

## Research Project Sample

### Original in English

#### 2. Knowledge to date

##### 2.1 The problem

Despite a decline in cardiovascular (CV) disease in many high-income countries during the past 50 years, MI and stroke remain the most common cause of morbidity and mortality worldwide and represent a growing burden of disease in developing countries<sup>1</sup>. Aspirin is an attractive treatment for long-term CV prevention because it reduces the risk of recurrent events by about one-quarter and is simple and inexpensive, but it cannot prevent the majority of events<sup>2</sup>. Efforts to improve the efficacy of antithrombotic therapy for long-term CV prevention have focused on increasing treatment intensity, by using more potent drugs or drug combinations, but with limited success and at the cost of increased bleeding<sup>3-6</sup>.

Bleeding is the most common side effect of antithrombotic therapy and the single most common serious medical event in patients receiving antithrombotic therapy for CV prevention. Bleeding outside of the brain is usually regarded as an undesirable, but reversible event which in most cases is not associated with long-term adverse consequences. However, emerging evidence indicates that extracranial bleeding, even when not life-threatening, is just as important as myocardial infarction (MI) as a risk factor for

### Translation in Portuguese

#### 2. Conhecimentos até o momento

##### 2.1 O problema

Apesar do declínio nas doenças cardiovasculares (CVs) em muitos países de renda alta ao longo dos últimos 50 anos, IM e derrames continuam sendo as causas mais comuns de morbidade e mortalidade no mundo todo e representam um crescente ônus de doença em países em desenvolvimento (1). A aspirina é um tratamento atraente para a prevenção CV no longo prazo porque reduz o risco de eventos recorrentes em aproximadamente um quarto, além de ser simples e barata, mas ela não previne a maioria dos eventos (2). Esforços para aprimorar a eficácia de terapias antitrombóticas para prevenção CV no longo prazo têm focado em aumentar a intensidade do tratamento, usando drogas mais potentes ou combinadas, mas com sucesso limitado e ao custo de um aumento nos sangramentos (3-6).

Sangramento é o efeito colateral mais comum das terapias antitrombóticas e o evento médico sério mais comum em pacientes que recebem terapia antitrombótica para prevenção CV. Sangramentos fora do cérebro são geralmente vistos como eventos indesejáveis, mas reversíveis, que na maioria dos casos não são associados a consequências adversas no longo prazo. No entanto, evidências recentes indicam que sangramentos extracraniais, mesmo quando não apresentam risco de vida, são tão importantes quanto infarto do

subsequent non-fatal and fatal CV events<sup>7, 8</sup>. One possible explanation linking extracranial bleeding with subsequent CV events is confounding, because patients who experience bleeding are sicker than those who do not experience bleeding and, thus, are at higher risk of CV events. Another possible explanation is that extra-cranial bleeding is indirectly or directly causally related to CV risk, because of withdrawal of antithrombotic treatment in response to bleeding<sup>9</sup>, an adverse effect of interventions (e.g., transfusion) used to manage patients who experience bleeding<sup>10, 11</sup>, or because of another, as yet undiscovered, reason.

If the association between bleeding and CV events is causal, possible approaches to reducing the burden of CV events after bleeding include prevention of bleeding, by targeting modifiable risk factors for bleeding risk, and prevention of the CV complications of bleeding, by targeting causal pathways. Progress in developing these approaches has been limited by a knowledge gap. Known risk factors do not fully explain bleeding risk in patients treated with antithrombotic therapies and we do not understand the mechanisms linking bleeding with adverse outcome and whether the association is causal.

miocárdio (IM) como fator de risco para eventos CVs subsequentes não fatais e fatais (7,8). Uma possível explicação que ligue sangramento extracranial a eventos CVs subsequentes é o fator de confusão, porque pacientes que experienciam sangramento estão mais doentes do que aqueles que não o experienciam, e assim têm maior risco de eventos CVs. Outra explicação possível é que o sangramento extracranial possui uma relação causal direta ou indireta com o risco CV por causa da retirada do tratamento antitrombótico em resposta ao sangramento (9), de um efeito adverso das intervenções (p.ex. transfusões) utilizadas para controlar pacientes que experienciam sangramento (10,11) ou por outro motivo ainda desconhecido.

Se a associação entre sangramento e eventos CVs é causal, possíveis abordagens para reduzir o ônus de eventos CVs pós-sangramento incluem prevenção do sangramento ao focar em fatores de risco modificáveis para risco de sangramento e prevenção das complicações CVs do sangramento ao focar em vias causais. Os progressos no desenvolvimento destas abordagens têm sido limitados pela falta de conhecimento. Os fatores de risco conhecidos não explicam completamente o risco de sangramento em pacientes tratados com terapias antitrombóticas e nós não compreendemos os mecanismos que ligam sangramento a resultados adversos, ou se a associação é causal.