary to lesions in the intimal layer and whose main complication is acute and chronic obstruction of the arterial lumen. Arteriolosclerosis refers to thickening of arterioles, particularly in association with systemic arterial hypertension. MMCS refers to non-obstructive calcification in the internal elastic lamina or the tunica media of muscular arteries. Vascular calcifications, which include atherosclerotic lesions and MMCS, have been studied as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality.

**Keywords:** atherosclerosis; arteriosclerosis; arteriolosclerosis; Monckeberg medial calcific sclerosis; vascular calcification.

**Como citar:** Santos VP, Pozzan G, Castelli Júnior V, Caffaro RA. Arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e esclerose calcificante da média de Monckeberg: qual a diferença?. J Vasc Bras. 2021;20:e20200211. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200211>

<sup>1</sup> Universidade Federal da Bahia – UFBA, Salvador, BA, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – FCMSCSP, São Paulo, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Novembro 06, 2020. Aceito em: Abril 06, 2021.

O estudo foi realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil.



## ■ INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são uma causa importante de morbimortalidade no mundo<sup>1</sup>. Globalmente, as DCV causaram mais de 17 milhões de mortes em 2017<sup>1</sup>. A doença cardíaca isquêmica foi a principal causa de morte por DCV, com cerca de 8,93 milhões de óbitos, os quais, somados aos 6,17 milhões de mortes por acidente vascular encefálico (AVE), representaram 84,9% dos óbitos por DCV em todo o mundo<sup>1</sup>.

No Brasil, ocorreram 424.058 óbitos por DCV em 2015<sup>2</sup>. A taxa de mortalidade por DCV, padronizada por idade, apresentou um decréscimo de 40,4% entre 1990 e 2015, migrando de 429,5 por 100 mil habitantes para 256 a cada 100 mil habitantes<sup>2</sup>. No município de São Paulo, um estudo longitudinal, feito entre 2000 e 2010, revelou uma prevalência crescente de DCV entre os indivíduos com mais de 60 anos, chegando a 22,9%<sup>3</sup>.

Além das cardiopatias, as doenças que acometem as artérias também estão classificadas entre as DCV<sup>1,2</sup>. Apesar da diminuição da mortalidade por cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular entre os brasileiros, de 1990 a 2015, houve uma elevação da mortalidade por doença vascular periférica (DVP) em ambos os sexos, indo de 0,9 para 1,6, a cada 100 mil habitantes, o que representa um aumento de 82,1%<sup>2</sup>.

As artérias despertam interesse médico e científico ao longo dos tempos. Cerca de 200 anos d.C., Galeno demonstrou, através de um experimento, que as artérias continham sangue, e não ar<sup>4</sup>. A classificação das artérias subdivide-as em artérias elásticas e musculares, de acordo com a sua composição, havendo áreas de transição entre os diferentes tipos<sup>5</sup>. A parede arterial é composta por três camadas ou túnicas<sup>5</sup>. A mais interna é a íntima, recoberta por células endoteliais, seguida da camada média, que contém as células musculares lisas e, mais externamente, a túnica adventícia, formada por tecido conjuntivo, colágeno e fibras elásticas<sup>5</sup>. O limite entre as túnicas, a íntima e a média é demarcado pela lâmina elástica interna, enquanto a lâmina elástica externa marca a distinção entre as camadas média e adventícia<sup>5</sup>.

Diversas doenças cursam com o comprometimento da parede arterial. Entre elas, estão as que denominamos arteriosclerose, aterosclerose (AT), arteriolosclerose e esclerose calcificante da média de Monckeberg (ECMM), termos empregados no cotidiano das profissões da área da saúde e na literatura. Por vezes utilizados como sinônimos, os quatro termos traduzem conceitos diferentes, com aspectos morfológicos distintos<sup>6,7</sup>.

O objetivo deste estudo foi revisar os conceitos de arteriosclerose, AT, arteriolosclerose e ECMM,

que são termos comumente encontrados na literatura especializada e utilizados no cotidiano dos profissionais de saúde. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, buscando referências que contribuíssem para a compreensão dos conceitos. Os ensaios clínicos randomizados e os estudos observacionais foram classificados de acordo com seu nível de evidência entre parênteses<sup>8</sup>.

## ■ ARTERIOSCLEROSE

Arteriosclerose é uma palavra de origem grega, que significa o endurecimento ou o enrijecimento da parede arterial<sup>7</sup>. O termo arteriosclerose costuma ser empregado de maneira genérica, incluindo estas três moléstias diferentes: a AT, a arteriolosclerose e a ECMM<sup>7</sup>.

O enrijecimento da parede vascular, chamado de arteriosclerose, pode levar ao aumento da pressão sistólica e da pressão de pulso, com conseqüente hipertrofia ventricular, um dos fatores associados à mortalidade por DCV<sup>6</sup>. O tipo de vaso predominantemente envolvido em cada um desses processos patológicos também pode diferir. Enquanto a AT acomete as artérias de grande e médio calibre, o termo arteriolosclerose denota o comprometimento das arteríolas<sup>7</sup>.

## ■ ATEROSCLEROSE

A aterosclerose (AT) vem sendo considerada uma doença inflamatória crônica, com atuação tanto da imunidade inata quanto adaptativa, e participação de macrófagos e linfócitos no processo aterosclerótico<sup>9,10</sup>. No contexto dessa definição, o papel dos biomarcadores inflamatórios na avaliação do risco de eventos cardiovasculares e no acompanhamento terapêutico vem sendo estudado na literatura<sup>9</sup>. Um estudo randomizado, controlado e duplo-cego (*JUPITER Trial*) mostrou que houve uma diminuição dos níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade nos pacientes que utilizaram a medicação Rosuvastatina, com redução de eventos cardiovasculares (nível 1b)<sup>11</sup>.

Os fatores de risco associados à AT estão subdivididos em fatores ambientais e condições genéticas<sup>12</sup>. Tabagismo, dieta rica em lipídios e sedentarismo são fatores ambientais e modificáveis, enquanto gênero, diabetes melito (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e história familiar possuem um forte componente genético<sup>12</sup>. Idade, DM, HAS, dislipidemia e tabagismo são fatores associados ao maior risco de DCV e DVP, que têm como principal causa a AT<sup>3,10</sup>.

A idade avançada contribui para uma maior prevalência de DCV (nível 2b)<sup>3</sup>. Entre idosos, o aumento da faixa etária está associado a uma maior

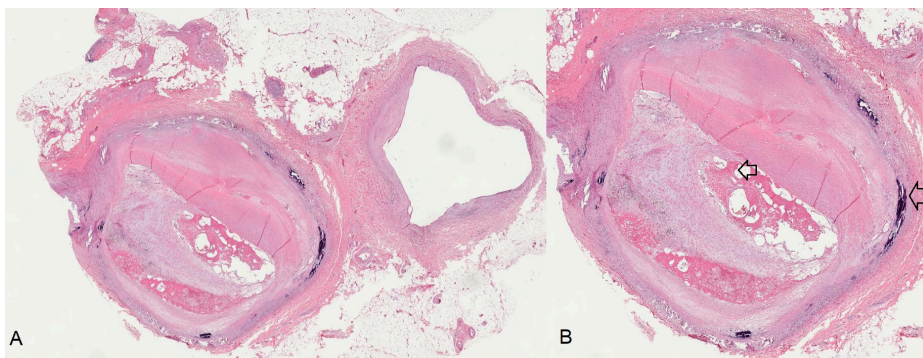
prevalência de DCV, e, com a crescente expectativa de vida da população brasileira — 76,3 anos no geral, sendo 72,8 anos para os homens e 79,9 anos para as mulheres —, percebe-se o papel de destaque desse fator de risco<sup>3,13</sup>. Outro importante fator de risco, o DM, tem uma prevalência estimada no país de 6,6 a 9,4% da população, sendo maior quanto maior a idade, entre as mulheres, entre pessoas com baixa escolaridade e entre indivíduos com sobrepeso e obesidade (nível 2b)<sup>14</sup>. O DM é considerado um fator de risco para AT, insuficiência cardíaca, claudicação intermitente e mortalidade por DCV em ambos os sexos<sup>15</sup>. Entre os fatores de risco de DCV, mesmo tendo havido uma diminuição do tabagismo, tem sido observada uma tendência de aumento dos índices de sobrepeso e obesidade, inatividade física e DM entre os brasileiros<sup>16</sup>.

A patogenia da doença aterosclerótica está relacionada a lesão ou disfunção da célula endotelial, determinada pelos diversos fatores de risco, modificáveis ou não, criando um ambiente pró-inflamatório e pró-trombótico, representado por aumento da permeabilidade vascular, entrada de lipídeos (colesterol e ésteres de colesterol), adesão de monócitos sanguíneos e linfócitos, adesão de plaquetas e expressão de fatores de crescimento com proliferação das fibras musculares lisas e sua migração para a íntima, onde produzem matriz extracelular<sup>9,17</sup>. A placa aterosclerótica assim formada terá um núcleo lipídico, formado por colesterol e ésteres de colesterol presentes em macrófagos ativados e células musculares lisas (células xantomizadas) ou no extracelular sob a forma de cristais de colesterol, linfócitos e restos necróticos, além de uma capa fibrosa formada por colágeno produzido pelas fibras musculares lisas que migraram para a íntima. A variável proporção desses elementos determina diferentes aspectos morfológicos que, por sua vez, estão relacionados a diferentes comportamentos clínicos e associados a risco cardiovascular variável<sup>18</sup>.

Uma das classificações histológicas propostas para as lesões ateroscleróticas utiliza uma divisão numérica, de acordo com as características da placa<sup>19</sup>. As lesões iniciais, dos tipos I, II e III, costumam ser pequenas e clinicamente silenciosas, e há pouca ou nenhuma desorganização da túnica íntima<sup>17</sup>. Na lesão tipo I, existe o acúmulo de lipídeos intracelulares com células espumosas isoladas; na lesão tipo II, há o maior acúmulo de células espumosas com estrias lipídicas; e na lesão tipo III, chamada de lesão intermediária ou de transição, existem células espumosas e pequenos acúmulos extracelulares de lipídeos<sup>17</sup>. A lesão tipo III também é denominada pré-ateroma, sendo encontrada em adultos jovens<sup>17</sup>.

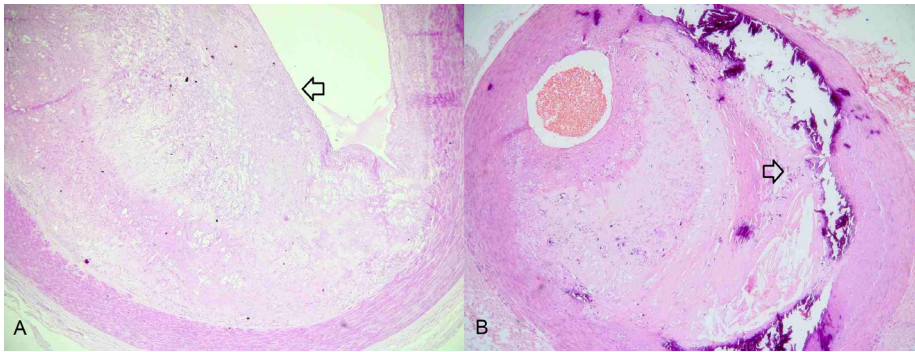
As lesões avançadas se iniciam com o tipo IV ou ateroma, em que se encontra o núcleo lipídico, ou *core* lipídico, bem formado com células espumosas e depósitos extracelulares sob a forma de cristais de colesterol<sup>17</sup>. A lesão tipo V, ou fibroateroma, se caracteriza pelo núcleo lipídico bem desenvolvido, recoberto pela cápsula fibrosa. A lesão tipo VI é chamada de lesão complicada (Figura 1), devido à presença de alterações como hemorragia intraplaca, fissuras, erosões ou trombose<sup>19</sup>. Uma atualização dessa classificação detalhou as lesões complicadas (Figura 2), incluindo o tipo VII, lesões ateroscleróticas em que predomina a calcificação, e o tipo VIII, em que há predominância da fibrose<sup>20</sup>.

A progressão das lesões não se dá necessariamente em uma única direção nem de maneira estritamente sequencial<sup>20</sup>. Ateromas, ou lesões avançadas do tipo IV, podem evoluir diretamente para os tipos V, VII, VII ou VIII, sem progredir necessariamente por cada etapa<sup>20</sup>. Outras classificações foram propostas na literatura, também a partir das lesões ateroscleróticas em artérias coronárias, considerando a presença de erosão e de ruptura da placa, bem como a presença de trombos<sup>18</sup>.



**Figura 1.** Corte histológico de feixe vascular periférico do membro inferior com lesão aterosclerótica: **A)** Feixe vascular periférico com obstrução completa da luz arterial. **B)** No detalhe, observa-se: mais periféricamente, a calcificação da camada média de Monckeberg (seta externa) e, na porção central, trombose oclusiva arterial em organização (seta interna).





**Figura 2.** Cortes histológicos de segmentos arteriais periféricos de membros inferiores com lesões ateroscleróticas. **A)** Lesão aterosclerótica do tipo fibroateroma (seta). **B)** Lesão aterosclerótica complicada com presença de calcificação na placa (seta).

A morfologia das placas ateroscleróticas tem papel importante na apresentação clínica. Enquanto as lesões obstrutivas crônicas clinicamente evidentes são representadas por fibroateromas, nos quais o núcleo lipídico é pequeno e a capa fibrosa é bem desenvolvida, o que torna a artéria mais rígida, as obstruções agudas por trombose ocorrem mais frequentemente sobre placas com amplo núcleo lipídico e capa fibrosa delgada ou inexistente, chamadas de fibroateroma de capa delgada, placa mole ou placa vulnerável<sup>21</sup>. O núcleo lipídico bem desenvolvido representa o predomínio do ambiente pró-inflamatório com numerosos macrófagos ativado secretando metaloproteinases que lisam a capa fibrosa e tornam essa placa mais predisposta a fissuras e ulcerações<sup>9</sup>.

A apresentação clínica pode variar na dependência do grau de obstrução do lúmen e da velocidade de desenvolvimento da obstrução. A obstrução crônica pode ser clinicamente evidente quando há redução da luz em pelo menos 70%. Contudo, as obstruções agudas, associadas à trombose, podem ocorrer sobre placas clinicamente silenciosas.

Nas artérias periféricas, uma pesquisa entre portadores de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) mostrou que, em segmentos arteriais de pacientes que sofreram uma amputação, existiam lesões ateroscleróticas avançadas, majoritariamente dos tipos V e VI, com grau de obstrução acima de 75% (nível 3b)<sup>22</sup>. Outro estudo, também com artérias de membros inferiores amputados por isquemia crítica, encontrou predominância de lesões do tipo fibroateroma e placas com fibrocalcificação, no segmento fêmoropoplíteo, e uma elevada frequência de trombos e calcificação da camada média nas artérias infrapoplíteas (nível 3b)<sup>23</sup>.

## ■ ARTERIOLOSCLEROSE

As arteríolas fazem parte do leito microvascular, localizando-se entre as artérias terminais e os capilares, sendo responsáveis pela maior parte da

resistência periférica ao fluxo sanguíneo<sup>24</sup>. As artérias terminais e as arteríolas controlam a resistência ao fluxo sanguíneo, contribuindo no controle da pressão arterial e regulando a perfusão tecidual<sup>24</sup>. A parede arteriolar possui componentes celulares e extracelulares, sendo a maior parte composta por células musculares lisas, que controlam o diâmetro do vaso, respondendo através da vasoconstrição ou vasodilatação aos diversos estímulos fisiológicos<sup>5,24</sup>.

A arteriosclerose é o espessamento da parede arteriolar, o qual pode estar presente em diferentes tecidos e órgãos, sendo citado em diversas doenças. O espessamento das arteríolas já foi descrito entre os achados histológicos da hepatopatia esquistossomótica<sup>25</sup>. A HAS, um dos fatores de risco implicados na AT, também está relacionado à arteriosclerose<sup>26,27</sup>.

Existem dois tipos de espessamento arteriolar: a arteriosclerose hialina e a arteriosclerose hiperplásica<sup>7</sup>. A arteriosclerose hialina é frequentemente associada à HAS (nível 2b)<sup>26-28</sup>. O rim e o encéfalo são dois órgãos que podem ser comprometidos pela arteriosclerose<sup>26,29</sup>. No rim do hipertenso, a arteriosclerose hialina da arteríola aferente glomerular determina isquemia crônica e conseqüente glomeruloesclerose, responsável pela evolução para quadros de insuficiência renal crônica<sup>30</sup>. No cérebro, a arteriosclerose hialina e a formação dos microaneurismas de Charcot-Bouchard são responsáveis pelos quadros de hemorragia intraparenquimatosa, importante complicação dos pacientes hipertensos. A arteriosclerose hiperplásica, representada pelo espessamento laminar e concêntrico com redução importante do lúmen arteriolar, consiste em células musculares lisas com membranas basais espessadas e reduplicadas, associada a quadros de HAS grave<sup>30</sup>.

Mecanismos que regulam as atividades das arteríolas, a nível molecular, vêm sendo estudados em modelos animais experimentais<sup>31</sup>. Um estudo realizado a partir de dados de pacientes com doença de Alzheimer encontrou que a arteriosclerose cerebral esteve associada a alterações cognitivas em idosos

(nível 2b)<sup>29</sup>. Em membros inferiores de pacientes com DAOP avançada, uma pesquisa mostrou espessamento arteriolar em metade dos pacientes não diabéticos e em 63% dos diabéticos, sem diferença significativa entre os grupos (nível 3b)<sup>22</sup>.

### ■ ESCLEROSE CALCIFICANTE DA MÉDIA DE MONCKEBERG

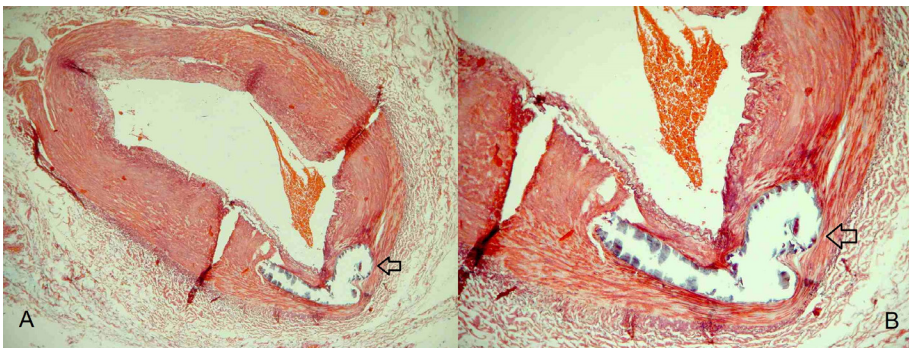
A ECMM também é conhecida por outras denominações, como calcificação da camada média arterial ou *medial arterial calcification* (MAC), arteriosclerose de Monckeberg ou *Monckeberg medial calcinose*<sup>6,32</sup> (Figura 3). Foi primeiramente descrita em 1903, como uma calcificação localizada na túnica média arterial, não envolvendo a íntima<sup>32-34</sup>. Considerando a descrição original, existe controvérsia na literatura se a ECMM inclui ou não as calcificações localizadas na lâmina elástica interna<sup>7,32</sup>. Um estudo observacional sugere que, na ECMM, a calcificação pode estar presente tanto na camada média arterial como na lâmina elástica interna (nível 4)<sup>33</sup>. Para tornar mais claras as características de cada lesão, alguns autores propõem uma mudança na classificação e na nomenclatura das lesões da parede arterial<sup>7</sup>.

Diferentes mecanismos podem estar implicados na ECMM, como a ativação e migração de miofibroblastos

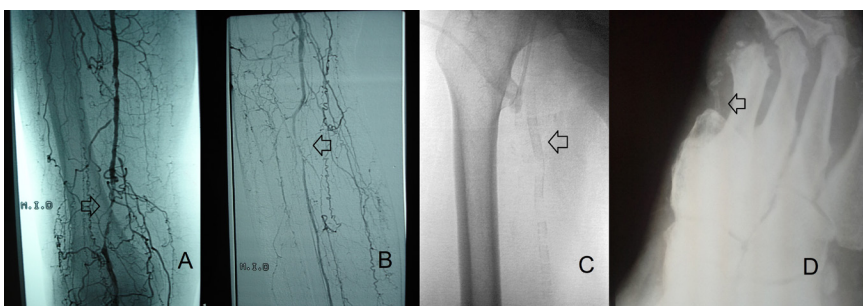
a partir da túnica adventícia e a diferenciação de células musculares lisas<sup>6</sup>. Entre as distintas condições clínicas associadas à ECMM estão DM, doença renal crônica (DRC) e idade avançada<sup>6,32,35,36</sup>. De maneira geral, a ECMM é rara antes dos 50 anos de idade, mas pode ser mais precoce na DRC, ocorrendo mesmo na ausência de lesões ateroscleróticas<sup>7,32</sup>. A ECMM é considerada um dos tipos de calcificação vascular (CV) e vem sendo associada a aumento da morbimortalidade cardiovascular<sup>6,35</sup>. Um estudo de coorte, que incluiu adultos sem histórico de DCV, sugeriu uma possível associação entre o índice tornozelo-braquial (ITB) elevado ( $\geq 1,4$ ) e um risco aumentado de mortalidade cardiovascular (nível 2b)<sup>37</sup>.

O ITB é um método diagnóstico não invasivo que, quando aberrante, sugere a presença de ECMM, podendo estar falsamente elevado em pacientes diabéticos com isquemia de membros inferiores<sup>35,36,38</sup>. A calcificação da camada média nas artérias distais (Figura 4) pode dificultar a compressão pelo esfigmomanômetro, resultando em um valor do ITB falsamente elevado. Estudo observacional encontrou que 11% dos pacientes diabéticos com diagnóstico de isquemia crítica apresentavam um ITB falsamente elevado (nível 3b)<sup>38</sup>.

Classicamente, a ECMM não representa uma lesão obstrutiva, não comprometendo o lúmen arterial, mas



**Figura 3.** Corte histológico de segmento arterial periférico do membro inferior com imagem de calcificação localizada na camada média arterial ou esclerose calcificante da média de Monckeberg (setas).



**Figura 4.** A e B) Arteriografia digital com contraste evidenciando imagens de obstruções arteriais compatíveis com aterosclerose (setas). C e D) Radioscopia e radiografia sem contraste com imagens compatíveis com esclerose calcificante da média de Monckeberg (setas).

pode coexistir com placas ateroscleróticas<sup>7,39</sup>. Mesmo que, diferentemente da lesão aterosclerótica avançada, a ECMM não tenha uma característica obstrutiva, ambos os tipos de CV podem levar a dificuldades intraoperatórias nas cirurgias arteriais<sup>35</sup>.

## ■ CALCIFICAÇÃO VASCULAR

O termo CV é utilizado na literatura para denominar um conjunto de afecções caracterizadas pela calcificação ectópica em território vascular<sup>6</sup>. A ECMM, a calcificação na lesão ou placa aterosclerótica, a calcificação de válvulas cardíacas e a calcifilaxia são as quatro distintas moléstias incluídas nas calcificações vasculares<sup>6,32</sup>. Entre as doenças discutidas aqui, a calcificação pode estar presente nas lesões ateroscleróticas avançadas e na ECMM, podendo ser difícil distinguir o sítio exato da calcificação no exame tomográfico, se a íntima ou a camada média arterial<sup>7,35,39</sup>.

A tomografia computadorizada é um método de imagem que vem sendo empregado na formulação de escores de CV, em diferentes territórios arteriais, coronarianos, cerebrais e periféricos<sup>40-42</sup>. Um estudo prospectivo multicêntrico que avaliou a acurácia da angiotomografia computadorizada *multislice* de 64 canais, no diagnóstico das estenoses coronarianas, encontrou uma sensibilidade de 95% para estenoses  $\geq 50\%$  e de 94% para as estenoses  $\geq 70\%$  (nível 1c)<sup>43</sup>.

Nas artérias intracranianas, um estudo de coorte revelou uma associação entre os escores de calcificação tomográficos, a ocorrência de eventos vasculares, coronarianos, cerebrais ou periféricos e óbitos em pacientes com antecedente de acidente vascular cerebral isquêmico (nível 2b)<sup>42</sup>. Um estudo de coorte multicêntrico revelou que indivíduos com maior mensuração de cálcio em artérias coronárias apresentaram maior risco para eventos cardiovasculares por doença aterosclerótica, nos diferentes territórios, independente de idade, sexo e etnia (nível 2b)<sup>44</sup>.

Nas artérias periféricas, também vêm sendo propostos escores de CV para pacientes com DVP dos membros inferiores<sup>35,40</sup>. Um estudo observacional retrospectivo, que incluiu doentes com DVP sintomática, mostrou que diabéticos e portadores de DRC apresentaram maiores escores de calcificação e que o escore tomográfico de calcificação das artérias periféricas esteve associado a uma maior morbimortalidade cardiovascular (nível 2c)<sup>40</sup>.

A ECMM e a lesão aterosclerótica calcificada possuem fatores de risco em comum, como idade avançada e DM, podendo ocorrer isoladamente ou coexistir na parede arterial<sup>39</sup>. Ambos os tipos de CV podem dificultar o acesso, a cateterização, a angioplastia, as técnicas de reentrada, o clampeamento e a anastomose, tanto nas cirurgias convencionais como nos procedimentos endovasculares. Nas artérias infrainguinais, a CV

representa um desafio às tentativas de recanalização, havendo o risco de perfuração, dissecação e embolização distal<sup>35</sup>. A literatura tem estudado as diferentes formas de CV e buscado alternativas de tratamento, quer seja prevenindo a calcificação, quer seja propondo novos dispositivos que permitam abordar as artérias calcificadas com melhores resultados<sup>35,45,46</sup>.

## ■ CONCLUSÕES

Na prática médica, são utilizados termos semelhantes para descrever lesões arteriais distintas, o que pode dificultar sua compreensão. Esta revisão propôs discutir os conceitos implicados nesses diferentes termos.

Enquanto o termo arteriosclerose abarca todas as lesões que levam ao enrijecimento arterial, a aterosclerose compreende a presença de placas ateromatosas, com acúmulo de lipídeos na camada íntima arterial. A palavra arteriolosclerose implica no espessamento, celular ou hialino, de estruturas do leito microvascular, as arteríolas. Já a ECMM designa a presença de calcificação na lâmina elástica interna ou na túnica média de artérias musculares. As lesões ateroscleróticas e a ECMM estão incluídas nas chamadas calcificações vasculares, que vêm sendo estudadas como fatores de risco para eventos cardiovasculares.

## ■ REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. and the GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7). PMID:30496103.
2. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenõr IJM, Malta DC et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(20, Suppl. 1):116-28. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050010>. PMID:28658377.
3. Massa KHC, Duarte YAO, Chiavegatto Filho ADP, Massa KHC, Duarte YAO, Chiavegatto Filho ADP. Analysis of the prevalence of cardiovascular diseases and associated factors among the elderly, 2000-2010. *Cien Saude Colet*. 2019;24(1):105-14. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018241.02072017>. PMID:30698245.
4. Singer C. Uma breve história da anatomia e fisiologia desde os Gregos até Harvey. Campinas, SP: UNICAMP; 1996. 234 p.
5. Wilting J. Integrated Vascular Anatomy. In: Lanzer P, Topol EJ, editors. *Pan Vascular Medicine: integrated clinical management*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2002. p. 50-75. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-56225-9\\_4](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-56225-9_4).
6. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular Calcification: Pathobiological Mechanisms and Clinical Implications. *Circ Res*. 2006;99(10):1044-59. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000249379.55535.21>. PMID:17095733.
7. Fishbein GA, Fishbein MC. Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1309-16. <http://dx.doi.org/10.5858/133.8.1309>. PMID:19653731.



8. Essential Evidence Plus. EBM: Levels of Evidence - Essential Evidence Plus [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: [https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm\\_loe.cfm?show=oxford](https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford)
9. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, and Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in Atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>. PMID:19942084.
10. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124(2):315-27. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>. PMID:30653442.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>. PMID:18997196.
12. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41. <http://dx.doi.org/10.1038/35025203>. PMID:11001066.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 1991 [citado 2020 jul 29]. <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=73097>
14. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, Silva AG da, Bernal RTI, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22(Suppl. 2):1-13.
15. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA*. 1979;241(19):2035-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1979.03290450033020>. PMID:430798.
16. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil. *Circulation*. 2016;133(4):422-33. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>. PMID:26811272.
17. Strydom HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.89.5.2462>. PMID:8181179.
18. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1262-75. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1262>. PMID:10807742.
19. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(9):1512-31. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.15.9.1512>. PMID:7670967.
20. Strydom HC. Natural history and histological classification of Atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1177-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1177>. PMID:10807728.
21. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/Unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(7):1282-92. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179739>. PMID:20554950.
22. Santos VP, Caffaro RA, Pozzan G, Saieg MA, Castelli V Jr. Comparative histological study of atherosclerotic lesions and microvascular changes in amputated lower limbs of diabetic and non-diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(7):1115-23. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000700007>. PMID:19082299.
23. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW, Nadkarni G et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical Limb Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2152-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.002>. PMID:30166084.
24. Martinez-Lemus LA. The dynamic structure of Arterioles. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110(1):5-11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00813.x>. PMID:21989114.
25. Andrade ZA. O problema da hepatite crônica na esquistossomose mansônica. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1967;1(1):19-26. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821967000100004>.
26. Burchfiel CM, Tracy RE, Chyou P-H, Strong JP. Cardiovascular risk factors and hyalinization of renal arterioles at autopsy: the Honolulu heart program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(4):760-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.17.4.760>. PMID:9108792.
27. Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Watanabe S, Watanabe K, et al. Relationship between type of Hypertension and Renal Arteriolosclerosis in chronic glomerular disease. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(4):374-83. <http://dx.doi.org/10.1159/000443440>. PMID:27327274.
28. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, et al. Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2135-42. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007010067>. PMID:17582160.
29. Ighodaro ET, Abner EL, Fardo DW, Lin A-L, Katsumata Y, Schmitt FA, et al. Risk factors and global cognitive status related to brain arteriolosclerosis in elderly individuals. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(1):201-16. <http://dx.doi.org/10.1177/0271678X15621574>. PMID:26738751.
30. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(3):266-70. <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e3282f88a1f>. PMID:18408477.
31. Zhang H, Zhang C, Liu Y, Gao W, Wang S, Fang X, et al. Influence of dual-specificity proteinphosphatase 5 on mechanical properties of rat cerebral and renal arterioles. *Physiol Rep*. 2020;8(2):e14345. <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.14345>. PMID:31960618.
32. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(6):1599-605. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02120508>. PMID:18815240.
33. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Fishbein MC. Mönckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Mönckeberg sclerosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(1):43-7. <http://dx.doi.org/10.5858/2008-132-43-MSRACO>. PMID:18181672.
34. Monckeberg JG. Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virchows Arch Pathol Anat*. 1903;171(1):141-67. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01926946>.
35. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: Prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(6):E212-20. <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.25387>. PMID:24402839.
36. Gherman D, Dumitrescu CI, Ciocan A, Melincovici CS. Histopathological changes in major amputations due to diabetic foot – a review. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(3):699-702. PMID:30534807.
37. Velescu A, Clara A, Martí R, Ramos R, Perez-Fernandez S, Marcos L et al. Abnormally high ankle–Brachial Index is Associated with All-cause and Cardiovascular Mortality: The REGICOR Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54(3):370-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.002>. PMID:28754427.
38. Santos VP, Alves C, Fidelis R, Fidelis C, Araújo Filho J. Comparative study of the Ankle-Brachial Index in diabetic and non-diabetic patients with critical limb ischemia. *J Vasc Bras*. 2015;14(4):305-10. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.03115>.
39. Yee Ho C, Shanahan CM. Medial arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(8):1475-82. PMID:27312224.

40. Chowdhury MM, Makris GC, Tarkin JM, Joshi FR, Hayes PD, Rudd JHF, et al. Lower Limb Arterial Calcification (LLAC) scores in patients with symptomatic peripheral arterial disease are associated with increased cardiac mortality and morbidity. *PLoS One*. 2017;12(9):e0182952. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0182952>. PMID:28886041.
41. Neves PO, Andrade J, Monção H, Neves PO, Andrade J, Monção H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras*. 2017;50(3):182-9. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0235>. PMID:28670030.
42. Bugnicourt J-M, Leclercq C, Chillon J-M, Diouf M, Deramond H, Canaple S, et al. Presence of intracranial artery calcification is associated with mortality and vascular events in patients with ischemic stroke after hospital discharge: a cohort study. *Stroke*. 2011;42(12):3447-53. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.618652>. PMID:21940971.
43. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1724-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.031>. PMID:19007693.
44. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39(25):2401-8. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy217>. PMID:29688297.
45. Anderson JJB, Kruszka B, Delaney JAC, He K, Burke GL, Alonso A, et al. Calcium Intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10-Year follow-up of the multi-ethnic study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10). <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.003815>. PMID:27729333.
46. Lee SM, An WS. Supplementary nutrients for prevention of vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):459-69. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2019.125>. PMID:31048656.

**Correspondência**

Vanessa Prado dos Santos  
Universidade Federal da Bahia  
Rua Barão de Jeremoabo, s/n, Instituto de Humanidades Artes e Ciências (IHAC) – PAF IV, Campus Universitário de Ondina  
CEP: 40170-115 - Salvador (BA), Brasil  
Tel: +55 (71) 3283-6799  
E-mail: vansanbr@hotmail.com

**Informações sobre os autores**

VPS - Doutora em Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Professora, Instituto de Humanidades Artes e Ciências, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Programa de Residência Médica em Cirurgia Vascular, Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA).  
GP - Doutora em Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP); Professora Adjunta, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).  
VCJ - Doutor em Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP); Professor Adjunto, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP); Membro titular, Sociedade Brasileira de Angiologia (SBACV) e de Cirurgia Vascular e do Colégio Brasileiro de Cirurgiões; Ex-presidente, Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV)-Regional São Paulo.  
RAC - Doutor em Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP); Professor Adjunto, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP); Membro titular, Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV).

**Contribuição dos autores**

Concepção de desenho do estudo: VPS, GP, VCJ, RAC  
Análise e interpretação dos dados: VPS, GP, VCJ  
Coleta de dados: VPS, GP  
Redação do artigo: VPS, GP  
Revisão crítica do texto: VPS, GP, VCJ, RAC  
Aprovação final do artigo\*: VPS, GP, VCJ, RAC  
Análise estatística: N/A.  
Responsabilidade geral pelo estudo: VPS, GP, VCJ, RAC

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.