

O enigma dos doentes-mistério do Hospital de Egas Moniz e a descoberta do LAV-2 (HIV-2)

The enigma of the mystery patients at Egas Moniz Hospital and the discovery of LAV-2 (HIV-2)

L'énigme des patients mystérieux de l'hôpital Egas Moniz et la découverte du LAV-2 (VIH-2)

Paula Basso

Curadora Museu da Farmácia, Associação Nacional das Farmácias - Lisboa, Portugal
Doutoranda do Programa Doutoral em História, Filosofia e Património da Ciência e da Tecnologia
NOVA FCT, CIUHCT, Caparica
paula.basso@anf.pt

Resumo

Este trabalho pretende refletir sobre as contribuições de Odette Santos-Ferreira, do seu grupo de investigação na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e da equipa dos médicos do Hospital de Egas Moniz de Lisboa, que desvendaram o enigma dos doentes internados neste hospital, desde o final da década de 1970, com uma doença tropical desconhecida. Analisaremos a documentação do Fundo de Odette Santos-Ferreira existente no Museu da Farmácia, em Lisboa. Do cruzamento de informação entre as anotações desta investigadora nos seus cadernos de laboratório sobre os primeiros doentes com SIDA, com o seu diário de investigação realizado entre 16 e 26 de setembro de 1985 no Instituto Pasteur de Paris, procuraremos contextualizar os bastidores da descoberta e do isolamento do segundo vírus da SIDA e desvendar o enigma dos doentes-mistério do Hospital Egas Moniz. A integração destes doentes no estudo seroepidemiológico sobre a infeção pela LAV (HIV) na população residente em Portugal em 1984-85, desenvolvido por este grupo de investigadores juntamente com a equipa do Instituto Pasteur de Paris, permitiu, segundo a nossa análise, a descoberta de um segundo vírus da SIDA.

Palavras-chave: LAV-HTLV-III, LAV-2, Vírus da Imunodeficiência Humana, SIDA, HIV-2, Odette Santos-Ferreira, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Hospital Egas Moniz, Instituto Pasteur de Paris, século XX.

Abstract

This work aims to reflect on the contributions of Odette Santos-Ferreira and her research group at the Faculty of Pharmacy of the University of Lisbon and the team of doctors at Hospital Egas Moniz in Lisbon, who unraveled the enigma of patients admitted to this hospital since the end of the 1970s, with an unknown tropical disease. The integration of these patients in the seroepidemiological study on LAV (HIV) infection in the population residing in Portugal in 1984-85, developed by this group of researchers together with the team from the Pasteur Institute in Paris, allowed, according to our analysis, the discovery of a second AIDS virus.

Keywords: LAV-HTLV-III, LAV-2, Human Immunodeficiency Virus, AIDS, HIV-2, Odette Santos-Ferreira, Faculty of Pharmacy of the University of Lisbon, Egas Moniz Hospital, Pasteur Institute of Paris, 20th century.

Résumé

Ce travail vise à réfléchir sur les contributions de Odette Santos-Ferreira et de son groupe de recherche de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lisbonne ainsi que de l'équipe de médecins de l'Hôpital Egas Moniz de Lisbonne qui ont résolu l'énigme des patients admis dans cet hôpital depuis la fin des années 1970, avec une

maladie tropicale inconnue. L'intégration de ces patients dans l'étude séroépidémiologique sur l'infection au LAV (VIH) dans la population résidant au Portugal en 1984-85, développée par ce groupe de chercheurs en collaboration avec l'équipe de l'Institut Pasteur de Paris, a permis, selon notre analyse, la découverte du deuxième virus du SIDA.

Mots-clés: LAV-HTLV-III, LAV-2, Virus de l'immunodéficience humaine, SIDA, HIV-2, Odette Santos-Ferreira, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lisbonne, Hôpital Egas Moniz, Institut Pasteur de Paris, XXe siècle.

1. Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) foi pela primeira vez constatada nos EUA, entre a comunidade homossexual, em 1981. Embora no seu início tivesse sido uma infeção limitada a determinados comportamentos, difundiu-se de tal modo que se tornou a pior pandemia do final do século XX. Com mais de 40 milhões de mortes e 85 milhões de infetados desde o início da pandemia, a SIDA pode ser equiparada em termos de vítimas mortais à gripe pneumónica do início do século XX e à peste bubónica do século XIV, numa época em que a doença parecia já vencida [1].

O impacto desta doença em termos sociais, demográficos, económicos e políticos sentiu-se no mundo inteiro. A primeira referência à SIDA causada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH ou HIV)¹ foi a 5 de junho de 1981, num relatório emitido pelo *Centers for Disease Control* de Atlanta, indicando uma inusitada e inexplicável ocorrência de cinco casos graves de pneumonia por *Pneumocystis carinii* entre jovens homossexuais imunodeprimidos, entre outubro de 1980 e maio de 1981 [2]. A comunidade científica internacional uniu-se imediatamente na descoberta das causas desta nova infeção, que rapidamente se tornou epidémica à escala global.

Dois anos depois, foi descoberto um vírus (HIV) pela equipa do Instituto Pasteur de Paris (IPP) liderada por Luc Montagnier e identificado como o agente causador da SIDA, uma das doenças infecciosas recentes mais devastadoras [3]. Em 1986, foi anunciada em Lisboa a descoberta de um segundo vírus da imunodeficiência humana pelo mesmo investigador do IPP, com a colaboração de investigadores portugueses da Faculdade

de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL) e de médicos do Hospital de Egas Moniz (HEM), estudo que pretendemos aqui apresentar e discutir [4].

Os dois tipos de vírus, embora similares, têm dimensões epidémicas muito diferentes. Em 2021, aproximadamente 95% dos indivíduos viviam com o HIV-1, sendo este o vírus mais comum em termos globais. Estima-se que quase 2 milhões de pessoas vivam atualmente com HIV-2. Este tipo de vírus está mais presente na África Ocidental, mas também existe noutras partes do mundo, como na Índia, e em menor extensão nos EUA e na Europa (Portugal e França) [5, 6]. Apesar de serem geneticamente distintos, ambos os retrovírus têm efeitos similares no corpo humano. O HIV-2 é de mais difícil transmissão que o HIV-1, sendo as taxas de transmissão vertical mãe-bebé também inferiores. As pessoas que vivem com o HIV-2 tendem a ter uma carga viral mais baixa, um período mais longo sem sintomas e uma evolução mais lenta para a SIDA. A taxa de mortalidade também é inferior ao registado pelo HIV-1 [5].

2. A Origem do HIV-1 e do HIV-2

O vírus da imunodeficiência humana tipo 1 foi transmitido aos humanos a partir dos chimpanzés e em termos evolutivos o HIV-1 está relacionado de forma mais próxima com o vírus da imunodeficiência símia (SIVcpzPtt) que infetou os *Pan troglodytes troglodytes*, uma subespécie de chimpanzé que habita a África Central [7]. Esta transmissão inicial terá ocorrido antes da década de 1920, em caçadores de chimpanzés nos Camarões. De seguida, a rede dos transportes fluviais e ferroviários, associada às alterações sociais nesta região de África, como a revolução sexual, o crescimento da população que afluíu às cidades e a mudança nos cuidados de saúde, promoveram a disseminação do vírus na cidade de Kinshasa ainda antes da década de 1960, que se tornou o foco inicial da epidemia. Mais tarde, o vírus disseminou-se através da bacia do rio Congo para as zonas mineiras do sudeste e para outros locais mais distantes. Por fim, o vírus viajou até ao continente americano na década de 1960, trazido pelos professores e funcionários haitianos que regressaram do Congo ao seu país, sendo depois exportado para os Estados Unidos da América (EUA), tendo-se iniciado então a primeira epidemia conhecida do HIV entre a comunidade homossexual americana.

¹ Adotámos neste trabalho a terminologia da década de 1980 do século XX, utilizada à época. A terminologia atual poderá ser consultada em *Orientaciones terminológicas de ONUSIDA* (versão de 2015) e *Infeção VIH e SIDA. Desafios e Estratégias*, 2018. Ministério da Saúde, Direção-Geral da Saúde.

O vírus da imunodeficiência humana tipo 2 está, por sua vez, relacionado com o SIVsmm (*Simian immunodeficiency Virus*) que infetou os macacos *sooty mangabey* (*Cercocebus atys*) que habitam a África Ocidental [8]. Terá sido transmitido aos humanos na década de 1940, na Guiné-Bissau, e teve um crescimento exponencial rápido por volta de 1955-1970 [9]. Também aqui, à transferência zoonótica do HIV-2 na primeira metade do século XX, sucedeu a evolução para uma epidemia que coincidiu com a guerra da independência (1963-1974), o que leva a supor que a alteração nos padrões socioculturais provocada por esta guerra colonial teve um forte impacto na disseminação do segundo vírus da SIDA.

Segundo ainda outro estudo, a transmissão parentérica poderá ser a principal causa da epidemia de HIV-2 na Guiné-Bissau durante os anos do conflito militar com Portugal e, ao contrário do HIV-1, não terá sido por via sexual. Esta hipótese é comprovada pelo reduzido número de casos de militares portugueses infetados, pois nessa situação o vírus ter-se-ia espalhado pela população nativa portuguesa em maior escala. A exposição parentérica, como o aumento do uso de injeções nos tratamentos, campanhas de vacinação, sangue e seus derivados, infeção hospitalar e algumas práticas tradicionais como a mutilação genital feminina, terá sido a principal via de propagação deste vírus entre a população [10].

Além da Guiné-Bissau e de Cabo Verde, os centros geográficos originais da infeção pelo HIV-2 correspondem às antigas colónias portuguesas e francesas no oeste e centro sul de África, de onde a infeção se propagou para a Europa e, em especial, para Portugal e França. De facto, Portugal é o país europeu com as taxas mais elevadas de infeção importada pelo HIV-2. Este vírus foi também registado no Brasil e na Índia, sendo, no entanto, a sua prevalência muito baixa.

Podemos concluir então que as duas infeções pelo vírus de imunodeficiência humana correspondem a epidemias diferentes, com origens zoonóticas independentes, associadas a pessoas com risco acrescido de aquisição de infeção por HIV em regiões geográficas distintas [5].

3. A descoberta do HIV-2: a participação portuguesa

Segundo Venâncio Furtado, diretor-geral dos Serviços de Saúde Pública da Guiné-Bissau, nos anos de 1978-79, assistiu-se a uma multiplicação de casos muito graves no Hospital Simão Mendes em Bissau, apresentando um enfraquecimento geral e irreversível,

diarreias crónicas e complicações pulmonares. Face à incapacidade de diagnóstico, tratamento e cura, alguns destes casos foram enviados para tratamento em Lisboa [11].

Foram internados na Unidade de Doenças Infeciosas e Parasitárias do Hospital de Egas Moniz, vindos da Guiné-Bissau ao abrigo de um acordo com Portugal, com uma doença desconhecida que os médicos eram incapazes de diagnosticar. Apresentavam um quadro de diarreia crónica que foi considerado uma misteriosa doença tropical, que fez desesperar os médicos que os acompanhavam. Após o eclodir da SIDA em 1981, certos sintomas clínicos e parâmetros biológicos destes doentes fez suspeitar poderem estar infetados com um vírus semelhante ao da imunodeficiência humana, apesar das diferenças assinaláveis em termos epidemiológicos, em especial no modo de transmissão do vírus.

Os resultados dos testes então realizados a estes doentes africanos no Laboratório de Virologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL) eram a constatação de uma persistente e estranha fluorescência sempre presente na pesquisa de anticorpos anti-LAV, o que intrigou e despertou ainda mais a curiosidade dos investigadores. Não era possível classificá-la como positiva, mas também não revelava uma verdadeira negatividade, sendo estes soros classificados pela equipa portuguesa como positivos-fracos interrogados (+f?).

Ao integrar estes doentes no estudo seroepidemiológico sobre a infeção pela LAV (HIV) na população residente em Portugal entre outubro de 1984 e julho de 1985, Santos-Ferreira e o seu grupo de investigação da FFUL vão conseguir desvendar este mistério, e simultaneamente descobrir e isolar um novo vírus da SIDA, graças à sua colaboração com a equipa de Luc Montagnier do IPP.

3.1 O estudo seroepidemiológico sobre a infeção pelo LAV (HIV) na população residente em Portugal (1984-1985) e os doentes-mistério do Hospital Egas Moniz

Odette Santos-Ferreira (1925-2018) foi professora e investigadora na FFUL. Desde 1971, beneficiou do apoio e da estreita colaboração entre esta faculdade e instituições de investigação científica francesas, graças à cooperação entre os Serviços Culturais de Cooperação Científica e Técnica da Embaixada da França em

Portugal e o Instituto de Alta Cultura².

Este intercâmbio científico permitiu o apoio ao ensino pós-graduado, à investigação e ao Departamento de Microbiologia desta faculdade, através do intercâmbio de investigadores franceses e portugueses que recebiam bolsas que permitiam a sua formação, estágios e doutoramentos nos centros de investigação de França e, em particular, no IPP, reforçando a formação científica especializada dos docentes da FFUL, para além do apoio a diversos projetos de investigação [12].

Santos-Ferreira deslocava-se com regularidade ao IPP e a outros centros de investigação franceses e a frequência de Santos-Ferreira no meio científico de Paris era habitual. Aqui realizou estágios, conduziu a investigação para a sua tese de doutoramento e frequentou cursos de pós-graduação em diversas áreas científicas. A sua investigação no IPP realizou-se de 1973 a 1986, com a finalidade de análise, controlo e prevenção das infeções hospitalares em Portugal. Esta investigação permitiu a construção de uma rede de contactos pessoais e interligações com os médicos hospitalares portugueses que mais tarde viria a facilitar a sua investigação sobre o HIV/SIDA em Portugal.

Na década de 1980, a FFUL detinha então um capital humano que permitiu progredir nos domínios da microbiologia e virologia em Portugal e a formação de um grupo de investigação nestas áreas, liderado por Santos-Ferreira, graças a todas estas relações com as instituições científicas francesas. É de destacar ainda o Laboratório de Virologia inserido no Departamento de Microbiologia e a funcionar desde 1975, que viria a desempenhar um papel determinante e ativo nos testes seroepidemiológicos à população portuguesa no âmbito do HIV, entre 1984 e 1985.

Poucos meses antes de Santos-Ferreira iniciar o seu estágio como investigadora associada no IPP, Robert Gallo e os seus colaboradores tinham publicado na revista *Science*, a 4 de maio, o isolamento do HTLV-III [13-15]. Neste artigo, anunciaram este vírus como a verdadeira causa da SIDA, questionando desta forma o LAV (HIV) de Montagnier e da sua equipa. Gallo duvidou que o LAV fosse um retrovírus e negou a sua relação com a doença, minimizando e desprezando o contributo da investigação francesa [16-18].

A descoberta do LAV em maio de 1983, pela equipa liderada por Montagnier no IPP, tinha suscitado alguma desconfiança por ter origem num doente sem SIDA confirmada. Frédéric Brugère, o paciente a partir do

qual se isolou o primeiro HIV e portador da estirpe inicial do LAV, desenvolveu a doença mais tarde e morreu de SIDA apenas no outono de 1988 [3].

Em março de 1984, o imunologista francês Jacques Leibowitch (1942-2020), diretor do grupo francês de investigação sobre SIDA, afirmava sobre o LAV que era “demasiado cedo para lhe atribuir um lugar, de oportunista ou de responsável, na história da SIDA” [19].

Por outro lado, nos EUA, a secretária de Estado da Saúde e da Educação anunciou numa conferência de imprensa realizada em Washington, em 24 de abril de 1984 que Gallo e a sua equipa tinham isolado um vírus desconhecido como o responsável pela SIDA e que, no prazo máximo de dois anos, seria descoberta uma vacina [11, 20-22]. Em setembro de 1984 e face a este anúncio dos EUA, a equipa do IPP estava de facto determinada em provar que o seu LAV era o vírus responsável pela epidemia de SIDA, em clara competição com a equipa americana. Dedicaram-se a aprofundar ainda mais o conhecimento do LAV, realçando as diferenças morfológicas e imunológicas deste retrovírus com o HTLV-I da equipa de Gallo, e as suas semelhanças com o HTLV-III, recentemente divulgado.

Quando, em setembro de 1984, Santos-Ferreira começou a colaborar com a equipa da Unidade de Oncologia Viral do IPP, na equipa de investigação dos retrovírus liderada por Luc Montagnier, todos os contributos eram válidos, o que se depreende pelas suas palavras: “quando cheguei ao Instituto Pasteur, pedi para me apresentarem o professor Montagnier. Ele viu-me tão entusiasmada que me deu umas lâminas com células infetadas” [23]. Nesta estadia no IPP, Santos-Ferreira aprendeu a dominar as técnicas mais sofisticadas de identificação e de confirmação do recentemente descoberto *Lymphadenopathy Associated Virus* (LAV), como era então designado o HIV [24].

Regressou a Lisboa com a missão de efetuar um estudo seroepidemiológico sobre a infeção pelo LAV (HIV) na população residente em Portugal, de modo a contribuir para a investigação de que o vírus descoberto por Montagnier era de facto a causa da SIDA e, simultaneamente, identificar o mesmo vírus em Portugal.

Santos-Ferreira transmitiu então à sua equipa de investigação todos os conhecimentos adquiridos e implementou no Departamento de Microbiologia da FFUL a mesma técnica da imunofluorescência indireta do IPP utilizada por Montagnier. Para continuar as suas pesquisas, era imprescindível a colaboração dos

² O Instituto de Alta Cultura (1952-1976) foi a instituição responsável por conduzir a política cultural, divulgar a língua e cultura portuguesas no estrangeiro e implementar a investigação científica durante o regime do Estado Novo (1933-1974).

médicos e dos hospitais portugueses, pelo que imediatamente contactou os responsáveis pelos serviços de infeciologia dos hospitais Curry Cabral, Santa Maria, Dona Estefânia, de Egas Moniz e Santa Cruz, com os quais já tinha colaborado no âmbito das suas investigações sobre infeções hospitalares, oferecendo apoio laboratorial para o diagnóstico de casos suspeitos de SIDA. Solicitou que, quando fossem internados doentes com manifestações clínicas características da SIDA, lhe enviassem amostras de sangue para análise, pois a FFUL já dispunha dos meios mais avançados técnicos e humanos, equiparados aos do IPP.

Para um dos hospitais contactados, o Hospital de Egas Moniz³, que já tinha alguma experiência⁴ no tratamento de doentes com SIDA, esta possibilidade utilizando os métodos de análise mais recentes foi encarada com particular interesse [26]. Segundo José Luís Champalimaud, diretor do Serviço de Infeciologia deste hospital, estariam internados na enfermaria de doenças infetocontagiosas doentes vindos da Guiné-Bissau e com sintomas condizentes com o diagnóstico de SIDA, mas cujos resultados não eram conclusivos, sendo os mais díspares:

Acontecia que, para além dos doentes com SIDA do tipo «ocidental» que já tinham passado pela enfermaria de doenças infetocontagiosas do hospital, e que haviam sido diagnosticados tanto do ponto de vista clínico como serológico, estavam aí internados alguns doentes oriundos da Guiné-Bissau, ao abrigo da cooperação que o Instituto de Higiene e Medicina Tropical mantém com as ex-colónias portuguesas que, apesar de constituírem casos típicos de SIDA do ponto de vista dos seus sintomas, apresentavam os resultados mais diversos do ponto de vista serológico [26].

Champalimaud relatou ainda como procederam no HEM com estes doentes-mistério, antes de Santos-Ferreira e a FFUL terem iniciado o estudo seroepidemiológico:

Em agosto de 1984, começámos a mandar soros destes doentes para vários laboratórios europeus, para fazer a pesquisa dos vírus. Os resultados eram os mais dispareados: ora eram positivos, ora eram negativos para os mesmos soros, acontecendo por outro lado que esses dados não tinham a mínima consistência com os dados clínicos que nós possuíamos [26].

Kamal Mansinho, um jovem infeciologista envolvido no tratamento destes doentes-mistério, relembra o desafio desta doença desconhecida que os médicos não conseguiam diagnosticar:

Lembro-me dos primeiros doentes que vinham da Guiné-Bissau, com uma doença desconhecida, que tanto eram homens como eram mulheres, que, apesar dos esforços todos que eram feitos para se chegar a um diagnóstico, nós não conseguíamos chegar a um diagnóstico e que os doentes acabavam por morrer. E estamos a falar ainda de três ou quatro anos antes do isolamento do vírus [27].

De facto, e segundo Kamal Mansinho, o primeiro doente vindo da República da Guiné-Bissau e internado na Unidade de Doenças Infeciosas e Parasitárias do HEM, foi em dezembro de 1979 [28]. Wanda Canas-Ferreira, microbiologista e virologista da Unidade de Virologia do Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa, foi das primeiras especialistas nesta área científica juntamente com os médicos do HEM, a observar estes pacientes [11]. Seguiram-se mais doentes com um quadro involgar de diarreias crónicas e entendido como uma misteriosa doença tropical, dado que nesta data se desconhecia a existência de um novo vírus que afetava e enfraquecia o sistema imunitário e que apenas foi divulgado em junho de 1981 [2].

Em outubro de 1984, Santos-Ferreira e a sua equipa de investigadores iniciaram o estudo seroepidemiológico sobre a infeção pelo LAV (HIV) na população residente em Portugal. O Laboratório de Virologia da FFUL foi o primeiro e único laboratório nacional que, até setembro de 1985, realizou em Portugal os testes de deteção dos anticorpos anti-HIV por imunofluorescência indireta (IFA), ensaios imunoenzimáticos (ELIZA), ensaios de radioimunoprecipitação (RIPA) e Western-Blot (WB). Este laboratório da FFUL teve sempre a colaboração do Serviço de Virologia de Luc Montagnier do IPP, e de outros laboratórios franceses e americanos, em caso de dúvida nos resultados dos testes efetuados [29].

Para a realização deste estudo seroepidemiológico da população portuguesa, todos os dados disponíveis sobre os doentes suspeitos de terem contraído SIDA eram considerados relevantes para aprofundar o conhecimento sobre o novo vírus, daí a preocupação de Santos-

³ O Hospital de Egas Moniz, outrora Hospital Colonial de Lisboa (1902) e Hospital do Ultramar (1948), foi criado com a missão de tratar os doentes que sofriam de doenças infecciosas e tropicais vindos das antigas colónias portuguesas e, em colaboração com o Instituto de Medicina Tropical, dedicar-se à investigação e ao ensino pós-graduado em doenças tropicais e infetocontagiosas.

⁴ Em outubro de 1984, apenas tinham sido oficialmente reportados em Portugal três casos: um caso em 1983 e dois no primeiro semestre de 1984, mas desconhece-se em que hospitais foram tratados [25].

-Ferreira em detalhar nos seus cadernos de laboratório o nome dos doentes a que correspondia um número de registo, a sua idade, o hospital em que estavam internados, os médicos que os seguiam, a sua profissão, informação sobre os hábitos sexuais, contacto sexual com outros doentes infetados, viagens, sintomatologia, se tinham tido hepatite, sífilis, se eram hemofílicos, consumidores de drogas por via injetável, se se dedicavam à prostituição, e ainda os resultados dos testes realizados, os diagnósticos, etc.

Segundo estas anotações de Santos-Ferreira, os primeiros testes efetuados aos doentes internados no Hospital Egas Moniz foram realizados em 29 de maio de 1985 [30]. O primeiro doente, Fernando M. (n.º 62), era do sexo masculino, de 48 anos, raça caucasiana, homossexual com parceiros múltiplos, vindo do Brasil, cujos médicos responsáveis eram José Luis Champalimaud, Lurdes Roque, Kamal Mansinho e Jaime Nina. Os testes efetuados na FFUL foram os IFA e RIPA, enquanto o ELISA-Abbott, tinha sido realizado anteriormente no Brasil, apresentando o resultado positivo ao LAV. O seu diagnóstico era de SIDA e os sintomas que apresentava eram diarreia, febre, astenia, adenopatias generalizadas, úlceras anais e candidíase oral. Há meses que o seu estado de saúde se tinha vindo a degradar.

O outro doente era Almir R., (n.º 63) de raça caucasiana, 55 anos, que residia há vários anos no Zaire na cidade de Kinshasa, tendo regressado a Lisboa há apenas dez dias. Era heterossexual, tendo tido relações sexuais com mulheres zaienses. Estava já diagnosticado com SIDA pelos médicos americanos e belgas que atuavam na área. Nas zonas rurais do Zaire, partilhou agulhas e seringas não desinfetadas com os nativos, para administração de cloroquina (medicamento antimalárico). Apresentava poliadenopatias, febre, pneumonia de etiologia desconhecida, diarreia, anemia, linfopenia, astenia, adinamia extremamente acentuada, emagrecimento súbito (perdeu 12 kgs em 30 dias), herpes labial, candidíase oral e esofágica. Os resultados dos testes foram positivos ao LAV em IFA, em RIPA e em ELISA-Abbott. Acabou por falecer em novembro de 1985.

Em 14 de junho de 1985 foram realizados novamente mais testes de deteção do LAV/HTLV-III [30] e, desta vez, a cinco pacientes internados na enfermaria de doenças infectocontagiosas do Hospital Egas Moniz, “originários da Guiné-Bissau com um quadro clínico de diarreias crónicas de etiologia desconhecida” [31]. Segundo as anotações nos cadernos de laboratório de Santos-Ferreira, os doentes apresentavam algumas diferenças epidemiológicas e clínicas relativamente aos

anteriores:

1. João Silva J. (n.º 70), com 37 anos, internado com síndrome diarreico grave, febre persistente, desnutrição acentuada, poliadenopatias, candidíase oral, e úlceras perianal e anal. Sem hábitos homossexuais conhecidos. Acabou por falecer (não referiu a data) e a autópsia revelou citomegalovírus, sarcoma da Kaposi generalizado, pneumonia terminal com hipoxia anemia e linfopenia;
2. César I. (n.º 72), sem registo de idade, com hepatite crónica, aspergilose pulmonar e desnutrido; Sem hábitos homossexuais, nem consumo de drogas;
3. Graciano M. (n.º 74), de 28 anos, internado com febre intermitente, diarreia prolongada há dois anos, emagrecimento acentuado (perdeu 17 kg), desnutrição, pericardites de repetição, adenopatias, infeções por *Candida isospora* e *Serratia rutidae*, anemia, linfopenia e tuberculose; sem antecedentes homossexuais conhecidos;
4. Sabadu S. (n.º 75), de 30 anos, a única paciente do sexo feminino, casada, era obesa e foi internada com diarreia, emagrecimento acentuado (perdeu 40 kg), desnutrição, anemia, linfopenia, zona, candidíase e *Isospora*. Tinha histórico de dois anos de febre e poliadenopatias. Não pertence a qualquer grupo “a risco”. Durante a hospitalização, tornou-se a parceira sexual de Olívio T., tendo engravidado;
5. Olívio T. (n.º 185), parceiro sexual de Sabadu, tinha 41 anos, era viúvo de uma guienense que morreu devido a diarreia violenta sem causas conhecidas. Olívio apresentava também diarreia intermitente, alergias cutâneas e emagrecimento (perdeu 20 kg entre maio e novembro de 1984). Recuperou 16 kg e teve alta no final de junho de 1985, tendo sido novamente internado em outubro de 1985 e realizado mais uma vez o teste de deteção do LAV, no dia 25 desse mês.

Os testes a estes pacientes do Hospital de Egas Moniz foram solicitados devido à inexistência de diagnóstico conclusivo e pela “semelhança de certos sintomas clínicos e parâmetros biológicos destes doentes com os que começavam a ser descritos na literatura internacional, a propósito da SIDA” [31], o que suscitou a suspeita de poderem estar eventualmente infetados com um vírus semelhante ao da imunodeficiência humana. Kamal Mansinho relatou a angústia dos médicos em não conseguirem diagnosticar com clareza e eficácia a doença misteriosa dos pacientes vindos da Guiné-Bissau, que acabavam por morrer sem tratamento adequado:

Foi um percurso difícil, porque nos confrontámos durante anos com doentes cuja causa de morte não era identificada e que, apesar dos esforços todos que

se fazia, os doentes acabavam por morrer e isso era doloroso [27].

No entanto, existiam diferenças assinaláveis relativamente a estes doentes em termos epidemiológicos e em especial no modo de transmissão do vírus ser heterossexual. Não eram de raça caucasiana nem pertenciam a “qualquer grupo a risco” [30]. Ou seja, não eram homossexuais, não eram hemofílicos nem transfusionados, não se dedicavam à prostituição, nem eram consumidores de drogas por via injetável:

Depois há o isolamento do vírus VIH-1, e estes doentes, apesar de tudo, não se enquadravam no padrão da infeção por VIH-1, que era mais prevalente quer na Europa quer nos Estados Unidos. Estamos a falar do início da década de 80 e, portanto, estávamos a falar numa doença que estava muito centrada em homens que praticavam sexo com homens e em alguns grupos com comportamentos de risco particulares. E os doentes que nós seguíamos eram doentes heterossexuais e não se enquadravam nesse modelo [27].

Os médicos responsáveis por estes doentes eram José Champalimaud, Jaime Nina e Kamal Mansinho e todos tinham vindo da Guiné-Bissau ao abrigo de um acordo celebrado com Portugal no domínio da saúde, em 1978 [32]. Seria no HEM que os pacientes que sofriam de doenças tropicais ou infectocontagiosas vindos das antigas colónias portuguesas, eram internados para tratamento das suas enfermidades.



Figura 1: Jaime Nina, José Luís Champalimaud (chefe de equipa) e Kamal Mansinho, médicos do Hospital Egas Moniz que estudaram e acompanharam os doentes-mistério, em cujos soros foi descoberto o novo vírus da SIDA [26]

No entanto, sob o ponto de vista clínico, existiam diferenças, como as diarreias prolongadas por *Isospora belli* e por *Cryptosporidium*, tuberculose e pouca frequência de sarcoma de Kaposi. Estas infeções não se encontravam na altura incluídas nos critérios⁵ para o diagnóstico clínico de SIDA apresentados em 1982 pelo CDC de Atlanta,

“Embora todos os doentes apresentassem uma imunodeficiência semelhante aos infetados pelo LAV” [31].

Num documento da sua autoria, a própria Odette Santos-Ferreira testemunhou que estes doentes foram de facto incluídos no estudo, apesar de não se enquadrarem no padrão habitual e mesmo apesar de terem sido considerados negativos pelos laboratórios estrangeiros de referência:

Começámos em 1984 os primeiros estudos seroepidemiológicos sobre a infeção HIV em Portugal. (...) A escolha dos doentes incluía alguns hospitalizados na Unidade de Doenças Infeciosas e Parasitárias do Hospital Egas Moniz de Lisboa, com a qual mantínhamos uma boa cooperação científica, nomeadamente com os Drs. J. L. Champalimaud, Jaime Nina e Kamal Mansinho. Este hospital recebeu doentes das nossas antigas colónias, com base num acordo com Portugal. Esses doentes tinham como característica uma difícil interpretação da sua serologia. Isto foi considerado suspeito por nós, apesar de terem sido sempre consideradas negativas em países a quem pedimos a análise destes casos especiais [35].

Todos os soros vindos do Hospital de Egas Moniz e analisados no Laboratório de Virologia da FFUL tinham, segundo Santos-Ferreira, uma imagem sempre igual, mas diferente do que até esse momento tinham analisado. Os resultados detetavam “uma fluorescência, mas não era como as outras imagens” [26].

O resultado era diferente daquilo a que eu estava habituada a ver. Na técnica que usei em Lisboa para detetar o vírus, a imunofluorescência, as células atacadas aparecem fluorescentes, brilhantes, mas nestes casos apenas se podia notar uma fraca fluorescência. Não se podia dizer que o resultado fosse negativo, porque havia uma certa resposta, mas era apenas “fracamente positivo”. Na altura, era tudo quanto eu podia dizer, apesar desta classificação estar longe de me satisfazer [26].

Os resultados destes testes de deteção do LAV suscitaram então ainda mais dúvidas aos médicos que os acompanhavam, assim como aos investigadores da FFUL. Os resultados dos testes IFA destes doentes africanos vindos da Guiné-Bissau eram estranha-

⁵ (1) ter SK comprovado por biópsia ou infeção oportunista com risco de vida comprovado por biópsia; (2) ter menos de 60 anos; e (3) não ter história de doença imunossupressora subjacente ou terapia imunossupressora [33, 34].

mente “LAV= negativo/positivo fraco em IF”, ou “LAV=negativo em IF” [30]. Segundo os registos de Santos-Ferreira, os pacientes n.º 70, 74 e 185 coincidiam nos resultados dos testes e na sintomatologia.

As amostras de soros destes doentes, já anteriormente enviadas para França, tinham sido sempre consideradas serologicamente negativas, o que tinha confundido os três clínicos que os seguiam, os Drs. J. L. Champalimaud, Jaime Nina e Kamal Mansinho. Convencidos que havia qualquer coisa que nos escapava, resolvemos teimosamente continuar a analisar os soros desses doentes no nosso laboratório, agora que dispunha da mesma tecnologia usada no laboratório, do Prof. Luc Montagnier [31].

O resultado deste estudo desenvolvido na FFUL era a constatação de uma persistente e estranha fluorescência sempre presente na pesquisa de anticorpos anti-LAV, o que intrigava e despertava ainda mais a curiosidade dos investigadores. Não era possível classificá-la como positiva, mas também não revelavam uma verdadeira negatividade, sendo estes soros classificados como positivos-fracos interrogados (+f?).

Entre 1 e 5 de setembro de 1985, Santos-Ferreira participou no II Congresso Europeu de Microbiologia Clínica, em Brighton. Integrada na equipa de Luc Montagnier, apresentou um poster intitulado “High Prevalence of Antibody to Lymphadenopathy Associated Vírus (LAV) in Aids and Aids-Risk Patients in Portugal” [36]. Este poster foi também da autoria dos investigadores da Unidade de Oncologia Viral do IPP Denise Guetard, Sophie Chamaret e Luc Montagnier, e apresentaram o estudo seroepidemiológico sobre a infeção pelo LAV (HIV) na população portuguesa, que a equipa da FFUL em colaboração com o IPP tinha realizado em Portugal, desde outubro de 1984.

Podemos deduzir que os cadernos de investigação de Santos-Ferreira e a recolha de dados pessoais e clínicos dos doentes tinham como objetivo a realização deste estudo, pois é apresentada uma listagem de casos intitulada “LAV Antibodies in AIDS and ARC patients concordance of IFA and RIPA assays” [36], que correspondem aos doentes infetados incluídos nestes cadernos.

Mas, sem o saberem, estes quatro investigadores utilizaram dados que iriam afetar as suas conclusões, pois o sangue de três pacientes (n.º 70, 74 e 75) com demonstrações clínicas de SIDA [30], estavam de facto infetados, não com o já conhecido LAV (HIV-1), mas sim com o LAV 2 (HIV-2), que no início de se-

tembro de 1985 ainda era desconhecido.

Depois da apresentação dos resultados do estudo seroepidemiológico em Brighton e estando já aprovada a estadia de Santos-Ferreira nos dias seguintes no IPP, os testes de deteção do LAV foram repetidos a alguns doentes-mistério do Egas Moniz, como a Graciano M. (n.º 74) e João J. (n.º 70), a 11 e a 13 de setembro de 1985 respetivamente, e os resultados não se alteraram: “positivo fraco em IF, positivo em RIPA e negativo em ELISA” [30, 37].

Ao terem recebido anteriormente os resultados negativos destes casos especiais dos laboratórios estrangeiros considerados de referência, e face à repetição dos testes com o mesmo resultado inconclusivo, a equipa da FFUL e os médicos do Egas Moniz suspeitaram estar na presença de um outro vírus da SIDA.

A semelhança de alguns quadros clínicos e padrões biológicos destes doentes com o que, entretanto, tinha sido publicado nas revistas científicas sobre a SIDA, e apesar das diferenças significativas do ponto de vista epidemiológico (heterossexualidade e ausência de toxicod dependência) relativo à infeção pelo entretanto isolado VIH-1, levaram à suspeita da possibilidade de existência de outro agente patogénico [28].

Foi por esta razão que Santos-Ferreira fez questão de levar para a sua estadia no IPP (de 16 a 26 de setembro) uma amostra de sangue destes doentes-mistério, para além das amostras seropositivas que incluiu na sua investigação, mas apenas de doentes internados no Hospital Egas Moniz, excluindo os outros hospitais portugueses com que colaborou, nomeadamente os Hospitais de Santa Cruz, Curry Cabral, Santa Maria, Dona Estefânia e São José.

Assim, e segundo o seu caderno de investigação, levou ainda consigo o “sangue heparinizado para pesquisa de retrovírus” [37] dos doentes Almir R. (n.º 63) e de Acácio P. (n.º 131), do médico Jaime Nina, tendo sido realizados os testes a 14 de setembro de 1985.

Acácio P. tinha 31 anos, era português e regressou do Canadá, onde manteve uma relação homossexual (o parceiro sexual canadiano adoeceu com uma linfopenia assintomática). Apresentou sintomas de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, candidíase sistémica, sarcoma de Kaposi cutâneo e nódulos de Kaposi bilaterais nos pulmões, micose oral e pulmonar, anemia, linfopenia, febre, poliadenopatias e emagrecimento. Os testes deram resultado positivo ao LAV por IF e positivo em RIPA.

A investigação de Santos-Ferreira no IPP iniciou-se a

16 de setembro. No seu caderno de investigação referiu que, no dia 19 de setembro, “a cultura do Almir R. está contaminada com bactérias. Não se pode prosseguir. Continuamos com as culturas do Graciano M. e do Acácio P.”[38].

De facto, os investigadores franceses desconheciam o significado da classificação portuguesa do sangue de Graciano como positivo-fraco interrogado (+f?) e todo este trabalho de investigação foi efetuado “clandestinamente” e sem o conhecimento dos investigadores franceses, nem do próprio Luc Montagnier, que acreditavam que Santos-Ferreira estaria interessada apenas em apoiar o trabalho dos médicos portugueses com a utilização rotineira da despistagem do LAV. Santos-Ferreira por sua vez tinha receio de estar errada e nunca partilhou a sua tese com a equipa francesa [26]. Mas, e segundo o nosso entendimento, foi precisamente graças à suspeita dos investigadores portugueses e ao estudo seroepidemiológico desenvolvido em parceria com o IPP que foi possível a descoberta de mais um vírus da SIDA no sangue de Graciano M., para além do objetivo principal em avaliar a frequência de exposição ao LAV dos indivíduos portugueses e a correlação da sua seropositividade com a infeção da SIDA.

As circunstâncias da investigação de Santos-Ferreira no IPP, em setembro de 1985, devem ser motivo de análise mais aprofundada.

4. Conclusão

A estreita colaboração e cooperação científica entre Portugal e França permitiu um importante intercâmbio científico entre estes dois países e culminou, em setembro de 1985, com a descoberta e o isolamento do HIV-2 no IPP.

O estudo seroepidemiológico sobre a infeção pelo LAV na população residente em Portugal (1984-1985) desenvolvido pelo grupo de investigação da FFUL, liderado por Santos-Ferreira, em coautoria com os mais destacados investigadores no campo dos retrovírus da SIDA (Montagnier, Chaumet e Guetard), permitiu a descoberta e o isolamento de um segundo vírus da SIDA.

Devido a este estudo, Santos-Ferreira deparou-se com algo de inusitado nos resultados dos testes em doentes internados no Hospital de Egas Moniz, vindos da Guiné-Bissau ao abrigo de um protocolo com Portugal. Apresentavam certos sintomas clínicos e parâmetros biológicos que faziam suspeitar os médicos que os seguiam, de poderem estar infetados com um vírus semelhante ao da imunodeficiência humana, apesar das diferenças assinaláveis em termos epidemiológicos, em especial no modo de transmissão heterossexual do vírus, algo inusitado para a época. Não obstante o resultado negativo apresentado pelos laboratórios estrangeiros de referência, os investigadores portugueses continuavam a observar uma persistente e estranha fluorescência na pesquisa de anticorpos anti-LAV, sendo estes soros classificados como positivos-fracos interrogados (+f?), sem o pleno conhecimento da equipa francesa do IPP.

Os médicos do Hospital de Egas Moniz e em especial José Luís Champalimaud, apesar da suspeita da existência de um novo vírus da SIDA, não tinham os meios técnicos, científicos e os recursos humanos especializados adequados que permitissem esta descoberta, pelo que a equipa da FFUL foi fundamental. Assim como foram determinantes os contactos institucionais de Santos-Ferreira com Luc Montagnier e os investigadores do IPP, todo o seu percurso científico e a ligação a esta instituição francesa.

Agradecimentos

Esta investigação foi possível graças ao apoio do Museu da Farmácia (Portugal) e ao financiamento da Associação Nacional das Farmácias. Gostaria também de agradecer a colaboração de Ricardo Borga Martins (Arquivo Histórico das Farmácias) e a Isabel Amaral, pelas contribuições e sugestões no âmbito da realização deste trabalho.

Conflitos de interesse

A autora declara que não existem conflitos de interesse relacionados com o presente artigo.

Bibliografia

1. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics FACT SHEET 2022. 2023.
2. Control (CDC) C for D. Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. June 1981;30(21):250–2.
3. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868–71.
4. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a New Human Retrovirus from West African Patients with AIDS. *Science*. julho de 1986;233(4761):343–6.
5. Abecasis AB, Dias S, Marcelino JM. A contribuição do Instituto de Higiene e Medicina Tropical para o conhecimento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. The contribution of Institute of Hygiene and Tropical Medicine for the knowledge of infection by the Human Immunodeficiency Virus Artigo Original [Internet]. *Anais do IHMT*; 2014. p. 37–45. Disponível em: hdl.handle.net/10362/116801.
6. UNAIDS Dados Globais 2021 Sida.
7. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. outubro de 2014;346(6205):56–61.
8. Santiago ML, Range F, Keele BF, Li Y, Bailes E, Bibollet-Ruche F, et al. Simian immunodeficiency virus infection in free-ranging sooty mangabeys (*Cercopithecus atys atys*) from the Taï Forest, Côte d'Ivoire: implications for the origin of epidemic human immunodeficiency virus type 2. *Journal of Virology*. outubro de 2005;79(19):12515–27.
9. Lemey P, Pybus OG, Wang B, Saksena NK, Salemi M, Vandamme AM. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. maio de 2003;100(11):6588–92.
10. Gomes P, Abecasis A, Almeida M, Camacho R, Mansinho K. Transmission of HIV-2. Vol. 3. *Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2003. p. 683–4.
11. Grmek, Mirko. História da Sida. Lisboa: Relógio D'Água; 1994. 379 p. 21
12. Maria Odette Santos-Ferreira. Departamento de Microbiologia, resumo histórico [Internet]. FFUL; 1978 [citado 21 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.arquivofarmacias.pt/details?id=6923&detailsType=Description&departamento%7cmicrobiologia%7cresumo%7chist%7c3%b3rico>.
13. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and at Risk for AIDS. *Science*. maio de 1984;224(4648):500–3.
14. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. *Science*. maio de 1984;224(4648):497–500.
15. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schüpbach J, Gallo RC. Antibodies Reactive with Human T-Lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) in the Serum of Patients with AIDS. *Science*. maio de 1984;224(4648):506–8.
16. Gallo RC, Myron E, Gross L. Human T-cell leukemia/lymphoma virus. The family of human T-lymphotropic retroviruses: their role in malignancies and association with AIDS. *York CSHLN*, editor. 1984.
17. Gallo RC, Montagnier L. The chronology of AIDS research. *Nature*. abril de 1987;326(6112):435–6.
18. Montagnier L. Vaincre le SIDA, entretiens avec Pierre Bourget. *Scientifique CF internationale pour l'information*, editor. 1986. 188.
19. Leibowitch J. Un virus étrange venu d'ailleurs. *Le Sida*. 1984. 227.
20. Black D. The plague years. A chronicle of AIDS, the epidemic of our times. Simon, Schuster, editors. Simon, and Schuster; 1986. 177.
21. Connor S, Kingman S. The search for the virus. The scientific discovery of AIDS and the quest for a cure, Harmondsworth PB, editor. 1988.
22. Shilts R. And the band played on: politics, people, and the AIDS epidemic. Press SM, editor. 1987.
23. Vilela JS. A primeira vez... Odette Ferreira, entrevista presencial, 23 de fevereiro de 2016. Em: Quixote D, editor. Lisboa entra numa nova era, Lx 80. 2016. p. 92–3.
24. Maria Odette Santos-Ferreira. Curriculum Vitae [Internet]. FFUL; 2011 [citado 21 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.arquivofarmacias.pt/details?id=5925&detailsType=Description&pt%2fahanf%2fod%2f09%2f004>.
25. SIDA G de T da. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Situação em Portugal em 31 de dezembro de 1985. Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde; 1986. p. 1–10.
26. Malheiros JV. Sida, as pistas portuguesas, investigadores disputam mercado de milhões de dólares. *Semanário Expresso*. abril de 1986;27R-29R.
27. Caldas M. Especial Saúde - Homenagem ao Dr. Kamal Mansinho [Internet]. RTP Informação; 2011. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=OXmS00nj0F0>.
28. Mansinho K. Primeiros estudos no Egas Moniz relacionados com a infecção pelo VIH2. Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias do IHMT. 1992.
29. Maria Odette Santos-Ferreira. Projeto Viroteca/Seroteca - HIV tipo 1/HIV tipo 2 [Internet]. FFUL; 2004 [citado 21 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.arquivofarmacias.pt/details?id=5929&ht=viroteca&detailsType=Description>.
30. Santos-Ferreira MO. Caderno de Laboratório, 12 Out 1984 a 29 Ago 1985. FFUL; 1984.
31. Maria Odette Santos-Ferreira. História de uma descoberta: O VIH tipo 2 [Internet]. Centro de Patogénese Molecular (CPM), Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2011 [citado 21 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.arquivofarmacias.pt/viewer?id=6498&FileID=16136&recordType=Description>.
32. Cooperação PM dos NEGC para a. Diário da República n.º 89/1978, Série I [Internet]. Decreto-Lei n.º 36/78. Diário da República; 1978. p. 734–5. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto/36-1978-425298>.
33. Control (CDC) C for D. Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) - United States. *MMWR*. September de 1982;31(37):507–8.
34. Oppenheimer GM. In the Eye of the Storm: The Epidemiological Construction of AIDS. Em: Fee E, Fox DM, editors. *AIDS: The Burdens of History*. University of California Press; 1988. p. 267–300.
35. Maria Odette Santos-Ferreira. Avanços na Investigação do HIV2 [Internet]. 1991 [citado 21 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.arquivofarmacias.pt/details?id=6414&detailsType=Description&ht=avan%3%a7os%7cinvestiga%3%a7%3%a3o%7chiv2>.
36. Santos-Ferreira MO, Guetard D, Chamaret S, Montagnier L. High Prevalence of Antibody to Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) in Aids and Aids Risk Patients in Portugal. Em 2nd European Congress of Clinical Microbiology; 1985. p. 1–7.
37. Santos-Ferreira MO. Caderno de Laboratório, 5 Set 1985 a 8 Jan 1986. FFUL; 1985.
38. Santos-Ferreira Maria Odette. Isolamento de vírus a partir de sangue do doente. [Internet]. Paris; 1985. Disponível em: <https://www.museudafarmacia.pt/collection/ficha.aspx?lang=PO&a=0&pa=&id=12752&pos=1>.