

USO DE MEDICINA DE PRECISÃO NA TERAPIA ANTITROMBÓTICA: BIOMARCADORES E RISCO DE SANGRAMENTO EM PACIENTES VASCULARES

Use Of Precision Medicine In Antithrombotic Therapy: Biomarkers And Bleeding Risk In Vascular Patients

Breno de Oliveira Malverdi¹, Felipe Matheus Sant'Anna Aragão², José Songlei da Silva Rocha³

E-mail correspondente: brenomalverdi@hotmail.com

Data de publicação: 30 de janeiro de 2026

DOI: doi.org/10.55703/27644006060106

RESUMO

Objetivo: Analisar, por meio de uma revisão integrativa, as evidências científicas sobre o uso da medicina de precisão na terapia antitrombótica, com ênfase no papel dos biomarcadores na estratificação do risco de sangramento em pacientes vasculares.

Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Web of Science, contemplando estudos publicados entre 2009 e 2025. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, subestudos biomarcadores, estudos observacionais e revisões relevantes que abordaram biomarcadores associados ao risco hemorrágico em pacientes submetidos à terapia antitrombótica. A seleção dos estudos seguiu critérios previamente definidos, e os dados foram analisados de forma descritiva e crítica. **Resultados:** Foram incluídos 17 estudos que evidenciaram associação consistente entre biomarcadores laboratoriais e o risco de sangramento. O fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) destacou-se como o biomarcador mais robusto e independente para predição de sangramento maior. Biomarcadores cardíacos, como troponina de alta sensibilidade e NT-proBNP, bem como painéis proteômicos ampliados, também demonstraram relevância prognóstica. Modelos biomarcador-base, como o escore ABC-bleeding, apresentaram desempenho superior aos escores clínicos tradicionais na estratificação do risco hemorrágico. **Conclusão:** A incorporação de biomarcadores na avaliação do risco de sangramento representa um avanço relevante na personalização da terapia antitrombótica. A medicina de precisão surge como abordagem complementar aos modelos clínicos tradicionais, com potencial para otimizar a segurança terapêutica e apoiar decisões clínicas individualizadas em pacientes vasculares.

Palavras-chave: biomarcadores; anticoagulação oral; estratificação de risco; hemorragia.

ABSTRACT

Objective: To analyze, through an integrative review, the scientific evidence on the use of precision medicine in antithrombotic therapy, with emphasis on the role of biomarkers in bleeding risk stratification among vascular patients.

Methods: This integrative review was conducted using the PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, and Web of Science databases, including studies published between 2009 and 2025. Randomized clinical trials, biomarker substudies, observational studies, and relevant reviews addressing biomarkers associated with bleeding risk in patients receiving antithrombotic therapy were included. Study selection followed predefined criteria, and data were analyzed descriptively and critically. **Results:** Seventeen studies were included, demonstrating a consistent association between laboratory biomarkers and bleeding risk. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) emerged as the most robust and independent biomarker for predicting major bleeding. Cardiac biomarkers, such as high-sensitivity troponin and NT-proBNP, as well as expanded proteomic panels, also showed prognostic relevance. Biomarker-based models, including the ABC-bleeding score, outperformed traditional clinical scores in bleeding risk stratification.

Conclusion: The incorporation of biomarkers into bleeding risk assessment represents a significant advance in the personalization of antithrombotic therapy. Precision medicine appears as a complementary approach to traditional clinical models, with the potential to improve therapeutic safety and support individualized clinical decision-making in vascular patients.

Keywords: biomarkers; oral anticoagulation; risk stratification; hemorrhage.

INTRODUÇÃO

A terapia antitrombótica constitui um dos principais pilares na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes vasculares, especialmente naqueles com fibrilação atrial, tromboembolismo venoso e outras doenças cardiovasculares de alto risco. Ensaios clínicos randomizados demonstraram, de forma consistente, que o uso de anticoagulantes orais reduz significativamente a incidência de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica, quando comparado à ausência de tratamento ou ao uso isolado de antiagregantes plaquetários [12–14]. Entretanto, esse benefício clínico é acompanhado por um risco inerente de sangramento, que permanece como uma das principais limitações da terapia antitrombótica e um fator determinante na tomada de decisão clínica [1,15].

A avaliação do risco hemorrágico tradicionalmente baseia-se em escores clínicos, como HAS-BLED, ATRIA e ORBIT, amplamente utilizados na prática assistencial. Embora esses instrumentos tenham contribuído para a padronização da estratificação de risco, sua capacidade preditiva é apenas moderada, com índices de discriminação limitados, além de dependerem majoritariamente de variáveis clínicas estáticas e, por vezes,

subjetivas [2,9]. Essa abordagem simplificada não contempla adequadamente a heterogeneidade biológica dos pacientes, nem captura processos fisiopatológicos subjacentes que influenciam diretamente o risco de sangramento.

Nos últimos anos, a medicina de precisão tem emergido como um novo paradigma na terapia antitrombótica, propondo a personalização do tratamento a partir da integração de dados clínicos, laboratoriais e biológicos individuais [8]. Diferentemente dos modelos tradicionais, essa abordagem reconhece o risco hemorrágico como um fenômeno multifatorial, influenciado por inflamação sistêmica, disfunção endotelial, fragilidade orgânica, alterações metabólicas e dano subclínico de órgãos-alvo. Nesse contexto, biomarcadores circulantes têm sido amplamente investigados como ferramentas capazes de refinar a estratificação do risco e apoiar decisões terapêuticas mais seguras.

Entre os biomarcadores estudados, o fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) destaca-se como um dos mais consistentes preditores de sangramento maior em pacientes anticoagulados. Evidências provenientes de subestudos do ensaio RE-LY demonstraram associação

independente entre níveis elevados de GDF-15 e aumento do risco hemorrágico, mesmo após ajuste para escores clínicos tradicionais [1,11]. Resultados semelhantes foram observados em análises derivadas dos ensaios ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48, reforçando o papel do GDF-15 como marcador de vulnerabilidade biológica sistêmica [2,5,14].

Além do GDF-15, biomarcadores cardíacos, como a troponina de alta sensibilidade e o NT-proBNP, também têm sido associados ao risco de sangramento em pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulação oral [4,11]. Esses marcadores refletem dano miocárdico subclínico e sobrecarga cardiovascular, sugerindo que o risco hemorrágico pode estar relacionado a um estado global de fragilidade cardiovascular, e não apenas a alterações da coagulação per se. Estudos proteômicos mais recentes ampliaram ainda mais esse espectro, identificando biomarcadores inflamatórios e relacionados à remodelação vascular, como suPAR e EphB4, associados de forma independente a desfechos hemorrágicos [5,16].

A incorporação desses biomarcadores em modelos preditivos

resultou no desenvolvimento de escores baseados em medicina de precisão, como o ABC-bleeding score, que integra idade, biomarcadores e histórico clínico. Estudos de derivação e validação demonstraram desempenho superior desse escore em comparação aos modelos puramente clínicos, com melhor discriminação e reclassificação do risco de sangramento maior [2,3,6]. Esses achados sugerem que estratégias biomarcador-base podem representar um avanço significativo na personalização da terapia antitrombótica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite a síntese abrangente de evidências científicas provenientes de diferentes delineamentos metodológicos, possibilitando a análise crítica e integrada de estudos primários e secundários sobre um determinado fenômeno em saúde [7,9]. Esse tipo de revisão é particularmente apropriado para temas complexos e emergentes, como a aplicação da medicina de precisão na terapia antitrombótica, nos quais coexistem evidências clínicas, laboratoriais e conceituais.

Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade de uma síntese integrativa das evidências disponíveis sobre o uso da medicina de precisão na terapia antitrombótica, com ênfase no papel dos biomarcadores na estratificação do risco de sangramento. Assim, o objetivo desta revisão integrativa é analisar criticamente os estudos que investigaram biomarcadores associados ao risco hemorrágico em pacientes vasculares submetidos à terapia antitrombótica, discutindo suas implicações clínicas, limitações atuais e perspectivas futuras para a prática baseada em medicina de precisão.

Estratégia de busca

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistemática e estruturada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus e Web of Science, consideradas fontes amplamente reconhecidas para literatura biomédica e cardiovascular. A estratégia de busca combinou descritores controlados e termos livres, adaptados a cada base, utilizando os seguintes termos principais e seus equivalentes:

- “precision medicine”
- “antithrombotic therapy”
- “oral anticoagulants”

- “*biomarkers*”
- “*bleeding risk*”
- “*atrial fibrillation*”
- “*vascular patients*”

Os operadores booleanos AND e OR foram empregados para ampliar a sensibilidade e especificidade da busca. Um exemplo de estratégia aplicada no PubMed foi:

(“precision medicine” OR “personalized medicine”) AND (“antithrombotic therapy” OR anticoagulant*) AND (biomarker* OR “GDF-15” OR troponin OR “NT-proBNP”) AND (“bleeding risk” OR hemorrhage)

A busca contemplou estudos publicados entre 2009 e 2025, período correspondente à consolidação do uso dos anticoagulantes orais diretos e ao avanço das pesquisas envolvendo biomarcadores aplicados à estratificação de risco hemorrágico.

Critérios de inclusão

Foram incluídos na revisão os estudos que atenderam aos seguintes critérios:

1. Estudos originais (ensaios clínicos randomizados, subestudos de ensaios clínicos, coortes prospectivas

ou retrospectivas e estudos observacionais analíticos) e revisões narrativas ou integrativas relevantes ao tema;

2. População composta por pacientes vasculares, especialmente com fibrilação atrial ou em uso de terapia antitrombótica;

3. Avaliação de biomarcadores laboratoriais ou painéis biomarcadores associados ao risco de sangramento;

4. Desfechos relacionados a sangramento maior, sangramento clinicamente relevante ou eventos hemorrágicos definidos por critérios padronizados (ISTH, TIMI ou similares);

5. Artigos publicados em periódicos científicos indexados e revisados por pares, nos idiomas inglês ou português.

Critérios de exclusão

Foram excluídos:

- Estudos experimentais exclusivamente pré-clínicos ou em modelos animais;
- Relatos de caso, séries de casos isoladas e editoriais;
- Estudos que abordavam terapia antitrombótica sem avaliação

de biomarcadores ou sem análise de risco de sangramento;

- Publicações duplicadas ou com dados sobrepostos, sendo mantida apenas a versão mais completa ou recente.

Processo de seleção dos estudos

A seleção dos estudos ocorreu em três etapas. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos para identificação da pertinência ao tema. Em seguida, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram avaliados de forma independente quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Por fim, os estudos selecionados compuseram a base final da revisão integrativa, totalizando 17 artigos, considerados relevantes e metodologicamente adequados para responder ao objetivo proposto [1–17].

Extração e análise dos dados

A extração dos dados foi realizada de forma sistematizada, contemplando as seguintes informações: autores, ano de publicação, tipo de estudo, população investigada, biomarcadores avaliados, desfechos hemorrágicos analisados e principais resultados. Os achados foram organizados de maneira descritiva e comparativa, permitindo a identificação

de convergências, divergências e lacunas na literatura.

Síntese dos resultados

Os resultados foram analisados por meio de síntese narrativa e crítica, característica da revisão integrativa, sem aplicação de técnicas estatísticas de meta-análise. Essa abordagem possibilitou a integração de diferentes níveis de evidência e a discussão dos achados à luz do paradigma da medicina de precisão, considerando suas implicações clínicas, limitações metodológicas e perspectivas futuras [8,9].

RESULTADOS

A busca e seleção dos estudos resultaram na inclusão de 17 artigos científicos, publicados entre 2009 e 2025, que abordaram a aplicação da medicina de precisão na terapia antitrombótica, com ênfase no uso de biomarcadores para estratificação do risco de sangramento em pacientes vasculares. Os estudos incluídos apresentaram diferentes delineamentos metodológicos, abrangendo ensaios clínicos randomizados, subestudos biomarcadores de grandes ensaios, estudos observacionais, análises proteômicas e revisões integrativas, o que reflete a

complexidade e a natureza multidimensional do tema investigado.

De modo geral, observou-se que a maioria dos estudos concentrou-se em pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulação oral, especialmente anticoagulantes orais diretos e antagonistas da vitamina K [1–6,12–14]. Os desfechos hemorrágicos mais frequentemente avaliados foram sangramento maior, sangramento clinicamente relevante não maior e sangramento intracraniano, geralmente definidos segundo critérios padronizados, como os da *International Society on Thrombosis and Haemostasis*.

No que se refere aos biomarcadores, o GDF-15 foi o marcador mais consistentemente associado ao risco de sangramento maior, sendo identificado como preditor independente em múltiplos

estudos e subestudos derivados de grandes ensaios clínicos [1–3,5,11]. Biomarcadores cardíacos, como troponina de alta sensibilidade e NT-proBNP, também demonstraram associação significativa com eventos hemorrágicos, sugerindo que o risco de sangramento está relacionado a um estado global de fragilidade cardiovascular [4,11]. Além disso, estudos mais recentes exploraram painéis proteômicos ampliados, identificando biomarcadores inflamatórios e de remodelação vascular, como suPAR e EphB4, como potenciais marcadores emergentes de risco hemorrágico [5,16].

A Tabela 1 sintetiza as principais características dos estudos incluídos, destacando o tipo de estudo, a população avaliada, os biomarcadores investigados e os principais achados relacionados ao risco de sangramento

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre biomarcadores e risco de sangramento em terapia antitrombótica

Autor/Ano	Tipo de estudo	População	Biomarcadores avaliados	Principais achados
Hijazi et al., 2016 [1]	Subestudo de ECR	FA em anticoagulação	GDF-15	Associação independente com sangramento maior
Hijazi et al.,	Derivação/validação	FA em OAC	GDF-15, troponina,	Escore ABC superior ao HAS-

Autor/Ano	Tipo de estudo	População	Biomarcadores avaliados	Principais achados
2016 [2]	de escore		hemoglobina	BLED
Pol et al., 2023 [3]	Análise combinada de RCTs	FA em OAC	GDF-15, hs-cTnT	Validação robusta do ABC-bleeding
Hijazi et al., 2014 [4]	Subestudo biomarcador	FA em OAC	Troponina hs	Associação com eventos adversos e sangramento
Siegbahn et al., 2021 [5]	Estudo observacional	FA (ARISTOTLE/RELY)	Painel proteômico	Biomarcadores múltiplos associados a sangramento
Oldgren et al., 2020 [6]	Validação externa	FA em OAC	Biomarcadores do ABC	Estabilidade preditiva do escore
Berg et al., 2022 [16]	Estudo observacional	FA em anticoagulação	Biomarcadores emergentes	Identificação de novos preditores hemorrágicos
Shaw et al., 2022 [17]	Revisão técnica	Pacientes anticoagulados	Geração de trombina	Potencial complementar na estratificação

FA: fibrilação atrial; ECR: ensaio clínico randomizado; OAC: anticoagulação oral.

Além dos estudos primários, as revisões narrativas e integrativas incluídas contribuíram para a contextualização dos achados, reforçando as limitações dos escores clínicos tradicionais e destacando a crescente relevância da incorporação de biomarcadores na prática clínica [7–10].

De forma consistente, os resultados indicam que estratégias baseadas em medicina de precisão apresentam maior potencial para individualizar a terapia antitrombótica, reduzindo eventos hemorrágicos sem comprometer a eficácia antitrombótica.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa evidenciam que a estratificação do risco de sangramento em pacientes submetidos à terapia antitrombótica vem passando por uma transição paradigmática, deslocando-se de modelos exclusivamente clínicos para abordagens baseadas na medicina de precisão. Os estudos analisados demonstram de forma consistente que biomarcadores laboratoriais fornecem informações prognósticas adicionais relevantes, capazes de aprimorar a avaliação individual do risco hemorrágico em populações vasculares heterogêneas [1–6].

Entre os biomarcadores avaliados, o GDF-15 destacou-se como o preditor mais consistente de sangramento maior. Subestudos derivados de grandes ensaios clínicos, como RE-LY, ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48, demonstraram que níveis elevados desse marcador estão associados a aumento significativo do risco hemorrágico, independentemente dos escores clínicos tradicionais [1–3,11]. Esses achados sugerem que o GDF-15 reflete um estado de fragilidade biológica sistêmica, possivelmente relacionado a processos inflamatórios crônicos, envelhecimento celular e disfunção orgânica subclínica, fatores que não são adequadamente capturados por modelos

baseados apenas em características clínicas.

A superioridade dos modelos biomarcador-base foi particularmente evidente nos estudos que avaliaram o ABC-bleeding score. A incorporação de idade, histórico clínico e biomarcadores, como GDF-15, troponina de alta sensibilidade e hemoglobina, resultou em melhor desempenho preditivo quando comparado a escores amplamente utilizados, como HAS-BLED e ORBIT [2,3,6]. Esses resultados indicam que a integração de variáveis objetivas e biologicamente relevantes pode reduzir a subjetividade e a limitação prognóstica inerentes aos modelos tradicionais, contribuindo para decisões terapêuticas mais seguras e individualizadas.

Além do GDF-15, biomarcadores cardíacos, como troponina de alta sensibilidade e NT-proBNP, também se mostraram associados ao risco de sangramento [4,11]. Embora tradicionalmente utilizados para avaliação de risco cardiovascular, esses marcadores parecem refletir um estado global de vulnerabilidade cardiovascular, no qual o sangramento surge como manifestação de fragilidade sistêmica. Essa observação amplia a compreensão do risco hemorrágico, sugerindo que ele

não deve ser interpretado exclusivamente como consequência direta da intensidade da anticoagulação, mas como resultado da interação entre terapia, condição clínica e reserva fisiológica do paciente.

Estudos mais recentes que exploraram painéis proteômicos ampliados identificaram biomarcadores emergentes, como suPAR e EphB4, associados de forma independente a desfechos hemorrágicos [5,16]. Esses achados apontam para a possibilidade de futuras estratégias multimarcadoras, capazes de capturar diferentes eixos fisiopatológicos envolvidos no sangramento, incluindo inflamação, remodelação vascular e disfunção endotelial. No entanto, a aplicabilidade clínica desses biomarcadores ainda depende de validação adicional e de padronização metodológica.

Apesar dos avanços observados, a literatura analisada também evidencia limitações relevantes. A maioria dos estudos concentra-se em pacientes com fibrilação atrial, o que restringe a generalização dos resultados para outras populações vasculares, como aqueles com tromboembolismo venoso ou em uso prolongado de terapia antiplaquetária combinada [7,9]. Além disso, muitos biomarcadores avaliados ainda não estão

amplamente disponíveis na prática clínica rotineira, o que pode limitar sua incorporação imediata em cenários de menor complexidade assistencial.

Outro aspecto importante refere-se ao impacto econômico e operacional da adoção da medicina de precisão. Embora estudos de avaliação econômica sugiram que a incorporação de biomarcadores pode ser custo-efetiva ao reduzir eventos hemorrágicos e hospitalizações associadas [10], a implementação desses modelos requer infraestrutura laboratorial adequada, capacitação profissional e integração com sistemas de apoio à decisão clínica. Esses fatores devem ser considerados na transição do conhecimento científico para a prática clínica.

Por fim, os resultados desta revisão reforçam que a medicina de precisão na terapia antitrombótica não deve ser compreendida como substituta dos escores clínicos tradicionais, mas como uma estratégia complementar, capaz de refinar a estratificação do risco e apoiar decisões mais individualizadas. A integração de biomarcadores, testes funcionais e dados clínicos representa um passo importante rumo a uma abordagem mais segura e eficaz da anticoagulação, especialmente em pacientes com risco

hemorrágico elevado ou perfil clínico complexo [8,9].

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa evidenciou que a aplicação da medicina de precisão na terapia antitrombótica representa um avanço relevante na estratificação do risco de sangramento em pacientes vasculares. Os estudos analisados demonstram de forma consistente que biomarcadores laboratoriais fornecem informações prognósticas adicionais aos escores clínicos tradicionais, permitindo uma avaliação mais individualizada e biologicamente fundamentada do risco hemorrágico.

Entre os biomarcadores investigados, o GDF-15 destacou-se como o preditor mais robusto e consistente de sangramento maior, independentemente de variáveis clínicas clássicas. Biomarcadores cardíacos, como a troponina de alta sensibilidade e o NT-proBNP, bem como painéis proteômicos ampliados, também mostraram associação significativa com eventos hemorrágicos, reforçando a noção de que o risco de sangramento reflete um estado global de fragilidade biológica e cardiovascular. A incorporação desses

marcadores em modelos preditivos, como o escore ABC-bleeding, resultou em desempenho superior na estratificação do risco quando comparado aos escores puramente clínicos.

Apesar dos avanços observados, persistem desafios importantes para a ampla implementação da medicina de precisão na prática clínica. Destacam-se a concentração das evidências em populações específicas, principalmente pacientes com fibrilação atrial, a necessidade de validação externa de biomarcadores emergentes e as limitações relacionadas à disponibilidade, padronização e custo das análises laboratoriais. Além disso, a integração desses dados em fluxos clínicos rotineiros requer infraestrutura adequada e estratégias de apoio à decisão.

Em síntese, os achados desta revisão reforçam que a medicina de precisão deve ser compreendida como uma abordagem complementar aos modelos tradicionais de avaliação do risco hemorrágico, com potencial para aprimorar a segurança e a eficácia da terapia antitrombótica. O uso racional de biomarcadores pode contribuir para decisões terapêuticas mais individualizadas, reduzindo eventos adversos e promovendo um cuidado mais alinhado às características biológicas de

cada paciente. Estudos futuros são necessários para expandir a aplicabilidade desses modelos a outras populações vasculares e consolidar sua incorporação na prática clínica baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

1. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. Growth-differentiation factor 15 and risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *Circulation*. 2016;133(10):970–9.
2. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The ABC (Age, Biomarkers, Clinical history) bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a biomarker-based risk score for predicting major bleeding. *Lancet*. 2016;387(10035):2302–11.
3. Pol T, Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, et al. Evaluation of a biomarker-based risk score for bleeding in patients with atrial fibrillation: insights from the COMBINE AF database. *Eur Heart J*. 2023;44(10):873–82.
4. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(1):52–61.
5. Siegbahn A, Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Christersson C, et al. A biomarker-based risk score for prediction of bleeding in patients with atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE and RE-LY trials. *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):816–25.
6. Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Performance and validation of a biomarker-based bleeding risk score in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e208157.
7. Ibrahem A, Proietti M, Lip GYH. Biomarkers for bleeding risk prediction in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2023;13(1):1–15.
8. Ten Cate H. Precision medicine in antithrombotic therapy: challenges and opportunities. *Front Sci*. 2025;3:1653707.
9. Sen L, Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Bleeding risk prediction in atrial fibrillation: role of biomarkers and clinical scores. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1645823.
10. Nakhlé G, Benetos A, Rossignol P. Biomarker-based bleeding risk assessment in atrial fibrillation: clinical value and cost-effectiveness. *Eur J Health Econ*. 2023;24(6):901–10.
11. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, Lopes RD, et al. Comparison of biomarkers for risk prediction in atrial fibrillation: insights from ARISTOTLE. *Circulation*. 2014;129(6):625–34.
12. · · Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray J JV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(1):40–49.

- fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–104.
 15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62.
 16. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, et al. Biomarkers and bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with anticoagulation. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(6):e024914.
 17. Shaw JR, Czuprynska J, Alikhan R. Thrombin generation assays and bleeding risk assessment in anticoagulated patients. *J Thromb Haemost.* 2022;20(5):1034–44.