

Medicações referentes às complicações após correção de aneurisma da aorta abdominal endovascular

Medication in relation to complications after endovascular abdominal aortic aneurysm repair

Giel G. KONING, Roel HOBBO, Robert J. F. LAHEIJ, Jacob BUTH, J. Adam VAN DER VLIET

RBCCV 44205-810

Resumo

Objetivo: Este estudo observacional foi desenvolvido para pesquisar a influência dos medicamentos na ocorrência de complicações após correção endovascular de aneurismas da aorta abdominal.

Método: Foram analisados retrospectivamente os dados clínicos referentes a 70 pacientes consecutivos submetidos à correção endovascular de aneurisma da aorta abdominal em dois centros cirúrgicos vasculares num período de 3 anos. As complicações eram classificadas de acordo com as recomendações do Comitê Designado de Padrões de Tratamento. Foi feita uma distinção entre complicações relacionadas ou não ao stent. Uma análise de regressão foi usada para avaliar a associação entre 12 grupos de medicamentos diferentes e o resultado da correção endovascular.

Resultados: Durante um acompanhamento de 70 pacientes-anos, foram relatadas 14 complicações leves (20%), 23 moderadas (33%) e sete graves (10%). Trinta pacientes (43%) que usaram cumarínicos tiveram significativamente menos complicações não

relacionadas ao stent (OR. 0,21; 95% CI 0,05-0,90) comparados com os não usuários. Vinte pacientes (29%), tomando medicamentos antieméticos durante internação, mostraram quatro vezes mais complicações relacionadas ao stent (OR. 4,37; 95% CI 1,10-17,3) e o uso de analgésicos no hospital em 25 pacientes foi associado com mais complicações relacionadas ao stent (OR. 3,81; 95% CI 1,32-11,0).

Conclusão: Medicações parecem estar associados com a ocorrência de complicações após terapia endovascular de aneurismas da aorta abdominal. Pacientes que usaram cumarínicos tiveram menos complicações não relacionadas ao stent. Pacientes que usaram agentes antieméticos durante internação mostraram um número quatro vezes maior de complicações não relacionadas ao stent. Pacientes usando analgésicos durante a internação eram associados com maiores complicações relacionadas ao stent.

Descritores: Aneurisma da aorta abdominal, complicações. Procedimentos cirúrgicos vasculares. Contenedores, complicações.

Departamentos de Cirurgia Vascular e Epidemiologia Clínica - Centro Médico da Universidade St. Radboud, Nijmegen e Hospital Catharina, Eindhoven, Holanda.

Endereço para correspondência:
Drs. G.G. Koning
University Medical Center St Radboud,
P/a Van Slichtenhorststraat 46a
6524 JR Nijmegen, The Netherlands
Tel. +31 24323 35 13
E-mail: g.koning@student.ru.nl

Artigo recebido em outubro de 2005
Artigo aprovado em maio de 2006

Abstract

Objective: This observational study was undertaken to explore the influence of medication on the occurrence of complications following endovascular repair of abdominal aortic aneurysms.

Methods: Clinical data concerning 70 consecutive patients undergoing elective EVAR in two vascular surgical centres over a 3 year period were analysed retrospectively. Complications were graded according to the recommendations of the Ad Hoc Committee on Reporting Standards. A distinction was made between device-related and non-related complications. An adjusted regression analysis was used to assess the association between 12 different medication groups and EVAR outcome.

Results: During 70 person years of follow-up 14 mild (20%), 23 moderate (33%) and 7 severe (10%) complications were recorded. Thirty patients (43%) who used coumarin derivatives showed significantly less non-device-related complications

(OR 0.21; 95%CI 0.05-0.90) compared to non-users. Twenty patients (29%) on anti-emetic drugs during hospital stay showed a fourfold more non-device-related complications (OR 4.37; 95%CI 1.10-17.3) and in-hospital use of analgesics in 25 patients was associated with more device-related complications (OR 3.81; 95%CI 1.32-11.0).

Conclusion: Medication seems to be associated with the occurrence of complications following endovascular therapy of abdominal aortic aneurysms. Patients who used coumarin-derivatives experienced fewer non-device-related complications. Patients who used anti-emetic drugs during hospital-stay showed a fourfold number of non-device-related complications. Patients using analgesics during hospital stay were associated with significantly more device-related complications

Descriptors: Aortic aneurysm, abdominal, complications. Vascular surgical procedures. Stents, complications.

INTRODUÇÃO

Co-morbidades são comuns em pacientes com aneurismas da aorta abdominal (AAA) [1]. A maioria dos pacientes tem manifestações de doenças cardiovasculares tais como o infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hipertensão, e também problemas pulmonares [2-4]. Essas co-morbidades requerem tratamentos com uso de múltipla medicação controlada ao mesmo tempo. A importância da medicação na prevenção de eventos secundários é bem conhecida [5], mas há um risco de efeitos colaterais ou interação de drogas em pacientes que foram submetidos à correção endovascular de aneurisma (CEVA).

A incidência de complicações relatadas após CEVA varia de 20% a 75% [6]. Esta morbidade é considerável e requer mais estudos [6]. Enquanto nas séries anteriores, as complicações poderiam ser atribuídas à construção de stents subótimas, sistemas de stents atuais têm melhorado e estão padronizados [7]. Com o uso de equipamentos aperfeiçoados, os fatores de risco de falência ou complicações relacionadas ao paciente e ao médico estão se tornando determinantes mais importantes [6,8,9]. Estes fatores não foram muito bem definidos até o presente [6]. Várias condições que influenciam a ocorrência de complicações podem ser esperadas, tais como a curva da aprendizagem e as características anatômicas do aneurisma [10,11]. Além disso, fatores relacionados ao paciente, como idade, classificação segundo a ASA (American Society of Anesthesiologists) e medicação podem influenciar na ocorrência de complicações e prolongar a permanência no hospital [2,6].

Até agora, nenhuma pesquisa foi feita sobre a influência dos efeitos colaterais ou interações das medicações na

ocorrência de complicações em pacientes depois da correção endovascular de aneurisma da aorta abdominal.

MÉTODO

Pacientes

Os pacientes com correção endovascular de aneurisma abdominal (CEVA) ou aqueles que foram submetidos à CEVA atendidos entre abril de 1999 e novembro de 2003 em duas clínicas vasculares foram incluídos neste estudo. O implante foi realizado por cirurgiões experientes e radiologistas intervencionistas. Quando necessário, procedimentos auxiliares, tais como a colocação de extensão dos stents para as artérias ilíacas, embolização com molas de Gianturco dos ramos laterais, endarterectomia ou angioplastia cirúrgica da artéria femoral comum foram realizados para obter um resultado satisfatório. Todos os pacientes foram encaminhados à unidade de terapia intensiva para monitoramento durante as primeiras horas após a CEVA. No primeiro dia do pós-operatório, os pacientes iniciaram com ácido acetilsalicílico (AAS) com a dosagem de 80-100 mg por dia como uma medicação padrão. O protocolo de acompanhamento incluiu tomografia computadorizada com contraste no primeiro dia do pós-operatório, nos 6, 12, 18 e 24 meses seguintes e anualmente após esse período.

Avaliação dos dados

Os resultados de tratamento foram avaliados por exames clínicos e por estudos de imagem de morfologia vascular e a correção endoluminal durante acompanhamento médico. Foram relatados os detalhes, no caso de morte. A medicação foi investigada a partir dos registros médicos. Para identificar

a influência da medicação na ocorrência de complicações, estudamos os grupos de drogas usados pelos pacientes, tais como os derivados cumarínicos, beta-bloqueadores, antagonistas de cálcio, diuréticos tiazídicos e hipolipemiantes. As complicações também foram avaliadas dos arquivos médicos e foram verificadas daí para frente. Elas foram classificadas dentro de complicações relacionadas ao stent (tais como ruptura ou endoleak tipo I ou III) ou de complicações não relacionadas ao stent (tais como endoleak tipo II ou infarto do miocárdio), de acordo com o escore SVS-ISCVS. A probabilidade explícita das causas foi determinada. Foram avaliadas todas as investigações radiológicas, as quais, conseqüentemente, foram revisadas por um cirurgião vascular e um radiologista para verificar se foi obtida a satisfação técnica. A combinação de ultra-som duplex - (DUS) e angiogramia computadorizada (CTA) permitiram identificação exata de qualquer fonte de endoleak (tipo I-IV).

Covariantes

As variáveis do estudo incluíram características dos pacientes, tais como tabagismo, obesidade, classificação ASA, hipertensão e co-morbidades de acordo com o escore de risco SVS-ISCVS, assim como o tipo de stent.

Análise de dados

O teste do qui-quadrado foi usado para comparar as características básicas dos pacientes. Taxas e riscos relativos foram calculados por números de complicações de cada categoria de paciente. Para medir a correlação entre variáveis clínicas, medicação, complicações e mortalidade, uma regressão logística e modelo de risco proporcional de Cox foi construído. Um valor de α de 0,05 foi usado para definir a significância estatística. Todas as análises foram realizadas com o sistema SAS versão 8.0 (Instituto SAS, Cary, NC, USA).

RESULTADOS

A população foi constituída por 70 pacientes, dos quais 66 eram homens. A idade média era de 71,8 anos (DP: 8,1; variação: 41-86) e o diâmetro médio do aneurisma, de 62,5 mm (DP: 10,3; variação: 50-110). A média de internação era de 4,1 dias (DP: 4,9; variação: 0-31) e a média de acompanhamento médico, de 9,9 meses (DP: 11,9; variação: 0-37). Oito pacientes (11%) foram classificados como ASA classe I, 20 pacientes (29%) ASA classe II, 34 (49%) ASA classe III e oito (11%) de ASA classe IV. Vinte e oito pacientes (26%) eram fumantes, 36 (51%), hipertensos e 11 pacientes (16%), obesos. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados em pacientes com aneurismas assintomáticos não rotos. A média da duração da cirurgia foi de 163 minutos (DP: 52,7; variação 90-320) (Tabela 1).

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes

	Média (DP)
Idade	71,8 anos (8,1)
Diâmetro do aneurisma	62,5 mm (10,3)
Duração do procedimento	163 min (52,7)
Internação	4,1 dias (4,9)
Acompanhamento médico	9,9 meses (11,9)
	n (%)
Tabagismo	28 (26)
Hipertensão	36 (51)
Obesidade	11 (16)
Classe ASA	
	1 8 (11)
	2 20 (29)
	3 34 (49)
	4 8 (11)

Quarenta e um pacientes (59%) tiveram uma ou mais complicações (N=67), das quais 24 foram relacionadas ao stent e 43 não relacionadas ao stent (Tabela 2). A maioria das complicações foi no período pós-operatório imediato. Vinte pacientes (29%) tiveram endoleaks dos quais oito eram do tipo I (11%), quatro do tipo II (6%), quatro do tipo III (6%), zero do tipo IV e quatro endoleaks não especificados (6%). Nenhuma infecção no stent ou ruptura de AAA foram encontradas. Quatro pacientes vieram a óbito no pós-operatório (6%), dos quais dois foram devido a uma doença maligna após dois meses, um devido à embolia pulmonar após três meses e um (1,4%) veio a óbito no período de 30 dias devido à insuficiência respiratória. Nenhuma causa de morte foi relacionada a aneurisma nesse estudo.

A Tabela 3 nos dá uma visão geral dos medicamentos utilizados e números de complicações. Todos os pacientes (n=70) usaram inibidores de agregação plaquetária (ASA 80-100mg) por protocolo. Outros usaram beta-bloqueadores (49%), bloqueadores de receptores de angiotensina (44%) e derivados cumarínicos (43%), regularmente. A medicação no hospital consistiu de analgésicos (36%), hipolipemiantes (23%), antieméticos (29%) e antagonistas de cálcio (23%).

Os pacientes que tomaram analgésicos durante a internação (36%) tiveram mais complicações relacionadas ao stent (P=0,01) em relação aos pacientes que não fizeram uso dessa droga durante a permanência hospitalar. Os pacientes que tomaram drogas antieméticas durante a internação (29%) tiveram mais complicações não relacionadas ao stent (P=0,036) em relação àqueles que não usaram. Os pacientes que fizeram uso de derivados cumarínicos tiveram menos complicações não relacionadas ao stent (P=0,035) em relação àqueles que não usaram. A gravidade das complicações está demonstrada na Tabela 4.

Tabela 2. Complicações

	Complicações*		
	Relacionadas ao stent	Não relacionadas ao stent	
Migração do stent	24 (36%)	AVC	43 (64%)
Oclusão do stent	3 (4%)	Infarto do Miocárdio	9 (13%)
Endoleak tipo I	5 (7%)	Embolia Pulmonar	7 (10%)
Endoleak tipo II	8 (12%)	Outros não especificados	9 (13%)
Endoleak tipo III	4 (6%)		18 (27%)
Endoleaks não especificados	4 (6%)		
Ruptura	0		

AVC – Acidente Vascular Cerebral

*N= 67 complicações (em 41 pacientes)

Tabela 3. Medicação e números de complicações

Tipo de medicação	Uso n (%)	Complicações			
		Relacionadas ao stent n (%)	Valor de p	Não relacionadas ao stent n (%)	Valor de p
Derivados cumarínicos	30 (43)	12 (40)	0,120	4 (13)	0,035
Hipolipemiantes	23 (33)	5 (22)	0,120	4 (17)	0,952
Beta-Bloqueador	34 (49)	9 (27)	0,310	9 (27)	0,895
Inibidor RAS	31 (44)	10 (32)	0,775	9 (29)	0,930
Diurético de alça	12 (17)	3 (25)	0,377	3 (25)	0,940
Diurético tiazídico	10 (14)	1 (10)	0,201	3 (30)	0,360
Antagonista do cálcio	16 (23)	7 (44)	0,321	5 (31)	0,769
Inibidor da bomba protônica	13 (19)	4 (31)	0,897	5 (39)	0,111
Analgésicos no hospital	25 (36)	14 (56)	0,010	7 (28)	0,813
Antieméticos no hospital	20 (29)	5 (25)	0,052	7 (35)	0,036
Opióides no hospital	13 (19)	3 (23)	0,274	4 (31)	0,774
Outros*	27 (39)	11 (41)	N/A	5 (19)	N/A
Todos os pacientes	70	25 (36)		16 (23)	

*Drogas imunossupressoras, Anti-histamínico, Laxativo, Glicosídeos cardíacos, Tranqüilizantes, Hormônios, Hipo-uricemiantes, Hipoglicemiantes orais, Anticonceptivo, Acido fólico e drogas inalatórias

Tabela 4. Medicação e classificação das complicações

Tipo de Medicação	Uso n (%)	Complicações					
		Leve n (%)	Valor de p	Moderada n (%)	Valor de p	Grave n (%)	Valor de p
Derivados cumarínicos	30 (43)	7 (23)	0,312	12 (40)	0,135	0 (0)	0,940
Hipolipemiantes	23 (33)	4 (17)	0,836	5 (22)	0,158	1 (4)	0,963
Beta-Bloqueador	34 (49)	4 (12)	0,173	9 (27)	0,155	4 (12)	0,961
Inibidor RAS	31 (44)	6 (19)	0,286	11 (36)	0,541	3 (10)	0,871
Diurético de alça	12 (17)	2 (17)	0,602	2 (17)	0,959	2 (17)	0,963
Diurético tiazídico	10 (14)	2 (20)	0,295	0 (0)	0,957	1 (10)	0,978
Antagonista do cálcio	16 (23)	5 (31)	0,252	7 (44)	0,166	3 (19)	0,758
Inibidor da bomba protônica	13 (19)	3 (23)	0,512	4 (31)	0,893	1 (8)	0,904
Analgésicos no hospital	25 (36)	8 (32)	0,068	10 (40)	0,274	2 (8)	0,265
Antieméticos no hospital	20 (29)	4 (20)	0,474	8 (40)	0,213	1 (5)	0,991
Opióides no hospital	13 (19)	4 (31)	0,356	2 (15)	0,232	2 (15)	0,486
Outros*	27 (19)	5 (19)	N/A	8 (30)	N/A	4 (15)	N/A
Todos os pacientes	70	14 (20)		23 (33)		7 (10)	

*Drogas imunossupressoras, Anti-histamínico, Laxativo, Glicosídeos cardíacos, Tranqüilizantes, Hormônios, Hipo-uricemiantes, Hipoglicemiantes orais, Anticonceptivo, Acido fólico e drogas inalatórias

DISCUSSÃO

Atualmente, pouco se sabe da influência da medicação na ocorrência de complicações após a correção de aneurisma endovascular (CEVA), porém é importante reconhecer certos padrões patológicos e as causas de complicações [12,13]. Como os sistemas de stent e sua colocação têm-se aperfeiçoado e estão razoavelmente padronizados [6,14,15], os perfis de riscos, tais como a comorbidade e a medicação, estão se tornando fatores mais importantes para a tomada de decisões baseadas em evidências referentes à terapia endovascular eletiva em pacientes com aneurisma da aorta abdominal (AAA) [6]. É importante, também, detectar se no período pós-operatório os riscos para desenvolver complicações poderiam ser diminuídos. Quando mais fatores relacionados ao paciente são identificados, alternativas apropriadas em acompanhamento médico ou medicação poderão ser desenvolvidas. O objetivo deste estudo foi investigar se a medicação adicional é associada com qualquer risco de complicações em pacientes com aneurisma de aorta abdominal após correção endovascular.

A população de correção endovascular consiste de pacientes cardiovasculares [16-18]. O efeito preventivo de inibidores de agregação plaquetários nessa população já é conhecido e, portanto, implementado no protocolo de correção endovascular [12,19-21]. Muitos pacientes cardiovasculares estão usando derivados cumarínicos diariamente, além de ácido acetilsalicílico [3,12,19]. Em nossa população o uso de ambos, inibidores de agregação plaquetários (por protocolo) e derivados cumarínicos, era relativamente comum (43%). Essa combinação oferece um efeito de proteção contra eventos vasculares agudos [5,20]. Há diferentes opiniões sobre o uso de derivados cumarínicos junto aos inibidores de agregação de plaquetas após um implante de stent. Devido ao efeito antitrombótico de derivados de cumarínicos [5] era esperado que mais endoleaks pudessem acontecer. Isso não pôde ser confirmado no presente estudo. Pacientes tomando derivados cumarínicos, neste estudo, tiveram menos complicações relacionadas ao stent do que os pacientes que não fizeram uso desse medicamento. O uso de analgésicos durante a permanência hospitalar era associado, significativamente, com mais complicações relacionadas ao stent.

Pacientes tomando drogas antieméticas durante a permanência hospitalar tiveram mais complicações não relacionadas ao stent. Nós não temos explicações para tais resultados.

A taxa de mortalidade de 1,4% na população do presente estudo é comparável àquelas dos ensaios EVAR-1 e DREAM [22-24]. Nestes estudos, as taxas de mortalidade de 2,7% e 3% referem-se à correção endovascular eletiva. A vantagem inicial na taxa de sobrevivência em correção cirúrgica de aneurisma não foi mantida após o primeiro ano

do pós-operatório. A causa principal da morte no pós-operatório tardio em ambos os ensaios era cardiovascular, confirmando o impacto de co-morbidade em pacientes com correção endovascular.

O ensaio EVAR-2 foi desenvolvido em pacientes com contra-indicação para correção cirúrgica do aneurisma abdominal. Isso demonstrou que a correção endovascular não é um procedimento seguro em pacientes de alto risco [23]. Isso também aumentou a preocupação sobre o tratamento médico desses pacientes, voltando à atenção nas comorbidades e medicações.

CONCLUSÃO

Concluindo, a medicação parece estar associada com a ocorrência de complicações após terapia endovascular de aneurismas da aorta abdominal. Pacientes tomando derivados cumarínicos tiveram menos complicações não relacionadas ao stent. Pacientes que usaram drogas antieméticas durante a permanência hospitalar mostraram um número quatro vezes maior de complicações não relacionadas ao stent. Pacientes tomando analgésicos no hospital estavam associados, de forma significativa, a mais complicações relacionadas ao stent.

REFERÊNCIAS

1. Faries PL, Brener BJ, Connelly TL, Katzen BT, Briggs VL, Burks JA Jr et al. A multicenter experience with the Talent endovascular graft for the treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2002;35(6):1123-8.
2. Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002;35(5):1048-60.
3. Hansman MF, Neuzil D, Quigley TM, Hauptmann E, Fotoohi M, Robinson D et al. A comparison of 50 initial endoluminal endograft repairs for abdominal aortic aneurysm with 50 concurrent open repairs. *Am J Surg.* 2003;185(5):441-4.
4. Zarins CK, Wolf YG, Lee WA, Hill BB, Olcott IC, Harris EJ et al. Will endovascular repair replace open surgery for abdominal aortic aneurysm repair? *Ann Surg.* 2000;232(4):501-7.
5. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, Veen G, Luijten HE, Hertzberger DP et al. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation.* 2002;106(6):659-65.

6. Cuypers P, Nevelsteen A, Buth J, Hamming J, Stockx L, Lacroix H et al. Complications in the endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: a risk factor analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;18(3):245-52.
7. Rimbau V, Laheij RJ, Garcia-Madrid C, Sanchez-Espin G. The association between co-morbidity and mortality after abdominal aortic aneurysm endografting in patients ineligible for elective open surgery. EUROSTAR Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;22(3):265-70.
8. Connors MS 3rd, Tonnessen BH, Sternbergh WC 3rd, Carter G, Yoselevitz M, Money SR. Does ASA classification impact success rates of endovascular aneurysm repairs? *Ann Vasc Surg.* 2002;16(5):550-5.
9. Albertini JN, Branchereau A, Hopkinson B, Magnan PE, Bartoli JM, Whitaker SC et al. Mortality and morbidity following endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: analysis of two single centers experiences. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;22(5):429-35.
10. Arko FR, Fillis KA, Siedel SA, Johnson BL, Drake AR, Fogarty TJ et al. Intrasac flow velocities predict sealing of type II endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2003;37(1):8-15.
11. Buth J, Laheij RJ. Early complications and endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: report of a multicenter study. *J Vasc Surg.* 2000;31(1 Pt 1):134-46.
12. Smout J, Stansby G. Current practice in the use of antiplatelet agents in the peri-operative period by UK vascular surgeons. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85(2):97-101.
13. Blankensteijn JD, Lindenburg FP, van der Graaf Y, Eikelboom BC. Influence of study design on reported mortality and morbidity rates after abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 1998;85(12):1624-30.
14. Bernhard VM, Mitchell RS, Matsumura JS, Brewster DC, Decker M, Lamparello P et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm after endovascular repair. *J Vasc Surg.* 2002;35(6):1155-62.
15. Parlani G, Verzini F, Zannetti S, De Rango P, Lenti M, Lupattelli L et al. Does gender influence outcome of AAA endoluminal repair? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(1):69-73.
16. Criado FJ, Wilson EP, Fairman RM, Abul-Khoudoud O, Wellons E. Update on the Talent aortic stent-graft: a preliminary report from United States phase I and II trials. *J Vasc Surg.* 2001;33(2 Suppl):S146-9.
17. Chaikof EL, Lin PH, Brinkman WT, Dodson TF, Weiss VJ, Lumsden AB et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: risk stratified outcomes. *Ann Surg.* 2002;235(6):833-41.
18. Virgillio CH, Romero L, Donayre C, Meek K, Lewis RJ, Lippmann M et al. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair with general versus local anesthesia: a comparison of cardiopulmonary morbidity and mortality rates. *J Vasc Surg.* 2002;36(5):988-91.
19. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Mannick JA, Allen PD, Shepro D et al. Maintenance of cardiodynamics with aspirin during abdominal aortic aneurysm ectomy (AAA). *Ann Surg.* 1981;194(5):602-8.
20. Kontogiorgis CA, Hadjipavlou-Litina DJ. Synthesis and biological evaluation of novel coumarin derivatives with a 7-azomethine linkage. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14(3):611-4.
21. Weber MA. Calcium channel antagonists in the treatment of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2002;2(6):415-31.
22. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SM et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. *N Eng J Med.* 2005;352(23):2398-405.
23. EVAR Trial Participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9478):2187-92.
24. EVAR Trial Participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365(9478):2179-86.