



ARTIGO DE REVISÃO

A necessidade e os desafios no desenvolvimento de vacinas contra doenças infecciosas emergentes ☆

Sue Ann Costa Clemens a,b, Ralf Clemens c,*

^aDepartment of Pediatrics, Oxford University, Oxford, Reino Unido

^bInstitute for Global Health, University of Siena, Siena, Itália

^cInternational Vaccine Institute (IVI), Seul, Coreia do Sul

Recebido em 29 de agosto de 2022; aceito em 12 de novembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

CEPI;
COVID-19;
Pandemias;
Patógenos
emergentes;
Vacinas

Resumo

Objetivo: Identificar e descrever aprendizados de pandemias passadas e sugerir estrutura para o desenvolvimento de vacinas como parte da prontidão para epidemias e pandemias.

Fonte dos dados: Artigos/revisões/cartas sobre prontidão para pandemias/vacinas publicadas entre 2005 e 2022 nos bancos de dados PubMed, MEDLINE, MedRxiv, BioRxiv, Research Square, Gates Open Research; sites who.int, cepi.net, visualcapitalist.com, airfinty.com, ted.com; comunicados de imprensa.

Resumo dos achados: Pandemias de doenças causadas por patógenos emergentes impactaram o desenvolvimento social, a saúde e a riqueza da maioria das sociedades na história da humanidade. Em um surto, os primeiros meses determinam seu curso. Para bloquear uma disseminação exponencial e o desenvolvimento precoce de uma epidemia ou pandemia, a disponibilidade de vacinas em quantidades suficientes é de suma importância. É inevitável que surjam novos vírus humanos. Qualquer pandemia futura provavelmente se originará de vírus de RNA por meio de transmissão zoonótica ou vetorial, mas não podemos prever quando ou onde a “doença X” atacará. Planos de prontidão da saúde pública, científica e social precisam incluir identificação contínua de novos vírus em hospedeiros reservatórios mamíferos comuns; vigilância epidemiológica contínua, incluindo amostragem de esgoto; criação de bibliotecas de protótipos de vacinas contra várias famílias de vírus que compartilham propriedades funcionais e estruturais; teste de várias plataformas de vacinas inovadoras, incluindo mRNA, vacinas vetoriais, nasais ou orais para adequação por família de vírus; locais de ensaios clínicos funcionais e redes de laboratórios em várias áreas geográficas; faseamento mais eficiente das atividades pré-clínicas e clínicas; harmonização global e simplificação dos requisitos regulatórios, incluindo protocolos preestabelecidos; e prontidão social, incluindo o combate a qualquer pandemia de desinformação.

Conclusões: Os surtos são inevitáveis, as pandemias são opcionais.

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.11.002>

☆ Como citar este artigo: Clemens SA, Clemens R. The need and challenges for development of vaccines against emerging infectious diseases. J Pediatr (Rio J). 2023;99(S1):S37-S45.

*Autor para correspondência.

E-mail: clemens.ralf@outlook.com (R. Clemens).

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Epidemias de doenças causadas por patógenos emergentes impactaram a maioria das sociedades na história da humanidade. Tanto o número de mortos quanto o impacto no desenvolvimento, saúde e riqueza foram dramáticos. A doença que mais impactou a humanidade foi a peste bubônica, ou “Peste Negra”, evocando comparações diretas com a atual “peste moderna” causada pelo coronavírus. Houve pelo menos três ondas pandêmicas causadas por *Yersinia pestis*: a Praga de Justiniano, que começou em 541 d.C., no Egito (“nenhuma das terras que margeiam o Mediterrâneo escapou dela”). A segunda pandemia provavelmente se originou na Ásia Central, chegou através de navios mercantes genoveses carregando ratos infestados de pulgas na Sicília no outono de 1347, circunavegou a maior parte da Europa continental em menos de três anos e finalmente alcançou lugares tão remotos quanto a Groenlândia. Essa onda devastou a Europa: com base nos registros da comunidade, estima-se que entre os anos de 1347 e 1352 mais de 25 milhões de pessoas - pelo menos um terço da população da Europa - morreram durante essa pandemia. A Europa levou mais de 200 anos para recuperar sua população. Essa segunda pandemia de *Yersinia pestis* permaneceu na Europa por cinco séculos e causou surtos maciços periódicos como os de Londres, Viena e até

Moscú nos séculos XVII/XVIII, cada um com cerca de 100.000 mortes. A terceira pandemia de “Peste Negra” começou na China e devastou a Índia antes de viajar para o oeste pelo mar. Ficou confinada principalmente às cidades costeiras, com número modesto de mortos. A bactéria *Yersinia pestis* não só causou pandemias devastadoras, mas porque pode ser facilmente transformada em arma, também é uma ameaça atual como agente de bioterrorismo.^{1,2}

Epidemias e pandemias de doenças sempre estiveram relacionadas ao comércio, à migração e à crescente invasão humana do habitat de animais silvestres. Portanto, não é surpreendente que os intervalos entre as pandemias estejam diminuindo. Desde a Gripe Espanhola de 1918, foram registradas oito epidemias/pandemias causadas por diferentes patógenos, quase o mesmo número registrado desde a Peste Antonina no século II. Além disso, cinco dessas oito pandemias pós-gripe espanhola ocorreram nas últimas duas décadas (tabela 1).³

Surtos, epidemias e pandemias costumavam ser democráticos no passado. Tratamentos ou vacinas não estavam disponíveis. Entretanto, o distanciamento social e a quarentena foram adaptados desde cedo como medidas potencialmente eficazes para proteção individual e social. A prática da quarentena começou durante o século XIV a fim de proteger as cidades costeiras da praga trazida pelos marinheiros. Em Veneza, os navios

Tabela 1 Grandes epidemias/pandemias ao longo do tempo

Nome	Período do tempo	Tipo/hospedeiro pré-humano	Número de mortos
Peste Antonina	165-180	Acredita-se que seja varíola ou sarampo	5M
Epidemia de varíola japonesa	735-737	Vírus da Varíola major	1M
Praga de Justiniano	541-542	Bactéria <i>Yersinia pestis</i> /ratos, pulgas	30-50M
Peste negra	1347-1351	Bactéria <i>Yersinia pestis</i> /ratos, pulgas	200M
Surtos de varíola no Novo Mundo	>1520	Vírus da Varíola major (erradicado em 1980)	56M
Grande Peste de Londres	1665	Bactéria <i>Yersinia pestis</i> /ratos, pulgas	100.000
Peste italiana	1629-1631	Bactéria <i>Yersinia pestis</i> /ratos, pulgas	1M
Pandemias de cólera 1-6	1817-1923	Bactéria <i>Vibrio cholerae</i>	1M+
Terceira pandemia de peste	1885	Bactéria <i>Yersinia pestis</i> /ratos, pulgas	12M (China e Índia)
Febre amarela	Final de 1800	Vírus/mosquitos	100.000-150.000 (EUA)
Gripe russa	1889-1890	Acredita-se que seja H2N2 (origem aviária)	1M
Gripe espanhola	1918-1919	Vírus H1N1/suínos	40-50M
Gripe asiática	1957-1958	Vírus H2N2	1,1M
Gripe de Hong Kong	1968-1970	Vírus H3N2	1M
HIV/AIDS	>1981	Vírus/chimpanzés	25-35M
Gripe suína	2009-2010	Vírus H1N1/suínos	200.000
SARS	2002-2003	Coronavírus/morcegos, civetas	770
Ebola	>2014 recorrente	Ebola vírus/animais silvestres	11.000
MERS	>2015 recorrente	Coronavírus/morcegos, camelos	850
COVID-19	>2019	Coronavírus - desconhecido (possivelmente pangolins)	6,3M (estimativa da Johns Hopkins University, a partir de 8 de julho, 2022)

Fonte: Adaptado de LePan.³

COVID, doença do coronavírus; HIV/AIDS, vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida; MERS, síndrome respiratória do Oriente Médio (em inglês, *Middle East respiratory syndrome*); SARS, síndrome respiratória aguda grave (em inglês, *severe acute respiratory syndrome*).

Tabela 2 Soberanos mortos pela varíola

Faraó Ramsés V do Egito, 1157 AC
Marcus Aurelius Imperador Romano, 180
Califa Abbul al-Abbas al-Saffah, 754
Imperador Azteca Ciutláhuac, 1520
Imperador Inca, Huayna Capac, 1524
Rei Boramaraja IV do Sião, 1534
William II de Orange, 1650
Imperador Ferdinand IV da Áustria, 1654
Imperadores Gokomyo no Japão, 1654
Imperador Fu-lin da China, 1661
Rainha Mary II, 1694
Imperador Joseph I da Áustria, 1711
Czar Peter II da Rússia, 1730
Rei Luís XV da França, 1774

provenientes de áreas geográficas infectadas precisavam ficar ancorados por 40 dias (“*quaranta giorni*”) fora da cidade antes do desembarque. A única outra maneira de proteção era o uso de equipamentos de proteção, como máscaras. O estado de Veneza exigia que os cidadãos e visitantes da República usassem máscaras em muitos espaços públicos até o século XVIII.

Um exemplo da democracia dos vírus no passado é a varíola, que matou cidadãos comuns e extraordinários (tabela 2).⁴

As epidemias mais recentes - a pandemia de COVID-19, a pandemia da síndrome respiratória aguda grave (SARS, do inglês *severe acute respiratory syndrome*) e a pandemia da gripe suína - foram todas antidemocráticas: sem igualdade de acesso a vacinas, diagnósticos, equipamentos de proteção ou tratamentos entre os países. Em muitos locais, o acesso e a aceitação das medidas dependiam da classe social e da etnia. No auge da pandemia de COVID-19, o Canadá garantiu nove doses de vacina/cidadão, o Brasil garantiu uma dose e a instalação global Covax ficou com menos de 0,2 dose para abastecer os países menos desenvolvidos. Mesmo no terceiro ano de pandemia, persistem enormes desigualdades. Na América Latina, até 93% dos chilenos e 95% dos cubanos receberam pelo menos uma dose da vacina, mas apenas 2,2% dos habitantes no Haiti ou 29,2% na Jamaica.⁵ Dada a relação significativa entre as taxas de vacinação e o crescimento do PIB, muitos dos países mais pobres com baixas taxas de vacinação experimentam, além disso, efeito negativo mais profundo em sua economia.⁶

O custo humano da pandemia de COVID-19 é humilhante. As mortes relatadas causadas por SARS-CoV-2 totalizam 6,8 milhões de vítimas no mundo todo.⁵ Entretanto, o impacto total da pandemia foi ainda maior do que as mortes relatadas por COVID-19. A comparação da mortalidade anual por todas as causas nos primeiros dois anos da pandemia com os últimos dez anos pré-pandêmicos mostra um excesso de mortalidade direta ou indiretamente causada pelo SARS-CoV-2 de 18,2 milhões (IC 95%: 17,6%-19,6%).⁷ O custo econômico global é igualmente impressionante: cerca de 400 milhões de pessoas perderam seus empregos em decorrência da pandemia, e a perda econômica global até 2025 é estimada pelo Fundo Monetário Internacional (FMI) em US\$ 28 trilhões.

A pandemia de COVID-19, por mais terrível que tenha sido, não é de longe o pior cenário imaginável quando se trata de surtos e pandemias. O vírus SARS-CoV-2 é um dos mais transmissíveis já registrados. A taxa de novas mutações é inesperadamente alta e dá às variantes uma vantagem por meio de

evasão imune ou maior transmissibilidade. Estima-se que a cepa ancestral tinha um R0 de 3,3; o da Ômicron BA.1 já era de 9,5; mas o da Ômicron BA.5 e BA.2.75 é de 13-18, o que os aproxima da transmissibilidade do sarampo. As mais novas subvariantes Ômicron XBB ou BQ1.1 não parecem ser mais transmissíveis, mas parecem ter maior potencial de evasão. O SARS-CoV-2 não é tão letal quanto outros patógenos com potencial pandêmico. Os coronavírus que causaram a SARS e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS, do inglês *Middle East respiratory syndrome*) são 20 e 70 vezes mais letais. Um cenário de pesadelo para a humanidade seria um vírus de evolução natural ou produzido pelo homem com a transmissibilidade do SARS-CoV-2 e a letalidade dos vírus SARS, MERS ou Nipah.

O início da pandemia de COVID-19 faz lembrar os tempos em que a varíola, o sarampo, a rubéola, a poliomielite ou a gripe se alastravam de maneira inesperada e rápida, alguns deles provocando surtos com elevada mortalidade. Estes eram os tempos em que não havia vacinas disponíveis. Avanços científicos, novas plataformas de fabricação e um crescimento exponencial no número de vacinas recém-desenvolvidas e implantadas nas últimas décadas resultaram no controle de muitas doenças infecciosas, incluindo algumas com potencial pandêmico.

Infelizmente, a pesquisa direcionada ao diagnóstico, tratamento e vacinas para patógenos com potencial pandêmico foi amplamente negligenciada; pela indústria, em razão da falta de oportunidade comercial e, pela academia, em decorrência da falta de financiamento. O ponto crítico na abordagem global às ameaças pandêmicas foi o sétimo surto de Ebola na África Ocidental em 2014/2016. Esse surto foi dez vezes maior do que todos os seis surtos anteriores combinados - mais de 28.600 pessoas foram infectadas e mais de 11.300 morreram. O ônus financeiro da sociedade foi de mais de US\$ 53 bilhões, dos quais um terço veio do impacto no sistema de saúde. Cerca de 10% dos profissionais de saúde morreram, causando aumento nas mortes por doenças não relacionadas ao Ebola, como câncer e outras doenças não transmissíveis e infecciosas.⁸

A resposta do mundo a essa crise foi tragicamente curta. Uma vacina contra o Ebola que estava em desenvolvimento havia mais de uma década não foi licenciada principalmente em decorrência de obstáculos regulatórios, e essa vacina de emergência não foi implantada até mais de um ano após o início da epidemia. A vacina demonstrou, mais tarde, ser praticamente 100% eficaz contra a cepa Zaire, sugerindo que grande parte da epidemia poderia ter sido evitada.⁹

Após as críticas globais sobre a resposta inadequada e tardia da sociedade ao sétimo surto de Ebola, foram lançadas várias iniciativas para reformas de resposta a uma próxima pandemia. Elas foram impulsionadas principalmente por cientistas e filantropia e não por investidores na saúde pública.^{10,11} Evitar a repetição desse fracasso foi o fator motivador por trás da fundação do CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness and Innovation*), a “Coalizão para o Preparo e Inovação para Epidemias”, com sede em Oslo, Londres e Washington. O CEPI é uma parceria global entre os setores público e privado, a filantropia e a sociedade civil. Foi formalmente lançado no Fórum Econômico Mundial, em Davos, em janeiro de 2017 - não na Assembleia Mundial da Saúde ou em outras reuniões globais de investidores em saúde, o que é revelador. Os fundadores e financiadores iniciais foram os governos da Noruega, Japão,

Alemanha, Reino Unido, bem como a Fundação Bill & Melinda Gates e o Wellcome Trust. Com meta inicial de financiamento de US\$ 1 bilhão por cinco anos, o CEPI foi de longe a maior iniciativa de desenvolvimento de vacinas contra vírus que poderiam causar epidemias/pandemias.¹²

A missão do CEPI é acelerar o desenvolvimento de vacinas e outras contramedidas biológicas contra ameaças epidêmicas/pandêmicas, garantindo acesso equitativo globalmente. O objetivo inicial era encurtar o tempo de desenvolvimento de uma vacina de mais de 10 anos para um a dois anos. O CEPI funciona de acordo com dois conceitos:

- Avançando o desenvolvimento de vacinas contra ameaças pandêmicas conhecidas por meio do desenvolvimento pré-clínico, prova de conceito e testes de segurança em humanos até a fase II e estabelecendo estoques de vacinas: “por via das dúvidas” (*just in case*).
- Tecnologias de plataforma de financiamento, incluindo mRNA e vetores virais, para acelerar o desenvolvimento e a fabricação de vacinas contra patógenos anteriormente desconhecidos, a “doença X”: “bem na hora” (*just in time*).

Quais são as principais ameaças à humanidade para que novas epidemias/pandemias ocorram?

- Patógenos infecciosos conhecidos emergentes, reemergentes ou desconhecidos “transferindo-se” de um reservatório animal para humanos - semelhante ao SARS-CoV-2, MERS e outros coronavírus. Estão aumentando as evidências de que o SARS-CoV-2 realmente saltou de animais vendidos no mercado de Wuhan, na China, provavelmente em duas ocasiões no final de 2019.^{13,14}
- Mudanças climáticas e desmatamento: as mudanças ecológicas representam enorme e subestimada ameaça para a ocorrência de surtos e pandemias. O habitat natural da vida selvagem é continuamente diminuído, e a urbanização é acelerada, trazendo animais silvestres, como morcegos ou macacos, que podem servir como potencial reservatório de vírus para mais perto dos humanos e, assim, aumentar o risco de transmissão - Ebola, Nipah ou febre amarela urbana. A própria mudança climática é vista como a razão mais importante para a expansão de doenças transmitidas por vetores, como dengue e Chikungunya, para mais ao norte e ao sul. As conexões mecanicistas entre mudança climática, perda de habitat e risco de propagação viral foram recentemente demonstradas em estudo ecológico australiano de longo prazo em raposas-voadoras. Esses animais, semelhantes a morcegos, são hospedeiros do vírus Hendra - um paramixovírus como o vírus Nipah - que pode causar infecção respiratória grave em humanos, com letalidade de até 50%. O vírus Hendra foi identificado em 1994, quando se espalhou de seu reservatório da raposa-voadora para cavalos através de excrementos e ataques, causando surtos em cavalos que serviram como intermediário para infecções humanas. As raposas-voadoras espalham mais vírus e, conseqüentemente, desencadeiam mais infecções por Hendra nos anos em que experimentam estresse alimentar. Essa escassez de alimentos costuma seguir anos de forte *El Niño*, fenômeno climático no Oceano Pacífico tropical que pode causar secas que afetam, na Austrália, a brotação do eucalipto nativo, sensível às mudanças climáticas. As raposas-voadoras normalmente vivem um estilo de vida “nômade” - movendo-se em grandes grupos de uma floresta nativa para outra em

busca de comida. Entretanto, quando a comida é escassa, como nos invernos pós-*El Niño*, elas se dividem em pequenos grupos e se instalam em áreas urbanas e agrícolas na proximidade de cavalos e pessoas. Para economizar energia, os morcegos voam apenas pequenas distâncias, procurando comida em áreas agrícolas perto de cavalos e humanos e, assim, aumentam o risco de transmissão. No entanto, quando as árvores nas florestas nativas das quais os morcegos dependem para se alimentar têm grande floração em um inverno após uma escassez de alimentos, as migrações em massa levam as raposas-voadoras de volta a essas florestas, longe de cavalos e humanos, e o risco de transmissão é amplamente reduzido. Assim, restaurar o habitat natural para hospedeiros de vírus potencialmente letais reduz o risco de transmissão e protege humanos e animais.¹⁵

- “Transmissão inversa” de patógenos de humanos infectados para animais que então servem como reservatórios para nova transmissão animal-homem - “transmissão zoonótica reversa”.¹⁶
- Falta de infraestrutura adequada de saúde pública para detecção precoce de surtos, sequenciamento de patógenos, contenção precoce, educação e engajamento da comunidade, campanhas de vacinação e tratamento e para combater epidemias de notícias falsas.
- Atos de bioterrorismo.
- Desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

A maioria das classes de micro-organismos, incluindo bactérias, pode evoluir ou ser manipulada com risco catastrófico para os seres humanos. Enquanto as pandemias bacterianas, como a peste negra, historicamente tiveram impacto profundo na sociedade humana, o risco de as bactérias causarem pandemias é comparativamente remoto hoje em dia. A velocidade mais lenta de replicação e o acúmulo de mutações criam desvantagens para as bactérias em relação aos vírus e, para a maioria das bactérias com potencial de surto, como cólera ou febre tifoide, tratamentos com antibióticos e vacinas eficazes estão disponíveis. No entanto, há uma crise emergente de saúde pública de bactérias multirresistentes, como Enterobacteriaceae resistentes a carbapeném (CRE) e outras. Mais de 1,27 milhões de mortes/ano são diretamente atribuíveis à resistência antimicrobiana (RAM).¹⁷ A indústria reduziu a pesquisa de novas classes de antibióticos em razão da falta de lucratividade, de modo que desde 1990 nenhuma nova classe de antibióticos foi desenvolvida ou patenteada. A Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator (CARB-X) é uma parceria global sem fins lucrativos estabelecida e apoiada pelo Wellcome Trust, BARDA e vários governos ocidentais para preencher essa lacuna e acelerar o desenvolvimento de compostos antibacterianos a fim de lidar com bactérias resistentes a medicamentos. O portfólio CARB-X é o canal de desenvolvimento inicial de novos antibióticos, vacinas novas e reaproveitadas, diagnósticos rápidos e outros produtos mais diversificado do mundo.¹⁸

Há consenso de que o próximo surto que pode se transformar em uma pandemia provavelmente será causado por um vírus. Os vírus de RNA representam ameaça pandêmica maior do que os vírus de DNA, pois a estabilidade do RNA é menor que a do DNA, facilitando assim as mutações.^{19,20} O universo dos vírus é imenso: mais de 100 famílias de vírus foram descritas e sabe-se que há 260 vírus de 25 famílias que infectam seres humanos (fig. 1). Existem vacinas licenciadas para vírus dentro de 13 dessas famílias. Acredita-se que existam outros 1,6 milhão de vírus das 25 famílias em hospedeiros/reservatórios em mamífe-

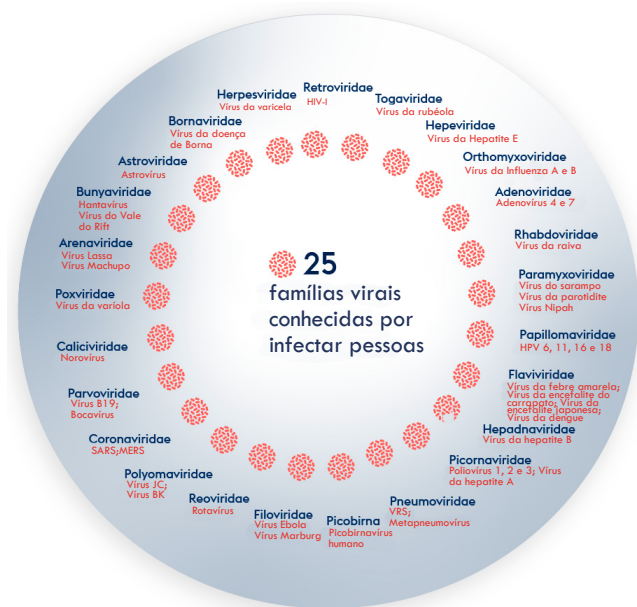


Figura 1 Vinte e cinco famílias virais e membros importantes conhecidos por infectar humanos. Fonte: Reproduzido com permissão da Coalition for Epidemic Preparedness and Innovation (CEPI).

ros ou aves, dos quais acredita-se que até 50% sejam capazes de infectar humanos.²¹⁻²⁴

Para que um patógeno tenha a capacidade de causar uma pandemia, ele precisa de vários atributos: modo de transmissão eficaz, transmissão de pessoa para pessoa e falta de contramedidas específicas como o mais importante. Dos vários modos de transmissão, a via respiratória, especialmente a via aerossol, é o mecanismo mais eficiente para facilitar a disseminação de uma pandemia.¹⁹ Como exemplo, temos as variantes preocupantes do SARS-CoV-2 Alpha, Delta e Ômicron, que estão associadas ao aumento da transmissibilidade e apresentam derramamento de aerossol viral significativamente maior do que as variantes Beta ou Gama, que não aumentaram a transmissão.²⁵

Existem várias famílias virais com genomas de RNA e que são disseminadas pelas vias respiratórias - candidatas com potencial pandêmico:

- **Ortomixovírus:** incluem os vírus Influenza, que causaram várias pandemias nas últimas décadas, entre eles o Influenza cepa A H7N9. A recente pandemia de gripe suína demonstrou o dilema da falta de preparo: embora a fabricação de vacinas contra a gripe sazonal seja um processo padrão na indústria, nenhuma empresa estava preparada para a produção imediata na pandemia de gripe e havia até competição entre a produção de cepas de gripe pandêmica ou sazonal. Assim, mais de 40% das mortes na primeira onda já tinham ocorrido antes que quantidades significativas de vacinas contra a pandemia de gripe estivessem disponíveis, apesar de haver enorme capacidade de fabricação de vacinas contra a gripe. Havia também enorme desigualdade no acesso.
- **Paramixovírus:** incluindo os altamente contagiosos vírus do sarampo e da parotidite infecciosa; e os zoonóticos Henipavírus Hendra e Nipah, com alta letalidade.

- **Coronavírus:** os coronavírus do resfriado comum são generalizados, facilmente transmissíveis e contagiosos, mas geralmente causam apenas doenças leves. Entretanto, sabe-se há décadas que os coronavírus têm potencial pandêmico. Eles já pularam três vezes de animais para seres humanos, causando pandemias (SARS e MERS, ambos com alta taxa de letalidade, mas que podiam ser controlados, e o SARS-CoV-2, causador da COVID-19). Apesar do conhecimento sobre o potencial pandêmico, não havia interesse comercial no desenvolvimento de vacinas/tratamentos contra o coronavírus e pouca pesquisa acadêmica: em 2019, apenas 1.000 artigos acadêmicos foram publicados sobre os coronavírus - três anos depois, esse número aumentou para 250.000.²⁶
- **Arenavírus,** como o vírus Lassa, são transmitidos por roedores. Os seres humanos são infectados principalmente pela exposição da mucosa a aerossóis de excreções secas de roedores, como urina.

Uma segunda categoria de vírus com potencial pandêmico, apesar da falta de transmissibilidade direta entre humanos, são os vírus transmitidos por vetores. A distribuição geográfica dos mosquitos que servem como vetores para esses vírus está cada vez maior em razão das mudanças climáticas e, portanto, o risco de que esses vírus passem de um surto regional para uma situação epidêmica ou mesmo pandêmica também está aumentando.

- **Flavivírus,** como febre amarela, dengue e Zika. As vacinas estão disponíveis contra a febre amarela, embora muitas vezes ocorram situações de falta de estoque em decorrência de um número muito pequeno de fornecedores. Há duas vacinas licenciadas contra a dengue, mas com indicações limitadas. Para a Zika, as vacinas mais avançadas estão na fase II.
- **Togavírus** como Chikungunya, encefalite venezuelana e o vírus Mayaro. Facilitado pelo financiamento do CEPI, um progresso impressionante foi feito no desenvolvimento de vacinas contra a Chikungunya.

Por fim, os membros da família Filovírus podem causar surtos e epidemias altamente letais. O primeiro filovírus detectado há 45 anos foi o vírus Marburg, depois que vários funcionários de laboratório em Marburg, Frankfurt e Belgrado apresentaram febre hemorrágica grave inexplicável.²⁷ O vírus Marburg é altamente letal e causa surtos esporádicos como o de junho de 2022 em Gana, mas até agora sem epidemias.²⁸ A família dos Filovírus inclui também o vírus Ebola, com suas cepas Zaire, Sudan e Bundibugyo. Embora não haja vacina específica para o vírus Marburg, dois esquemas vacinais contra o vírus Zaire Ebola mostraram eficácia muito alta: um vetor recombinante do vírus da estomatite vesicular - vacina contra o vírus Zaire Ebola (rVSV-ZEBOV), e um esquema que consiste em uma primeira dose de uma vacina de vetor adenovírus Ad26. ZEBOV seguida por uma segunda dose oito semanas depois de uma vacina de vetor MVA - MVA-BN-Fil. Essa vacina não é protetora contra a cepa Ebola Sudão, que está causando o atual surto em Uganda. Apesar de ter a experiência e o projeto para fabricar e licenciar as vacinas contra o Ebola, os esforços da indústria para desenvolver proativamente uma vacina adaptada às cepas Sudão ou Bundibugyo foram interrompidos por falta de incentivos e muita burocracia. Assim, infelizmente, a indústria e a sociedade global estão mais uma vez falhando no combate à epidemia de Ebola, apesar das ferramentas disponíveis.

As infecções virais patogênicas emergentes e reemergentes mais importantes nos últimos 20 anos estão representadas na

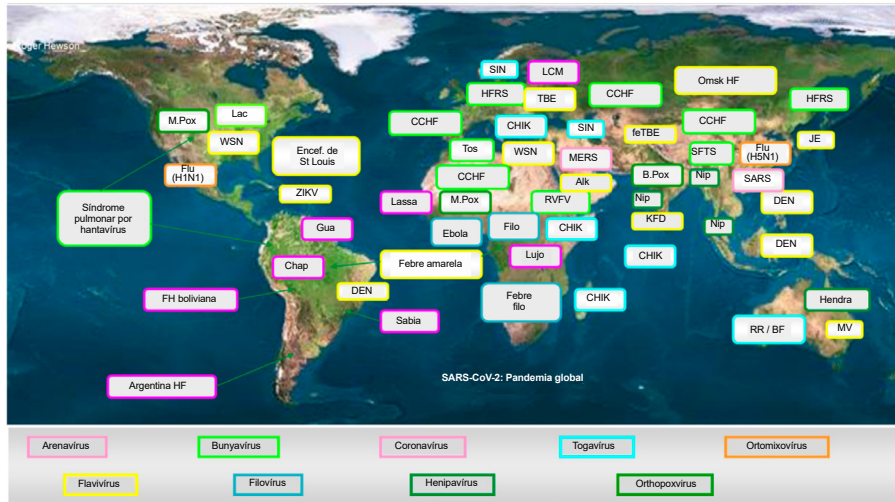


Figura 2 Infecções virais patogênicas emergentes e reemergentes 2000-2020. Reproduzido com permissão de Miles Carroll (PSI Oxford Pandemic Sciences Institute, Oxford University).

figura 2. Embora seja impossível desenvolver vacinas contra todas as ameaças virais potenciais, uma estratégia promissora poderia ser o estabelecimento de uma biblioteca de protótipos de vacinas, anticorpos monoclonais e reaproveitamento de produtos farmacêuticos licenciados contra vírus representativos das 25 famílias virais implicadas em doenças humanas.

Famílias e espécies de vírus geralmente compartilham propriedades funcionais e estruturais. Assim, pode-se postular que as abordagens vacinais estabelecidas para um protótipo dentro de uma família seriam funcionais também para outros membros familiares próximos. Como parte desse conceito, os cientistas estabeleceriam modelos animais apropriados, leituras imunológicas, incluindo validação de ensaios, avaliação de vias protetoras, estudos pré-clínicos, incluindo testes de desafio microbiano, estudos clínicos até a fase I/II e um projeto de fabricação. Em última análise, pode até ser possível estabelecer a adequação de várias plataformas de vacina para cada família ou espécie viral.

Um problema no desenvolvimento de vacinas contra doenças com potencial epidêmico/pandêmico é que é difícil ou impossível realizar testes de eficácia de campo pré-licenciamento, porque a ocorrência de surtos é imprevisível. Portanto, um debate regulatório está em andamento para licenciar tais vacinas com base em correlatos, comparando os níveis de anticorpos/CIM induzidos por vacinas com aqueles em pessoas protegidas após infecção natural, ou por via animal, no qual em modelos experimentais validados, os animais são vacinados e submetidos a desafio microbiano. As agências reguladoras podem conceder autorização de uso de emergência (AUE)/licenciamento com a condição de aprovação de que o requerente tenha protocolos de eficácia/eficiência clínica prontos para início imediato do estudo quando ocorrerem surtos.

O CEPI inicialmente selecionou e apoiou o desenvolvimento de vacinas contra cinco patógenos identificados como risco potencial para uma pandemia com base principalmente na lista do Projeto de P&D da OMS - a abordagem "just in case".²⁹ O CEPI considerou, ainda, como critério adicional, a falha de mercado em decorrência da falta de interesse comercial pela indústria. O financiamento inicial do CEPI incluía vacinas contra cinco vírus, com um total de 21 vacinas candidatas diferentes contra:³⁰

- Nipah: quatro candidatas - uma HeV-sG-V (vacina de glicoproteína solúvel contra o vírus Hendra) e uma candidata baseada

em vetor que estão na fase 1, e duas outras vacinas vetorizadas em estágio pré-clínico. O desenvolvimento bem-sucedido de vacinas contra o vírus Nipah pode ser de particular importância dada a alta letalidade do Nipah e a recente detecção do novo Henipavírus Langya Virus (LayV) na China.³¹

- MERS: cinco candidatas - três vetores virais, uma proteína recombinante e uma vacina de DNA. O candidato a DNA Inovio e a vacina candidata de vetor Oxford ChadOx estão em estágio de desenvolvimento clínico.^{32,33}
- Febre de Lassa: seis candidatas com base em mRNA, DNA e plataformas de vetores virais. Três delas estão em estágio pré-clínico e três em ensaios clínicos de fase 1.
- Febre do Vale do Rift: duas candidatas, ambas utilizando abordagem de vírus vivo atenuado na fase pré-clínica.
- Chikungunya: três candidatas - uma utilizando vírion inteiro inativado, uma vacina vetorizada contra o sarampo e a vacina viva atenuada de dose única VLA-1553 desenvolvida por pesquisadores austríacos. Essa vacina, que é segura e altamente imunogênica, foi submetida para licenciamento com base no correlato de proteção^{34,35} e não em um ensaio de eficácia pré-licenciamento. A vacina recebeu a designação de "via rápida" (*fast track*, em inglês) e "terapia inovadora" (*breakthrough therapy*, em inglês) da Food and Drug Administration (FDA) e designação PRIME da European Medicines Agency (EMA), e deve estar disponível em breve. O criador também firmou parceria de produção com um fabricante brasileiro.

A liderança do CEPI foi de grande importância no desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2. O impacto crítico do CEPI resultou da seleção do MERS como um dos patógenos para o financiamento inicial do desenvolvimento de vacinas. Isso ajudou os beneficiários, como a Universidade de Oxford e a Inovio, a iniciar o desenvolvimento de suas vacinas de vetor de adenovírus de chimpanzé ou suas vacinas com base em DNA contra a COVID-19, validando o conceito de protótipo de vacina familiar. A ChadOx1-SARS-CoV-2 da Universidade de Oxford foi uma das primeiras vacinas a receber autorização de uso emergencial em todo o mundo em menos de um ano de disponibilidade da sequência. Isso não teria sido possível sem o trabalho anterior no vírus MERS. No total, o CEPI apoiou o desenvolvimento de 14 vacinas contra a COVID-19 de diferentes plataformas.

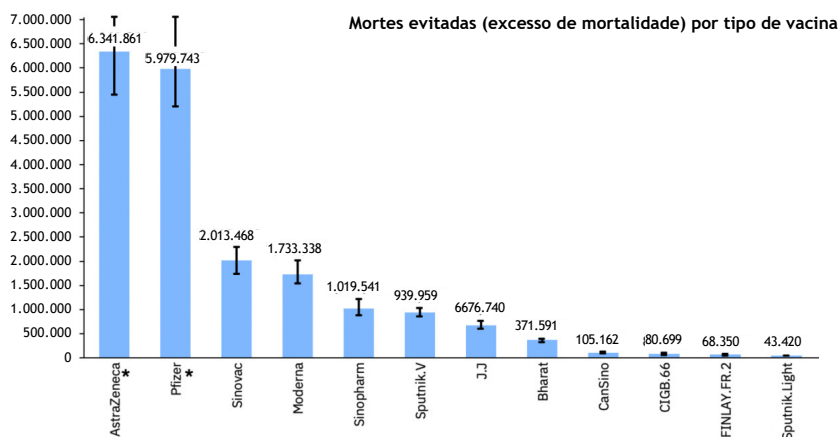


Figura 3 Mortes por COVID-19 evitadas pela vacina.³⁷ Disponível em <https://www.airfinity.com/insights/astrazeneca-and-pfizer-biontech-saved-over-12-million-lives-in-the-first>.

Até agora, mais de 12,9 bilhões de doses de vacinas contra a COVID-19 foram distribuídas. Um estudo do Imperial College of London, no Reino Unido, estimou que no primeiro ano de implantação da vacinação cerca de 20 milhões de vidas foram salvas, representando redução global de 63% no total de mortes (fig. 3).³⁶ Com base nisso e em suas próprias pesquisas, a Airfinity calculou que a vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca/Fiocruz evitou mais de 6,3 milhões de mortes.³⁷ Infelizmente, 96 países e regiões administrativas ficaram abaixo da meta da OMS para o final de 2021, que era de 40% de cobertura vacinal. Se essa meta tivesse sido atingida, 600.000 mortes adicionais poderiam ter sido evitadas.³⁶

O vírus SARS-CoV-2 não vai desaparecer, mas sofrerá nova mutação. A velocidade dessas mutações e suas características de transmissibilidade/evasão versus a velocidade para desenvolver novas vacinas protegendo contra variantes desconhecidas atuais/futuras e uma duração prolongada de proteção determinarão o fim dessa pandemia. O CEPI financia sete vacinas contra a COVID-19 amplamente protetoras com base em várias tecnologias de plataforma, incluindo novidades como nanopartículas de mosaico, o sistema de apresentação de múltiplos antígenos MAPS. Outras abordagens são vacinas nasais/orais para garantir a imunidade da mucosa na porta de entrada viral, bem como esquemas heterólogos primários /de reforço com diferentes plataformas.

Existem quatro cenários finais para a COVID-19: erradicação, eliminação, coabitação ou conflagração.³⁸ Tendo em mente que apenas três vírus foram erradicados até hoje (variola, poliovírus selvagem 2 e 3), é improvável que a opção 1, mas também a opção 2 ocorram. Em uma situação de coabitação, a proteção mediada por vacina preveniria a COVID-19 grave, interromperia a transmissão viral e protegeria contra a maioria das variantes emergentes. O cenário de conflagração seria um estado estacionário de endemicidade de nível moderado do SARS-CoV-2 se segmentos importantes da população não fossem vacinados ou fossem subvacinados. Isso permitiria que o vírus se adaptasse continuamente e escapasse das respostas imunes mediadas pelo hospedeiro e derivadas da vacina. Qual cenário prevalecerá depende menos da ciência, e mais do comportamento social.

Parece inevitável que novos vírus humanos continuem a surgir. A ciência precisa estar preparada para a “doença X” - uma epidemia/pandemia causada por um patógeno atualmente desconhecido. Não podemos prever o que será a “doença X”, quando ou onde ela surgirá, nem o perfil de tal patógeno. Não

sabemos nem mesmo o que não sabemos. Entretanto, as duas vias mais prováveis a partir das quais novos vírus emergem são zoonóticas e as transmitidas por vetores. Esforços direcionados para identificar novos vírus em hospedeiros reservatórios maríferos comuns, como morcegos e roedores, e em hospedeiros intermediários, como animais domesticados e primatas, podem identificar futuras ameaças potenciais. Da mesma maneira, a triagem sistemática de vetores comuns, como mosquitos para novos vírus, deve ser feita. O CEPI investiu em várias tecnologias inovadoras de plataformas de vacinas que permitem o rápido desenvolvimento e a escalabilidade de vacinas para responder a surtos da doença X - a abordagem “just in time”. Isso inclui diferentes tecnologias de mRNA, uma plataforma de fixação molecular e uma nova abordagem de fabricação, a “impressão de vacinas”. Esse é um processo totalmente automatizado para a fabricação de mRNA do tamanho de alguns contêineres de avião, que exige apenas uma instalação muito pequena, pois a produção de mRNA é um processo químico e não biológico. Implantada em regiões com potencial para surtos, essa abordagem pode garantir disponibilidade local muito rápida de materiais de ensaios clínicos para permitir o início rápido do estudo e a seleção de vacinas candidatas. Como um aparte e o outro extremo do espectro - esse conceito também é ideal para terapias oncológicas individualizadas. Atualmente, existem duas empresas alemãs - BioNTech e Curevac em conjunto com a Tesla - trabalhando nesse conceito, e os protótipos podem ser licenciados em breve. Uma primeira implantação do “BioNTainer” da BioNTech está em andamento em Ruanda.

Para estarmos prontos para a próxima pandemia, precisamos de vacinas ainda mais rapidamente. Embora os cronogramas típicos de desenvolvimento de vacinas de 10 anos tenham sido reduzidos para apenas 307 dias na pandemia de COVID-19, 70 milhões de casos de COVID-19 e 1,6 milhão de mortes ocorreram em todo o mundo entre o início do surto e as primeiras vacinações.³⁹ Os primeiros 100 dias de um surto são cruciais para mudar seu rumo e evitar que ele se transforme em uma pandemia. Portanto, o governo do Reino Unido lançou na última reunião do G7 uma “missão lunar” - comprimir o desenvolvimento da vacina e garantir a produção em escala dentro de 100 dias após o sequenciamento do genoma. Isso só é possível se houver bibliotecas de protótipos de vacinas e plataformas de resposta rápida otimizadas. É ainda imperativo que os locais de ensaios clínicos e as redes de laboratórios em várias áreas geográficas estejam disponíveis e funcionais, com infraestrutura

adequada e equipe treinada para garantir o início rápido e a condução do estudo com qualidade.⁴⁰ Para garantir a prontidão, esses locais precisam de um fluxo contínuo de outros ensaios de vacinas fora de uma pandemia a fim de manter suas capacidades. Economias substanciais de tempo precisam vir de fases mais eficientes de atividades pré-clínicas, ensaios clínicos contínuos, harmonização global e simplificação de requisitos regulatórios, incluindo protocolos preestabelecidos.

Embora a disponibilidade precoce de vacinas seja elemento central de contenção quando ocorre uma epidemia, a chave para evitar futuras epidemias e pandemias é a detecção precoce de surtos locais ou regionais e a identificação do patógeno causador. Para evitar o sonambulismo na próxima pandemia, é imperativo que os países mantenham as capacidades de vigilância de doenças após a COVID-19. Uma ferramenta importante é a vigilância de águas residuais e esgotos, que detecta patógenos precocemente, no caso de variantes de preocupação (VOC, do inglês *variants of concern*) do SARS-CoV-2, duas semanas antes dos primeiros *swabs* nasais positivos em uma comunidade.⁴¹ Testes de diagnóstico rápidos, precisos e aprovados no ponto de atendimento precisam estar disponíveis no mesmo horizonte de tempo de 100 dias que as vacinas, como parte da “missão lunar”, bem como capacidades de modelagem de doenças e transmissão para prever o curso de uma pandemia. A sociedade precisa ser muito mais educada e preparada do que na atual pandemia de COVID-19, e é preciso haver estratégias globais e locais sobre como lidar com a desinformação e a pandemia de notícias falsas. Uma proposta coerente recente para a prontidão pandêmica sugere uma “brigada de combate a surtos”: uma equipe de tempo integral de Resposta e Mobilização Epidêmica Global (GERM, do inglês *Global Epidemic Response and Mobilization*) de cientistas de várias formações e baseada em escritórios regionais da OMS para detectar, monitorar e alertar.⁴²

A detecção precoce é fundamental. “Os surtos são inevitáveis, as pandemias são opcionais”.⁴

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Celine Pompeia e Regina Sider (Intrials, São Paulo, Brasil) pela ajuda na elaboração do manuscrito.

Referências

1. Glatter KA, Finkelman P. History of the Plague: An Ancient Pandemic for the Age of COVID-19. *Am J Med.* 2021;134:176-81.
2. Cohn SK Jr. Epidemiology of the Black Death and successive waves of plague. *Med Hist Suppl.* 2008;(27):74-100.
3. LePan N. Visualizing the History of Pandemics [Internet]. Visual Capitalist. 2020 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://www.visualcapitalist.com/history-of-pandemics-deadliest/>.
4. Sometimes Brilliant | Larry Brilliant | Talks at Google [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=-SwPqreoXmo>.
5. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2022 Aug 22]; Available from: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>.
6. Suárez-Álvarez A, López-Menéndez AJ. Is COVID-19 vaccine inequality undermining the recovery from the COVID-19 pandemic? *J Glob Health.* 2022;12:05020.
7. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet.* 2022;399:1513-36. Erratum in: *Lancet.* 2022;399(10334):1468.
8. Huber C, Finelli L, Stevens W. The Economic and Social Burden of the 2014 Ebola Outbreak in West Africa. *J Infect Dis.* 2018;218:S698-S704.
9. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet.* 2017;389:505-18. Erratum in: *Lancet.* 2017;389:504.
10. Moon S, Sridhar D, Pate MA, Jha AK, Clinton C, Delaunay S, et al. Will Ebola change the game? Ten essential reforms before the next pandemic. The report of the Harvard-LSHTM Independent Panel on the Global Response to Ebola. *Lancet.* 2015;386:2204-21.
11. Plotkin SA, Mahmoud AA, Farrar J. Establishing a Global Vaccine-Development Fund. *N Engl J Med.* 2015;373:297-300.
12. Butler D. Billion-dollar project aims to prep vaccines before epidemics hit. *Nature.* 2017;541:444-5.
13. Worobey M, Levy JI, Malpica Serrano L, Crits-Christoph A, Pekar JE, Goldstein SA, et al. The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science.* 2022;377:951-9.
14. Pekar JE, Magee A, Parker E, Moshiri N, Izhikevich K, Havens JL, et al. The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2. *Science.* 2022;377:960-6.
15. Eby P, Peel AJ, Hoegh A, Madden W, Giles JR, Hudson PJ, et al. Pathogen spillover driven by rapid changes in bat ecology. *Nature.* 2022 Nov 16. Epub ahead of print.
16. Olival KJ, Cryan PM, Amman BR, Baric RS, Blehert DS, Brook CE, et al. Possibility for reverse zoonotic transmission of SARS-CoV-2 to free-ranging wildlife: A case study of bats. *PLoS Pathog.* 2020;16:e1008758.
17. Institute for Health Metrics and Evaluation. The latest estimates of global anti-microbial resistance show urgent policy action is needed to save lives [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://www.healthdata.org/news-release/latest-estimates-global-anti-microbial-resistance-show-urgent-policy-action-needed-save>.
18. Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator (CARB-X). Carb-X combating antibiotic-resistant bacteria [Internet]. [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://carb-x.org/about/overview/>.
19. Adalja A, Watson M, Toner ES, Cicero A, Inglesby TV. The Characteristics of Pandemic Pathogens: Background and Purpose of Report [Internet]. Johns Hopkins Center for Health Security; 2018. [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/the-characteristics-of-pandemic-pathogens>.
20. Kreuder Johnson C, Hitchens PL, Smiley Evans T, Goldstein T, Thomas K, Clements A, et al. Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. *Sci Rep.* 2015;5:14830.
21. Carroll D, Daszak P, Wolfe ND, Gao GF, Morel CM, Morzaria S, et al. The Global Virome Project. *Science.* 2018;359:872-4.
22. Graham BS, Corbett KS. Prototype pathogen approach for pandemic preparedness: world on fire. *J Clin Invest.* 2020;130:3348-9.
23. Graham BS, Sullivan NJ. Emerging viral diseases from a vaccinology perspective: preparing for the next pandemic. *Nat Immunol.* 2018;19:20-8.

24. CEPI. CEPI | Investment Case [Internet]. [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://endpandemics.cepi.net/>.
25. Lai J, Coleman KK, Tai SH, German J, Hong F, Albert B, et al. Evolution of SARS-CoV-2 Shedding in Exhaled Breath Aerosols. medRxiv. 2022;2022.07.27.22278121.
26. Sleepwalking into the next pandemic. *Nat Med.* 2022;28:1325.
27. Slenczka W, Klenk HD. Forty years of marburg virus. *J Infect Dis.* 2007;196:S131-5940.
28. WHO Director-General's opening remarks at the COVID-19 media briefing- 12 July 2022 [Internet]. [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-covid-19-media-briefing--12-july-2022>.
29. Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts [Internet]. [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>.
30. CEPI. Our portfolio [Internet]. [cited 2022 Aug 22]. Available from: https://cepi.net/research_dev/our-portfolio/.
31. Zhang XA, Li H, Jiang FC, Zhu F, Zhang YF, Chen JJ, et al. A Zoonotic Henipavirus in Febrile Patients in China. *N Engl J Med.* 2022;387:470-2.
32. Bosaeed M, Balkhy HH, Almaziad S, Aljami HA, Alhatmi H, Alnazi H, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 MERS vaccine candidate in healthy Middle Eastern adults (MERS002): an open-label, non-randomised, dose-escalation, phase 1b trial. *Lancet Microbe.* 2022;3:e11-e20.
33. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:1013-22.
34. Wressnigg N, Hochreiter R, Zoihs O, Fritzer A, Bézay N, Klingler A, et al. Single-shot live-attenuated chikungunya vaccine in healthy adults: a phase 1, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:1193-203.
35. Valneva. Valneva Initiates Rolling Submission of FDA Biologics License Application for its Single-Shot Chikungunya Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://valneva.com/press-release/valneva-initiates-rolling-submission-of-fda-biologics-license-application-for-its-single-shot-chikungunya-vaccine-candidate/>.
36. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:1293-302.
37. Airfinity. Airfinity Insights - AstraZeneca and Pfizer/BioNTech saved over 12 million lives in the first year of vaccination [Internet]. [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://www.airfinity.com/insights>.
38. Kofman A, Kantor R, Adashi EY. Potential COVID-19 Endgame Scenarios: Eradication, Elimination, Cohabitation, or Conflagration? *JAMA.* 2021;326:303-4.
39. Saville M, Cramer JP, Downham M, Hacker A, Lurie N, Van der Veken L, et al. Delivering Pandemic Vaccines in 100 Days - What Will It Take? *N Engl J Med.* 2022;387:e3.
40. Yajima R, More AF, Garvan C, Harper C, Grimes KV. A US clinical trial network is needed for the next pandemic. *Nat Med.* 2022;28:1330-1.
41. Karthikeyan S, Levy JI, De Hoff P, Humphrey G, Birmingham A, Jepsen K, et al. Wastewater sequencing reveals early cryptic SARS-CoV-2 variant transmission. *Nature.* 2022;609:101-8.
42. Gates B. Bill Gates: We can make COVID-19 the last pandemic | TED Talk [Internet]. [cited 2022 Aug 26]. Available from: https://www.ted.com/talks/bill_gates_we_can_make_covid_19_the_last_pandemic.