ISSN: **2764-4006** | www.revistacientificaipedss.com

MEDICINA HUMANA E TECNOLOGIAS EMERGENTES: IMPACTO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL, MEDICINA DE PRECISÃO E BIOTECNOLOGIA NA TRANSFORMAÇÃO DO CUIDADO EM SAÚDE - REVISÃO SISTEMÁTICA

José Songlei da Silva Rocha[1], Rauph Batista Guimarães[2], Ana Karolina de oliveira Lima[3], Thiago Passos Tavares[4], André Luís Caracio[5]
E-mail correspondente: jrocha22a@gmail.com
Data de publicação: 30 de outubro de 2026
DOI:10.55703/27644006060405

RESUMO

A inteligência artificial, a medicina de precisão e a biotecnologia terapêutica ampliam as possibilidades de diagnóstico e tratamento, mas seus efeitos sobre o cuidado em saúde exigem avaliação crítica. Este estudo objetiva analisar as contribuições dessas tecnologias para resultados clínicos, segurança, desempenho diagnóstico e processos assistenciais. Trata-se de uma revisão sistemática em desenvolvimento, com análise preliminar de 40 publicações e recorte temporal de janeiro de 2015 a outubro de 2026. Foram realizadas consultas de validação no PubMed, conferência bibliográfica e extração de características metodológicas e resultados, utilizando textos integrais, conteúdos parciais e resumos disponíveis. A base compreendeu 14 artigos sobre inteligência artificial, 13 sobre medicina de precisão e 13 sobre biotecnologia terapêutica. A classificação preliminar identificou 31 publicações candidatas à síntese principal, seis à síntese complementar e três destinadas à contextualização. Os achados indicaram benefícios em aplicações específicas, incluindo detecção de doenças, realização de exames, seleção terapêutica, redução de toxicidade e controle de condições oncológicas e hereditárias. Entretanto, foram observados resultados neutros, limitações de validação externa e diferenças relevantes entre desfechos tecnológicos e clínicos. Conclui-se que essas tecnologias apresentam potencial para transformar o cuidado, condicionado à indicação, à qualidade da evidência e às condições de implementação. As conclusões permanecem provisórias, pois a busca multibase, a seleção definitiva e a avaliação formal do risco de viés ainda não foram concluídas.

Palavras-chave: inteligência artificial; medicina de precisão; biotecnologia; assistência à saúde; revisão sistemática.

ISSN: **2764-4006** | www.revistacientificaipedss.com

INTRODUÇÃO

A incorporação de tecnologias emergentes à medicina humana tem ampliado as possibilidades de identificar doenças, orientar decisões terapêuticas e intervir em mecanismos biológicos anteriormente pouco acessíveis ao tratamento. Entre essas tecnologias, a inteligência artificial, a medicina de precisão e a biotecnologia terapêutica ocupam posições relevantes por modificarem diferentes etapas do cuidado, desde o rastreamento e a interpretação de exames até a seleção de medicamentos e o desenvolvimento de intervenções celulares e gênicas. Entretanto, a demonstração de desempenho tecnológico não equivale, necessariamente, à comprovação de benefício clínico. A avaliação dessas aplicações exige distinguir acurácia, eficiência operacional e viabilidade experimental de resultados diretamente relevantes para os pacientes, como sobrevida, funcionalidade, qualidade de vida e segurança [1–5].

No campo da inteligência artificial, sistemas capazes de reconhecer padrões em imagens e dados clínicos têm sido investigados como ferramentas de apoio ou execução de tarefas diagnósticas. Estudos em mamografia ilustram a evolução entre a avaliação retrospectiva de algoritmos, os ensaios de estratégias de leitura assistida e a implementação em programas de rastreamento populacional. Essas investigações indicam possibilidades de melhorar a detecção e reorganizar o trabalho dos profissionais, embora utilizem desenhos e desfechos distintos, que precisam ser considerados na interpretação dos resultados [1–3]. Na retinopatia diabética, a avaliação de sistemas autônomos e sua aplicação no atendimento demonstram que o impacto potencial da tecnologia envolve tanto o desempenho diagnóstico quanto a capacidade de facilitar a realização de exames e o encaminhamento dos pacientes [4,5].

A utilização de inteligência artificial também alcança a interpretação eletrocardiográfica e a identificação de condições que demandam investigação ou intervenção. Ensaios clínicos avaliaram estratégias para reconhecer pacientes com disfunção ventricular e sistemas de alerta relacionados ao risco de deterioração clínica, evidenciando a importância de investigar a tecnologia dentro do processo assistencial em que será utilizada [8,10]. Contudo, resultados favoráveis não são uniformes entre aplicações. A validação externa de um modelo de predição de sepse amplamente

implementado identificou limitações de discriminação e uma carga relevante de alertas, demonstrando que a adoção de um sistema não substitui a necessidade de avaliação independente [12]. Assim, o benefício de uma ferramenta depende não apenas do algoritmo, mas também da população, dos dados disponíveis, da resposta dos profissionais e das condições de implementação.

A medicina de precisão, por sua vez, procura utilizar características moleculares e genéticas para orientar decisões diagnósticas e terapêuticas. Sua aplicação exige estabelecer uma relação clinicamente útil entre a informação identificada e a conduta proposta. Na oncologia, o ensaio SHIVA não demonstrou melhora da sobrevida livre de progressão com a estratégia de tratamentos molecularmente direcionados fora de suas indicações, enquanto o SAFIR02-BREAST identificou benefício em pacientes selecionadas por alterações com maior nível de evidência de acionabilidade. Esses resultados mostram que detectar uma alteração molecular não assegura que sua utilização para selecionar tratamento produza benefício [15,18]. O CUPISCO acrescenta evidência favorável à orientação molecular em uma população específica de pacientes com câncer de origem primária desconhecida, reforçando a necessidade de interpretar cada estratégia de acordo com seu contexto clínico e comparador [20].

Além da oncologia, a farmacogenética tem sido estudada como recurso para reduzir reações adversas e orientar a escolha de medicamentos. O estudo PREPARE avaliou a implementação de um painel multigênico em diferentes serviços de saúde, enquanto POPular Genetics e TAILOR-PCI examinaram estratégias de seleção de antiagregantes orientadas pelo genótipo [21–23]. As diferenças entre seus comparadores, populações e resultados impedem tratar essas intervenções como uma abordagem única de eficácia uniforme. Em outras aplicações, o sequenciamento genômico para doenças raras e a utilização de DNA tumoral circulante ou ensaios de expressão gênica ilustram como informações biológicas podem contribuir para esclarecer diagnósticos e ajustar a indicação de tratamentos [25–27].

A biotecnologia terapêutica amplia esse cenário ao permitir intervenções sobre genes, células e processos de expressão molecular. Estudos com edição gênica em doença falciforme e beta-talassemia demonstraram resultados

relevantes em participantes com acompanhamento suficiente para avaliação, embora a ausência de comparadores contemporâneos e a necessidade de monitoramento prolongado delimitem as conclusões sobre eficácia e segurança [28,29]. Em neoplasias hematológicas, ensaios randomizados com células T geneticamente modificadas apresentaram benefícios em desfechos de controle da doença frente às estratégias comparadoras, acompanhados de toxicidades que integram a avaliação do benefício clínico líquido [34,35]. Terapias baseadas em RNA também demonstraram efeitos clínicos em doenças hereditárias, como exemplificado pelos estudos com patisirana e nusinersena [38,39].

Apesar da relevância desses avanços, a literatura reúne evidências com diferentes graus de proximidade com a prática assistencial. Validações retrospectivas, estudos de implementação, ensaios randomizados e investigações de braço único respondem a perguntas distintas. Da mesma forma, aumento da detecção, redução de um biomarcador, alteração de conduta e melhora da sobrevida não representam resultados intercambiáveis. Uma análise crítica precisa considerar seleção dos participantes, comparadores, perdas de seguimento, duração da observação, segurança e possibilidade de aplicação em outros serviços. Também deve preservar resultados neutros ou desfavoráveis, evitando interpretar a inovação tecnológica como benefício presumido.

Nesse contexto, esta revisão sistemática tem por objetivo analisar criticamente as evidências sobre a aplicação da inteligência artificial, da medicina de precisão e da biotecnologia terapêutica na medicina humana, considerando seus efeitos sobre resultados clínicos, segurança, desempenho diagnóstico e processos assistenciais. Busca-se distinguir benefícios demonstrados de aplicações ainda sustentadas por evidências iniciais, identificar limitações metodológicas e examinar em quais condições essas tecnologias podem contribuir para a transformação do cuidado em saúde.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática em desenvolvimento, destinada à análise de estudos originais sobre a aplicação da inteligência artificial, da medicina de

precisão e da biotecnologia terapêutica na medicina humana. O protocolo metodológico foi elaborado após a identificação e a extração preliminar de uma base de 40 publicações, circunstância que caracteriza planejamento posterior ao início da investigação e impede sua apresentação como protocolo prospectivamente registrado. A organização do protocolo foi orientada pelo PRISMA-P, e o relato final será estruturado conforme o PRISMA 2020. Os procedimentos descritos como previstos correspondem a etapas ainda necessárias para concluir a revisão.

A pergunta de pesquisa foi definida nos seguintes termos: em pessoas atendidas em serviços de saúde, quais benefícios, riscos e mudanças assistenciais estão associados à utilização de inteligência artificial, estratégias de medicina de precisão e biotecnologias terapêuticas, em comparação com o cuidado convencional ou outros referenciais apropriados? A investigação foi organizada em três eixos temáticos. O primeiro compreende sistemas de inteligência artificial empregados em diagnóstico, rastreamento, prognóstico e apoio à decisão clínica. O segundo abrange estratégias nas quais informações genômicas, farmacogenéticas ou moleculares orientam decisões diagnósticas ou terapêuticas. O terceiro contempla edição gênica, terapia gênica, células geneticamente modificadas, terapias baseadas em RNA e vacinas terapêuticas personalizadas.

Foram estabelecidos como potencialmente elegíveis estudos originais em seres humanos, de qualquer faixa etária e país, publicados entre 1º de janeiro de 2015 e 29 de outubro de 2026, sem restrição inicial de idioma. Os desenhos previstos para a síntese principal incluem ensaios clínicos randomizados, estudos comparativos não randomizados, coortes de implementação e investigações de validação externa ou prospectiva de tecnologias diagnósticas e prognósticas. Estudos prospectivos de braço único envolvendo intervenções biotecnológicas poderão integrar uma síntese complementar de viabilidade, segurança e resultados clínicos iniciais, sem serem interpretados como demonstrações de superioridade frente a tratamentos alternativos. A disponibilidade gratuita do texto completo não será utilizada como critério de elegibilidade.

Serão excluídos da síntese clínica principal estudos exclusivamente pré-clínicos, investigações computacionais

ISSN: **2764-4006** | www.revistacientificaipedss.com

sem avaliação clínica independente, estudos realizados apenas com vinhetas ou pacientes simulados, relatos individuais de caso, revisões, editoriais, documentos de opinião e protocolos sem resultados. Também serão excluídas investigações de associação entre biomarcadores e doenças que não avaliem sua aplicação diagnóstica ou utilização em decisões assistenciais. Publicações não elegíveis para a síntese principal poderão ser empregadas na contextualização da introdução e da discussão, desde que essa finalidade seja explicitamente diferenciada.

Até esta etapa, foram executadas consultas de validação no PubMed, por meio do serviço ESearch do National Center for Biotechnology Information, com estratégias independentes para cada eixo. Foram combinados descritores MeSH e termos livres referentes às tecnologias, à aplicação clínica e ao período de publicação. Entre os conceitos pesquisados estão inteligência artificial, aprendizado de máquina, apoio à decisão clínica, medicina de precisão, farmacogenética, perfil genômico, DNA tumoral circulante, edição gênica, terapia gênica, receptores quiméricos de antígenos, oligonucleotídeos antisenso e terapias baseadas em neoantígenos. As expressões completas, suas versões e as respostas do serviço foram preservadas em registro de auditoria.

A validação utilizou os 40 artigos previamente identificados como conjunto de teste. A estratégia inicial recuperou 38 dessas publicações, sendo posteriormente ampliada para contemplar conceitos de apoio à decisão clínica e terapia neoantigênica, passando a recuperar os 40 registros conhecidos. Esse procedimento avaliou a recuperação de referências previamente disponíveis, sem demonstrar sensibilidade integral para toda a literatura. A união das consultas revisadas retornou 462.996 registros no PubMed; esse número corresponde à contagem fornecida pelo serviço e não representa registros integralmente exportados, examinados ou estudos incluídos. As buscas previstas em Embase, CENTRAL e Scopus ou Web of Science, assim como a busca sistemática complementar em registros de ensaios, permanecem pendentes. Europe PMC, PMC, páginas dos editores e repositórios institucionais foram utilizados para conferência bibliográfica e recuperação documental, sem serem contabilizados como buscas independentes quando reproduziram os mesmos registros.

Após a consolidação das estratégias definitivas, os resultados serão

exportados e submetidos à remoção de duplicatas por identificadores bibliográficos, título, autoria e ano. A seleção deverá ocorrer em duas etapas, compreendendo avaliação de títulos e resumos e, posteriormente, análise dos textos completos. Está prevista a participação de dois revisores independentes, com resolução de discordâncias por consenso ou por terceiro avaliador; essa avaliação independente ainda não foi realizada. Os motivos de exclusão após leitura integral serão registrados, e os documentos não recuperados serão identificados separadamente. Publicações de seguimento e análises secundárias serão vinculadas ao estudo de origem, evitando dupla contagem de participantes.

A extração preliminar foi organizada em fichas padronizadas contendo referência, desenho, cenário, população, intervenção, comparador, desfechos, estimativas de efeito, intervalos de confiança, duração do acompanhamento, eventos adversos, financiamento e conflitos de interesse. Foram diferenciados os números de participantes recrutados, randomizados, tratados e analisados, bem como as unidades de observação constituídas por pacientes, exames ou serviços. Na auditoria inicial, foram recuperados 19 textos integrais, quatro fontes com conteúdo parcial adicional ao resumo e 17 registros ainda restritos ao resumo. Informações não verificadas foram mantidas como pendentes, e as extrações deverão ser complementadas e conferidas antes da síntese definitiva.

A avaliação formal do risco de viés será realizada por resultado e conforme o desenho do estudo, utilizando RoB 2 para ensaios randomizados, ROBINS-I para estudos comparativos não randomizados de intervenções, QUADAS-3 para estudos de acurácia diagnóstica e PROBAST+AI para modelos de predição. Estudos de braço único serão examinados com instrumento apropriado ao seu delineamento. As versões utilizadas, os fundamentos dos julgamentos e a localização das informações serão documentados. A avaliação preliminar já realizada não será apresentada como julgamento formal concluído. Quando aplicável, a certeza da evidência será examinada pelo sistema GRADE para cada comparação e desfecho, sem atribuição de uma classificação única ao conjunto da revisão.

A síntese será estruturada por eixo tecnológico, indicação clínica, desenho e natureza do resultado, distinguindo desfechos clínicos, segurança,

desempenho diagnóstico ou prognóstico e processos assistenciais. Não está prevista metanálise global, em razão da diversidade de perguntas e intervenções abrangidas. A apresentação dos efeitos de intervenções sem combinação estatística será orientada pelo SWiM, considerando magnitude, precisão, limitações e aplicabilidade, sem classificar a evidência apenas pela significância estatística. Eventuais análises quantitativas de subconjuntos comparáveis dependerão de especificação metodológica adicional, registrada antes de sua execução. A lista final de estudos e o fluxograma de seleção serão apresentados somente após a conclusão das buscas, da triagem e da avaliação de elegibilidade.

RESULTADOS

Os resultados apresentados correspondem à análise preliminar da base de 40 publicações identificadas, não constituindo a seleção definitiva da revisão sistemática. A distribuição temática compreendeu 14 artigos sobre inteligência artificial, 13 sobre medicina de precisão e 13 sobre biotecnologia terapêutica. A reaplicação dos critérios estabelecidos no protocolo classificou 31 publicações como candidatas à síntese principal, seis como candidatas à síntese complementar e três como estudos destinados à contextualização. Essas categorias representam publicações, não necessariamente estudos independentes, uma vez que alguns artigos reuniram mais de um ensaio ou subestudo.

A recuperação documental possibilitou acesso a 19 textos integrais, quatro fontes com informações adicionais ao resumo e 17 registros ainda restritos ao resumo. Consequentemente, a completude da extração variou entre os artigos, especialmente quanto às perdas de seguimento, aos procedimentos de análise, às declarações individuais de interesse e à participação dos patrocinadores. A Tabela 1 apresenta a composição da base e sua classificação preliminar.

Tabela 1. Distribuição e classificação preliminardos estudos avaliados.

Eixo temático	Publicações, n	Candidatas à síntese principal, n	Candidatas à síntese complementar, n	Contextualização, n
Inteligência	14	12	0	2

Eixo temático	Publicações, n	Candidatas à síntese principal, n	Candidatas à síntese complementar, n	Contextualização, n
artificial				
Medicina de precisão	13	13	0	0
Biotecnologia terapêutica	13	6	6	1
Total	40	31	6	3

Nota: classificação preliminar, ainda não submetida à conferência independente. A síntese complementar compreende estudos biotecnológicos sem controle contemporâneo. Os estudos de contextualização correspondem às investigações com vinhetas ou pacientes simulados e ao relato individual de edição gênica [13,14,32].

No eixo da inteligência artificial, foram identificadas aplicações em rastreamento mamográfico, avaliação da retinopatia diabética, colonoscopia, interpretação de exames cardíacos e identificação de risco clínico. Os resultados abrangeram desempenho diagnóstico, realização de exames, carga de trabalho, detecção de alterações e mortalidade. Essa diversidade impediu tratar os estudos como estimativas de um mesmo efeito assistencial.

Na mamografia, a avaliação retrospectiva de McKinney et al. identificou reduções de falsos positivos e falsos negativos em conjuntos de teste do Reino Unido e dos Estados Unidos [1]. Na análise inicial do ensaio MASAI, a estratégia de leitura apoiada por inteligência artificial apresentou detecção de 6,1 cânceres por mil exames, comparada a 5,1 por mil no grupo de leitura convencional, acompanhada de redução de 44,3% na carga de leitura. Essa publicação correspondeu à análise inicial de segurança, sem apresentar ainda o resultado definitivo de câncer de intervalo [2]. No estudo observacional PRAIM, as taxas ajustadas de detecção foram de 6,7 e 5,7 por mil exames, respectivamente, nos grupos com e sem inteligência artificial [3].

Em oftalmologia, o estudo de Abràmoff et al. apresentou sensibilidade de 87,2% e especificidade de 90,7% para o alvo diagnóstico primário baseado em fotografias de fundo de olho. Dos 900 participantes recrutados, 819 integraram a

população plenamente analisável, evidenciando a necessidade de distinguir recrutamento, disponibilidade do padrão de referência e obtenção de resultado pelo sistema [4]. No ensaio ACCESS, a realização do exame de rastreamento em seis meses foi de 100% no grupo com avaliação por inteligência artificial no atendimento e de aproximadamente 22% no grupo encaminhado para avaliação convencional [5]. Na colonoscopia, a assistência automatizada aumentou a proporção de exames com detecção de adenomas, com contribuição predominante de lesões diminutas [7].

Nas aplicações cardiovasculares, a estratégia baseada em eletrocardiogramas interpretados com inteligência artificial aumentou a identificação de pacientes com fração de ejeção reduzida em 90 dias [8]. Outro ensaio avaliou uma intervenção de alertas e encontrou menor mortalidade no grupo que recebeu a estratégia assistencial apoiada por inteligência artificial [10]. Em contraste, a validação externa do modelo proprietário de sepse examinada por Wong et al. apresentou área sob a curva de 0,63, acompanhada de limitações na identificação dos casos e elevada frequência de alertas [12]. Os principais resultados quantitativos selecionados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados selecionados de estudos da base inicial, segundo aplicação e desenho.

Estudo	Aplicação e desenho	Resultado principal selecionado	Delimitação da interpretação
Lång et al. MASAI [2]	Mamografia; ensaio randomizado, análise inicial	Detecção: 6,1 versus 5,1/1.000; redução de 44,3% na carga de leitura	Publicação inicial não apresentou o desfecho definitivo de câncer de intervalo
Wolf et al. ACCESS [5]	Rastreamento de retinopatia; ensaio randomizado	Exame concluído em seis meses: 100% versus aproximadamente 22%	Resultado de acesso e realização do exame, não de preservação visual
Lin et al. [10]	Alertas por IA-ECG; ensaio randomizado pragmático	Mortalidade em 90 dias: 3,6% versus 4,3%; HR 0,83; IC95% 0,70–0,99	Efeito da estratégia de alerta e resposta assistencial
Le Tourneau et	Tratamento molecularmente	SLP: 2,3 versus 2,0 meses; HR 0,88; IC95%	Superioridade não demonstrada para a

Estudo	Aplicação e desenho	Resultado principal selecionado	Delimitação da interpretação
al. SHIVA [15]	direcionado; ensaio randomizado	0,65–1,19	estratégia avaliada
Krämer et al. CUPISCO [20]	Estratégia molecular em câncer de origem desconhecida; ensaio randomizado	SLP: 6,1 versus 4,4 meses; HR 0,72; IC95% 0,56–0,92	População randomizada após controle da doença com indução
Swen et al. - PREPARE [21]	Painel farmacogenético; ensaio por conglomerados e cruzado	Reação adversa relevante no subgrupo acionável: 21,0% versus 27,7%; OR 0,70; IC95% 0,54–0,91	Resultado em 12 semanas; perdas e estrutura de alocação exigem consideração
Tie et al. DYNAMIC [26]	Tratamento adjuvante guiado por ctDNA; ensaio de não inferioridade	Quimioterapia: 15% versus 28%; SLR em dois anos: 93,5% versus 92,4%	Diferença de SLR: 1,1 pp; IC95% −4,1 a 6,2; margem de não inferioridade: −8,5 pp
Frangoul et al. [28]	Edição gênica na doença falciforme; braço único	Ausência de crises graves por ≥12 meses em 29/30 avaliáveis; 97%; IC95% 83–100	Foram tratados 44 participantes; análise principal restrita aos com seguimento suficiente
Locatelli et al. [29]	Edição gênica na beta-talassemia; braço único	Independência transfusional em 32/35 avaliáveis; 91%; IC95% 77–98	Foram tratados 52 participantes; ausência de controle contemporâneo
San-Miguel et al. CARTITUDE-4 [35]	Terapia CAR-T no mieloma; ensaio randomizado	SLP: HR 0,26; IC95% 0,18–0,38	Distinguir os 208 alocados à intervenção dos 176 efetivamente infundidos
Adams et al. APOLLO [38]	Patisirana na amiloidose hereditária; ensaio randomizado	Mudança no mNIS+7 em 18 meses: −6,0 versus +28,0; diferença −34,0 pontos	Redução do escore representa melhora do comprometimento neurológico
Finkel et al. ENDEAR [39]	Nusinersena na atrofia muscular espinhal; ensaio randomizado	Resposta motora: 37/73 versus 0/37; morte ou ventilação permanente: HR 0,53; IC95% 0,32–	Populações analíticas distintas e interrupção precoce por benefício

Estudo	Aplicação e desenho	Resultado principal selecionado	Delimitação da interpretação
		0,89	

Fonte: elaboração a partir dos estudos indicados. IA-ECG: eletrocardiografia apoiada por inteligência artificial; SLP: sobrevida livre de progressão; SLR: sobrevida livre de recidiva; ctDNA: DNA tumoral circulante; HR: razão de riscos instantâneos; OR: razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%; pp: pontos percentuais. A tabela apresenta resultados selecionados, não estimativas combinadas ou classificação definitiva da certeza da evidência.

No eixo da medicina de precisão, os resultados variaram conforme a doença, a estratégia molecular e o nível de evidência que sustentava a escolha terapêutica. O SHIVA não demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão com a estratégia de medicamentos molecularmente direcionados fora de suas indicações [15]. No SAFIR02-BREAST, a análise de pacientes com alterações classificadas como ESCAT I/II apresentou HR de 0,41 para progressão ou morte, com intervalo de confiança de 90% entre 0,27 e 0,61. Entretanto, a análise sem essa seleção por acionabilidade não demonstrou benefício estatisticamente significativo [18]. Os dois subestudos do SAFIR02-Lung também não demonstraram melhora global da sobrevida livre de progressão com as estratégias experimentais avaliadas [19]. Por outro lado, o CUPISCO apresentou benefício para a estratégia molecular na população selecionada após tratamento de indução [20].

Na farmacogenética, o PREPARE identificou redução de reações adversas clinicamente relevantes, enquanto o POPular Genetics demonstrou não inferioridade para o desfecho composto e menor ocorrência de sangramento com a estratégia orientada pelo genótipo [21,22]. O TAILOR-PCI apresentou HR de 0,66 para eventos isquêmicos no contraste principal, com IC95% de 0,43–1,02, sem demonstração de superioridade pelo critério estatístico previsto [23]. No PRIME Care, a disponibilização dos resultados farmacogenômicos reduziu a prescrição de medicamentos com interações previstas entre fármacos e genes. A diferença favorável na remissão dos sintomas ao longo do acompanhamento foi pequena e não permaneceu estatisticamente significativa na avaliação específica da semana 24 [24].

As estratégias diagnósticas e de seleção de tratamento também apresentaram resultados distintos. No estudo piloto do projeto 100,000 Genomes, aproximadamente um quarto

dos probandos recebeu diagnóstico molecular; entre os diagnósticos estabelecidos, cerca de um quarto apresentou consequência clínica imediata [25]. No DYNAMIC, a estratégia guiada por ctDNA reduziu a utilização de quimioterapia, atendendo ao critério de não inferioridade para sobrevida livre de recidiva em dois anos [26]. No TAILORx, a comparação randomizada em mulheres com escore de recorrência intermediário apresentou resultados globais semelhantes de sobrevida livre de doença invasiva entre as estratégias, com diferenças relevantes para a interpretação de subgrupos por idade e escore [27].

No eixo da biotecnologia, os estudos de edição gênica em doença falciforme e beta-talassemia apresentaram proporções elevadas de participantes avaliáveis livres de crises graves ou independentes de transfusão. Contudo, os denominadores de eficácia foram inferiores aos números de tratados, principalmente em razão da exigência de tempo suficiente de acompanhamento [28,29]. As investigações de edição gênica *in vivo* em amiloidose hereditária e angioedema hereditário apresentaram alterações nos biomarcadores e resultados clínicos iniciais, mas permaneceram limitadas por pequenas amostras e ausência de controles contemporâneos [30,31]. Na hemofilia B, a terapia gênica com etranacogene dezaparvovec reduziu a taxa anualizada de sangramento em comparação com o período basal de profilaxia [33].

Entre os estudos comparativos de terapias celulares, ZUMA-7 e CARTITUDE-4 demonstraram benefícios em sobrevida livre de eventos ou de progressão, respectivamente, acompanhados de toxicidades que devem integrar a avaliação dos resultados [34,35]. No KEYNOTE-942, a combinação de vacina neoantigênica personalizada com pembrolizumabe apresentou resultado favorável segundo o critério unilateral previsto no protocolo; o intervalo de confiança bilateral de 95% para o HR de sobrevida livre de recidiva incluiu a unidade na publicação inicial [36]. O estudo de vacinação personalizada em câncer pancreático identificou associação entre resposta imunológica e maior sobrevida livre de recidiva, sem permitir atribuição causal isolada à vacina, em razão do desenho de braço único e da comparação entre grupos definidos após o tratamento [37]. Ensaios com patisirana, nusinersena e voretigene neparvovec apresentaram benefícios em medidas neurológicas, motoras ou funcionais nas respectivas populações investigadas [38–40].

A auditoria metodológica identificou questões recorrentes relacionadas à seleção de participantes, exclusões após alocação, diferenças entre populações de eficácia e segurança, perdas de acompanhamento e ausência de comparadores. Também foram observadas diferenças importantes entre estudos de desempenho tecnológico, intervenções sobre processos assistenciais e tratamentos avaliados por desfechos clínicos. Não foram calculadas estimativas combinadas, classificações definitivas de risco de viés ou níveis de certeza da evidência. A síntese apresentada deverá ser atualizada após a conclusão da seleção, a recuperação dos documentos pendentes e a conferência independente das extrações.

DISCUSSÃO

A análise preliminar das publicações indica que a contribuição das tecnologias emergentes para a medicina humana varia conforme a aplicação, a população e o resultado considerado. Inteligência artificial, medicina de precisão e biotecnologia terapêutica abrangem intervenções com mecanismos e graus de maturidade distintos, o que impede atribuir a esses campos um benefício clínico uniforme. Parte dos estudos demonstra melhora em desfechos relevantes para os pacientes, enquanto outros apresentam avanços em detecção, organização do atendimento ou viabilidade experimental. Essa distinção é fundamental para interpretar a transformação do cuidado em saúde sem equiparar desenvolvimento tecnológico à efetividade assistencial.

Na inteligência artificial, os estudos de mamografia exemplificam a necessidade de diferenciar desempenho retrospectivo, avaliação experimental e implementação em serviços. A identificação de menores proporções de falsos positivos e falsos negativos em conjuntos de teste constitui evidência de desempenho diagnóstico, mas não demonstra, isoladamente, redução de cânceres avançados ou mortalidade [1]. A análise inicial do MASAI acrescentou evidência sobre uma estratégia de leitura apoiada por inteligência artificial, incluindo redução expressiva da carga de trabalho, enquanto o PRAIM examinou sua utilização em condições de implementação populacional [2,3]. Esses desenhos oferecem informações complementares, porém apresentam diferentes possibilidades de inferência causal. No estudo observacional, por exemplo, a escolha de utilização da

tecnologia e as características dos leitores podem influenciar os resultados, mesmo após ajustes estatísticos.

O aumento da detecção também requer interpretação em conjunto com a relevância clínica dos achados identificados. Na colonoscopia assistida por inteligência artificial, o incremento observado na detecção de adenomas foi predominantemente relacionado a lesões diminutas [7]. Esse resultado representa melhora em um indicador do exame, mas o estudo não permite concluir que houve redução subsequente da incidência ou da mortalidade por câncer colorretal. De maneira semelhante, maior detecção no rastreamento mamográfico precisa ser examinada juntamente com resultados de seguimento, características dos tumores e consequências das investigações adicionais. Portanto, indicadores diagnósticos devem ser apresentados como componentes da avaliação clínica, sem substituir os desfechos que pretendem antecipar.

Outro aspecto relevante é que o efeito de uma tecnologia pode decorrer da reorganização do acesso ao cuidado. No ACCESS, a realização do exame durante o atendimento contribuiu para reduzir a distância entre a indicação do rastreamento e sua efetiva execução [5]. O contraste avaliado combinou a ferramenta diagnóstica com uma oportunidade imediata de atendimento, de modo que o benefício observado não pode ser atribuído exclusivamente ao algoritmo. Esse exemplo evidencia a importância de definir a intervenção como uma estratégia assistencial completa, incluindo equipamento, equipe, disponibilidade do exame, comunicação do resultado e encaminhamento. O desempenho demonstrado na validação de um sistema autônomo permanece necessário, mas não é suficiente para explicar seu impacto na trajetória do paciente [4,5].

Nas aplicações cardiovasculares e de identificação de risco, a relação entre informação produzida e resposta clínica torna-se igualmente importante. O aumento de diagnósticos de disfunção ventricular com uma estratégia de inteligência artificial aplicada ao eletrocardiograma depende da realização dos exames confirmatórios e das condutas subsequentes [8]. Já o ensaio de alertas associado à redução de mortalidade avaliou uma intervenção inserida no processo de atendimento, e não apenas a capacidade preditiva de um modelo [10]. Em contraposição, o desempenho limitado observado na validação externa do modelo de sepse

demonstra que disseminação comercial e utilização institucional não garantem desempenho adequado em outras populações [12]. Esses resultados sustentam a necessidade de avaliação externa e de acompanhamento do funcionamento dos sistemas após sua implementação.

Os achados em medicina de precisão mostram que a utilidade da informação molecular depende da qualidade da evidência que conecta o marcador à decisão clínica. O resultado do SHIVA questiona a suposição de que qualquer correspondência entre uma alteração tumoral e um medicamento direcionado seja suficiente para melhorar os resultados [15]. O benefício identificado no estrato ESCAT I/II do SAFIR02-BREAST, associado à ausência de benefício global no SAFIR02-Lung, reforça a importância da acionabilidade clínica e do contexto em que o tratamento é utilizado [18,19]. O CUPISCO, por sua vez, fornece evidência favorável a uma estratégia molecular em uma população definida, selecionada após controle da doença com tratamento de indução [20]. A interpretação conjunta desses estudos favorece decisões específicas por indicação, em vez de uma recomendação genérica de perfilamento molecular para qualquer situação clínica.

Os estudos não randomizados de oncologia de precisão exigem cautela adicional. No I-PREDICT e no WINTHER, as diferenças entre pacientes recrutados, tratados e avaliáveis podem selecionar indivíduos com melhores condições clínicas ou maior possibilidade de receber a intervenção proposta [16,17]. A comparação por grau de compatibilidade molecular ou entre estratégias diagnósticas também pode ser influenciada por prognóstico, disponibilidade de medicamentos e decisões médicas. Esses estudos são relevantes para demonstrar viabilidade e gerar hipóteses, mas suas associações não devem ser interpretadas com a mesma força causal dos contrastes randomizados. A distinção é especialmente importante quando a capacidade de alcançar o tratamento já constitui uma etapa seletiva do percurso assistencial.

Na farmacogenética, os resultados evidenciam que a utilidade clínica depende do medicamento, da variante investigada, do comparador e do desfecho. A redução de reações adversas no PREPARE não implica que qualquer painel farmacogenético produzirá benefício semelhante em todas as especialidades [21]. POPular Genetics e TAILOR-PCI avaliaram estratégias com comparadores diferentes, razão pela qual

ISSN: **2764-4006** | www.revistacientificaipedss.com

seus resultados não representam uma confirmação ou refutação simples de uma mesma hipótese [22,23]. No PRIME Care, a redução de prescrições com interações previstas entre fármacos e genes foi acompanhada de um efeito pequeno e não persistente sobre a remissão dos sintomas [24]. Esse contraste ilustra como uma mudança no processo de prescrição pode ser demonstrada sem que sua magnitude se traduza proporcionalmente em melhora clínica sustentada.

A medicina de precisão também pode contribuir para reduzir tratamentos potencialmente desnecessários, e não apenas para selecionar intervenções adicionais. DYNAMIC e TAILORx ilustram a investigação de estratégias que utilizam informação molecular para orientar a indicação de quimioterapia em populações específicas [26,27]. Contudo, a interpretação de não inferioridade depende da margem previamente definida, da adesão e das análises de sensibilidade. Não se deve converter um resultado de não inferioridade em equivalência absoluta entre as estratégias, nem extrapolá-lo para pacientes fora dos critérios estudados. Da mesma forma, o rendimento diagnóstico do sequenciamento genômico em doenças raras deve ser diferenciado da proporção de pacientes que efetivamente experimenta mudança de conduta ou benefício clínico posterior [25].

Na biotecnologia terapêutica, as investigações de edição gênica apresentaram resultados de grande relevância clínica em participantes com doença falciforme e beta-talassemia [28,29]. Entretanto, a interpretação das proporções de resposta exige preservar os denominadores e reconhecer que nem todos os tratados possuíam acompanhamento suficiente para integrar a análise primária. A ausência de controle contemporâneo também limita a estimativa comparativa do benefício. Além disso, o produto celular e o condicionamento necessário à sua administração fazem parte de uma intervenção complexa, cuja segurança não pode ser resumida apenas à ausência de determinados eventos durante o período inicial de observação.

Essa cautela se aplica aos estudos de edição gênica *in vivo*. Reduções de proteínas-alvo e alterações favoráveis em manifestações clínicas constituem resultados promissores, mas não estabelecem, por si, benefício duradouro ou segurança de longo prazo [30,31]. Amostras pequenas possuem capacidade limitada para identificar eventos raros, enquanto comparações com o período

basal podem ser influenciadas por variação da doença, tratamentos concomitantes e regressão à média. O estudo de terapia gênica em hemofilia B acrescenta evidência clínica ao comparar o sangramento após a intervenção com um período prévio de profilaxia, mas esse desenho deve permanecer distinto de uma comparação randomizada entre grupos contemporâneos [33].

Os ensaios de terapias celulares, por outro lado, oferecem evidências comparativas de benefício em indicações hematológicas específicas [34,35]. Ainda assim, a avaliação deve considerar toda a estratégia terapêutica, incluindo o intervalo até a infusão e os participantes que não chegam a receber o produto. Restringir a análise aos efetivamente infundidos poderia excluir pacientes com evolução desfavorável durante esse percurso e produzir uma visão excessivamente favorável da intervenção. Os benefícios em controle da doença também precisam ser apresentados juntamente com as toxicidades, preservando as diferenças entre populações de eficácia e segurança.

As vacinas terapêuticas personalizadas ilustram outra situação em que desenho e critérios analíticos modificam a interpretação. No KEYNOTE-942, a leitura do resultado deve respeitar o teste unilateral previsto no protocolo, evitando classificar o estudo exclusivamente pelo limiar bilateral convencional [36]. Ao mesmo tempo, o desenho de fase 2b e a precisão das estimativas delimitam a força das conclusões. No estudo em câncer pancreático, a associação entre resposta imunológica e maior sobrevida livre de recidiva não demonstra que a vacina, isoladamente, tenha causado essa diferença, pois os grupos foram definidos por uma resposta observada após o tratamento e receberam intervenções combinadas [37].

Em contraste com biomarcadores ou medidas operacionais, os ensaios com patisirana, nusinersena e voretigene neparvovec avaliaram resultados relacionados ao comprometimento neurológico, à função motora e à mobilidade [38–40]. Esses estudos exemplificam a importância de aproximar a avaliação tecnológica de resultados percebidos na vida dos pacientes. Mesmo nessas situações, a interpretação permanece condicionada à população estudada, ao tempo de acompanhamento, às perdas e às particularidades do desenho, incluindo interrupção precoce e mascaramento incompleto.

A incorporação dessas tecnologias aos serviços exige, portanto, examinar a transferência dos resultados para contextos diferentes daqueles em que foram obtidos. Disponibilidade de infraestrutura, capacidade de confirmação diagnóstica, acesso ao tratamento indicado e acompanhamento de eventos adversos são condições que podem modificar o efeito observado. A base analisada, entretanto, não oferece uma avaliação padronizada suficiente para estabelecer conclusões gerais sobre custo-efetividade, impacto orçamentário ou redução das desigualdades de acesso. Esses aspectos devem permanecer como questões de implementação a serem investigadas, e não como benefícios presumidos.

Por fim, as limitações desta investigação precisam ser consideradas na interpretação da discussão. A base inicial foi selecionada antes da elaboração do protocolo, a busca multibase e a triagem do universo recuperado ainda não foram concluídas, e parte das extrações permanece dependente de resumos ou conteúdos parciais. Também não foram finalizadas a avaliação independente, a classificação formal do risco de viés e a análise da certeza da evidência. Assim, não é possível estabelecer uma hierarquia definitiva entre tecnologias ou afirmar a completude da literatura examinada. Os achados disponíveis sustentam uma interpretação centrada em aplicações específicas: a transformação do cuidado deve ser avaliada pela combinação entre benefício clínico, segurança, qualidade metodológica e condições reais de implementação, preservando a distinção entre inovação promissora e efetividade demonstrada.

CONCLUSÃO

A análise preliminar das publicações indica que a inteligência artificial, a medicina de precisão e a biotecnologia terapêutica podem contribuir para transformar o cuidado em saúde, com benefícios demonstrados em aplicações específicas. Esses benefícios incluem melhorias em processos diagnósticos e assistenciais, seleção de tratamentos, redução de determinadas toxicidades e avanços no controle de doenças. Entretanto, sua magnitude e relevância variam conforme a população, a intervenção, o comparador e o desfecho avaliado, não sendo possível atribuir eficácia uniforme aos três campos tecnológicos.

A interpretação das evidências exige distinguir desempenho técnico, viabilidade experimental e benefício clínico. Ganhos de acurácia, alterações em biomarcadores ou redução da carga de trabalho não demonstram, isoladamente, melhora da sobrevida, da funcionalidade ou da qualidade de vida. Da mesma forma, resultados de estudos sem controle contemporâneo devem ser considerados segundo suas limitações, especialmente quanto à seleção dos participantes, à segurança e à duração do acompanhamento.

A incorporação dessas tecnologias deve apoiar-se em avaliação clínica adequada à indicação, validação independente e monitoramento de benefícios e riscos nas condições reais de atendimento. Como a busca multibase, a seleção definitiva e a avaliação formal da qualidade da evidência ainda não foram concluídas, as conclusões desta investigação permanecem provisórias. A base examinada sustenta o potencial dessas aplicações, mas não permite estabelecer superioridade tecnológica generalizada nem recomendações abrangentes de adoção.

REFERÊNCIAS

1. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. Nature. 2020;577(7788):89-94. doi: 10.1038/s41586-019-1799-6.
2. Lång K, Josefsson V, Larsson AM, Larsson S, Högberg C, Sartor H, et al. Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study. Lancet Oncol. 2023;24(8):936-944. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00298-X.
3. Eisemann N, Bunk S, Mukama T, Baltus H, Elsner SA, Gomille T, et al. Nationwide real-world implementation of AI for cancer detection in population-based mammography screening. Nat Med. 2025;31(3):917-924. doi: 10.1038/s41591-024-03408-6.
4. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. NPJ Digit Med. 2018;1:39. doi: 10.1038/s41746-018-0040-6.
5. Wolf RM, Channa R, Liu TYA, Zehra A, Bromberger L, Patel D, et al. Autonomous artificial intelligence increases screening and follow-up for diabetic retinopathy in youth: the ACCESS randomized control trial. Nat Commun. 2024;15(1):421. doi: 10.1038/s41467-023-44676-z.
6. Zhang S, Ran A, Zhou J, Ling A, Sham K, Zhang Y, et al. An AI-based OCT system to detect diabetic macular edema: a prospective validation and noninferiority randomized clinical trial. JAMA. 2026;336(3):215-223. doi: 10.1001/jama.2026.7025.

7. Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, Bharadwaj S, Becq A, Xiao X, et al. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. Gut. 2019;68(10):1813-1819. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317500.
8. Yao X, Rushlow DR, Inselman JW, McCoy RG, Thacher TD, Behnken EM, et al. Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: a pragmatic, randomized clinical trial. Nat Med. 2021;27(5):815-819. doi: 10.1038/s41591-021-01335-4.
9. He B, Kwan AC, Cho JH, Yuan N, Pollick C, Shiota T, et al. Blinded, randomized trial of sonographer versus AI cardiac function assessment. Nature. 2023;616(7957):520-524. doi: 10.1038/s41586-023-05947-3.
10. Lin CS, Liu WT, Tsai DJ, Lou YS, Chang CH, Lee CC, et al. AI-enabled electrocardiography alert intervention and all-cause mortality: a pragmatic randomized clinical trial. Nat Med. 2024;30(5):1461-1470. doi: 10.1038/s41591-024-02961-4.
11. Adams R, Henry KE, Sridharan A, Soleimani H, Zhan A, Rawat N, et al. Prospective, multi-site study of patient outcomes after implementation of the TREWS machine learning-based early warning system for sepsis. Nat Med. 2022;28(7):1455-1460. doi: 10.1038/s41591-022-01894-0.
12. Wong A, Otles E, Donnelly JP, Krumm A, McCullough J, DeTroyer-Cooley O, et al. External validation of a widely implemented proprietary sepsis prediction model in hospitalized patients. JAMA Intern Med. 2021;181(8):1065-1070. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2626.
13. Goh E, Gallo R, Hom J, Strong E, Weng Y, Kerman H, et al. Large language model influence on diagnostic reasoning: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2024;7(10):e2440969. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.40969.
14. Tu T, Schaekermann M, Palepu A, Saab K, Freyberg J, Tanno R, et al. Towards conversational diagnostic artificial intelligence. Nature. 2025;642(8067):442-450. doi: 10.1038/s41586-025-08866-7.
15. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(13):1324-1334. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00188-6.
16. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. Nat Med. 2019;25(5):744-750. doi: 10.1038/s41591-019-0407-5.
17. Rodon J, Soria JC, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. Nat Med. 2019;25(5):751-758. doi: 10.1038/s41591-019-0424-4.
18. Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. Nature. 2022;610(7931):343-348. doi: 10.1038/s41586-022-05068-3.

19. Barlesi F, Tomasini P, Karimi M, Michiels S, Raimbourg J, Daniel C, et al. Comprehensive genome profiling in patients with metastatic non-small cell lung cancer: the precision medicine phase II randomized SAFIR02-Lung/IFCT 1301 trial. Clin Cancer Res. 2022;28(18):4018-4026. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0371.
20. Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Shiu KK, Cook N, de Menezes JJ, et al. Molecularly guided therapy versus chemotherapy after disease control in unfavourable cancer of unknown primary (CUPISCO): an open-label, randomised, phase 2 study. Lancet. 2024;404(10452):527-539. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00814-6.
21. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. Lancet. 2023;401(10374):347-356. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01841-4.
22. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. N Engl J Med. 2019;381(17):1621-1631. doi: 10.1056/NEJMoa1907096.
23. Pereira NL, Farkouh ME, So D, Lennon R, Geller N, Mathew V, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. JAMA. 2020;324(8):761-771. doi: 10.1001/jama.2020.12443.
24. Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR, et al. Effect of pharmacogenomic testing for drug-gene interactions on medication selection and remission of symptoms in major depressive disorder: the PRIME Care randomized clinical trial. JAMA. 2022;328(2):151-161. doi: 10.1001/jama.2022.9805.
25. 100,000 Genomes Project Pilot Investigators, Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, et al. 100,000 Genomes Pilot on rare-disease diagnosis in health care — preliminary report. N Engl J Med. 2021;385(20):1868-1880. doi: 10.1056/NEJMoa2035790.
26. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. N Engl J Med. 2022;386(24):2261-2272. doi: 10.1056/NEJMoa2200075.
27. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med. 2018;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
28. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L, et al. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease. N Engl J Med. 2024;390(18):1649-1662. doi: 10.1056/NEJMoa2309676.
29. Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, et al. Exagamglogene autotemcel for transfusion-dependent β-thalassemia. N Engl J Med. 2024;390(18):1663-1676. doi: 10.1056/NEJMoa2309673.
30. Gillmore JD, Gane E, Täubel J, Pilebro B, Echaniz-Laguna A, Kao J, et al. Nexiguran ziclumeran gene editing in hereditary ATTR with polyneuropathy. N Engl J Med.

2025;393(14):1375-1386. doi: 10.1056/NEJMoa2510209.
31. Longhurst HJ, Lindsay K, Petersen RS, Fijen LM, Gurugama P, Maag D, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing of KLKB1 for hereditary angioedema. N Engl J Med. 2024;390(5):432-441. doi: 10.1056/NEJMoa2309149.
32. Musunuru K, Grandinette SA, Wang X, Hudson TR, Briseno K, Berry AM, et al. Patient-specific in vivo gene editing to treat a rare genetic disease. N Engl J Med. 2025;392(22):2235-2243. doi: 10.1056/NEJMoa2504747.
33. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, et al. Gene therapy with etranacogene dezaparvovec for hemophilia B. N Engl J Med. 2023;388(8):706-718. doi: 10.1056/NEJMoa2211644.
34. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):640-654. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
35. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2023;389(4):335-347. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.
36. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, Meniawy T, Ansstas G, Taylor MH, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. Lancet. 2024;403(10427):632-644. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02268-7.
37. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. Nature. 2023;618(7963):144-150. doi: 10.1038/s41586-023-06063-y.
38. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
39. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.
40. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10097):849-860. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8.