

Primeiro escore de risco inflamatório das endopróteses de aorta

First inflammatory risk score for aortic endoprostheses

Edmo Atique GABRIEL¹, Rafael Fagionato LOCALI², Priscila Katsumi MATSOKA², Carla Cristina ROMANO³, Alberto José da Silva DUARTE⁴, Enio BUFFOLO⁵

RBCCV 44205-1025

Resumo

Objetivo: Propor um escore de risco inflamatório para tratamento endovascular dos aneurismas da aorta.

Métodos: Vinte e cinco pacientes foram seguidos do período pré-operatório até 3^o mês de pós-operatório (1 hora, 6 horas, 24 horas, 48 horas, 7 dias, 1 mês, 2 meses e 3 meses). Variáveis inflamatórias avaliadas foram proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, interleucinas (IL-6, IL-8), fator de necrose tumoral alfa, L-selectina, molécula de adesão intercelular (ICAM-1), transfusão de hemáceas, volume de cristalóide, volume de contraste, material da prótese, número de próteses, contagem total de leucócitos e linfócitos. O teste de Spearman apontou as variáveis candidatas ao maior risco inflamatório, segundo $P \leq 20\%$. A regressão logística apontou variáveis selecionáveis para escore final segundo $P \leq 10\%$. A análise da curva ROC revelou valores de corte para variáveis selecionadas pela regressão logística.

Resultados: Variáveis apresentadas pelo teste de Spearman foram: volume de cristalóide ($P = 0,04$), material da prótese ($P = 0,04$), volume de contraste ($P=0,02$), IL-8 pré-operatória ($P = 0,10$), ICAM-1 1 mês ($P=0,03$) e L-selectina 1 mês ($P = 0,06$). A regressão logística revelou que os valores do volume de cristalóide e IL-8 pré-operatória são primordiais para constituição do escore de risco inflamatório para tratamento endovascular dos aneurismas da aorta. O escore de risco seria dividido em três categorias (leve, moderado e grave), com base em intervalos numéricos das duas variáveis selecionadas e as categorias seriam correlacionadas com achados clínicos.

Conclusão: Volume de cristalóide e IL-8 pré-operatória são variáveis que poderiam contribuir para categorizar risco inflamatório e, desse modo, ter um papel prognóstico no tratamento endovascular dos aneurismas da aorta.

Descritores: Próteses e implantes. Inflamação. Aorta/cirurgia. Risco. Medição de risco.

Abstract

Objective: To purpose an inflammatory risk score for aortic aneurysm endovascular treatment.

Methods: Twenty-five patients were followed-up from preoperative period to third month postoperatively (1-hour, 6-hour, 24-hour, 48-hour, 7-day, 1-month, 2-month and 3-month). Inflammatory variables were C-reactive protein, hemossedimentation velocity, interleukins (IL-6, IL-8), tumor necrosis factor-Alpha, L-selectin, intercellular adhesion molecule (ICAM-1), red blood cells transfusion, volume of crystalloid, volume of contrast, type of endoprosthesis, number of endoprostheses, total count of leukocytes and lymphocytes. Spearman test defined the variables considered as candidates to higher inflammatory risk based on $P \leq 20\%$. Logistic regression defined the variables considered as selected for final score based on $P \leq 10\%$. ROC curve analysis revealed the cut-off values for variables selected by logistic regression.

Results: Variables defined by Spearman test were: volume of crystalloid ($P=0.04$), type of endoprosthesis ($P=0.04$), volume of contrast ($P=0.02$), preoperative IL-8 ($P = 0.10$), 1-

1. Doutor e Pós-Doutor pela Universidade Federal de São Paulo; Cirurgião Cardiovascular.
2. Estudante de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.
3. Doutora; Professora de Imunologia da Universidade de São Paulo.
4. Livre Docente; Professor de Imunologia da Universidade de São Paulo.
5. Professor titular de Cirurgia Cardiovascular da Universidade Federal de São Paulo.

de São Paulo e Hospital do Coração de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Edmo Atique Gabriel

Rua Melo Alves, 685/171 - Cerqueira César - São Paulo, SP, Brasil - CEP 01417-010. E-mail: edag@uol.com.br

Artigo recebido em 23 de janeiro de 2008

Artigo aprovado em 6 de outubro de 2008

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo, Universidade

month ICAM-1 ($P=0.03$) and 1-month L-selectin ($P=0.06$). Logistic regression revealed that volume of crystalloid and preoperative IL-8 values are relevant for composition of inflammatory risk score for aortic aneurysm endovascular treatment. Risk score would be divided into three categories (mild, moderate and severe) based on numeric intervals of these two variables and the categories would be correlated to clinical findings.

INTRODUÇÃO

O prognóstico e a expectativa de vida dos indivíduos portadores de aneurisma da aorta dependem de alguns fatores, como o momento do diagnóstico, a escolha adequada da modalidade terapêutica, como também o seguimento radiológico pós-operatório.

Durante muitos anos, o tratamento cirúrgico indicado para os aneurismas da aorta foi preferivelmente a substituição do segmento dilatado por um material protético, associado ou não ao reimplante dos ramos arteriais relacionados [1].

Em 1991, o sucesso obtido por Parodi et al., na correção de um aneurisma de aorta abdominal por meio de uma endoprótese, permitiu aos cirurgiões vasculares e cardiovasculares a incorporação de uma nova e promissora terapia, principalmente para aqueles indivíduos cujas comorbidades fossem numerosas e consideravelmente deletérias [2]. Apesar dos resultados satisfatórios obtidos com o tratamento endovascular dos aneurismas da aorta, algumas complicações têm sido documentadas, como a ocorrência de acidente vascular cerebral, paraplegia, migração da prótese, fenômenos embólicos e vazamentos [3-6].

Gabriel et al. [7] recentemente demonstraram que o procedimento endovascular para correção dos aneurismas da aorta envolve fatores relacionados a uma resposta inflamatória sistêmica, tanto na fase aguda como numa fase mais tardia do seguimento pós-operatório. Estes autores postularam que mediadores inflamatórios, como citocinas e moléculas de adesão celular, podem ser melhor avaliados por meio de curvas que registram a variabilidade de seus níveis séricos ao longo do tempo. Este conhecimento é de destacável relevância para o profissional que executa o procedimento endovascular, sobretudo porque permite relacionar as diferentes manifestações clínicas pós-operatórias com o papel inflamatório que cada marcador pode desempenhar no organismo. Além disso, conhecendo e compreendendo esta correlação, será possível, se necessário, instituir um tratamento medicamentoso efetivo.

Entretanto, não existem estudos que definam quais são as variáveis inflamatórias que seriam fundamentais quanto ao prognóstico dos indivíduos submetidos ao tratamento endovascular dos aneurismas da aorta [7].

Conclusion: Volume of crystalloid and preoperative IL-8 are variables that might contribute to categorize inflammatory risk and thereby might play a prognostic role for aortic aneurysm endovascular treatment.

Descriptors: Prostheses and implants. Inflammation. Aorta/surgery. Risk. Risk assessment.

Diante disso, o propósito deste estudo é propor um escore de risco inflamatório para os indivíduos submetidos ao tratamento endovascular dos aneurismas da aorta.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), em consoante à Declaração de Helsinki. Todos os indivíduos participantes assinaram previamente um termo de consentimento livre e esclarecido.

No período de março a dezembro de 2005, foram selecionados, prospectivamente, 25 pacientes portadores de aneurisma da aorta torácica e abdominal. Os critérios de exclusão foram dissecação aguda, dissecação traumática, aneurismas inflamatórios, doenças do tecido conjuntivo e pacientes apresentando qualquer sinal de infecção ou imunodeficiência no momento do procedimento endovascular. As características demográficas e aspectos operatórios estão apresentados na Tabela 1.

Algumas variáveis inflamatórias consideradas nesta pesquisa foram avaliadas no período pré-operatório (24 horas antes do procedimento endovascular) e em alguns tempos do seguimento pós-operatório (1 hora, 6 horas, 24 horas, 48 horas, 7 dias, 1 mês, 2 meses e 3 meses). Todas estas variáveis foram consideradas como paramétricas, exceto trombo intramural e material da endoprótese, que foram analisadas como não-paramétricas. As variáveis paramétricas foram empregadas para obtenção de um modelo de escore de risco, considerando-se apenas o período de tempo no qual elas foram mais prevalentes (Tabela 2), tendo como base o estudo realizado por Gabriel et al. [7]. Foi hipotetizado que, quanto maiores os valores das variáveis paramétricas, maior seria o risco inflamatório; por outro lado, a simples presença das variáveis não-paramétricas seria compatível com maior probabilidade de risco. O dados brutos dos 25 pacientes em relação às variáveis e períodos de tempo de maior prevalência, como demonstrados nas Tabelas 3 e 4, permitiram-nos aplicar o método 'passo-a-passo' para configuração do escore de risco.

Primeiramente, o teste de Spearman determinou quais

Tabela 1. Aspectos demográficos e operatórios

Variável	N	%
<i>Gênero</i>		
Masculino	21	84
Feminino	4	16
<i>Comorbidades</i>		
Hipertensão arterial	25	100
Diabetes mellitus ID	0	0
Diabetes mellitus NID	2	8
Obesidade	8	32
Tabagismo	18	72
DPOC	6	24
AVC prévio	1	4
IAM prévio	5	20
Angina instável	1	4
Angina estável	2	8
ICC	1	4
IRC*	2	8
Dislipidemia	8	32
IH	0	0
Fibrilação atrial	0	0
Outras arritmias	4	16
Doença vascular periférica	0	0
Gota	2	8
<i>Volume de cristalóide</i>		
< 2000 ml	13	52
2000 - 3000 ml	7	28
> 3000 ml	5	20
<i>Transfusão de eritrócitos</i>		
Sim	6	24
Não	19	76
<i>Volume de contraste</i>		
40 - 160 ml	20	80
160 - 280 ml	5	20
<i>Material da endoprótese</i>		
Aço inoxidável	22	88
Nítinol	2	8
Aço inoxidável + nítinol	1	4
<i>Número de endopróteses</i>		
1 - 3	23	92
4 - 5	2	8
<i>Trombo</i>		
Sim	17	68
Não	8	32

ID: Insulino-dependente; NID: não insulino-dependente; DPOC: Doença pulmonar oclusiva crônica; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; * IRC (creatinina sérica > 2mg/dl): insuficiência renal crônica; IH: insuficiência hepática

Tabela 2. Variáveis inflamatórias e período de maior prevalência

Variáveis	Tempo
Contagem total de neutrófilos	24 horas
Contagem total de linfócitos	1 mês
Volume de cristalóide - ml	*
Volume de contraste - ml	*
Transfusão de eritrócitos	*
Presença de trombo intraluminal	**
Material da endoprótese	**
Número de endopróteses	*
Velocidade de hemossedimentação - mm/h	7 dias
Proteína C reativa (PCR) - mm/dl	48 horas
Interleucina 6 (IL-6) - pg/ml	24 horas
Interleucina 8 (IL-8) - pg/ml	pré-operatório
Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)-pg/ml	pré-operatório
Molécula de adesão intercelular (ICAM-1)-pg/ml	1 mês
L-selectina - pg/ml	1 mês

* variáveis paramétricas relacionadas ao período intra-operatório;

** variáveis não-paramétricas.

variáveis inflamatórias poderiam ser classificadas como candidatas ao modelo de escore, com base em um nível de significância $\leq 20\%$ (Tabela 5). Subseqüentemente, a regressão logística foi aplicada para selecionar variáveis que efetivamente seriam usadas na elaboração do escore de risco inflamatório. Nesta fase final de seleção, foi adotado nível de significância de $\leq 10\%$. Análise da curva ROC foi utilizada para determinar os valores de corte das variáveis selecionadas pelo teste de regressão logística.

RESULTADOS

O teste de regressão logística apontou o volume de cristalóide e o valor pré-operatório de IL-8 como variáveis selecionáveis para confecção do escore de risco inflamatório. A análise da curva ROC, conforme demonstrado na Figura 1, indicou que os maiores valores de sensibilidade e especificidade encontrados para volume de cristalóide e IL-8 no período pré-operatório foram, respectivamente, 1850 ml e 33,53 pg/ml e, portanto, estes seriam os valores de corte para tais variáveis.

A partir daí, foi possível alocar os valores de ambas as variáveis, encontrados para os 25 pacientes, em diferentes categorias de risco inflamatório, como também estimar a máxima probabilidade de risco (Tabela 6). A Tabela 7 apresenta um modelo de escore de risco inflamatório das endopróteses de aorta, baseado na correlação entre os valores de corte e diferentes intervalos numéricos com as manifestações clínicas mais comumente observadas.

Tabela 3. Dados brutos dos 25 pacientes (parte I)

Paciente	Trombo	Tr	VC	ME	NE	VCON	VHS 7d	PCR 48h	IL6 24h	IL8 pré
1	Sim	Não	3000	1	3	50	45	9.42	105.85	28.36
2	Sim	Não	3500	1	3	58	51	13.00	74.02	106.07
3	Sim	Sim	1200	1	3	80	9	40.50	211.75	646.98
4	Não	Sim	1750	1	1	170	51	32.80	121.04	59.34
5	Não	Não	2000	1	3	140	23	4.13	75.47	11.05
6	Não	Sim	2000	1	3	160	39	9.20	44.19	15.11
7	Sim	Não	2000	1	3	120	62	15.80	0.00	2.15
8	Sim	Sim	3500	1	4	140	0	21.70	981.70	51.85
9	Sim	Não	1500	1	3	120	51	8.66	49.02	6.47
10	Sim	Sim	3500	1	3	200	120	19.25	155.54	45.37
11	Sim	Não	1500	1	2	40	78	6.11	2.54	15.11
12	Sim	Não	1250	1	3	90	57	14.30	18.68	0.00
13	Não	Não	2500	1	3	105	36	26.00	125.43	15.11
14	Sim	Sim	4000	1	5	188	7	19.50	768.70	1802.09
15	Não	Não	2500	1	2	100	18	23.00	59.51	2.15
16	Não	Não	1500	1	3	120	25	21.20	768.70	230.03
17	Sim	Não	2500	1	3	60	35	22.30	218.84	13.63
18	Sim	Não	2500	2	3	180	51	11.40	89.40	221.82
19	Sim	Não	3000	1	2	280	9	15.00	24.15	59.80
20	Sim	Não	1500	1 e 2	3	130	5	15.00	2000.00	23.40
21	Sim	Não	3000	1	3	150	67	15.00	39.54	54.89
22	Sim	Não	3500	2	2	120	96	15.00	1500.00	38.70
23	Sim	Não	1500	1	3	110	25	9.73	17.37	0.00
24	Sim	Não	1500	1	3	110	0	30.40	259.70	21.59
25	Não	Não	1000	1	2	110	112	14.21	325.42	25.63

Tr - transfusão de eritrócitos; VC - volume de cristalóide; ME - material da endoprótese; NE - número de endopróteses; VCON - volume de contraste

Tabela 4. Dados brutos dos 25 pacientes (parte II)

Paciente	ICAM1m	Lsel 1m	TNF pré	Leuc 24h	Li 1m
1	895.01	2130.02	98.21	7500	1600
2	879.95	3030.18	18.21	13000	1100
3	810.91	1512.48	168.20	14600	2800
4	719.56	2479.06	26.43	13600	1600
5	2120.00	3466.66	6.37	12600	2700
6	2100.00	2655.86	12.86	8700	2400
7	4.75	0.00	6.09	20500	2600
8	855.98	27.60	16.81	21400	938
9	785.44	15.23	8.12	9200	1900
10	664.18	9.35	18.12	14600	1700
11	806.05	9.65	11.51	11900	1400
12	59.70	3.00	12.18	9000	1200
13	1274.81	1619.29	14.19	16900	2000
14	519.93	16.44	31.74	16800	800
15	1613.10	3948.30	24.02	8900	1500
16	1200.00	3948.30	20.09	9000	1700
17	739.40	2508.91	33.74	14500	2000
18	1836.74	5000.00	0.00	10600	2400
19	2.20	1575.40	4589.00	10900	2200
20	1836.74	3265.13	2588.70	9800	1800
21	1850.00	3566.59	1568.40	6500	1700
22	1872.55	3566.59	3217.40	12900	3400
23	11.70	987.70	19.43	5000	1200
24	416.89	12.82	6.77	17000	2600
25	405.40	1306.70	40.09	12000	1800

ICAM - molécula de adesão intercelular; Lsel - L-selectina; TNF - fator de necrose tumoral; Leuc - contagem total de leucócitos; Li - contagem total de linfócitos

Tabela 5. Variáveis candidatas ao modelo de escore de risco

Variável	Nível de significância (P)*
Volume de cristalóide	0,04
Material da endoprótese	0,04
Volume de contraste	0,02
IL-8 pré-operatório	0,10
ICAM-1 1 mês	0,03
L-selectin 1 mês	0,06

* Teste de Spearman - $P \leq 20\%$

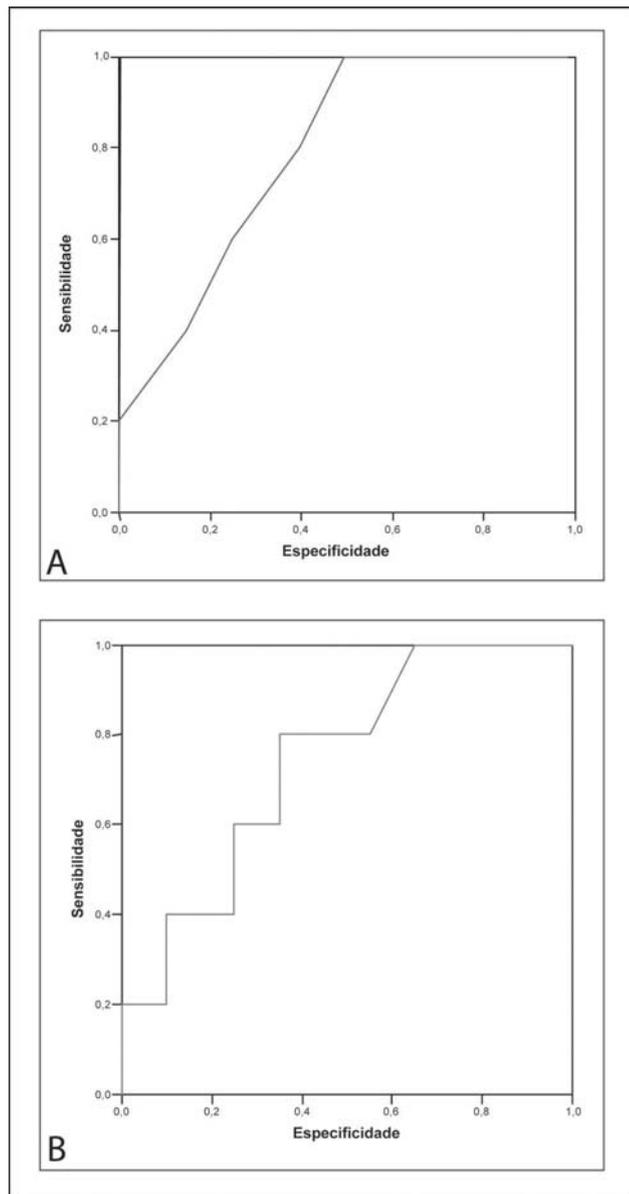


Fig. 1. – A: Análise da curva ROC para volume of cristalóide; B: Análise da curva ROC para valores pré-operatórios de IL-8

Tabela 6. Intervalos numéricos e categorias de risco

Volume de cristalóide (ml)	IL-8 pré (pg/ml)	Risco	Probabilidade
até 1850	até 33,53	Leve	até 70%
1850 - 3250	33,54 – 53,37	Moderado	71% - 82%
> 3250	>53,37	Grave	> 82%
3500	38,7	Grave	86,59% *

* probabilidade máxima de risco

Tabela 7. Escore de risco inflamatório

Volume de cristalóide(ml)	IL-8 pré (pg/ml)	Risco	Manifestações clínicas
até 1850	até 33,53	Leve	Febre / Leucocitose
1850 - 3250	33,54 – 53,37	Moderado	Febre / Leucocitose/ Hipotensão
>3250	>53,37	Grave	SIRS*/Sepse

* SIRS - Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

DISCUSSÃO

O tratamento cirúrgico dos aneurismas da aorta e eventuais complicações associadas, por meio da cirurgia aberta, caracteriza-se, em algumas circunstâncias, por altas taxas de morbidade e mortalidade. Soma-se a isso o fato de que o reparo desta afecção pela via convencional necessita, na maioria dos casos, do emprego da circulação extracorpórea, a qual confere ao procedimento um maior risco de complicações pós-operatórias.

A viabilidade e eficácia da terapia endovascular na correção dos aneurismas da aorta tem se consolidado mediante a possibilidade de realizar procedimentos menos invasivos, sobretudo quando existe associação de fatores de risco, como a faixa etária, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial, tabagismo, insuficiência renal crônica e afecções cardiovasculares [8-10].

As complexas reações resultantes da interação entre o endotélio da aorta e as endopróteses podem ser conceitualizadas como síndrome pós-implante, a qual é caracterizada pela expressão de efeitos orgânicos múltiplos e, muitas vezes, letais. Alguns eventos subjacentes têm sido atualmente estudados, a fim de esclarecer os principais mecanismos que promovem esta síndrome. Extensiva ativação endotelial após o implante da endoprótese, ativação por contato entre os componentes do sangue e a superfície da endoprótese, como também a lesão de isquemia-reperfusão devido a períodos mais prolongados de pinçamento das artérias femorais, têm sido consideradas como possíveis etiologias para este processo global. Além disso, do ponto de vista fisiopatológico, algumas manifestações clínicas podem ser correlacionadas àqueles eventos, como leucocitose, febre e distúrbios de coagulação.

A estimativa do risco inflamatório do tratamento endovascular dos aneurismas da aorta ainda não é possível, em virtude da inexistência de um escore específico que englobe as variáveis inflamatórias inerentes a este tipo de

terapia. Neste estudo, o seguimento de 25 pacientes submetidos à terapia endovascular demonstrou que existe uma plêiade de variáveis inflamatórias envolvidas na resposta inflamatória sistêmica induzida pelo contato entre o endotélio e as endopróteses; porém, particularmente o volume de solução cristalóide e o valor pré-operatório de IL-8 se destacaram como selecionáveis na confecção de um modelo original de escore de risco inflamatório.

Diversos mecanismos estão envolvidos na resposta inflamatória induzida pela infusão de solução cristalóide. Vários autores postulam que, quanto maior o volume de solução cristalóide empregado, maior será a transcrição de genes pró-inflamatórios, maior a expressão de moléculas de adesão celular, como E-selectina e P-selectina, maior a ativação neutrofílica e maior a liberação de citocinas e metabólitos hidrogenados [11-15]. Pascual et al. [16,17] demonstraram que a infusão de soluções salinas hipertônicas pode reduzir a adesão e a transmigração de células inflamatórias.

A maioria dos aneurismas da aorta está primariamente associada ao processo aterosclerótico e, secundariamente, correlaciona-se com processos degenerativos transmurais, neovascularização, redução da quantidade de células musculares lisas e infiltrado inflamatório crônico. As células dominantes deste infiltrado são linfócitos T helper 2, que participam da síntese de mediadores inflamatórios como IL-8 e TNF- α . Lindeman et al. [18] retiraram fragmentos de parede aneurismática da aorta humana e demonstraram que, neste tipo de tecido, existe expressão e ativação aumentada de interleucinas, principalmente IL-6 e IL-8. Estes achados são compatíveis com a relevância conferida, no presente estudo, aos valores pré-operatórios de IL-8, que são fundamentais para uma adequada estimativa do risco inflamatório das endopróteses de aorta [18-21].

Apesar de um escore de risco inflamatório para endopróteses de aorta ser útil na obtenção de melhores resultados pós-operatórios, sua aplicabilidade não deveria descartar o eventual impacto sobre o custo do procedimento e, dessa forma, atenção deveria ser dada a esta questão.

CONCLUSÃO

Dessa forma, os autores do presente estudo propuseram um modelo de escore de risco inflamatório para o tratamento endovascular dos aneurismas da aorta, na tentativa de determinar quais fatores inflamatórios efetivamente poderiam ter um impacto razoável em termos de prognóstico. Em uma primeira análise, o volume de cristalóide utilizado no procedimento endovascular e o valor pré-operatório de IL-8 têm sido indicados para tal avaliação. No entanto, esta investigação tem de ser ampliada e novos apontamentos deveriam ser feitos para otimizar os resultados.

REFERÊNCIAS

1. Svensson LG, Kouchoukos NT, Miller DC, Bavaria JE, Coselli JS, Curi MA, et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(1 Suppl):S1-41.
2. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 1991;5(6):491-9.
3. Tehrani HY, Peterson BG, Katariya K, Morasch MD, Stevens R, DiLuzzo G, et al. Endovascular repair of thoracic aortic tears. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):873-7.
4. Iannelli G, Piscione F, Di Tommaso L, Monaco M, Chiariello M, Spampinato N. Thoracic aortic emergencies: impact of endovascular surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):591-6.
5. Koning GG, Vallabhneni SR, Van Marrewijk CJ, Leurs LJ, Laheij RJF, Buth J. Procedure-related mortality of endovascular abdominal aortic aneurysm repair using revised reporting standards. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2007;22(1):7-14.
6. Saadi EK, Gastaldo F, Dussin LH, Zago AJ, Barbosa G, Moura L. Tratamento endovascular dos aneurismas de aorta abdominal: experiência inicial e resultados a curto e médio prazo. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2006;21(2):211-6.
7. Gabriel EA, Locali RF, Romano CC, Duarte AJ, Palma JH, Buffolo E. Analysis of the inflammatory response in endovascular treatment of aortic aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(3):406-12.
8. Juvonen T, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, Nguyen KH, McCullough JN, et al. Prospective study of the natural history of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(6):1533-45.
9. Griep RB, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, McCullough JN, Nguyen KH, et al. Natural history of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1927-30.
10. Strachan DP. Predictors of death from aortic aneurysm among middle-aged men: the Whitehall study. *Br J Surg.* 1991;78(4):401-4.
11. Alam HB, Sun L, Ruff P, Austin B, Burris D, Rhee P. E- and P-selectin expression depends on the resuscitation fluid used in hemorrhaged rats. *J Surg Res.* 2000;94(2):145-52.
12. Alam HB, Stanton K, Koustova E, Burris D, Rich N, Rhee P. Effect of different resuscitation strategies on neutrophil activation in a swine model of hemorrhagic shock. *Resuscitation.* 2004;60(1):91-9.

13. Watters JM, Tieu BH, Todd SR, Jackson T, Muller PJ, Malinoski D, et al. Fluid resuscitation increases inflammatory gene transcription after traumatic injury. *J Trauma*. 2006;61(2):300-8.
14. Zhang H, Voglis S, Kim CH, Slutsky AS. Effects of albumin and Ringer's lactate on production of lung cytokines and hydrogen peroxide after resuscitated hemorrhage and endotoxemia in rats. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1515-22.
15. Sun LL, Ruff P, Austin B, Deb S, Martin B, Burris D, et al. Early up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 expression in rats with hemorrhagic shock and resuscitation. *Shock*. 1999;11(6):416-22.
16. Pascual JL, Khwaja KA, Ferri LE, Giannias B, Evans DC, Razek T, et al. Hypertonic saline resuscitation attenuates neutrophil lung sequestration and transmigration by diminishing leukocyte-endothelial interactions in a two-hit model of hemorrhagic shock and infection. *J Trauma*. 2003;54(1):121-30.
17. Pascual JL, Ferri LE, Seely AJ, Campisi G, Chaudhury P, Giannias B, et al. Hypertonic saline resuscitation of hemorrhagic shock diminishes neutrophil rolling and adherence to endothelium and reduces in vivo vascular leakage. *Ann Surg*. 2002;236(5):634-42.
18. Lindeman JH, Abdul-Hussien H, Schaapherder AF, Van Bockel JH, Von der Thüsen JH, Roelen DL, et al. Enhanced expression and activation of pro-inflammatory transcription factors distinguish aneurysmal from atherosclerotic aorta: IL-6- and IL-8-dominated inflammatory responses prevail in the human aneurysm. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(11):687-97.
19. Middleton RK, Lloyd GM, Bown MJ, Cooper NJ, London NJ, Sayers RD. The pro-inflammatory and chemotactic cytokine microenvironment of the abdominal aortic aneurysm wall: a protein array study. *J Vasc Surg*. 2007;45(3):574-80.
20. Gharavi NM, Alva JA, Mouillesseaux KP, Lai C, Yeh M, Yeung W, et al. Role of the Jak/STAT pathway in the regulation of interleukin-8 transcription by oxidized phospholipids in vitro and in atherosclerosis in vivo. *J Biol Chem*. 2007;282(43):31460-8.
21. Lindholt JS, Shi GP. Chronic inflammation, immune response, and infection in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(5):453-63.