

Figura 1.3 Os experimentos de Pasteur que refutaram a teoria da geração espontânea. ① Pasteur colocou, em primeiro lugar, caldo de carne dentro de um frasco de pescoço longo. ② Em seguida, ele aqueceu o pescoço do frasco e curvou-o no formato da letra S; então, ferveu o caldo de carne por vários minutos. ③ Os micro-organismos não apareceram na solução resfriada, mesmo após longos períodos, como é possível ver nesta fotografia recente de um frasco utilizado por Pasteur em um experimento similar.

P o que são técnicas de assepsia, e como Pasteur contribuiu para o desenvolvimento dessas técnicas?

a 1914 foi apropriadamente chamado de a Idade de Ouro da Microbiologia. Durante esse período, avanços rápidos, liderados principalmente por Pasteur e Robert Koch, levaram ao estabelecimento da microbiologia como uma ciência. As descobertas durante esses anos incluíram tanto os agentes de muitas doenças como o papel da imunidade na prevenção e na cura das doenças. Durante esse período produtivo, os microbiologistas estudaram as atividades químicas de micro-organismos, melhoraram as técnicas de microscopia e cultivo de micro-organismos e desenvolveram vacinas e técnicas cirúrgicas. Alguns dos principais eventos que ocorreram durante a Idade de Ouro da Microbiologia estão listados na **Figura 1.4**.

Fermentação e pasteurização

Uma das etapas fundamentais, que estabeleceu a relação entre micro-organismos e doenças, ocorreu quando um grupo de mercadores franceses pediu a Pasteur que descobrisse porque o vinho e a cerveja azedavam. Eles esperavam desenvolver um método que impedisse a deterioração dessas bebidas quando enviadas a longas distâncias. Naquele tempo, muitos cientistas acreditavam que o ar convertia os açúcares desses fluidos em álcool. Pasteur descobriu, ao contrário, que micro-organismos chamados de leveduras convertiam os açúcares em álcool na ausência de ar. Esse processo, chamado de **fermentação** (veja o Capítulo 5, página 132), é usado para fazer vinho e cerveja. O azedamento e a deterioração são causados por organismos diferentes, chamados de bactérias. Na presença de ar, as bactérias transformam o álcool da bebida em vinagre (ácido acético).

A solução de Pasteur para o problema da deterioração foi o aquecimento da cerveja e do vinho o suficiente para matar a maioria das bactérias que causavam o estrago. O processo, chamado de **pasteurização**, é agora comumente usado para reduzir a deteriora-

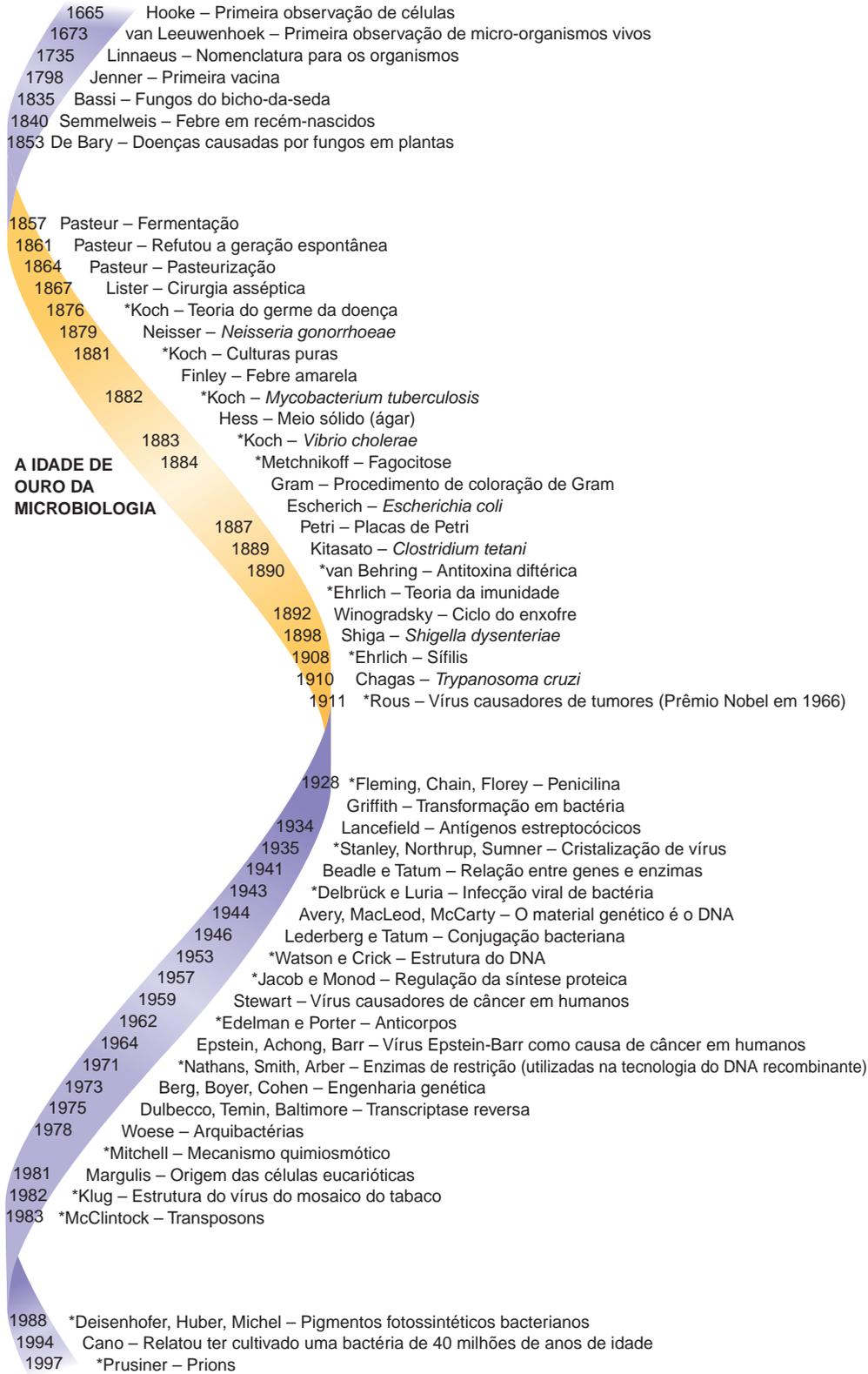
ção e matar bactérias potencialmente nocivas no leite, bem como em algumas bebidas alcoólicas. A demonstração da relação entre a deterioração de alimentos e os micro-organismos foi a etapa mais importante para o estabelecimento da relação entre doenças e micróbios.

A teoria do germe da doença

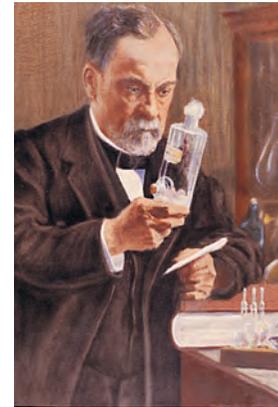
Como já vimos, o fato de que muitos tipos de doenças estão relacionados com os micro-organismos era desconhecido até relativamente pouco tempo. Antes da época de Pasteur, os tratamentos eficazes para muitas doenças foram descobertos por tentativa e erro, mas as causas das doenças eram desconhecidas.

A descoberta de que as leveduras têm um papel fundamental na fermentação foi a primeira ligação entre a atividade de um micro-organismo e as mudanças físicas e químicas nas matérias orgânicas. Essa descoberta alertou os cientistas para a possibilidade de que os micro-organismos pudessem ter relações similares com plantas e animais – especificamente, que os micro-organismos pudessem causar doenças. Essa ideia ficou conhecida como a **teoria do germe da doença**.

A teoria do germe era um conceito difícil de aceitar para muitas pessoas naquela época, porque durante séculos acreditava-se que a doença era um punição para crimes e pecados individuais. Quando os habitantes de toda uma vila ficavam doentes, as pessoas frequentemente colocavam a culpa da doença em demônios que apareciam como odores fétidos de esgotos ou nos vapores venenosos dos pântanos. A maioria das pessoas nascidas na época de Pasteur achava inconcebível que micróbios “invisíveis” poderiam viajar pelo ar e infectar plantas e animais, ou permanecer em roupas e camas para serem transmitidos de uma pessoa para outra. Contudo, gradual-



A IDADE DE OURO DA MICROBIOLOGIA



Louis Pasteur (1822-1895)
 Demonstrou que a vida não surge espontaneamente de matéria não viva.



Robert Koch (1843-1910)
 Estabeleceu as etapas experimentais para relacionar diretamente um micróbio a uma doença específica.



Rebecca C. Lancefield (1895-1981)
 Classificou os estreptococos de acordo com os sorotipos (variantes em uma espécie).

Figura 1.4 Fatos mais importantes na microbiologia, ressaltando aqueles que ocorreram durante a Idade de Ouro da Microbiologia. Um asterisco (*) indica um vencedor do Prêmio Nobel.

P Por que a Idade de Ouro da Microbiologia recebe esse nome?

mente os cientistas acumularam informações para dar suporte à nova teoria do germe.

Em 1865, Pasteur foi chamado para ajudar no combate à doença do bicho-da-seda, que estava arruinando a indústria da seda em toda a Europa. Anos antes, Agostino Bassi, um microscopista amador, tinha provado que outra doença do bicho-da-seda era causada por um fungo. Utilizando os dados fornecidos por Bassi, Pasteur descobriu que a infecção mais recente era causada por um protozoário, e então, desenvolveu um método para identificar os bichos-da-seda que estavam contaminados.

Em 1860, Joseph Lister, um cirurgião inglês, aplicou a teoria do germe nos procedimentos médicos. Lister estava ciente de que, em 1840, o médico húngaro Ignaz Semmelweis tinha demonstrado que os médicos, que naquela época não faziam assepsia das mãos, transmitiam infecções rotineiramente (febre em crianças recém-nascidas) de uma paciente de obstetrícia para outra. Lister também tinha conhecimento do trabalho de Pasteur conectando os micróbios com as doenças em animais. Desinfetantes não eram usados naquela época, mas Lister sabia que o fenol (ácido carbólico) matava as bactérias, então começou a tratar as feridas cirúrgicas com uma solução de fenol. A prática para reduzir a incidência de infecções e morte foi adotada rapidamente por outros cirurgiões. A técnica de Lister foi uma das tentativas médicas mais antigas para controlar infecções causadas por micro-organismos. Na realidade, suas descobertas provaram que os micro-organismos provocam infecções nas feridas cirúrgicas.

A primeira prova de que as bactérias realmente causam doenças foi fornecida por Robert Koch em 1876. Koch, um médico alemão, era o jovem rival de Pasteur na corrida para descobrir a causa do antraz, uma doença que estava destruindo os rebanhos de gado e ovelhas na Europa. Koch descobriu uma bactéria em forma de bastonete, atualmente conhecida como *Bacillus anthracis*, no sangue do gado que morrera de antraz. Ele cultivou a bactéria em meio de cultura e então injetou amostras da cultura em animais saudáveis. Quando estes animais ficaram doentes e morreram, Koch isolou a bactéria de amostras de sangue e comparou com a bactéria originalmente isolada. Ele descobriu que as duas amostras continham a mesma bactéria.

Koch estabeleceu, então, uma sequência de passos experimentais para correlacionar diretamente um micróbio específico a uma doença específica. Esses passos são conhecidos como **postulados de Koch** (veja a Figura 14.3, página 405). Durante os últimos 100 anos, esses mesmos critérios têm sido extremamente úteis nas investigações para provar que micro-organismos específicos causam muitas doenças. Os postulados de Koch, suas limitações e suas aplicações nas doenças serão discutidos em mais detalhes no Capítulo 14.

Vacinação

Frequentemente um tratamento ou um procedimento preventivo é desenvolvido antes que os cientistas saibam como funciona. A vacina contra varíola é um exemplo disso. Em 4 de maio de 1776, quase 70 anos antes de Koch estabelecer que um micro-organismo específico causava o antraz, Edward Jenner, um jovem médico inglês, iniciou um experimento para descobrir um modo de proteger as pessoas da varíola.

As epidemias de varíola eram muito temidas. A doença aparecia periodicamente por toda a Europa, matando milhares de pessoas, e dizimou 90% dos nativos na Costa Oeste norte-americana quando os colonizadores europeus levaram a infecção para o Novo Mundo.

Quando uma jovem que trabalhava na ordenha de vacas informou a Jenner que ela não contrairia varíola porque já tinha estado doente de varíola bovina* – uma doença mais branda que a varíola – ele decidiu testar a história da garota. Jenner coletou primeiro raspados das feridas de varíola bovina. Então, ele inoculou um voluntário de 8 anos de idade com o material retirado das feridas por meio de pequenos arranhões no braço do garoto com uma agulha contaminada. Os arranhões deram origem a bolhas. Em poucos dias, o voluntário estava com uma forma amena da doença, mas se recuperou e nunca mais contraiu nem a varíola bovina e nem a varíola humana. O processo foi chamado de *vacinação*, da palavra latina *vacca*, que significa gado. Pasteur deu esse nome em homenagem ao trabalho de Jenner. A proteção contra uma doença, fornecida pela vacinação (ou pela recuperação da própria doença), é chamada de **imunidade**. Discutiremos os mecanismos de imunidade no Capítulo 17.

Anos após os experimentos de Jenner, em aproximadamente 1880, Pasteur descobriu como funcionava a vacinação. Ele descobriu que a bactéria que causava a cólera nas aves domésticas perdia a capacidade de causar a doença (perdia a *virulência* ou tornava-se *avirulenta*) após ser mantida em condições de laboratório por longos períodos. Contudo, esta bactéria e outros micro-organismos com virulência diminuída eram capazes de induzir imunidade contra infecções subsequentes por seus companheiros virulentos. A descoberta desse fenômeno forneceu a chave para o sucesso do experimento de Jenner com varíola bovina. Tanto a varíola humana quanto a bovina são causadas por vírus. Mesmo que o *Cowpox virus* não seja um derivado produzido em laboratório do vírus causador da varíola, sua semelhança com o vírus da varíola é tão grande que ele pode induzir imunidade contra ambas as viroses. Pasteur utilizou o termo *vacina* para as culturas de micro-organismos avirulentos, usadas na inoculação preventiva.

O experimento de Jenner foi o primeiro na cultura ocidental que utilizou um agente viral vivo – o *Cowpox virus* – para produzir imunidade. Médicos chineses imunizavam seus pacientes pela remoção das crostas de pústulas ressecadas de pessoas sofrendo casos amenos de varíola, transformavam essas cascas em um pó fino e inseriam o pó nas narinas das pessoas para que fossem protegidas.

Algumas vacinas ainda são produzidas a partir de linhagens de micro-organismos avirulentos que estimulam a imunidade contra uma linhagem virulenta relacionada. Outras vacinas são feitas a partir de micro-organismos virulentos mortos ou por técnicas de engenharia genética.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- ✓ Resuma com suas próprias palavras a teoria do germe da doença. **1-8**
- ✓ Qual é a importância dos postulados de Koch? **1-9**
- ✓ Qual é o significado da descoberta de Jenner? **1-10**

* N. de R.T. A varíola bovina é causada pelo *Cowpox virus*.

patogênicos, mas que não causam doença nessas pessoas. Entre os patógenos frequentemente carregados por pessoas saudáveis estão os *ecovírus* (ou *Echovirus*, sendo *echo de enteric citopathogenic human orphan*), que podem causar doenças intestinais, e os *Adenovirus*, que podem causar doenças respiratórias. A *Neisseria meningitidis*, que frequentemente reside de forma benigna no trato respiratório, pode causar meningite, uma doença que leva à inflamação dos tecidos que recobrem a medula espinal e o cérebro. O *Streptococcus pneumoniae*, um residente normal do nariz e da garganta, pode causar um certo tipo de pneumonia.

Cooperação entre micro-organismos

Não é apenas a competição entre micróbios que pode causar doença; a cooperação entre micróbios também pode ser um fator importante na geração das doenças. Por exemplo, patógenos que causam a doença periodontal e a gengivite possuem receptores que não reconhecem os dentes em si, mas reconhecem os estreptococos que colonizam os dentes.

TESTE SEU CONHECIMENTO

- ✓ Como a microbiota normal difere da microbiota residente? 14-2
- ✓ Dê vários exemplos de antagonismo microbiano. 14-3
- ✓ Como os patógenos oportunistas causam infecções? 14-4

Etiologia das doenças infecciosas

OBJETIVO DO APRENDIZADO

14-5 Listar os postulados de Koch.

Algumas doenças, como a pólio, a doença de Lyme e a tuberculose, possuem etiologia claramente definida. Outras doenças, no entanto, possuem uma etiologia que ainda não é totalmente compreendida; por exemplo, a relação entre certos vírus e câncer. Para algumas outras doenças, como a doença de Alzheimer, a etiologia é totalmente desconhecida. É claro, nem todas as doenças são causadas por micro-organismos. A hemofilia, por exemplo, é uma *doença hereditária (genética)*; as osteoartrites e a cirrose são *doenças degenerativas*. Existem ainda várias outras categorias de doenças, mas discutiremos apenas as *doenças infecciosas*, ou seja, aquelas causadas por micro-organismos. Para perceber como os microbiologistas determinam a etiologia de uma doença, discutiremos em mais detalhe o trabalho de Robert Koch, introduzido no Capítulo 1 (páginas 9 a 11).

Postulados de Koch

Na revisão histórica da Microbiologia, apresentada no Capítulo 1, discutimos brevemente os famosos postulados de Koch. Lembre-se de que Koch foi um médico alemão que teve um papel importante no estabelecimento da ideia de que os micro-organismos podem causar doenças específicas. Em 1877, ele publicou alguns dos primeiros artigos sobre antraz, ou carbúnculo, uma doença do gado que também pode afetar os seres humanos. Koch demonstrou que certas bactérias, hoje conhecidas como *Bacillus anthracis*, sempre estiveram presentes no sangue de animais que tinham a doença e não estavam presentes em animais saudáveis. Ele sabia que a mera

presença das bactérias não provava que elas haviam causado a doença; as bactérias poderiam estar como resultado da doença. Assim, ali continuou suas experiências.

Ele obteve uma amostra de sangue de um animal doente e injetou em um animal saudável. O segundo animal desenvolveu a mesma doença e morreu. Ele repetiu esse procedimento várias vezes, sempre obtendo os mesmos resultados. (Um critério-chave para a validação de qualquer prova científica se baseia no fato de que os resultados experimentais possam ser repetidos.) Koch também cultivou o micro-organismo em fluidos fora do corpo do animal, demonstrando que a bactéria causaria a infecção mesmo após muitas transferências de cultura.

Koch demonstrou que uma doença infecciosa específica (antraz) é causada por um micro-organismo (*B. anthracis*) que pode ser isolado e cultivado em meios artificiais. Depois ele utilizou o mesmo método para demonstrar que a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* é o agente causador da tuberculose.

A pesquisa de Koch fornece um modelo básico de estudo da etiologia de qualquer doença infecciosa. Hoje, nos referimos aos requerimentos experimentais de Koch como **postulados de Koch** (Figura 14.3). Eles podem ser resumidos da seguinte forma:

1. O mesmo patógeno deve estar presente em todos os casos da doença.
2. O patógeno deve ser isolado do hospedeiro doente e cultivado em cultura pura.
3. O patógeno obtido da cultura pura deve causar a doença quando inoculado em um animal de laboratório suscetível e saudável.
4. O patógeno deve ser isolado do animal inoculado e deve ser, necessariamente, o organismo original.

Exceções aos postulados de Koch

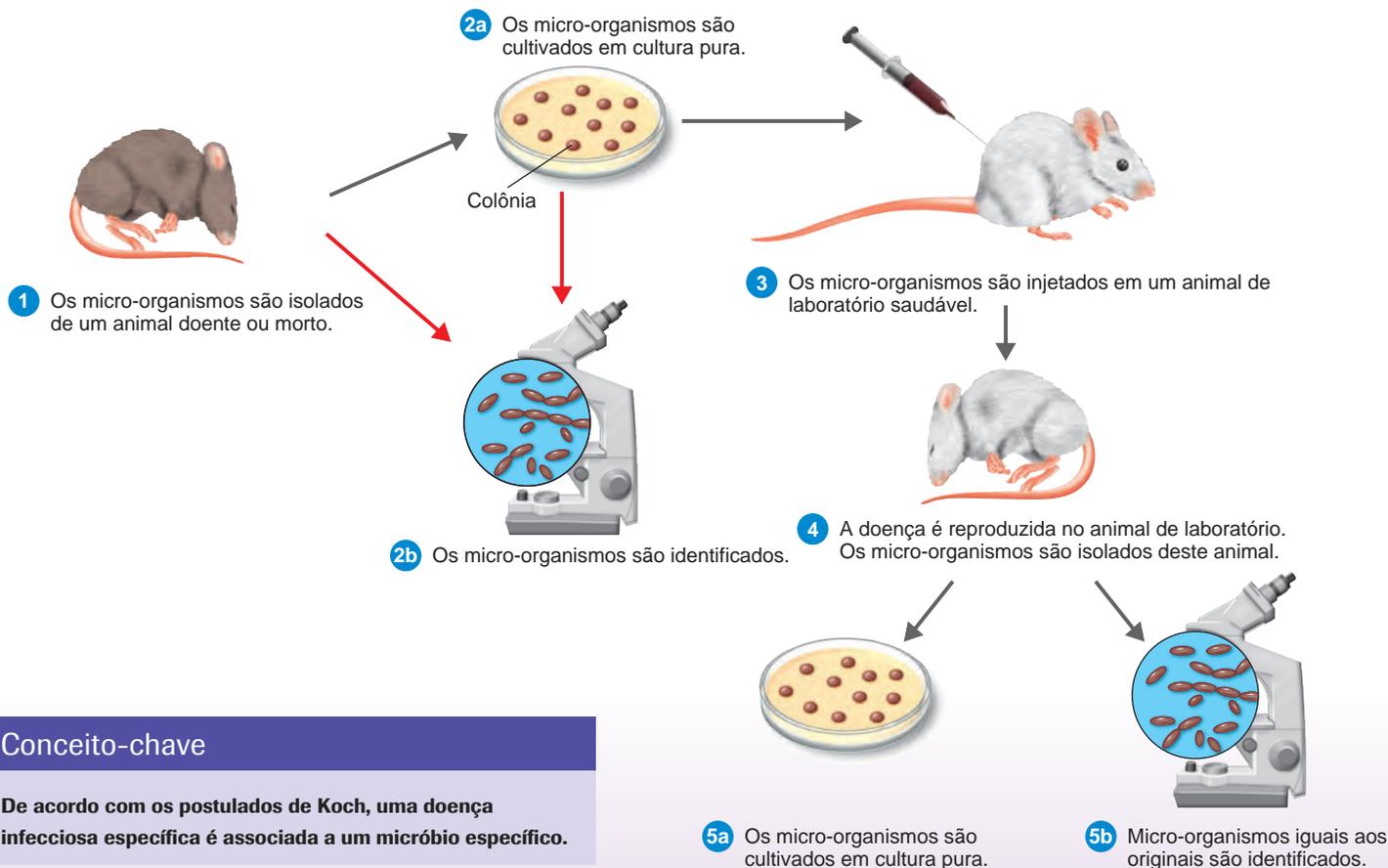
Embora os postulados de Koch sejam úteis para se determinar o agente causador da maioria das doenças bacterianas, existem algumas exceções para sua aplicação. Alguns micróbios, por exemplo, apresentam requerimentos nutricionais únicos para seu cultivo. A bactéria *Treponema pallidum* é conhecida por causar a sífilis, mas cepas virulentas nunca foram cultivadas em meios artificiais. O agente causador da lepra, o *Mycobacterium leprae*, também nunca foi cultivado em meio artificial. Além disso, patógenos virais e riquétsias não podem ser cultivados em meios artificiais, pois se multiplicam apenas dentro de células.

A descoberta de micro-organismos que não podem ser cultivados em meios artificiais exigiu algumas modificações nos postulados de Koch e o uso de métodos alternativos de cultivo e detecção de certos micróbios. Por exemplo, quando pesquisadores procuravam pela causa microbiana da legionelose (doença do Legionário), foram incapazes de isolar o micróbio diretamente de uma vítima da doença. Em vez disso, usaram a estratégia alternativa de inocular uma amostra de tecido pulmonar de uma vítima em cobaias (porquinhos-da-índia). Essas cobaias desenvolveram sintomas semelhantes à pneumonia, típicos da doença, ao passo que cobaias inoculadas com amostras de pessoas saudáveis não apresentaram sintomas. Em seguida, amostras de tecido das cobaias doentes foram cultivadas em gemas de ovos embrionados de galinha, um mé-

Figura 14.3

FIGURA FUNDAMENTAL Os postulados de Koch

Os postulados de Koch são usados para determinar a etiologia de uma doença, o que marca o início do tratamento e da prevenção, como será visto na Parte Quatro deste livro. Os microbiologistas usam estes passos para identificar a causa de doenças emergentes.



Conceito-chave

De acordo com os postulados de Koch, uma doença infecciosa específica é associada a um micróbico específico.

todo (veja a Figura 13.7, página 377) que revela o crescimento de micróbios extremamente pequenos. Depois que os embriões foram incubados, análises por microscopia eletrônica revelaram bactérias em forma de bacilos nos embriões. Finalmente, técnicas imunológicas modernas (discutidas no Capítulo 18) foram usadas para mostrar que as bactérias nos embriões de galinha eram as mesmas presentes nas cobaias e nos humanos afetados.

Em diversas situações, um hospedeiro humano pode exibir sinais e sintomas que estão associados a um determinado patógeno e sua doença. Os patógenos responsáveis pela difteria e pelo tétano, por exemplo, causam sinais e sintomas distintos e que nenhum outro micróbico pode produzir. Eles são, de maneira inequívoca, os únicos organismos que geram suas respectivas doenças. Entretanto, algumas doenças não são tão definidas e fornecem outra exceção aos postulados de Koch. A nefrite (inflamação dos rins), por exemplo, pode ser causada por vários patógenos diferentes, sendo que

todos geram os mesmos sinais e sintomas. Assim, frequentemente é difícil saber que micro-organismo em particular está causando uma determinada doença. Outras doenças infecciosas que apresentam etiologias pouco definidas são as pneumonias, as meningites e as peritonites (inflamação do peritônio, a membrana que recobre o abdome e os órgãos em seu interior).

Além disso, outra exceção aos postulados de Koch resulta do fato de que alguns patógenos podem causar várias condições diferentes de doença. O *Mycobacterium tuberculosis*, por exemplo, está associado a doenças dos pulmões, da pele, dos ossos e dos órgãos internos. O *Streptococcus pyogenes* pode causar dores de garganta, febre escarlatina, infecções de pele (como as erisipelas) e osteomielite (inflamação nos ossos), entre outras doenças. Quando sinais e sintomas clínicos são utilizados em conjunto com métodos laboratoriais, essas infecções podem ser diferenciadas de outras infecções dos mesmos órgãos por outros patógenos.

Considerações éticas também podem impor exceções aos postulados de Koch. Alguns agentes que causam doenças em seres humanos, por exemplo, não possuem nenhum outro hospedeiro conhecido. Um exemplo é o vírus da imunodeficiência humana (HIV), que causa a Aids. O fato levanta o questionamento ético: seres humanos podem ser intencionalmente inoculados com agentes infecciosos? Em 1721, o Rei George I disse a prisioneiros condenados que eles poderiam ser inoculados com o vírus da varíola com o objetivo de se testar uma vacina (veja o Capítulo 18). Caso eles sobrevivessem ao experimento, teriam a sua liberdade garantida. Hoje, porém, experiências humanas envolvendo doenças sem tratamento não são mais aceitas. Às vezes, inoculações acidentais acontecem. Por exemplo, um transplante de medula óssea satisfaz inadvertidamente o terceiro postulado de Koch, demonstrando que um herpesvírus causa um certo tipo de câncer (veja a página 375).

TESTE SEU CONHECIMENTO

✓ Explique algumas exceções aos postulados de Koch. 14-5

Classificação das doenças infecciosas

OBJETIVOS DO APRENDIZADO

- 14-6 Diferenciar uma doença comunicável de uma não comunicável.
- 14-7 Classificar as doenças de acordo com a frequência de ocorrência.
- 14-8 Classificar as doenças de acordo com a gravidade.
- 14-9 Definir *imunidade grupal*.

Toda doença que afeta o organismo altera suas estruturas e/ou funções de modo específico, e essas alterações são percebidas por diversos tipos de evidências. O paciente, por exemplo, pode apresentar certos **sintomas**, ou mudanças em funções corporais, como dor ou *indisposição* (um sentimento vago de desconforto corporal). Essas mudanças *subjetivas* não são aparentes a um observador. O paciente pode também exibir **sinais**, que são mudanças *objetivas* que o médico pode observar e medir. Sinais frequentemente avaliados incluem lesões (mudanças produzidas em um tecido pela doença), inchaços, febre e paralisia. Um grupo específico de sintomas e sinais pode acompanhar sempre uma doença em particular; esse grupo é então denominado **síndrome**. O diagnóstico de uma doença é feito pela avaliação dos sinais e sintomas, juntamente com resultados de testes laboratoriais.

Doenças frequentemente são classificadas em termos de como se comportam dentro de um hospedeiro e dentro de uma população específica. Qualquer doença que se dispersa de um hospedeiro a outro, tanto direta como indiretamente, é chamada de **doença comunicável**. Catapora, sarampo, herpes genital, febre tifoide e tuberculose também são exemplos de **doenças contagiosas**, isto é, *facilmente* transmitidas de uma pessoa à outra. Uma **doença não comunicável** não é transmitida de um hospedeiro a outro. Essas doenças são causadas por micro-organismos que normalmente habitam o corpo e apenas ocasionalmente causam doença, ou por micro-organismos que residem fora do corpo e causam doença apenas quando introduzidos no hospedeiro. Um exemplo desse último caso é o tétano: *Clostridium tetani*

produz doença apenas quando é introduzido no corpo através de feridas ou abrasões.

Ocorrência de uma doença

Para compreender a abrangência total de uma doença, devemos saber um pouco sobre sua ocorrência. A **incidência** de uma doença representa o número de pessoas em uma população que desenvolve uma doença em um período específico. É um indicador da disseminação da doença. A **prevalência** de uma doença representa o número de pessoas em uma população que desenvolve uma doença em um tempo específico, independentemente de quando ela surgiu pela primeira vez. A prevalência leva em consideração tanto os casos antigos quanto os novos. É um indicador da gravidade e do tempo que a doença afeta uma população. Por exemplo, a incidência de Aids nos Estados Unidos em 2007 foi de 56.300 casos, ao passo que a prevalência da doença no mesmo ano foi de 1.185.000 casos. O conhecimento da incidência e da prevalência de uma doença em diferentes populações (p. ex., em populações representando diferentes regiões geográficas ou diferentes grupos étnicos) permite aos cientistas estimar o alcance da ocorrência da doença e sua tendência em afetar determinados grupos de pessoas de forma mais intensa do que outros.

A frequência de ocorrência é outro critério utilizado na classificação de uma doença. Se uma determinada doença acontece apenas ocasionalmente, ela é chamada de **doença esporádica**; a febre tifoide nos Estados Unidos é um exemplo. Uma doença constantemente presente em uma população é chamada de **doença endêmica**; um exemplo é o resfriado comum. Se muitas pessoas em uma dada região adquirem certa doença em um período de tempo relativamente curto, ela é denominada **doença epidêmica**; a gripe causada pelo vírus influenza é um exemplo de doença que frequentemente atinge um estado epidêmico. A **Figura 14.4** mostra a incidência epidêmica da Aids nos Estados Unidos. Algumas autoridades consideram que a ocorrência de gonorreia e de algumas outras doenças sexualmente transmissíveis também já atingiu o estado epidêmico neste momento (veja as Figuras 26.5 e 26.6, página 749).* Uma **doença epidêmica** que atinge toda população mundial é chamada de doença pandêmica. Vivenciamos pandemias causadas pelo vírus influenza de tempos em tempos.** Algumas autoridades também consideram a Aids como uma doença pandêmica.

Gravidade e duração de uma doença

Outros critérios úteis para a definição da abrangência de uma doença são sua gravidade e duração. Uma **doença aguda** é aquela que se desenvolve rapidamente, porém dura apenas um período curto; um bom exemplo é a gripe.

Uma **doença crônica** se desenvolve mais lentamente, e as reações do corpo podem ser menos graves, porém a doença provavelmente apresentará recorrências por longos períodos. A mononucleose infecciosa, a tuberculose e a hepatite B são doenças que se encaixam nessa categoria. Uma doença intermediária

* N. de R. T. No Brasil, a meningite meningocócica, a dengue e a rubéola são doenças que atingiram caráter epidêmico em diferentes momentos até o ano de 2009.

** N. de R. T. Esse é o caso da pandemia do vírus H1N1, influenza A, que surgiu como a primeira pandemia do século XXI.