

O uso da Aspirina na Prevenção Primária da doença cardiovascular: novas atualizações

The use of Aspirin in Primary Prevention of cardiovascular disease: new updates

El uso de la Aspirina en la Prevención Primaria de la enfermedad cardiovascular: nuevas actualizaciones

Luís Filipe Cavadas¹

Palavras-chave:
Prevenção Primária
Aspirina
Doenças Cardiovasculares

Resumo

Muitas vezes os Médicos de Família têm de tomar a decisão de iniciar ou não o uso de aspirina nos seus pacientes. Embora os benefícios do tratamento com aspirina na redução do risco de enfarte do miocárdio (EM), acidente vascular cerebral (AVC) ou morte de causa vascular entre homens e mulheres com doença cardiovascular (DCV) pré-existente estejam bem estabelecidos, o papel da aspirina na prevenção primária é menos claro. Assim, o objetivo deste estudo foi determinar as indicações para o uso da aspirina na prevenção primária da DCV no adulto, baseadas na melhor evidência disponível. O autor pesquisou revisões baseadas em evidência, normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados e aleatorizados, na base de dados Medline e sites de Medicina Baseada na Evidência, utilizando os termos MeSH: Primary Prevention e Aspirin, publicados desde janeiro de 2000 até dezembro de 2009 em inglês, espanhol e português. Para avaliar o nível de evidência, foi utilizada a escala de Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) da American Family Physician. As conclusões são: no homem entre os 45 e os 79 anos de idade deve ser encorajado o uso da aspirina quando o potencial benefício cardiovascular, prevenção de EM, ultrapassa o potencial dano de hemorragia gastrointestinal (GI) (SOR A); na mulher entre os 55 e os 79 anos de idade deve ser encorajado o uso da aspirina quando o potencial benefício cardiovascular, prevenção de AVC, ultrapassa o potencial dano de hemorragia GI (SOR A); a aspirina pode reduzir o risco de EM no diabético do sexo masculino (SOR B); ponderar o uso da aspirina como prevenção primária da DCV nos diabéticos tipo 1 e tipo 2 com risco cardiovascular aumentado, incluindo aqueles com >40 anos ou que têm fatores de risco adicionais (história familiar de DCV, HTA, fumantes, dislipidemia, ou albuminúria) (SOR B).

Keywords:
Primary Prevention,
Aspirin
Cardiovascular Diseases

Abstract

Many times the Family Physicians need to make the decision of start to use or not aspirin in their patients. Although the benefits of treatment with aspirin in reducing the risk of myocardial infarction (MI), stroke or vascular cause of death among men and women with pre-existing cardiovascular disease (CVD) are well established, the role of aspirin in primary prevention is less clear. So, the objective of this work is to determine the indications of aspirin use for the primary prevention of CVD in adults, based in the best available evidence. The author searched evidence-based reviews, guidelines, meta-analysis, systematic reviews and randomized controlled trials, in Medline database and evidence-based medicine sites, using the MeSH terms: "Aspirin and Primary Prevention". The search was limited to articles published between January 2000 and December 2009 in English, Spanish and Portuguese. The Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) of the American Family Physician was used to assess the Level of Evidence. The conclusions are: the men between 45 and 79 years should be encouraged to use aspirin if the potential cardiovascular benefit, prevention of MI, outweighs the potential damage of gastrointestinal (GI) bleeding (SOR A); the women between 55 and 79 years should be encouraged to use aspirin if the

¹ Interno de Medicina Geral e Familiar da Unidade de Saúde Familiar Lagoa da Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal. E-mail: luisfilipemcavadas@gmail.com

Endereço para correspondência: Luís Filipe Cavadas – Centro de Saúde da Senhora da Hora – Rua da Lagoa, s/ nº – 4460 Senhora da Hora – Portugal – Tel.: (00351) 96 7241978 – E-mail: luisfilipemcavadas@gmail.com

Artigo submetido em 05/08/2010 e aceito em 02/12/2010.

potential cardiovascular benefit, the prevention of stroke, outweighs the potential damage of GI bleeding (SOR A); aspirin can reduce the risk of MI in the diabetic males (SOR B); consider the use of aspirin for primary prevention of CVD in diabetes type 1 and type 2 with increased cardiovascular risk, including those aged >40 years or who have additional risk factors (family history of CVD, hypertension, smoking, dyslipidemia, and albuminuria) (SOR B).

Palavra Chave:
Prevenção Primária
Aspirina
Enfermedades Cardiovasculares

Resumen

A menudo, los médicos de familia tienen que decidir si inician o no el uso de la aspirina en los pacientes. Aunque los beneficios de la terapia con aspirina en la reducción del riesgo de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular (ACV) o muerte vascular entre los hombres y mujeres con enfermedad cardiovascular (ECV) preexistentes son bien establecidos, el papel de la aspirina en prevención primaria es menos claro. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar las indicaciones para el uso de la aspirina en la prevención primaria de ECV en adultos, basadas en la mejor prueba disponible. El autor investigó revisiones clínicas basadas en la evidencia práctica, meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorios, en la base de datos Medline, y los sitios de la Medicina Basada en Pruebas, utilizando los términos MeSH: Aspirina y prevención primaria, publicado desde enero de 2000 hasta diciembre de 2009 en inglés, español y portugués. Para evaluar el nivel de escala de las pruebas de calificación, se utilizó para la fuerza de la Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) de American Family Physician. Las conclusiones son las siguientes: en los hombres entre 45 y 79 años de edad, ellos deben ser alentados a utilizar la aspirina si el beneficio potencial cardiovascular, la prevención de la EM, es mayor que el daño potencial de hemorragia gastrointestinal (GI) (SOR A); en mujeres entre 55 y 79 años de edad, deben ser alentados a utilizar aspirina si el potencial beneficio cardiovascular, prevención del ACV, es mayor que el daño potencial de sangrado del tracto gastrointestinal (SOR A); la aspirina puede reducir el riesgo de infarto de miocardio en hombres diabéticos (SOR B); considerar el uso de aspirina para la prevención primaria de ECV en la diabetes tipo 1 y tipo 2 con riesgo cardiovascular aumentado, incluyendo aquellos con >40 años o que tienen factores de riesgo adicionales (historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria) (SOR B).

Introdução

Durante o século 20 a aspirina tornou-se o fármaco mais usado em todo o mundo, contudo a sua potencial utilização na prevenção da doença cardiovascular (DCV) foi apenas recentemente reconhecida¹.

A adesão e ativação plaquetária é uma parte do complexo processo de trombose arterial que pode levar a oclusão vascular e subsequente enfarte do miocárdio (EM) e acidente vascular cerebral (AVC). Assim, a aspirina parece ser útil para a prevenção de eventos cardiovasculares, devido à sua ação na inibição da agregação plaquetária mediada por meio da desativação permanente de ciclo-oxigenases².

A DCV, incluindo a doença coronária isquêmica, o AVC e a doença vascular periférica, continua a ser a principal causa de morbidade e mortalidade em muitos países³.

Muitas vezes os Médicos de Família têm de tomar a decisão de iniciar ou não o uso de aspirina nos seus pacientes.

Embora os benefícios do tratamento com aspirina na redução do risco de EM, AVC ou morte de causa vascular entre homens e mulheres com DCV pré-existente estejam bem estabelecidos, o papel da aspirina na prevenção primária é menos claro^{3,4}.

Sabe-se também que a epidemiologia dos eventos cardiovasculares é diferente para homens e mulheres. Os homens têm maior risco para doença coronária e tendem a ter eventos coronários em idades mais jovens que as mulheres. Após a idade de 40 anos, os homens têm um risco de vida para um

evento de doença cardíaca coronária de 49%, e as mulheres têm um risco de 32%. A média de idade do primeiro EM é de 65,8 anos nos homens e 70,4 anos nas mulheres. No entanto, as mulheres são mais propensas a morrer de um EM; 38% das mulheres morrem dentro de um ano depois de um primeiro evento em oposição a 25% nos homens⁵.

Atualmente é também muito discutível a prevenção primária com aspirina nos diabéticos. Para estes doentes existem algumas normas de orientação clínicas (NOC) com algumas inconsistências e não baseadas na melhor evidência¹⁻⁶.

Por tudo isso é fundamental conhecer a melhor evidência disponível sobre a utilização da aspirina na prevenção primária da DCV.

Este estudo tem como objetivo determinar as indicações para o uso da aspirina na prevenção primária da DCV no adulto, avaliando os benefícios e riscos da sua utilização.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Medline, Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, The Cochrane Library, DARE, Bandolier, TRIP e InfoPoems, de revisões baseadas na evidência (RBE), normas de orientação clínica (NOC), meta-análises (MA), revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados e aleatorizados (ECA), publicados desde 1º de

Janeiro de 2000 até 1º de Dezembro de 2009, em inglês, espanhol e português, utilizando os termos MeSH: “*Primary Prevention*” e “*Aspirin*”.

Foi também realizada uma pesquisa no Índice de Revistas Médicas Portuguesas, respeitando o mesmo período temporal e utilizando os termos da lista dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), descritores MeSH portugueses: “Prevenção Primária e Aspirina”.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram:

- população: adulto (≥18 anos de idade) sem DCV conhecida, excluídas as grávidas;
- intervenção: uso diário de aspirina;
- comparação: placebo, sem fármaco, outro fármaco;
- resultados: benefícios (redução de EM, AVC, morte por EM ou AVC, mortalidade por todas as causas) e riscos [hemorragia gastrointestinal (GI), AVC hemorrágico, qualquer causa de hemorragia].

Para avaliar a qualidade dos estudos e a força de recomendação, foi utilizada a escala de Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) da American Family Physician (AFP)⁷. Segundo essa taxonomia, a qualidade do estudo está subdividida em três níveis de evidência (nível de evidência 1: estudos de boa qualidade, evidência orientada para o doente; nível de

evidência 2: estudos de qualidade limitada, evidência orientada para o doente; e nível de evidência 3: outra evidência) e a força de recomendação em três graus (força de recomendação a: consistente, evidência orientada para o doente; força de recomendação b: inconsistente ou qualidade limitada, evidência orientada para o doente e força de recomendação c: consensos, evidência orientada para a doença)⁷.

Resultados

A pesquisa efetuada resultou na identificação de 254 artigos. Destes foram excluídos os artigos repetidos, aqueles em que se verificou discordância com o objetivo da revisão, aqueles que não cumpriam os critérios de inclusão previamente descritos e aqueles cujos resultados eram de consensos ou opiniões de peritos.

Foram incluídos nesta revisão seis estudos: uma RBE, três NOC, e duas MA.

Para uma melhor compreensão, os resultados foram agrupados de acordo com os benefícios e riscos do uso da aspirina na prevenção primária da DCV no adulto.

São apresentados dois quadros, Quadro 1 e 2, que descrevem detalhadamente os estudos e respectivo nível de evidência ou força de recomendação atribuído.

Quadro 1: Revisão baseada na evidência e Normas de orientação clínica

Tipo de estudo	Referência	Resultados	População	Recomendações	Força de recomendação
RBE	Almada-Lobo F. 3 (2007)	Benefícios e riscos	Adultos sem DCV, diabéticos, e Hipertensos.	O benefício do uso da aspirina aumenta à medida que o risco cardiovascular aumenta, pelo que este deve ser estimado na decisão da sua utilização. A prevenção primária cardiovascular pode ser alcançada com doses tão baixas como 75-150 mg/dia.	A
NOC	CHEST8 (2008)	Benefícios e riscos Adaptada à população Americana	H e M idade não especificada	Pacientes com pelo menos risco moderado para um evento coronário (baseado na idade e no perfil de risco cardíaco com um risco de evento cardíaco a 10 anos de > 10%) é recomendado 75-100mg/dia.	B
			M < 65 anos	Pacientes em risco de AVC isquémico e em que o risco de hemorragia major é baixo, é recomendada aspirina na dose de 75-100 mg/dia.	B
			M > 65 anos	Pacientes em risco de AVC isquémico ou EM e em que o risco de hemorragia major é baixo, é recomendada aspirina na dose de 75-100 mg/dia.	B
NOC	USPSTF 2 (2009)	Benefícios e riscos Adaptada à população Americana	H 45-79 anos	Encorajar o uso da aspirina quando o potencial benefício cardiovascular (prevenção de EM) ultrapassa o potencial dano de hemorragia GI	A
			M 55-79 anos	Encorajar o uso da aspirina quando o potencial benefício cardiovascular (prevenção de AVC) ultrapassa o potencial dano de Hemorragia GI	A
NOC	ADA 9 (2009)	Benefícios e riscos	Diabéticos tipo 1 e tipo 2 com risco cardiovascular aumentado, incluindo aqueles com > 40 anos de idade ou que têm factores de risco adicionais (história familiar de DCV, HTA, fumadores, dislipidemia, ou albuminúria)	Usar aspirina (75-162 mg/dia) como prevenção primária de DCV	B

RBE: revisão baseada em evidência; NOC: norma de orientação clínica; DCV: doença cardiovascular; H: homem; M: mulher; AVC: acidente vascular cerebral; EM: enfarte do miocárdio; HTA: hipertensão arterial; GI: gastrointestinal.

Quadro 2: Meta-análises

Referência	População/intervenção	Resultados	Conclusões	Nível de evidência
MA Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboratin (2009) ¹⁰	6 ECA n = 95.000 Aspirina versus placebo Prevenção primária e prevenção secundária	Benefícios Prevenção de eventos vasculares graves: EM AVC Morte de causa vascular (morte súbita, embolia pulmonar, hemorragia)	Benefícios 12% redução dos eventos vasculares graves à custa da redução de cerca de 1/5 de EM não fatal O efeito global no AVC não foi significativo. A mortalidade vascular não diferiu significativamente. A redução dos eventos vasculares graves não dependeu significativamente da idade nem do sexo.	1
MA Giorgia De Berardis et al. (2009) ⁶	6 ECA n = 10.117 diabéticos tipo 1 e tipo 2 sem doença cardiovascular Aspirina versus placebo	Benefícios Prevenção de eventos vasculares graves: EM não fatal AVC não fatal Mortalidade por todas as causas	Benefícios Não houve redução estatisticamente significativa no risco de eventos cardiovasculares major, da mortalidade cardiovascular, ou de todas as causas de mortalidade com o uso da aspirina. A aspirina reduziu significativamente o risco de EM no homem, mas não na mulher.	2
		Riscos Hemorragia Sintomas GI	Riscos Aumento da hemorragia GI e extracraniana com o uso de aspirina. Os maiores factores de risco para a doença coronária foram também os maiores fatores de risco para a hemorragia. Riscos Não houve aumento do risco estatisticamente significativo com o uso da aspirina.	

MA: Metanálise; n: número amostral; ECA: estudo controlado e aleatorizado; AVC: acidente vascular cerebral; EM: enfarte do miocárdio; GI: gastrointestinal.

Benefícios do uso da Aspirina

A RBE da Almada-Lobo F. de 2007³ incluiu todos os estudos publicados até janeiro de 2006. Todos os estudos apresentados analisaram seis grandes ECA acerca do uso da aspirina na prevenção primária da DCV no adulto: o British Doctors’ Trial, o Physician’s Health Study, o Thrombosis Prevention Trial, o Hypertension Optimal Treatment, o Primary Prevention Project e o Woman’s Health Study³. Essa RBE concluiu que o benefício do uso da aspirina aumenta à medida que o risco cardiovascular aumenta, pelo que este deve ser estimado na decisão da sua utilização. A prevenção primária cardiovascular pode ser alcançada com doses tão baixas como 75-150 mg/dia. Contudo, refere que são necessários mais ECA, nomeadamente nos diabéticos.

Os resultados da NOC de 2008 da CHEST⁸ corroboram os da RBE descrita anteriormente. Contudo, fazem uma distinção quanto à prevenção primária na mulher quer esta tenha uma idade superior ou inferior a 65 anos de idade.

A NOC da United States Preventive Services Task Force (USPSTF) de 2009², baseada numa RBE⁵ incluiu mais um ECA, dos autores Berger JS et al.⁴, o primeiro a analisar os resultados em função da variável sexo. Concluiu, assim, que o uso de aspirina reduz o número de eventos cardiovascula-

res nos pacientes sem DCV conhecida. Os homens tiveram menos EM, e as mulheres menos AVC isquêmicos. A aspirina, contudo, não parece afetar a mortalidade por DCV ou todas as causas de mortalidade em ambos os sexos. Essa NOC refere também que a evidência é insuficiente quanto ao uso da aspirina para os pacientes com mais de 80 anos de idade. A NOC concluiu que o benefício global na redução dos eventos cardiovasculares com a utilização da aspirina depende do risco basal de DCV e do risco para a hemorragia GI. Para o cálculo deste benefício utiliza a escala de risco de doença coronária de Framingham adaptada à população americana, Quadro 3.

A NOC da American Diabetes Association de 2009⁹ recomenda usar aspirina (75-162 mg/dia) como prevenção

Quadro 3: Nível de risco para o qual a prevenção dos eventos cardiovasculares (benefício) excede os danos gastrointestinais*

Masculino		Feminino	
Idade (anos)	Risco de DC a 10 anos (%)	Idade	Risco de DC a 10 anos (%)
45-59	≥4	55-59 anos	≥3
60-69	≥9	60-69 anos	≥8
70-79	≥12	70-79 anos	≥11

*Utiliza a escala de risco de doença coronária (DC) de Framingham adaptada à população dos Estados Unidos da América.

primária de DCV nos pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 com risco cardiovascular aumentado, incluindo aqueles com mais de 40 anos de idade ou que têm fatores de risco adicionais (história familiar de DCV, HTA, fumantes, dislipidemia, ou albuminúria).

O estudo da Antithrombotic Trialists Collaboratin de 2009¹⁰ analisou o uso da aspirina para a prevenção primária e para a prevenção secundária. Na prevenção primária foram analisados seis ECA, que continham um total de 95 mil pacientes. Este estudo concluiu que a aspirina foi mais efetiva na prevenção secundária que na prevenção primária da DCV.

Foi também incluída a MA de Giorgia De Berardis et al. de 2009⁶, que analisou o uso da aspirina para a prevenção primária de DCV exclusivamente em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 (10.117 pacientes). Neste estudo não houve redução estatisticamente significativa no risco de eventos cardiovasculares major, de mortalidade cardiovascular ou de mortalidade por todas as causas. Verificou-se que a aspirina reduziu o risco de EM no sexo masculino.

Riscos do uso da Aspirina

O principal risco relatado nestes estudos foi a hemorragia GI^{2,3,6,8-10}.

Segundo a NOC da USPSTF de 2009², o uso da aspirina na prevenção primária aumenta o risco para eventos hemorrágicos, principalmente ao nível GI, tanto em homens como em mulheres. Contudo, analisando os estudos, verificou também que os homens tiveram uma aumento do risco de AVC hemorrágico com o uso de aspirina.

No estudo da Antithrombotic Trialists Collaboratin de 2009¹⁰, na prevenção primária, as complicações devidas à hemorragia GI e extracraniana foram superiores ao benefício do uso de aspirina.

Discussão e conclusão

Não existem dados quanto ao uso da aspirina na prevenção primária para os pacientes com mais de 80 anos de idade. Nesta pesquisa foi encontrado um estudo piloto do grupo ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE)¹¹ com o objetivo de determinar a exequibilidade de um estudo em grande escala aos idosos australianos (com idade ≥70 anos). Segundo os autores este estudo será realizado em breve.

Face a estudos com resultados diferentes entre a população não diabética e a população diabética, discute-se que

esta última pode não ser simplesmente um subgrupo de pacientes de elevado risco de eventos cardiovasculares mas sim uma entidade separada, com fatores adicionais que desempenham um papel determinante para a eficácia do tratamento com a aspirina⁶. Verificou-se também que os estudos com diabéticos apresentaram menor número de doentes incluídos nos ensaios clínicos, além de estes fazerem uso de outra medicação simultaneamente, podendo originar um importante viés.

Na prática clínica, o uso da aspirina para a prevenção primária deve assim ser ponderado caso a caso, isso significa que devem ser identificados os pacientes em risco, nos quais usando ferramentas de estratificação adaptadas à população específica (por exemplo: Framingham, SCORE) existe mais benefício do que risco com o uso da aspirina na prevenção primária de DCV¹. Essas ferramentas devem ser adaptadas, mediante estudos rigorosos à população de dada área geográfica, não podendo assim ser usada para Portugal, Brasil, ou outro país, a mesma estratificação usada para a população dos Estados Unidos da América, apresentada no Quadro 3. Em países com baixa prevalência de doença coronária e sem algoritmos de fatores de risco disponíveis, pode ser usado um risco cardiovascular a 10 anos, por meio de um score de risco de Framingham, mas com a recalibração das funções de Framingham, usando as taxas de doença coronária e os valores médios dos fatores de risco na população local³.

São também necessárias ferramentas para avaliar o risco individual de hemorragia GI, de forma a sabermos quem vai de fato beneficiar-se dessa terapêutica com o mínimo risco.

Outro aspecto a realçar é a dose ideal de aspirina. Os estudos apresentados mostraram benefícios com diferentes esquemas, incluindo dosagens de 75 e 100 mg/dia e 100 e 325 mg/dia, contudo serão necessários mais estudos e uma adaptação específica da dose à população alvo².

Da evidência atualmente disponível, o autor concluiu que:

- no homem com idade compreendida entre os 45 e os 79 anos de idade deve ser encorajado o uso da aspirina quando o potencial benefício cardiovascular (prevenção de EM) ultrapassa o potencial dano de hemorragia GI – força de recomendação A;
- na mulher com idade compreendida entre os 55 e os 79 anos de idade deve ser encorajado o uso da aspirina quando o potencial benefício cardiovascular (prevenção de AVC) ultrapassa o potencial dano de hemorragia GI – força de recomendação A;
- o uso de aspirina para a prevenção primária da DCV nos diabéticos tipo 1 e tipo 2 não reduz significativamente o risco de eventos cardiovasculares major, de mortalidade cardiovascular nem de mortalidade por todas as causas.

A aspirina pode reduzir o risco de EM no diabético do sexo masculino – força de recomendação B;

- deve ser ponderado o uso de aspirina (75-162 mg/dia) como prevenção primária de DCV nos diabéticos tipo 1 e tipo 2 com risco cardiovascular aumentado, incluindo aqueles com mais de 40 anos de idade ou que têm factores de risco adicionais (história familiar de DCV, HTA, fumadores, dislipidemia, ou albuminúria) – força de recomendação B.

Referências

1. Hennekens CH, Schneider WR. The need for wider and appropriate utilization of aspirin and statins in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(1):95-107.
2. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:396-404.
3. Almada-Lobo F. Papel do ácido acetilsalicílico na prevenção primária cardiovascular – Revisão Baseada na Evidência. *Rev Port Clin Geral.* 2007;23(2):155-72.
4. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(3):306-13.
5. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;150:405-10.
6. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009 Nov 6;339:b4531.
7. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewingman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician.* 2004;69(3):548-56.
8. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH, Mark DB, Harrington RA; American College of Chest Physicians. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):776S-814S.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care.* 2009 Jan;32(Suppl 1):S13-S61.
10. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60.
11. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, Beilin LJ, Donnan GA, Gibbs P, et al. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from the ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust.* 2008;189(2):105-9.