

A TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO ANEURISMA DA AORTA ABDOMINAL

EPIDEMIOLOGICAL TRANSITION IN ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

Marina Dias-Neto^{1,2}, José Fernando Ramos¹, Sérgio Sampaio^{1,3}, Alberto Freitas³

1. Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Centro Hospitalar de São João Porto, Porto;

2. Centro de Investigação Cardiovascular, Departamento de Fisiologia e Cirurgia Cardiorácica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto;

3. Centro de Investigação e Tecnologia de Informação em Sistemas de Saúde (CINTESIS), Departamento de Ciências da Informação e da Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto

Recebido a 05 de junho de 2016; aceite a 20 de dezembro de 2016.

RESUMO

O aneurisma da aorta abdominal (AAA) tem exibido uma transição epidemiológica nos países ocidentais. O padrão do século XX caracterizado por elevada incidência e mortalidade tem dado lugar a uma incidência e mortalidade decrescentes por AAA. A diminuição das mortes por AAA observada desde os anos 90 parece ter sido motivada pela diminuição da exposição a factores de risco, à maior utilização de fármacos cardioprotectores, ao aumento da disponibilidade de meios de diagnóstico e à melhoria das modalidades de tratamento. Esta transição epidemiológica poderá ter impacto na estratégia de rastreio (quer este seja organizado ou oportunista) bem como na gestão de recursos relacionados com o tratamento do AAA. O objetivo desta revisão é fazer um levantamento da magnitude destas modificações epidemiológicas, das possíveis causas que lhe estão subjacentes e do seu potencial impacto.

Palavras-chave

aneurisma da aorta abdominal; epidemiologia; incidência; mortalidade

ABSTRACT

Abdominal aortic aneurysm (AAA) has shown an epidemiological transition in Western countries. The standard of the XX century characterized by increasing incidence and mortality has been replaced by decreasing incidence and mortality due to AAA. The decrease in deaths from AAA observed since the 90s seems to have been motivated by reduced exposure to risk factors, increased use of cardioprotective drugs, increased availability of diagnostics and improved treatment modalities. This epidemiological transition could have an impact on the screening strategy (both in organized or opportunistic screening) as well as in the management of resources related to the treatment of AAA. The objective of this review is to scrutinize the magnitude of these epidemiological changes, the possible underlying causes and its potential impact.

Keywords

abdominal aortic aneurysm; epidemiology; incidence; mortality

*Autor para correspondência.

Correio eletrónico: marina_f_net@hotmail.com (M. Dias-Neto).

(1) INTRODUÇÃO

O aneurisma da aorta abdominal (AAA) tem experimentado uma transição epidemiológica nos países ocidentais, variando de um padrão determinado por elevada incidência e mortalidade para outro, mais recente, caracterizado por diminuição da incidência e da mortalidade por AAA. Esta alteração epidemiológica não se tem verificado sincronamente em todos os países e nem mesmo entre géneros ou grupos etários⁽²⁾.

O desconhecimento deste facto tem levado a que os dados de prevalência e mortalidade reportados em diferentes estudos, como forma de salientar a importância do tema em estudo, sejam frequentemente incorretos⁽³⁾, sendo que a maioria dos autores tende a reportar em excesso o ónus desta doença. Adicionalmente, uma avaliação nacional fidedigna quando às tendências de admissão e de mortalidade por AAA permite ajustar programas de rastreio e contribuir para a gestão de recursos no que diz respeito ao tratamento desta doença.

O objetivo desta revisão é fazer um levantamento das recentes modificações epidemiológicas no AAA, bem com das possíveis causas que lhe estão subjacentes.

1. ADMISSÕES E MORTALIDADE POR AAA NO SÉCULO XX

O século XX testemunhou um aumento da prevalência e mortalidade por aneurisma da aorta abdominal nos países desenvolvidos. Entre 1951 e 1995, os estudos epidemiológicos revelavam que o AAA era uma doença em crescimento. No Reino Unido, Filipovic e colaboradores documentaram aumentos da taxa de mortalidade de 13 para 25 por milhão em mulheres e de 80 para 115 por milhão em homens e aumento da taxa de admissão de 3 para 22 por milhão/ano em mulheres e de 52 para 149 por milhão/ano em homens, entre 1979 e 1999⁽⁴⁾. Apesar da significativa melhoria da fatalidade nos doentes operados por AAA íntegro durante esse período (diminuição de 25,8% para 9,0%), nos doentes com AAA em rotura essa diminuição foi ligeira (69,9% para 54,4%) e salientava-se a necessidade de detecção e tratamento do AAA antes da ocorrência de rotura.

Nos Estados Unidos, de 1951 a 1968, a mortalidade anual por aneurisma aórtico, sendo o abdominal o mais comum nesta análise, registou um aumento tanto em homens como em mulheres, caucasianos ou não caucasianos, tendo-se verificado atenuação e discreta diminuição de 1968 a 1981⁽⁵⁾. Este aumento correspondeu a um aumento no número total de óbitos por aneurisma aórtico de aproximadamente 2500 para 14000, com média de aumento anual de 17% para homens caucasianos, 12% para mulheres caucasianas, 14% para homens não caucasianos e 15% para mulheres não caucasianas.

2. ADMISSÕES E MORTALIDADE POR AAA NO SÉCULO XXI

A evidência mais recente proveniente de diversos países ocidentais sugere que uma reversão da epidemiologia tem ocorrido durante o século XXI, com diminuições marcadas na incidência e mortalidade por AAA.

O estudo de Sidloff e colaboradores⁽²⁾ corresponde à maior análise de base populacional sobre mortalidade por AAA até à data e confirma o declínio da mortalidade na maior parte do 19 países da Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*) que foram incluídos, apesar da heterogeneidade nas tendências de mortalidade padronizada para a idade. As diferenças geográficas evidenciadas nesse estudo são apresentadas na Figura 1A (homens) e na Figura 1B (mulheres). Nas Figuras 1A e 1B torna-se evidente que as exceções à tendência global de diminuição da mortalidade incluem aumentos nos seguintes grupos: homens da Hungria (2,7%) e da Roménia (1,7%), e mulheres da Hungria (3,5%), da Roménia (1%), da Dinamarca (2,2%) e da Áustria (0,5%).



Figura 1A e 1B Variação anual da mortalidade padronizada para a idade por aneurisma da aorta abdominal em homens (1A) e em mulheres (1B). Países representados: Austrália, Áustria, Canadá, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Hungria, Islândia, Israel, Japão, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Roménia, Espanha, Suécia. Legenda: verde escuro – diminuição estatisticamente significativa, verde claro – diminuição sem significância estatística, amarelo – variação próxima de zero, vermelho claro – aumento sem significância estatística, vermelho escuro – aumento estatisticamente significativo. Baseado no estudo de Sidloff e colaboradores⁽²⁾.



As maiores reduções na taxa de mortalidade em homens verificaram-se nos EUA, no Reino Unido e na Austrália e foram, respectivamente, 6,7%, 6,2% e 6,2% por ano. As maiores reduções na taxa de mortalidade em mulheres foram observadas nos Reino Unido e nos EUA: 4,0% e 3,9% por ano, respetivamente. Estes dados evidenciam ainda uma diferença de género, sendo a taxa de declínio menor nas mulheres do que nos homens.

Para além do estudo supramencionado, vários autores descreveram mais detalhadamente dados nacionais relativos a admissões hospitalares, à reparação e à mortalidade por AAA nomeadamente nos EUA, Austrália, Nova Zelândia, Reino Unido, Holanda e Itália. Os principais resultados destes estudos encontram-se na Tabela 1.

Especula-se que o declínio da incidência de AAA na Austrália Ocidental possa ter precedido o dos EUA e da Europa^(6, 7) devido à mais precoce modificação de factores de risco e alteração do estilo de vida, incluindo a redução do consumo tabágico (ver adiante).

3. POSSÍVEIS CAUSAS

A diminuição das mortes por AAA observada desde os anos 90 parece ter sido motivada pela diminuição da exposição a factores de risco, à maior utilização de fármacos cardioprotectores, aumento da disponibilidade de meios de diagnóstico e à melhoria das modalidades de tratamento.

3.1 REDUÇÃO DA EXPOSIÇÃO AOS FACTORES DE RISCO

Uma análise das tendências nos factores de risco cardiovascular entre 1946 e 2010 em vários países, predominantemente da Europa, Austrália e América do Norte, mostrou que estes se correlacionam de forma independente com as tendências de mortalidade por AAA⁽²⁾. Neste estudo demonstrou-se uma associação linear positiva entre as tendências globais de prevalência de pressão arterial sistólica ($p \leq 0.03$), de colesterol ($p \leq 0.03$) e de consumo tabágico ($p \leq 0.02$) em ambos os géneros. Curiosamente, o índice de massa corporal demonstrou uma associação linear negativa com a mortalidade por AAA ($p \leq 0.007$), enquanto o nível de glicose em jejum não mostrou qualquer associação.

À semelhança do AAA, a incidência de doença coronária e doença cerebrovascular tem diminuído nas últimas décadas⁽⁸⁾ e esta tendência tem sido atribuída a alterações nos factores de risco cardiovasculares⁽⁹⁾. Como os factores de risco dominantes do AAA são semelhantes aos da aterosclerose⁽¹⁰⁾ (com exceção da diabetes mellitus), as tendências no AAA podem ter sido simplesmente mais tardias.

Tabela 1 Principais resultados de estudos primários sobre a evolução da incidência de admissão, reparação e mortalidade por aneurisma da aorta abdominal ao longo do tempo.

Legenda: AAA - aneurisma da aorta abdominal.

Referência	País/Período	Principais resultados
Semmens, 1998	Australia Ocidental, 1985 a 1994	Declínio na incidência de ambos os procedimentos de emergência e eletivos para AAA após 1992. Enquanto a taxa de mortalidade por AAA roto também caiu desde 1991 e a taxa de letalidade global de AAA roto caiu apenas 1,3%.
Norman, 2011	Australia, 1999 a 2008	Queda significativa nas taxas de admissão hospitalar e na mortalidade por AAA em rotura e por AAA íntegro em ambos os géneros desde 1999.
Sandiford, 2011	New Zeland, 1994 a 2009	Diminuição da mortalidade, da admissão hospitalar e da taxa de mortalidade hospitalar por AAA (não separa AAA íntegro de AAA em rotura).
Anjum, 2011	Inglatera, País de Gales e Escócia, 1950 a 2009	Diminuição da admissão por AAA em rotura (em todas as idades, excepto >85 anos). Aumento das admissões para reparação de AAA íntegro entre 1989 e 1996 e apenas aumento modesto entre 1997 e 2009 (superior em homens e em idades >75 anos e inferior na faixa de 55-64 anos). Diminuição da mortalidade a partir de 1997 sobretudo à custa dos AAA em rotura (mais em homens e em idades inferiores a 75 anos).
Choke, 2011	Inglatera e País de Gales, 2000 a 2009	Diminuição no número de admissões e de reparações por AAA em rotura (em ambos os géneros e para idades < ou > a 75 anos). Manutenção do número de admissões por AAA íntegro (mais em homens e idades superiores a 75 anos e menos em mulheres e em idades <75 anos). Aumento do número de reparações por AAA íntegro (mais nos doentes com idade >75 anos). Diminuição da mortalidade por AAA (mais no AAA em rotura do que no AAA íntegro, mais em homens e em todas as idades).
Sensi, 2013	Itália, 2000 a 2011	Diminuição significativa das taxas de hospitalização quer para AAA em rotura quer para AAA íntegros. As taxas de mortalidade a 30 dias não variaram significativamente ao longo do tempo em nenhum dos grupos.
Nelissen, 2015	Holanda, 1980 a 2010	A mortalidade total por AAA aumentou de 1980 até 1995, seguida por um declínio até 2010 (mais proeminente nos homens). A mortalidade por AAA íntegro mostrou um aumento no período de 1980 até 2010. A idade da morte por AAA foi maior nas mulheres do que nos homens; esta diferença diminuiu à medida que aumentava a idade de morte por AAA em homens. A diminuição da mortalidade por AAA foi observada pela primeira vez no grupo etário mais jovem (55-69 anos) e só posteriormente em grupos etários consecutivamente superiores.

Dados específicos provenientes de diversos países suportam esta hipótese, sendo o tabaco o factor de risco mais frequentemente evocado por diversos motivos: (a) a correlação entre tabagismo e formação de AAA já foi demonstrada⁽¹¹⁾, sendo este o mais importante factor de risco para o desenvolvimento de AAA; (b) estima-se que aproximadamente um quinto de todas as mortes por AAA poderiam ser evitadas por redução tabágica⁽¹²⁾; o tabagismo aumenta a taxa de rotura⁽¹³⁾. A prevalência de consumo tabágico na Austrália caiu de 35% em 1980 para 23% em 2001, sendo para os adultos com mais de 60 anos de apenas 10% em 2001⁽¹⁴⁾.

Assume-se que sucesso do movimento antitabágico da Austrália tenha contribuído para uma diminuição da mortalidade por cancro do pulmão no género masculino desde meados do anos 80⁽⁶⁾ e que uma tendência semelhante para o AAA possa ser o resultado da coorte de não fumadores ir atingindo a sua sétima ou oitava década de vida. Na Holanda, em 1970, mais de 75% dos homens adultos e menos de 25% das mulheres são fumadores⁽¹⁵⁾. Neste país a diminuição no consumo de tabaco em homens cursa em paralelo com o declínio na mortalidade por AAA. De forma semelhante, em mulheres, quer o consumo de tabaco, quer a mortalidade por AAA não se alteraram nos últimos 40 anos. Na Inglaterra, após 1982, a taxa de declínio do tabagismo abrandou com quedas de prevalência de apenas 1% por cada 2 anos até aos anos 90⁽¹⁶⁾. Desde 2000, a queda tem sido ainda menor e estimada em 0,4% ao ano e entre 2007 e 2008 a prevalência estagnou em 21%. Para os adultos com 60 anos, a taxa de tabagismo na Inglaterra era de 16% em 1998 em comparação com os 10% registados na Austrália em 2001. Curiosamente, a mais rápida queda de consumo tabágico na Austrália em relação à Inglaterra pode explicar a discrepância na taxa de admissões eletivas por AAA que está a diminuir na Austrália, mas não na Inglaterra. Por fim, especula-se que a diminuição do consumo tabágico possa ainda servir para atrasar o início da doença nos indivíduos geneticamente predispostos, o que explicaria a diminuição da prevalência de AAA em homens com 65 anos submetidos a rastreio de AAA⁽⁷⁾.

3.2 MAIOR UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS CARDIOPROTETORES

O papel dos fármacos cardioprotetores na prevenção do crescimento do AAA não está bem definido^(17,18). Tem sido sugerido que as estatinas podem ter efeitos pleiotróficos na expansão aneurismática⁽¹⁹⁾. Um dos primeiros documentos de consenso a sugerir o uso de agentes anti-dislipidémicos, entre outras recomendações, para a prevenção secundária no AAA foram as *guidelines* da *American College of Cardiology/American Heart Association* de 2005^(19,20). É provável que a diminuição da incidência de AAA em rotura documen-

tadas em vários países seja o resultado do aumento do uso de estatinas⁽²¹⁾. Dados específicos da Nova Zelândia mostraram que menores níveis de lípidos séricos e um aumento dramático no uso de estatinas foram atingidos no género masculino desde 1986-1988⁽²²⁾, o que pode estar relacionado com a diminuição da incidência de rotura, de admissões e de mortalidade por AAA documentada no período de 1994 a 2009. Outro factor eminentemente relacionado com a rotura é a pressão arterial⁽²³⁾. Da mesma forma, a proporção de homens da Nova Zelândia com pressão arterial acima de 150/90 mmHg sem tratamento diminuiu de cerca de 20% em 1986-1988 para 3,3% em 2002-2003⁽²²⁾.

3.3 MAIOR DIAGNÓSTICO

Para além da existência de programas de rastreio do AAA em países como o Reino Unido e a Suécia⁽²⁴⁾, o uso disseminado de técnicas de imagiologia abdominal pode ter levado a uma maior referência de doentes com AAA e promovido a sua reparação eletiva.

Por outro lado, a consciencialização pública em relação a esta patologia pode ter levado mais homens a procurarem proactivamente o rastreio, nos países em que o mesmo não está implementado de forma organizada⁽¹⁵⁾.

3.4 MAIOR REPARAÇÃO ELETIVA E MELHORES CUIDADOS PERI-OPERATÓRIOS

Uma importante mudança desde o início dos anos 90 foi a introdução da reparação do AAA por via endovascular (EVAR). Esta introdução trouxe consigo uma mudança de paradigma que é crescente na medida em que a modalidade endovascular apresenta cada vez melhores resultados, como menor taxa de migração, menos *endoleak* tipo I e menos rotura⁽²⁵⁾. A par da maior taxa de diagnóstico, a utilização do EVAR pode assim ser responsável pelo aumento do número de reparações de AAA em doentes que de outra forma não seriam candidatos a tratamento como, por exemplo idosos^(14,26). A mudança para um tratamento menos invasivo pode assim ter contribuído para a diminuição da mortalidade no tratamento eletivo de AAA, ainda que, à luz da evidência atual, não possa ser atribuído ao EVAR menor mortalidade aos 90 dias por AAA em rotura versus cirurgia aberta⁽²⁷⁾.

Contudo, pode-se especular que o aumento da taxa de cirurgia eletiva pode ter atingido níveis suficientemente altos para reduzir o número de AAA em risco de rotura, com consequente estabilização ou queda das reparações e da mortalidade por AAA em rotura⁽⁶⁾. Adicionalmente, a publicação recente de dados provenientes do registo Vascunet demonstra que a mortalidade intra-hospitalar após reparação de AAA em rotura tem diminuído significativamente de 42,5% em 2005 para



28,5% em 2009 no Reino Unido⁽²⁸⁾. A combinação da carga de reparação eletiva, de melhor seleção de casos e de melhores resultados peri-operatórios podem assim contribuir para a diminuição da mortalidade por AAA em rotura.

Por fim, o aumento da cirurgia eletiva num determinado período de tempo pode ter resultado no estabelecimento de um novo patamar, mais baixo, na taxa de reparações eletivas, a par da menor taxa de reparação de AAA em rotura⁽⁶⁾.

4. IMPLICAÇÕES DA TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

O impacto da transição epidemiológica pode ser discutido a dois níveis: na estratégia de rastreio do AAA; e na gestão de recursos relacionados com o tratamento do AAA.

4.1 RASTREIO DE AAA

A meta-análise de Costford e colaboradores demonstrou que o rastreio é efetivo em diminuir a mortalidade por AAA em homens com idades entre 65 e 79 anos avaliados por ecografia⁽²⁹⁾. Este estudo da Cochrane incluiu quatro estudos clínicos randomizados, no total de 127891 homens e 9342 mulheres e o AAA foi detectado em 5% a 10% dos homens com idade entre 65 e 79 anos. Apesar deste resultado ser provavelmente válido para uma larga faixa de taxas de prevalência, o número de homens que precisam de ser rastreados para salvar uma vida (ou anos de vida) aumenta à medida que a mortalidade cai. Assim, o custo-efetividade é necessariamente inferior em padrões de baixa mortalidade, o que pode desafiar o custo-efetividade do rastreio^(7,30), quer este seja de base populacional e organizado ou oportunista.

Por outro lado, pode ser ainda mais imperativo otimizar o público-alvo do rastreio.

Se estas tendências de mantiverem, Lederle e colaboradores⁽¹¹⁾ advogam que os programas dirigidos a populações de alto risco⁽³¹⁾, como homens mais idosos e com história de consumo tabágico, possam ser mais efetivas. No entanto, esta estratégia deve ser contrabalançada pela redução do ganho em anos de vida inerente ao rastreio de um coorte de idade mais avançada⁽⁷⁾.

4.2 GESTÃO DE RECURSOS RELACIONADOS COM O TRATAMENTO DO AAA

Uma meta-análise de estudos que investigam a relação entre o volume de procedimentos cirúrgicos e os respetivos resultados⁽³²⁾ mostra que maiores volumes operatórios anuais estão associados de forma estatisticamente significativa a menor mortalidade, tanto na reparação de AAA eletiva como na rotura. Na a reparação eletiva o odds ratio (OR) foi de 0,66 (0,65 a 0,67) para um limiar de 43 AAA por ano e na reparação de AAA em rotura o OR foi de 0,78

(0,73 to 0,82) para um limiar de 15 AAA por ano, em favor das instituições de maior volume. Perante a diminuição da incidência da doença pode-se tornar ainda mais pertinente que a reparação seja realizada apenas em centros com elevado volume de casos.

Por fim, se se espera uma alteração demográfica no sentido de doentes cada vez mais idosos, pode-se especular que estes serão mais frequentemente candidatos a cirurgia endovascular do que a cirurgia aberta. Este dado, aliado ao contínuo desenvolvimento da técnicas endovasculares (no sentido de uma maior aplicabilidade), salienta a importância de uma adequada e atempada formação e preparação dos centros cirúrgicos para este tipo de estratégia.

CONCLUSÃO

Apesar da transição epidemiológica ter sido verificada na maior parte dos países ocidentais, desconhece-se até à data qual o estadio atual de Portugal em relação a este assunto. Este levantamento de dados epidemiológicos sobre o AAA em Portugal parece ser necessário sobretudo porque os dados provenientes do Sul da Europa são igualmente escassos. A importância deste levantamento prende-se não só com a definição do custo-benefício e de grupos-alvo do rastreio (organizado ou oportunista) do AAA em Portugal, mas também com a gestão dos recursos relativos ao tratamento desta patologia.

REFERÊNCIAS

1. Summaries for patients. Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2005 Feb 1;142(3):152. PubMed PMID: 15684202.
2. Sidloff D, Stather P, Dattani N, et al. Aneurysm global epidemiology study: public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):747-53. PubMed PMID: 24249717.
3. Stather PW, Sidloff DA, Rhema IA, et al. A review of current reporting of abdominal aortic aneurysm mortality and prevalence in the literature. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2014 Mar;47(3):240-2. PubMed PMID: 24368205.
4. Filipovic M, Goldacre MJ, Roberts SE, et al. Trends in mortality and hospital admission rates for abdominal aortic aneurysm in England and Wales, 1979-1999. *The British journal of surgery*. 2005 Aug;92(8):968-75. PubMed PMID: 16034842.
5. Lilliefeld DE, Gunderson PD, Sprafka JM, et al. Epidemiology of aortic aneurysms: I. Mortality trends in the United States, 1951 to 1981. *Arteriosclerosis*. 1987 Nov-Dec;7(6):637-43. PubMed PMID: 3689207.
6. Semmens JB, Norman PE, Lawrence-Brown MM, et al. Population-based record linkage study of the incidence of abdominal aortic aneurysm in Western Australia in 1985-1994. *The British journal of surgery*. 1998 May;85(5):648-52. PubMed PMID: 9635813.

7. Choke E, Vijaynagar B, Thompson J, et al. Changing epidemiology of abdominal aortic aneurysms in England and Wales: older and more benign? *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1617-25. PubMed PMID: 22361325.
8. Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors. *Epidemiologic reviews*. 1990;12:1-15. PubMed PMID: 2286214.
9. Knuiman MW, Jamrozik K, Welborn TA, et al. Age and secular trends in risk factors for cardiovascular disease in Busselton. *Australian journal of public health*. 1995 Aug;19(4):375-82. PubMed PMID: 7578538.
10. Reed D, Reed C, Stemmermann G, et al. Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation*. 1992 Jan;85(1):205-11. PubMed PMID: 1728451.
11. Lederle FA. The rise and fall of abdominal aortic aneurysm. *Circulation*. 2011 Sep 6;124(10):1097-9. PubMed PMID: 21900095.
12. Anjum A, von Allmen R, Greenhalgh R, et al. Explaining the decrease in mortality from abdominal aortic aneurysm rupture. *The British journal of surgery*. 2012 May;99(5):637-45. PubMed PMID: 22473277.
13. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Annals of surgery*. 1999 Sep;230(3):289-96; discussion 96-7. PubMed PMID: 10493476. Pubmed Central PMCID: 1420874.
14. Norman PE, Spilsbury K, Semmens JB. Falling rates of hospitalization and mortality from abdominal aortic aneurysms in Australia. *Journal of vascular surgery*. 2011 Feb;53(2):274-7. PubMed PMID: 21055899.
15. Nelissen BG, Herwaarden JA, Pasterkamp G, et al. Shifting abdominal aortic aneurysm mortality trends in The Netherlands. *Journal of vascular surgery*. 2015 Mar;61(3):642-7 e2. PubMed PMID: 25720926.
16. Jarvis MJ. Monitoring cigarette smoking prevalence in Britain in a timely fashion. *Addiction*. 2003 Nov;98(11):1569-74. PubMed PMID: 14616183.
17. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, et al. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *The British journal of surgery*. 2012 May;99(5):655-65. PubMed PMID: 22389113.
18. Hurks R, Hoefler IE, Vink A, et al. Different effects of commonly prescribed statins on abdominal aortic aneurysm wall biology. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2010 May;39(5):569-76. PubMed PMID: 20226696.
19. Schouten O, van Laanen JH, Boersma E, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2006 Jul;32(1):21-6. PubMed PMID: 16520071.
20. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; Transatlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):e463-654. PubMed PMID: 16549646.
21. Van Kuijk JP, Flu WJ, Witteveen OP, et al. The influence of statins on the expansion rate and rupture risk of abdominal aortic aneurysms. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2009 Oct;50(5):599-609. PubMed PMID: 19741575.
22. Metcalf P, Scragg RK, Schaaf D, et al. Trends in major cardiovascular risk factors in Auckland, New Zealand: 1982 to 2002-2003. *The New Zealand medical journal*. 2006;119(1245):U2308. PubMed PMID: 17146483.
23. Choke E, Cockerill G, Wilson WR, et al. A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2005 Sep;30(3):227-44. PubMed PMID: 15893484.
24. Svensjo S, Björck M, Gurtelschmid M, et al. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation*. 2011 Sep 6;124(10):1118-23. PubMed PMID: 21844079.
25. Dua A, Kuy S, Lee CJ, et al. Epidemiology of aortic aneurysm repair in the United States from 2000 to 2010. *Journal of vascular surgery*. 2014 Jun;59(6):1512-7. PubMed PMID: 24560865.
26. Schermerhorn ML, Bensley RP, Giles KA, et al. Changes in abdominal aortic aneurysm rupture and short-term mortality, 1995-2008: a retrospective observational study. *Annals of surgery*. 2012 Oct;256(4):651-8. PubMed PMID: 22964737. Pubmed Central PMCID: 3507435.
27. Sweeting MJ, Balm R, Desgranges P, et al. Individual-patient meta-analysis of three randomized trials comparing endovascular versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *The British journal of surgery*. 2015 Sep;102(10):1229-39. PubMed PMID: 26104471. Pubmed Central PMCID: 4744980.
28. Mani K, Lees T, Beiles B, et al. Treatment of abdominal aortic aneurysm in nine countries 2005-2009: a vasculnet report. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2011 Nov;42(5):598-607. PubMed PMID: 21775173.
29. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007 (2):CD002945. PubMed PMID: 17443519.
30. Sandiford P, Mosquera D, Bramley D. Trends in incidence and mortality from abdominal aortic aneurysm in New Zealand. *The British journal of surgery*. 2011 May;98(5):645-51. PubMed PMID: 21381003.
31. Force USPST. Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2005 Feb 1;142(3):198-202. PubMed PMID: 15684208.
32. Holt PJ, Poloniecki JD, Gerrard D, et al. Meta-analysis and systematic review of the relationship between volume and outcome in abdominal aortic aneurysm surgery. *The British journal of surgery*. 2007 Apr;94(4):395-403. PubMed PMID: 17380547.

