

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 Santos¹ , Geanete Pozzan², Valter Castelli Júnior², Roberto Augusto Caffaro²

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>

¹ Universidade Federal da Bahia – UFBA, Salvador, BA, Brasil.

² 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 mundo¹. Globalmente, as DCV causaram mais de 17 milhões de mortes em 2017¹. 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 mundo¹.

No Brasil, ocorreram 424.058 óbitos por DCV em 2015². 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 habitantes². 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%³.

Além das cardiopatias, as doenças que acometem as artérias também estão classificadas entre as DCV^{1,2}. 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%².

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 ar⁴. A classificação das artérias subdivide-as em artérias elásticas e musculares, de acordo com a sua composição, havendo áreas de transição entre os diferentes tipos⁵. A parede arterial é composta por três camadas ou túnicas⁵. 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 elásticas⁵. 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 adventícia⁵.

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^{6,7}.

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 parênteses⁸.

■ ARTERIOSCLEROSE

Arteriosclerose é uma palavra de origem grega, que significa o endurecimento ou o enrijecimento da parede arterial⁷. O termo arteriosclerose costuma ser empregado de maneira genérica, incluindo estas três moléstias diferentes: a AT, a arteriolosclerose e a ECMM⁷.

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 DCV⁶. 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 arteríolas⁷.

■ 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^{9,10}. No contexto dessa definição, o papel dos biomarcadores inflamatórios na avaliação do risco de eventos cardiovasculares e no acompanhamento terapêutico vem sendo estudado na literatura⁹. 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)¹¹.

Os fatores de risco associados à AT estão subdivididos em fatores ambientais e condições genéticas¹². 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 genético¹². Idade, DM, HAS, dislipidemia e tabagismo são fatores associados ao maior risco de DCV e DVP, que têm como principal causa a AT^{3,10}.

A idade avançada contribui para uma maior prevalência de DCV (nível 2b)³. 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^{3,13}. 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)¹⁴. O DM é considerado um fator de risco para AT, insuficiência cardíaca, claudicação intermitente e mortalidade por DCV em ambos os sexos¹⁵. 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 brasileiros¹⁶.

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^{9,17}. 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 variável¹⁸.

Uma das classificações histológicas propostas para as lesões ateroscleróticas utiliza uma divisão numérica, de acordo com as características da placa¹⁹. As lesões iniciais, dos tipos I, II e III, costumam ser pequenas e clinicamente silenciosas, e há pouca ou nenhuma desorganização da túnica íntima¹⁷. 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 lipídeos¹⁷. A lesão tipo III também é denominada pré-ateroma, sendo encontrada em adultos jovens¹⁷.

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 colesterol¹⁷. 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 trombose¹⁹. 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 fibrose²⁰.

A progressão das lesões não se dá necessariamente em uma única direção nem de maneira estritamente sequencial²⁰. Ateromas, ou lesões avançadas do tipo IV, podem evoluir diretamente para os tipos V, VII, VII ou VIII, sem progredir necessariamente por cada etapa²⁰. 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 trombos¹⁸.

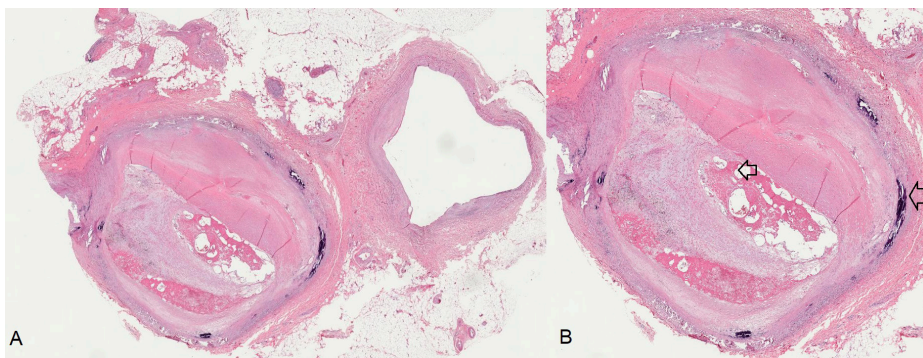


Figura 1. Corte histológico de feixe vascular periférico do membro inferior com lesão aterosclerótica: **A)** Feixe vascular periférico com obstrução completa da luz arterial. **B)** No detalhe, observa-se: mais periféricamente, a calcificação da camada média de Monckeberg (seta externa) e, na porção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

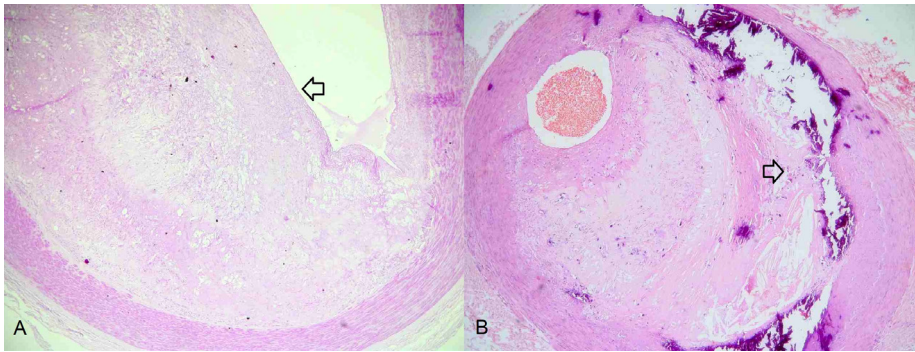


Figura 2. Cortes histológicos de segmentos arteriais periféricos de membros inferiores com lesões ateroscleróticas. **A)** Lesão aterosclerótica do tipo fibroateroma (seta). **B)** Lesão aterosclerótica complicada com presença de calcificação na placa (seta).

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 vulnerável²¹. O núcleo lipídico bem desenvolvido representa o predomínio do ambiente pró-inflamatório com numerosos macrófagos ativados secretando metaloproteinases que lisam a capa fibrosa e tornam essa placa mais predisposta a fissuras e ulcerações⁹.

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)²². 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)²³.

■ 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 sanguíneo²⁴. As artérias terminais e as arteríolas controlam a resistência ao fluxo sanguíneo, contribuindo no controle da pressão arterial e regulando a perfusão tecidual²⁴. 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^{5,24}.

A arteriolosclerose 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 esquistossomótica²⁵. A HAS, um dos fatores de risco implicados na AT, também está relacionado à arteriolosclerose^{26,27}.

Existem dois tipos de espessamento arteriolar: a arteriolosclerose hialina e a arteriolosclerose hiperplásica⁷. A arteriolosclerose hialina é frequentemente associada à HAS (nível 2b)²⁶⁻²⁸. O rim e o encéfalo são dois órgãos que podem ser comprometidos pela arteriolosclerose^{26,29}. No rim do hipertenso, a arteriolosclerose hialina da arteríola aferente glomerular determina isquemia crônica e conseqüente glomeruloesclerose, responsável pela evolução para quadros de insuficiência renal crônica³⁰. No cérebro, a arteriolosclerose hialina e a formação dos microaneurismas de Charcot-Bouchard são responsáveis pelos quadros de hemorragia intraparenquimatosa, importante complicação dos pacientes hipertensos. A arteriolosclerose 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 grave³⁰.

Mecanismos que regulam as atividades das arteríolas, a nível molecular, vêm sendo estudados em modelos animais experimentais³¹. Um estudo realizado a partir de dados de pacientes com doença de Alzheimer encontrou que a arteriolosclerose cerebral esteve associada a alterações cognitivas em idosos

(nível 2b)²⁹. 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)²².

■ 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*^{6,32} (Figura 3). Foi primeiramente descrita em 1903, como uma calcificação localizada na túnica média arterial, não envolvendo a íntima³²⁻³⁴. Considerando a descrição original, existe controvérsia na literatura se a ECMM inclui ou não as calcificações localizadas na lâmina elástica interna^{7,32}. Um estudo observacional sugere que, na ECMM, a calcificação pode estar presente tanto na camada média arterial como na lâmina elástica interna (nível 4)³³. Para tornar mais claras as características de cada lesão, alguns autores propõem uma mudança na classificação e na nomenclatura das lesões da parede arterial⁷.

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 lisas⁶. Entre as distintas condições clínicas associadas à ECMM estão DM, doença renal crônica (DRC) e idade avançada^{6,32,35,36}. 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^{7,32}. A ECMM é considerada um dos tipos de calcificação vascular (CV) e vem sendo associada a aumento da morbimortalidade cardiovascular^{6,35}. 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)³⁷.

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^{35,36,38}. 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)³⁸.

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

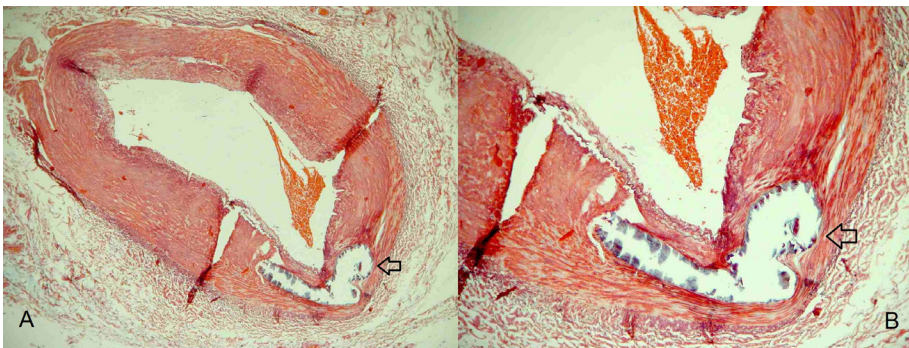


Figura 3. Corte histológico de segmento arterial periférico do membro inferior com imagem de calcificação localizada na camada média arterial ou esclerose calcificante da média de Monckeberg (setas).

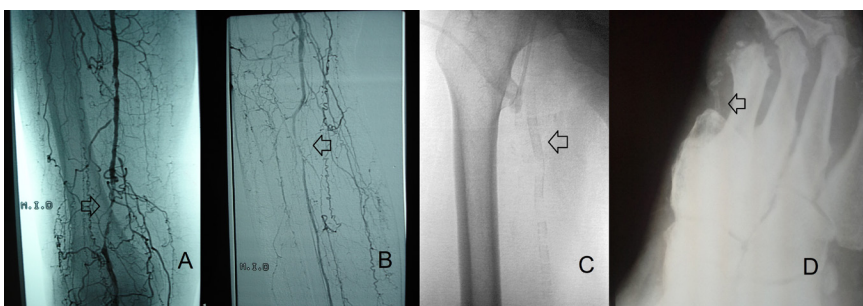


Figura 4. A e B) Arteriografia digital com contraste evidenciando imagens de obstruções arteriais compatíveis com aterosclerose (setas). C e D) Radioscopia e radiografia sem contraste com imagens compatíveis com esclerose calcificante da média de Monckeberg (setas).

pode coexistir com placas ateroscleróticas^{7,39}. 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 arteriais³⁵.

■ CALCIFICAÇÃO VASCULAR

O termo CV é utilizado na literatura para denominar um conjunto de afecções caracterizadas pela calcificação ectópica em território vascular⁶. 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^{6,32}. 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^{7,35,39}.

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 periféricos⁴⁰⁻⁴². 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)⁴³.

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)⁴². 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)⁴⁴.

Nas artérias periféricas, também vêm sendo propostos escores de CV para pacientes com DVP dos membros inferiores^{35,40}. 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)⁴⁰.

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 arterial³⁹. 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 distal³⁵. 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^{35,45,46}.

■ 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.
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
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.