

# GRIFE ESPANHOLA E GRIFE A: UM ESTUDO COMPARATIVO



Altair Argentino Pereira Júnior<sup>1</sup>

Alonso Romero Fuentes Filho<sup>2</sup>

Darlene Aparecida Pena<sup>3</sup>

Luise Zozula Blind Carrenho<sup>4</sup>

## RESUMO

Há um século a pandemia de gripe espanhola foi responsável por inúmeras mortes no mundo. A cada ano as mortes da gripe A em humanos servem como um lembrete vívido. O objetivo foi relacionar a epidemia da gripe espanhola e suas consequências, com a gripe Influenza A H1N1. Ao longo dos anos a exposição dos humanos a diferentes epidemias de gripe têm ocorrido, embora o vírus possua os mesmos aspectos, as manifestações clínicas e os tratamentos mudaram. A forma de diagnóstico, vacinas, medicamentos utilizados e a própria imunidade das pessoas são fatores positivos no combate a ação do vírus da gripe. Porém, as estratégias de educação em saúde e prevenção precisam ser reforçadas constantemente evitando assim novas pandemias de gripe.

**Palavras-chave:** Influenza pandêmica 1918-1919. Vírus da influenza A. Vírus H1N1.

<sup>1</sup> Doutor em Ciências do Movimento Humano – UDESC. Professor, Centro Universitário Avantis - altair.junior@uniavan.edu.br

<sup>2</sup> Mestre em Tecnologia em Saúde – PUC. Professor, Centro Universitário Avantis. alonso.filho@uniavan.edu.br

<sup>3</sup> Doutora em Ciências Biológicas – USP. Professora. Centro Universitário Avantis. darlene.pena@uniavan.edu.br

<sup>4</sup> Doutora em Ciências Farmacêuticas – UFPR. Professora, luise.carrenho@uniavan.edu.br



EDITORA  
AVANTIS



## **SPANISH FLU AND A-FLU: A COMPARATIVE STUDY**

### **ABSTRACT**

*A century ago the Spanish flu pandemic was responsible for countless deaths in the world. Each year the A-flu deaths in humans serve as a vivid reminder. The aim of this study was to connect the Spanish flu epidemic and its consequences, with influenza A H1N1 influenza. Over the years human exposure to different influenza epidemics have occurred, although the virus has the same aspects, clinical manifestations and treatments have changed. The form of diagnosis, vaccines, medicines used and people's own immunity are positive factors in combating the action of the flu virus. However, health education and prevention strategies need to be steadily reinforced, thus avoiding new influenza pandemics.*

**Keywords:** *Influenza pandemic 1918-1919. Influenza A virus. H1N1 vírus.*

## **1 INTRODUÇÃO**

Há um século a gripe espanhola dizimava a população mundial. No entanto, o seu agente etiológico, o vírus da influenza A, continua a representar uma das ameaças mais prementes à saúde pública global devido à sua propensão a causar pandemias. Ao longo dos últimos 100 anos, pelo menos cinco dessas pandemias ocorreram, incluindo a gripe espanhola H1N1 de 1918 (GAGNON et al., 2018).

A pandemia de influenza espanhola tem sido considerada, até os tempos atuais, como a maior e mais grave das doenças infecciosas que afetou o mundo. Calcula-se que, em 1918 e 1919, metade da população mundial foi contaminada (600 milhões) e que entre 20 e 100 milhões de pessoas morreram em consequência de suas graves complicações respiratórias (KOLATA, 2002).

Provocada pelo vírus da influenza A (subtipo H1N1) a gripe espanhola, como ficou conhecida, matou mais do que toda a Primeira Guerra Mundial. Estima-se que só na Espanha cerca de 8 milhões de pessoas foram infectados (FERNANDES; SALGADO, 2018).

No Rio de Janeiro no decorrer da epidemia, a cifra de mortes pela gripe elevou-se a níveis nunca vistos, sendo que apenas no dia 22 de outubro de 1918 foram

computados 930 óbitos de gripe. Ainda, cerca de 15 mil pessoas vieram a óbito, além de levar para o leito, segundo as fontes, seiscentos mil cariocas — ou seja, cerca de 66% da população local (GOULART, 2005).

No final da epidemia, inúmeras pessoas perderam a vida em decorrência de uma grave insuficiência respiratória. A metade dos mortos concentrava-se entre indivíduos de 20 a 40 anos, um comportamento incomum dessa afecção (GURGEL, 2013).

Após 100 anos da grave epidemia ocasionada pelo vírus H1N1, grande parte do mundo, inclusive o Brasil no ano de 2009, presenciou uma outra pandemia (gripe A), ocasionada pelo vírus da influenza A tipo H1N1 e ainda toma inúmeros cuidados com o vírus H1N1, um descendente do agente etiológico da influenza espanhola (BUJ et al., 2017).

Apesar da gripe espanhola e gripe A serem causadas pela influenza tipo A, existem outros dois tipos que afetam humanos: B e C, sendo que todos eles são vírus envelopadas de RNA de fita simples segmentada. As infecções pelo influenza C tem pouca importância clínica em humanos por ocasionar infecções respiratórias leves. Os tipos A e B apresentam alta taxa de transmissão e grande capacidade de mutação, estando associados a epidemias sazonais, geralmente durante o inverno (LÜTHY, RITACCO, KANTOR, 2018).

O vírus influenza do tipo A é mais virulento, apresentando altas taxas de mutação, o que gera elevada diversidade antigênica. Por isso, a influenza tipo A se divide em vários subtipos, segundo a composição das proteínas a Hemaglutinina (H) e a neuroaminidase (N) presentes na superfície do capsídeo viral (LÜTHY, RITACCO, KANTOR, 2018). A enorme variação antigênica exibida pelo vírus influenza do tipo A se deve a dois evolutivos denominados *drift* e *shift* antigênico. O *drift* antigênico resulta de mutações pontuais que ocorre durante o processo de replicação do genoma viral. Por outro lado, o *shift* antigênico ocorre quando uma célula é simultaneamente infectada pelo vírus de influenza A pertencentes a cepas diferentes. Essa coinfeção irá propiciar a ocorrência de rearranjos gênicos entre os materiais genéticos das duas cepas, originando uma nova cepa viral. Essas alterações geram vírus capazes de evadirem o sistema imunológico de indivíduos que foram previamente infectados ou vacinados, justificando o surgimento de uma nova epidemia sazonal (MEDINA; GARCIA-SASTRE, 2011).

A circulação de múltiplos fenótipos virais, perda de imunidade adaptativa e transmissibilidade variável têm sido considerados como mecanismos em modelos para transmissão e mortalidade por influenza pandêmica em 1918-19 (BOLTON, 2014).

De acordo com BUI et al. (2017), vírus geneticamente distintos e recombinantes da gripe A surgiram em humanos em um total de 19 ocasiões separadas desde 1918. Destas, 6 linhagens podem ser transmitidas eficientemente de humano para humano, 10 são predominantemente zoonóticas aviária e 3 são predominantemente gripe suína zoonótica variantes.

Constata-se que, o vírus da influenza A H1N1 que causou a histórica pandemia catastrófica de 1918-1919 tem persistido em humanos por um século e continua contribuindo com seus genes para novos vírus, causando novas pandemias, epidemias e epizootias.

Nesse contexto, o presente artigo tem como objetivo principal comparar a epidemia da gripe espanhola e suas consequências, com a gripe Influenza A H1N1.

## 2 A PANDEMIA DA GRIPE ESPANHOLA

Diversas teorias relatam a origem do vírus H1N1, sendo que a hipótese mais aceita é que esse vírus tenha se originado de um surto de gripe nos Estados Unidos (Kansas) em 1918 após soldados americanos entrarem em contato com suínos (CROSBY, 1989). Entre os meses de setembro de 1918 e março 1919, a gripe espanhola passou por três fases distintas. Na primeira fase, a população infectada apresentou sintomas respiratórios leves, sendo que na segunda fase os infectados apresentaram sintomas mais severos, embora tenha ocorrido poucos óbitos. Na terceira fase, a gripe espanhola virou uma pandemia com o vírus Influenza A do subtipo H1N1 se espalhando pelos continentes e causando a morte de milhares de pessoas por pneumonia e falência respiratória, sendo que a maior causa das mortes foi por infecções secundárias após infecção viral (WRIGHT; NEUMANN; KAWAOKA, 2007).

A pandemia de gripe espanhola aconteceu em um momento no qual a comunidade científica e a sociedade em geral comemoravam os triunfos alcançados pelas descobertas da microbiologia. Porém, o vírus responsável pela influenza só seria conhecido na década de 1930. A alta capacidade de mutação desse vírus como já descrito, torna o seu controle e tratamento complicado, sendo nem sempre exitosa (SILVEIRA, 2005).

Estudos mostraram que, embora a gripe espanhola ocasiona uma pneumonia viral, complicações ocasionadas por infecções bacterianas eram o principal achado clínico (WEVER E BERGEN, 2014). Além disso, complicações extra respiratórias como

a encefalite letárgica foram também relatados (SHENG et al., 2011). Isso ocorre por que, apesar do vírus se replicar eficientemente no trato respiratório superior e inferior, este pode-se espalhar para outros tecidos extra respiratórios como o fígado e o sistema nervoso, o que se confirmou através dos estudos de Wit et al. (2018), onde o vírus H1N1 de 1918 se espalhou e induziu respostas de citosinas em tecidos fora do trato respiratório, o que provavelmente contribuiu para a gravidade da infecção.

A replicação extra respiratória do vírus 1918 H1N1 e a indução de citosinas pró-inflamatórias provavelmente contribuiu para sua capacidade de causar uma doença grave em uma minoria (mas ainda substancial percentagem) de indivíduos infectados, resultando em 50 milhões mortes em todo o mundo (WIT et al., 2018).

### 3 A GRIPE A - H1N1

Em 2009, o mundo foi confrontado com a primeira pandemia deste século causada pelo vírus da influenza A tipo H1N1 de origem suína (PETERSEN et al. 2018). Esse novo vírus surgiu no México no início de 2009 e se espalhou rapidamente pelo mundo, dando origem a uma pandemia em fase 6, declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de junho do mesmo ano (WHO, 2010).

O vírus H1N1 associado a pandemia de 2009 em curso é um descendente de quarta geração do vírus de 1918 (MORENS, TAUBENBERGER, FAUCI, 2009). O H1N1 deriva do vírus H3N2, que circula desde 1968, e de duas linhagens suínas de H1N1, sendo que uma delas derivada diretamente do vírus suíno de 1918 (BELLEI; MELCHIOR, 2011). Desde 1918 esse vírus tem sofrido mutações para sobreviver tanto em humanos quanto em suínos, gerando assim uma série de vírus com novos genes. Dessa forma, o vírus causador da pandemia de 2009 é considerado um produto genético direto do vírus da gripe espanhola (MORENS, TAUBENBERGER, FAUCI, 2009; JASKULSKI, JASKULSKI, GUILHERMANO, 2012).

O vírus H1N1 de 2009 mostra aumento da replicação *ex vivo* no epitélio brônquico humano a 33°C, em comparação com um vírus influenza sazonal (CHAN et al. 2010). Ainda, estudos da ligação de receptores de hemaglutinina indicam que o vírus H1N1 de 2009 está bem adaptado a hospedeiros mamíferos e se liga tanto a receptores de ácido siálico (AS)  $\alpha 2,6$  (como os vírus da gripe sazonal) quanto a receptores AS- $\alpha 2,3$ , que estão presentes na conjuntiva, vias aéreas distais e pneumócitos

alveolares (CHILDS et al., 2009).

Nos casos fatais de infecção pelo vírus H1N1, os achados histopatológicos mais consistentes mostram diferentes graus de dano alveolar difuso com membranas hialinas e edema septal, traqueíte e bronquiolite necrotizante (GILL et al., 2010).

Outras alterações precoces incluem congestão vascular pulmonar e, em alguns casos, hemorragia alveolar. Além de infectar células do epitélio superior do trato respiratório e do epitélio traqueobrônquico e glândulas mucosas, o vírus H1N1 de 2009 atinge células do revestimento alveolar (pneumócitos tipo I e II) (SHIEH et al., 2010).

## 4 COMPARATIVO ENTRE AS EPIDEMIAS

Com base na Tabela 1 pode-se constatar que foi o mesmo tipo viral (Influenza H1N1 tipo A) que ocasionou as pandemias de gripe espanhola e gripe A. Já as estimativas de mortalidade pela gripe espanhola no mundo chegaram a 50 milhões de pessoas e no Brasil de acordo com Instituto Butantan (2018), foram mais de 35 mil mortes registradas no Brasil: 12.700 no Rio de Janeiro, 6.000 em São Paulo, 1.316 em Porto Alegre, 1.250 em Recife e 386 em Salvador. No entanto, durante a pandemia de Influenza A H1N1 de 2009, de acordo com o centro de controle de doenças e prevenção dos Estados Unidos, o número de mortes foi de 284.000 pessoas. Já no Brasil no período de 2009 a 2018 de acordo com o DATASUS, 3.170 casos de mortes por Influenza A H1N1 foram registrados (BRASIL, 2020).

Os avanços da medicina permitem diagnósticos mais precisos, o que não era possível no século passado, quando o diagnóstico da gripe espanhola foi baseado apenas em sintomas clínicos. Nos dias atuais a gripe H1N1 pode ser confirmada por exames precisos de diagnóstico, facilitando assim o manejo da doença e a identificação das causas de morte da população.

As manifestações clínicas de ambas as gripes possuem semelhanças devido a característica viral, no entanto os vírus sofrem mutações ao longo dos anos (BUI et al. 2017), mas a resistência imunológica das pessoas e a vacinação também promovem maior imunidade às diferentes doenças. Indivíduos que sobreviveram a infecções com vírus da gripe no passado podem ser protegidos de pandemias antigenicamente semelhantes subsequentes através da imunidade adaptativa (GAGNON et al., 2018).

Na época, não se conheciam as medidas que poderiam prevenir o contágio.

Nos jornais, as autoridades recomendaram que a população evitasse as aglomerações e o contato com doentes, além de pedir que as pessoas não chamassem os médicos para consultas, a não ser nos casos graves (BERTUCCI, 2009).

Observa-se ainda que as intervenções medicamentosas eram escassas e tinham como base o senso comum, ou fármacos utilizados com outras finalidades, não combatendo a ação viral da gripe espanhola, desta forma o acometimento se tornava mais drástico ao corpo humano, resultando em complicações sistêmicas e morte (SCHLEMPER JUNIOR; DALL'OGGIO, 2011). Na atualidade os fármacos possuem ações mais potentes e direcionadas, além da vacinação que protege o indivíduo de diferentes cepas virais.

Ressalta-se ainda as questões sanitárias e de higiene pessoal, que na atualidade são difundidas e favorecem o controle da doença, mesmo assim, o número de mortes acaba sendo alarmante como visto na epidemia de 2009 pela Influenza A H1N1, que nos dias atuais ainda continua ocasionando mortalidade.

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DA GRIPE ESPANHOLA E INFLUENZA A H1N1

<b>Características</b>	<b>Gripe Espanhola</b>	<b>Influenza A H1N1</b>
Ano da epidemia	1918-1919	2009
Tipo Vírus	H1N1	H1N1
Mortalidade	20 a 50 milhões mundo	284.000
Diagnóstico	Clínico	Clínico e exame laboratorial
Manifestações clínicas iniciais	Dores musculares e nas articulações; intensa dor de cabeça; Insônia; Febre acima de 38°; Cansaço excessivo; Dispneia; Inflamação vias aéreas.	Febre entre 38 a 40 graus Celsius (com pico nas primeiras 24 horas e duração de 1 a 3 dias), fadiga, cefaleia, dores abdominais, calafrios, dor de garganta, tosse seca, coriza, mialgia, anorexia, náuseas e fotofobia. Diarreia, vômitos, dores abdominal e pleural e epistaxe

Manifestações clínicas tardias	Pneumonia; Dor abdominal; Proteinúria; Nefrite. Manifestações extrarrespiratórias como fígado e tecido nervoso.	Infecção renal e cardíaca, pneumonia, hemorragia pulmonar, pneumotórax e síndrome séptica. Há uma diminuição no rendimento físico e mental e do sistema imune favorecendo a ocorrência de infecções bacterianas secundárias e possível comprometimento do sistema nervoso central
Vacina	Não existia	Trivalente (cepas H1N1, H3N2 e do tipo B Yamagata) tetravalente (cepas H1N1, H3N2, tipo B Yamagata e tipo B Victoria.)
Tratamentos	Aconselhamento (repouso, hidratação e alimentação) Remédios para outras doenças e infusões	Antiviral, analgésico e anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos caso desenvolva infecção bacteriana associada

Fonte: Os autores, 2019

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A educação em saúde e a conscientização da importância das estratégias de prevenção à doença, por meio de vacinas e higiene adequada, devem ser constantemente reforçadas visando a redução de mortes e novas epidemias ocasionadas por um vírus que embora comum, faz vítimas a mais de um século.

## REFERÊNCIAS

BELLEI, N.; MELCHIOR, B. H1N1: pandemia e perspectiva atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 6, p. 611-617, 2011.

BERTUCCI, L. M. Gripe A uma nova “Espanhola”? **Revista Associação de Medicina Brasileira**, v. 55, n. 3, p. 229-50, 2009.

BOLTON, K. et al. *The influence of changing host immunity on 1918–19 pandemic*

dynamics. *Epidemics*, v. 8, p.18–27, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde - DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt1ouf.def>. Acesso em: 27 out 2020.

BUI, C. M. et al. An overview of the epidemiology and emergence of influenza A infection in humans over time. *Archives of Public Health*, v.75, n.15, p.1-7, 2017.

CHAN, M. et al. Tropism and innate host responses of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ex vivo and in vitro cultures of human conjunctiva and respiratory tract. *The American Journal Pathology*, v. 176, n. 4, p. 1828-1840, 2010.

CHILDS, R. et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nature Biotechnology*, v. 27, n. 9, p. 797-9, 2009.

CROSBY, A. *America's Forgotten Pandemic: The Influenza of 1918*. Cambridge, UK, 1989.

FERNANDES, F. H. A.; SALGADO, H. R. N. *The 100 years of Influenza Pandemic. Ecronicon Microbiology*, v.14, n.3, p. 127, 2018.

GAGNON, A. et al. Pandemic Paradox: Early Life H2N2 Pandemic Influenza Infection Enhanced Susceptibility to Death during the 2009 H1N1 Pandemic. *MBio*, v. 9, n. 1, p. 02091-17, 2018.

GILL, J. et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Archives Pathology & Laboratory Medicine*, v. 134, n. 2, p. 225-243, 2010.

GOULART, A. da C. Revisitando a espanhola: a gripe pandêmica de 1918 no Rio de Janeiro. *História, Ciências, Saúde– Manguinhos*, v. 12, n. 1, p.101-42, 2005.

GURGEL, C. B. F. M. 1918: a gripe espanhola desvendada? *Revista Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 1-6, 2013.

INSTITUTO BUTANTAN. **100 anos da gripe espanhola**. Disponível em: <http://100anosgripeespanhola.tmp.br/default.php?page=sobre&subPage=home.php>. Acesso em: 17 mai 2018.

JASKULSKI, P.; JASKULSKI, M. da R.; GUILHERMANO, L. G. Comparação entre as pandemias de gripe de 1918 e 2009 na perspectiva do Hospital São Vicente de Paulo em Passo Fundo, Rio Grande do Sul. *Scientia Medica*, v. 22, n. 3, p. 169-174, 2012.

KOLATA G. Gripe: a história da pandemia de 1918. Rio de Janeiro: Record; 2002.  
LÜTHY, Isabel; RITACCO Viviana; KANTOR, Isabel. *CIEN AÑOS DE LA GRIPE “ESPAÑOLA”*. *Medicina*, v. 78, p. 113-118, 2018.

MEDINA, R.; GARCIA-SASTRE, A. *Influenza A viruses: new research developments*, *Nature Reviews Microbiology*, v. 11, n. 8, p. 590-603, 2011.

MORENS, D. et al. *The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus*. *The New England Journal of Medicine*, v. 361, n. 3, p. 225-229, 2009.

PETERSEN, H. et al. *NS Segment of a 1918 Influenza A Virus-Descendent Enhances Replication of H1N1pdm09 and Virus-Induced Cellular Immune Response in Mammalian and Avian Systems*. *Frontiers. Microbiology*, v. 9 p. 526, 2018.

SCHLEMPER JUNIOR, B. R.; DALL'OGGIO, A. C. A pandemia de influenza espanhola (1918) em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 40, n. 3, p.104-114, 2011.

SHENG, Z. et al. *Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak*. *Proceedings of the national Academy Sciences of USA*, v. 108, n. 139, p. 16416-21, 2011.

SHIEH, W. et al. *Pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the U.S*. *American Journal Pathology*, v. 177, n. 1, p. 166-75, 2010.

SILVEIRA, A. J. T. A medicina e a influenza espanhola de 1918. *Tempo*, Rio de Janeiro, n. 19 p. 91-105, 2005.

WEVER P.; BERGEN, L. v. *Death from 1918 pandemic influenza during the First World War: a perspective from personal and anecdotal evidence*. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, v. 8, n. 5, p. 538-546, 2014.

WIT, E. et al. *1918 H1N1 Influenza Virus Replicates and Induces Pro inflammatory Cytokine Responses in Extrarespiratory Tissues of Ferrets*. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 217, n. 8, p. 1237-46, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *H1N1 in post-pandemic period*. 2010. Disponível em: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1\\_vpc\\_20100810/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/). Acesso em: 2 mai. 2018.

WRIGHT, Peter; NEUMANN, Gabriele; KAWAOKA, Yoshihiro. Orthomyxoviruses. In: KNIPE, David; HOWLEY, Peter. editors. *Fields Virology*. 2. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1691-730, 2007.