

## O Arsenal Terapêutico na Segunda Guerra Mundial (1939-1945)

### *The Therapeutic Arsenal in the Second World War (1939-1945)*

Figueirinha J.<sup>1\*</sup>, Conceição J.<sup>1,2,3</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

#### RESUMO

Numa das piores épocas bélicas que a humanidade já passou, como a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), ocorreu o desenvolvimento considerável do arsenal terapêutico e da Indústria Farmacêutica. Foi neste período que se utilizou a penicilina, descoberta por Alexander Fleming em 1928; houve a criação de um sistema de farmacovigilância rudimentar e a necessidade da avaliação da toxicidade (segurança) do medicamento antes da sua comercialização. Adicionalmente, refere-se que existiram várias personalidades, desde operários a ilustres políticos, com dependência de substâncias como a morfina, a heroína e as metanfetaminas ainda hoje utilizadas.

Esta publicação pretende analisar os principais avanços ao nível da terapêutica farmacológica e relacionar a temática, sempre que possível, com os acontecimentos militares e sociais importantes no desfecho final da Segunda Guerra Mundial. A utilização de antibióticos (p. ex., sulfonamidas, penicilina e estreptomicina), opioides (p. ex., morfina e heroína) e estimulantes do sistema nervoso central (p. ex., anfetaminas e cocaína) será abordada em maior detalhe. No que diz respeito à metodologia, procedeu-se a uma revisão da literatura, privilegiando-se os artigos científicos.

Concluiu-se que o avanço farmacológico e a descoberta de novos fármacos durante a Segunda Guerra Mundial deveram-se ao enorme investimento na investigação, por parte dos governos e investidores privados, favorecendo militarmente o bloco que apoiavam, com a finalidade de aumentar o estado de alerta, a energia, a capacidade de concentração e a sensação de bem-estar, proporcionar o alívio da dor e o tratamento de infeções bacterianas dos soldados para que pudessem combater eficazmente até à vitória.

**Palavras-chave:** Segunda Guerra Mundial, medicamento, saúde pública.

#### ABSTRACT

In one of the worst war times that humanity has ever experienced, such as the Second World War (1939-1945), there was a considerable development of the therapeutic arsenal and the Pharmaceutical Industry. It was during this period that penicillin, discovered by Alexander Fleming in 1928, was used; in which there was the creation of a rudimentary pharmacovigilance system and the need to assess the toxicity (safety) of the medicinal product before its commercialization. Additionally, it is noted that there were several personalities, from workers to distinguished politicians, who were dependent on substances such as morphine, heroin and methamphetamines that are still used today.

This publication aims to analyse the main advances in pharmacological therapy and relate the topic, whenever possible, to important military and social events in the final outcome of the Second World War. The use of antibiotics (e.g., sulphonamides, penicillin, and streptomycin), opioids (e.g., morphine and heroin), and central nervous system stimulants (e.g., amphetamines and cocaine) will be discussed in greater detail. Regarding methodology, a literature review was carried out, giving priority to scientific articles.

It was concluded that pharmacological advances and the discovery of new drugs during the Second World War were due to the enormous investment in research, on the part of governments and private investors, militarily favouring the bloc they supported, with the aim of increasing the state of alertness, energy, ability to concentrate and a sense of well-being, providing pain relief and treating soldiers' bacterial infections so that they could fight effectively until victory.

**Keywords:** Second World War, medicinal product, public health.

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, Portugal.

<sup>2</sup> Algarve Biomedical Center Research Institute (ABC-RI), Universidade do Algarve, Faro, Portugal.

<sup>3</sup> Centro de Estudos Interdisciplinares (CEIS20), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

\*Autor para correspondência: a75722@ualg.pt.

## INTRODUÇÃO

Desde a Antiguidade, o ser humano sempre demonstrou um enorme fascínio em relação ao poder curativo de certas plantas, as quais mitificavam e as associavam aos deuses. Essas soluções medicamentosas pertenciam aos sábios/magos de cada tribo que transmitiam os seus ensinamentos às gerações seguintes até serem condensados em papiros, pergaminhos e tábuas que chegaram até aos nossos dias.

Com a revolução industrial (1760-1840) e a superiorização do Homem sobre a máquina e os processos mecânicos foi possível o fabrico em grande escala de instrumentos como o microscópio ou objetos como livros e revistas científicas. Este facto promoveu o desenvolvimento intelectual da época e permitiu inúmeras descobertas. Em relação à área da saúde, destaca-se que foram desenvolvidos novos fármacos (p. ex., antibióticos), novas formas farmacêuticas (p. ex., comprimidos e cápsulas), descobertos novos seres patogénicos (p. ex., o bacilo da tuberculose humana) e novas doenças (p. ex., sífilis).

Nesta publicação pretendeu-se estudar os principais medicamentos e substâncias químicas que foram utilizados no período da Segunda Guerra Mundial (1939-1945) e que conferiram uma vantagem fármaco-militar para um dos oponentes, tendo um papel fulcral nos avanços e recuos da linha de ataque e no desfecho final do conflito. Assim, efectuou-se uma revisão da literatura através da análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos científicos.

### *Medicamento nos séculos XIX e XX*

No passado, a falta de higiene, a pobreza, a fome, mas sobretudo a ausência

de antibióticos levava a que qualquer agente patogénico bacteriano com capacidade de contágio rápido fosse um perigo iminente para o indivíduo e suscetível de causar graves danos na sociedade. O desenvolvimento dos antibióticos repercutiu-se imediatamente numa diminuição da mortalidade e num aumento da longevidade, constituindo um avanço importantíssimo ao nível da farmacoterapia.

Em 1910, Paul Ehrlich (1854-1915) descobriu um antibiótico sintético denominado comercialmente por Salvarsan<sup>®1,2</sup>, cuja substância ativa (arsfenamina) contém arsénio, um composto com elevada toxicidade para o ser humano. Em relação à sua eficácia antibacteriana, refere-se que era muito baixa e contestada por alguns autores. Posteriormente, em 1928, ocorreu a descoberta da penicilina por Alexander Fleming (1881-1955), constituindo um marco histórico importante. O facto de este antibiótico ser produzido de modo natural pelo fungo *Penicillium notatum*, facilitou a industrialização e acessibilidade do produto devido aos baixos custos de produção. Após 1940 surgiu um amplo espectro de substâncias ativas e novas classes de antibióticos<sup>2,3</sup>: produtos naturais de bactérias, nomeadamente, do grupo de bactérias actinomicetos (p. ex., as tetraciclinas e os carbapenemos); fármacos produzidos por fungos (p. ex., a penicilina); e os antibióticos sintéticos (p. ex., as sulfonamidas).

Com o avanço da Ciência surgiram também novos vícios, como é o caso das metanfetaminas, dos opioides e da cocaína. Os opioides e a cocaína já eram utilizados há largos anos, mas a extração e purificação nunca tinham sido conseguidas com tanta perícia, o que levava a

que estas substâncias tivessem um grau de pureza baixo. O aumento da pureza destas substâncias químicas, a industrialização, a fácil comercialização destes produtos e o aumento da procura pela sociedade, que pretendia evadir-se das condições de pobreza e guerra em que se encontrava, foram os fatores fundamentais para o aumento do seu consumo e da sua dependência (psicológica e física). As metanfetaminas, apesar de terem sido descobertas pouco antes da Segunda Guerra Mundial, tiveram um papel preponderante no desenrolar da mesma. Ou seja, o seu poder estimulante do sistema nervoso central permitia manter os soldados acordados e em plenas faculdades de combate durante dias e até semanas, o que dificultava muito o esforço de guerra por parte do adversário. Foi principalmente na Alemanha Nazi (1933-1945) que os grupos de fármacos abordados nesta publicação foram usados, uma vez que o estereótipo de raça ariana - uma raça trabalhadora, honrada e patriota - guiava a população ao consumo de substâncias de modo a enquadrar-se neste ideal<sup>4</sup>.

### Segunda Guerra Mundial

Com a derrota na Primeira Guerra Mundial, a Alemanha teve de entregar a maioria do seu território, tendo recuperado a Checoslováquia em consequência do tratado de paz de 1919<sup>5</sup>. Em setembro de 1919 reuniram-se várias personalidades ilustres para fundar o Partido Operário Alemão, entre eles o jovem cabo austríaco Adolf Hitler (1889-1945). Como este partido surgiu numa Alemanha humilhada, dividida em Berlim pelo Tratado de Versalhes, com a população empobrecida e a inflação a aumentar, foi fácil

conquistar os votos da população. Em 1930, o partido de Hitler já tinha 107 deputados no *Reichstag* e vários apoiantes da classe alta, como políticos, comerciantes e militares. Posteriormente, em 30 de janeiro de 1933, Hitler foi nomeado Chanceler alemão pelo presidente Paul von Hindenburg (1847-1934). A partir de 1933 até 1945, muitos líderes e oficiais nazis, entre eles Adolf Hitler, consumiram repetidamente medicamentos sob prescrição médica e doses elevadas de outras drogas recreativas, muito pouco estudadas<sup>6</sup>. Theodor Morell (1886-1948), médico de confiança de Hitler, documentou que o seu paciente consumia uma grande diversidade de fármacos/substâncias químicas, incluindo cocaína, anfetaminas, glucose, testosterona, estradiol e corticosteroides, para além de outras substâncias e misturas que se desconhece a sua formulação por terem sido codificadas ou ocultadas propositadamente<sup>7</sup>. Nos últimos anos de Guerra, Morell receitou a Hitler mais de 90 tipos de comprimidos diferentes sendo que, por dia, Hitler consumia 28 variedades de comprimidos e ainda as injeções de glucose<sup>7</sup>. Hitler com toda a soberania do país e com a ambição de restituir a glória, honra e recuperar o “espaço vital” da Alemanha criou um exército e fez o país sair da Comissão Geral do Desarmamento<sup>5</sup>. A Europa aterrorizada com a ditadura de Benito Mussolini (1883-1945) e a Guerra Civil Espanhola não deu muita importância aos eufóricos discursos do *Führer*, e este aproveitou para treinar e armar o seu exército com a tecnologia mais avançada. Oculto dos jornais internacionais, Hitler ameaçou invadir a Áustria ao próprio Chanceler austríaco

e, para tal não acontecer, este aceitou incorporar no governo membros fiéis do partido Nazi e fortes apoiantes da aliança entre a Alemanha e a Áustria (Anschluss), a qual se viria a consolidar<sup>5</sup>.

Na sua busca de poder e território, Adolf Hitler guiou as tropas alemãs até à Polónia no primeiro dia de setembro de 1939 pelas 5 horas da manhã, desencadeando a Segunda Guerra Mundial. Salienta-se que a Polónia já não era um reino isolado, ou seja, após a Primeira Guerra Mundial (1914-1918) aliou-se por vários tratados de assistência mútua e não agressão com a França e a União Soviética.

Durante o período de guerra, a generalidade dos cientistas residentes na Alemanha foi expulsa do país devido às normas raciais e políticas; outros por preverem o desfecho trágico dos acontecimentos saíram de livre vontade. No entanto, farmacêuticos, médicos e químicos foram muito bem recebidos no regime pois desenvolviam e descobriam formas de potenciar física e psicologicamente a sociedade, os militares e os políticos que pretendiam manter o discurso eufórico “caraterísticos da raça ariana”<sup>5</sup>.

Os cientistas que eram apoiantes do regime foram bem recebidos tendo benefícios e liberdade total para experiências em humanos nos campos de concentração. Sublinha-se que os Nazis forçaram a participação de prisioneiros em campos de concentração, pessoas hospitalizadas, pacientes neuropsiquiátricos e estudantes universitários em experiências com medicamentos/substâncias químicas, como o *sulphamate* e derivados de arsénio, e material de for-

ma inumana, devido à proximidade das empresas interessadas com o Partido Operário Alemão<sup>8</sup>.

A Segunda Guerra Mundial foi para os aliados como para os inimigos um período de grande progresso tecnológico-militar, pois ocorreu o desenvolvimento de armas, torpedos, radares, caças e outros artefactos bélicos<sup>9</sup>.

Apesar de na propaganda se repudiar os toxicodependentes como descendentes de um cruzamento entre “raça ariana pura” e outra raça, visto não estarem incluídos no estereótipo da raça ariana em que o indivíduo era um desportista nato, elegante, saudável e inteligente, não fumava, não bebia, a dieta era de preferência vegetariana e como é óbvio não necessitava do reforço químico da fisiologia, o que se verificou é que as patentes mais elevadas consumiam doses consideráveis de estupefacientes e psicotrópicos de forma regular<sup>4,6,9</sup>. Apesar desta propaganda, os estimulantes metabólicos estavam tão generalizados na sociedade que, desde os operários da indústria até aos campos de concentração passando pelos estudantes, recrutas militares e pilotos, todos tomavam rotineiramente drogas recreativas<sup>6,9-11</sup>.

No outro lado do Atlântico Norte a situação repetia-se. As famosas *Drugstores* americanas - lojas onde se vendiam drogas em formulações muito variadas, de fácil toma, sem qualquer controlo nem necessidade de prescrição médica - tinham bastante êxito vendendo *cocktails* com cocaína, vinho Mariani<sup>®</sup> com cocaína, sumos com morfina entre outros variadíssimos produtos<sup>12</sup>. Também nos Estados Unidos da América (EUA) existiam muitos toxicodependentes, sendo o ópio a principal droga, resultado do

contacto prévio com esta substância na Guerra Civil, na Ocupação das Filipinas e na Primeira Guerra Mundial<sup>13</sup>.

Segundo um artigo de 2002 onde se analisa a economia das farmácias na Segunda Guerra Mundial, os resultados são claros<sup>14</sup>: embora para a generalidade dos EUA este período tenha sido dos piores em termos económicos e várias farmácias terem sido obrigadas a fechar, para algumas farmácias e drogarias foi um período de lucro sem precedentes com valores anuais acima de 8,5%.

### Arsenal Terapêutico

#### *Antibióticos*

Durante a Segunda Guerra Mundial apareceram os primeiros antibióticos eficazes, inócuos para o ser humano e produzidos em grande escala. Destacam-se a penicilina (1928), sulfonamidas (1932) e a estreptomicina (1943) que foram os antecessores dos anos dourados no descobrimento de antibióticos<sup>2</sup>.

A penicilina foi o primeiro antibiótico produzido por fungos da espécie *Penicillium notatum*<sup>15-17</sup>. A sua descoberta deve-se a Alexander Fleming em 1928 após verificar que as placas de Petri que tinha deixado na sua bancada com culturas de *Staphylococcus aureus* tinham sido contaminadas por um fungo. Verificou que perto da zona onde estavam os fungos a colónia bacteriana não se tinha propagado e isto podia significar que alguma substância produzida pelo fungo tinha ação antibacteriana e, portanto, esse seria o motivo da estranha “região” sem bactérias. Após minuciosa pesquisa publicou em 1929 um artigo onde divulgava ao mundo a sua importante descoberta, embora apenas em 1940 se iniciou a produção industrial da penicilina, mo-

tivada pelos trabalhos de Howard Florey (1898-1968) e Ernst Chain (1906-1979)<sup>1,2,15-18</sup>.

A Segunda Guerra Mundial aumentou a demanda de penicilina para os militares feridos e conseqüentemente houve um desenvolvimento enorme nos métodos de cultivo de fungos e nos tipos de fungos utilizados. Em 1944, 88% da produção mundial de penicilina era feita por 19 empresas Americanas<sup>1,15</sup>. No ano seguinte, Fleming, Florey e Chain receberam o prémio Nobel da Medicina e Fisiologia<sup>15</sup>.

A penicilina foi, por excelência, o antibiótico dos aliados visto que os alemães ao acreditarem nas capacidades antimicrobianas das sulfonamidas, não demonstraram tanto interesse na penicilina, descoberta por um britânico, e não a produziram em grande escala. Para além disso, existia grande precaução na informação que os aliados publicavam sobre a produção deste fármaco, pois poderia vir a ser uma importante vantagem fármaco-militar no desfecho final da Guerra<sup>19</sup>. Embora a penicilina tenha sido uma descoberta dos aliados, por diversas vezes Morell, o médico pessoal de Hitler lhe administrou penicilina, devido à sua elevada eficácia como agente antibacteriano. Uma dessas ocasiões foi logo após a tentativa de assassinato de Hitler em 1944<sup>19</sup>.

A primeira dose de penicilina utilizada para o tratamento de ferimentos de combate foi oferecida em Oxford ao Diretor de Patologia do Gabinete de Guerra em abril de 1942. Foi aplicada sobre uma ferida que o paciente tinha há muito tempo uma dose com cerca de 30 a 40 unidades de penicilina por miligrama, com resultados muito positivos<sup>17</sup>.

Nos laboratórios da Bayer, em 1935, foi sintetizada, pelos químicos Josef Klarer (1898-1953) e Fritz Mietzsch (1896-1958) a primeira sulfonamida, a sulfamidochrisoidina, com o nome comercial de Prontosil<sup>®3,18</sup>. Curiosamente, as sulfonamidas não puderam ser logo patenteadas pois já eram utilizadas há alguns anos na indústria dos corantes<sup>18</sup>. Este facto, conjugado com a fácil modificação de radicais e o baixo valor económico, culminou que nos anos posteriores várias companhias farmacêuticas do Reino Unido, EUA, Alemanha e França produzissem cerca de 5400 derivados das sulfonamidas sendo estas amplamente usadas. Além da sua vasta utilização na Saúde Humana, as sulfonamidas também foram usadas no tratamento de infeções de animais, como galinhas e vacas, entre outros<sup>18,20</sup>.

A substância ativa sulfamidochrisoidina (Prontosil<sup>®</sup>) foi isolada e testada por Gerhard Paul Domagk (1895-1964), a quem se atribui, de maneira errónea, a descoberta das sulfonamidas devido aos seus significativos avanços na sua síntese e comercialização. Domagk desenvolveu a sua investigação com apoios da companhia alemã I. G. Farben e sendo professor na universidade de Münster. Assim, este patologista e bacteriologista alemão demonstrou a atividade antibacteriana da sulfonamida em inúmeras doenças<sup>19,21</sup> conseguindo patentear a molécula sulfamidochrisoidina no dia de Natal (25 de dezembro) de 1935<sup>3,18,22</sup>. De entre os organismos mais suscetíveis às sulfonamidas destacam-se as bactérias *pneumococci*, *streptococci*, *meningococci*, *staphylococci*, alguns coliformes e *shigellae*<sup>21</sup>.

Num artigo de 5 de fevereiro de 1935

no *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Domagk relatou que o método de estudo utilizado foi a infeção de grande número de ratos e coelhos de laboratório por uma variante infecciosa de *streptococci* de modo a verificar a segurança e efetividade da substância<sup>20</sup>. Apesar da sulfamidochrisoidina demonstrar uma alta efetividade quando injetada num ser vivo (*in vivo*), quando se faziam testes *in vitro* a efetividade era muito baixa o que constituía um mistério. Este facto foi desvendado por Fuller em 1937 descobrindo que a sulfamidochrisoidina era metabolizada no organismo humano originando *p-amino-benzeno-sulfonamida* (metabolito ativo), a “verdadeira substância ativa” do Prontosil<sup>®20,21</sup>.

Logo após a introdução das sulfonamidas no mercado farmacêutico, em 1937, ocorreu o desastre das sulfonamidas, uma das maiores tragédias em massa do século XX com medicamentos (> 100 mortes)<sup>23</sup>. Ou seja, inicialmente a Indústria Farmacêutica optou por desenvolver formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas) com sulfonamidas, cuja aceitação e adesão em Pediatria eram baixas. Assim, desenvolveu-se o elixir de sulfanilamida com a seguinte composição: 10% de sulfanilamida, 72% de dietilenoglicol, 16% de água e pequenas quantidades de aromatizante, extrato de framboesa, solução de sacarina, amarantho e caramelo<sup>3,23</sup>. Posteriormente, com o seu uso na terapêutica, começaram a surgir as primeiras mortes devido a insuficiência renal e começou a ser questionada a composição completa do produto<sup>23</sup>. Dos 353 pacientes medicados com o elixir de sulfanilamida morreram 34 crianças e 71 adultos totalizando 105 óbitos, a maioria por

falência renal<sup>3,23,24</sup>.

Estes acontecimentos só são compreendidos conhecendo o paradigma da época. O desastre do elixir de sulfanilamida surgiu como consequência de uma lei de 1933 em que apenas a substância ativa tinha obrigatoriamente de cumprir ensaios antes de ser comercializada. No caso dos excipientes, estes não eram suscetíveis a testes pois não se supunha que iriam influenciar a saúde do paciente de forma ativa<sup>1,23</sup>. Na altura, vários ensaios apontavam o dietilenoglicol, que atualmente é utilizada como líquido refrigerante, como o melhor solvente para as sulfonamidas e, portanto, foi utilizado na preparação da respetiva forma farmacêutica sem qualquer testagem de toxicidade<sup>1,3,23</sup>. Acontece que o dietilenoglicol no organismo humano é metabolizado pelo fígado em compostos derivados do ácido oxálico, causando nefrotoxicidade<sup>1,24</sup>.

Franklin Delano Roosevelt (1882-1945) e o Congresso Americano aprovaram o *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, de 1938, regularizando assim as testagens de toxicidade e de eficácia da substância ativa e dos excipientes do medicamento, e promovendo também a criação da receita médica fazendo com que certos tipos de fármacos só pudessem ser dispensados com prescrição<sup>1,22,23</sup>.

Domagk acabou por receber o prémio Nobel da Medicina no ano de 1939 pelas suas descobertas na área da quimioterapia e avanços na terapia antibiótica, nomeadamente com o Prontosil<sup>®20,23</sup>.

As próprias sulfonamidas, nas doses terapêuticas, também apresentam toxicidade que parece advir do grupo amida, um grupo indispensável para a atividade terapêutica, pelo que não pode

ser removido<sup>25</sup>. Outra forma de toxicidade provocada pelas sulfonamidas é a inibição da anidrase carbónica. Esta enzima converte o dióxido de carbono produzido pelas células em iões bicarbonato, sendo uma forma eficiente de libertar o dióxido de carbono novamente para a atmosfera. Assim, a inibição desta enzima diminui a taxa de formação de iões bicarbonato, acumulando-se dióxido de carbono nos tecidos, um composto químico tóxico para o organismo. Adicionando alguns substituintes às sulfonamidas consegue-se que esta ação inibitória não ocorra; é o caso da sulfapiridina e do sulfatiazol<sup>25</sup>. Para além disso, as sulfonamidas também atuam inibindo a síntese de ácido fólico (vitamina B9)<sup>21</sup>.

Aproximadamente dez anos depois da descoberta das sulfonamidas, Selman Waksman (1888-1973), um bioquímico ucraniano naturalizado estadunidense, cogitou que se alguns microrganismos não sobrevivem no solo é porque provavelmente existe neste local alguma substância que não permite o seu crescimento (tal como pensou Fleming ao descobrir a penicilina). Então Waksman tentou encontrar a substância responsável por essa observação através de repetidas experimentações até que descobriu e isolou a estreptomicina, na década de 1940<sup>26,27</sup>. A estreptomicina é obtida a partir de fungos não patogénicos do solo e embora tenha sido descoberta por Waksman, as primeiras testagens e comprovação da sua eficácia foram realizadas por Feldman (1892-1974) e Hinshaw (1902-2000) em porcos da Índia na clínica Mayo<sup>26</sup>. Para esta descoberta, cerca de 12 machos de porcos da Índia com aproximadamente meio quilo

foram inoculados com cultura de bacilos da tuberculose humana durante 16 dias. Oito dos animais não receberam o fármaco (estreptomina), servindo como grupo de controlo. Aos restantes foi-lhes administrado estreptomina, em doses diárias de 75 mg<sup>26</sup>. Aos porcos da Índia que receberam o tratamento com estreptomina não eram visíveis qualquer sinal de degeneração histológica, aumentavam de peso e aparentavam boa saúde<sup>26</sup>. Até ao quinquagésimo quarto dia do início do tratamento dois porcos de controlo morreram. Após essa data e o término do tratamento, seis animais de controlo e a totalidade dos animais que receberam o tratamento morreram. Ainda assim a gravidade da tuberculose nos porcos tratados com estreptomina era visivelmente menor que no de grupo de controlo. Num outro experimento com 10 porcos da Índia foi terminado o tratamento apenas quando os animais deixassem de demonstrar sintomas de tuberculose e verificou-se que todos os pertencentes ao grupo controlo morreram enquanto os animais sujeitos ao tratamento não<sup>26</sup>.

Com a descoberta da estreptomina, Selman Waksman ganhou várias medalhas de honra de diversos países e universidades, chegando mesmo a receber o prémio Nobel de Fisiologia e Medicina e com este ainda mais fama, popularidade e dinheiro<sup>27</sup>. Apesar de na sua investigação ter colaborado com Elizabeth Bugie (1920-2001), sua funcionária, e Albert Schatz (1920-2005), que estava a tirar o doutoramento no laboratório da Universidade de Rutgers, a fama e o dinheiro de Waksman não foram repartidos com eles, o que os levou a abrir um processo contra o próprio diretor do

laboratório onde trabalhavam.

Esta substância ativa teve a patente comprada pela Merck, que no ano 1946 a começou a comercializar com importantes avanços no combate à tularémia, *H. influenzae meningitis*, endocardite bacteriana, infeções urinárias e peritonites<sup>1,28</sup>. Os tratamentos diferiam entre a administração da estreptomina isolada (monoterapia), com sulfonamidas e soro sanguíneo concentrado em anticorpos<sup>28</sup>.

A estreptomina é uma molécula química produzida apenas por algumas estirpes de *Streptomyces griseus* e atua contra certos tipos de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas<sup>29</sup>. Na altura, a produção industrial era dificultada pela purificação dos meios contendo as bactérias e pelo isolamento da bactéria dos substratos naturais. Assim, seguindo a hipótese quase dogmática de que as bactérias que produziam estreptomina tinham de ser resistentes a este antibiótico, deixavam cultivar as bactérias tempo suficiente para que as outras bactérias não resistentes à estreptomina e estirpes de *S. griseus* menos resistentes fossem eliminadas<sup>29,30</sup>.

Curiosamente em 2018, dos 45 antibióticos sujeitos a ensaios clínicos, 28 eram da família ou derivados sintéticos dos antibióticos descobertos na idade de ouro dos antibióticos, o que prova a importância que este momento histórico significou para a evolução da Farmacoterapia<sup>2</sup>.

### *Opioides*

O Papiro Ebers (1550 a.C.) descreve uma mistura de substâncias, entre as quais o ópio, que era utilizada para a sedação de crianças, com bastante eficá-

cia, pois acreditava-se que a Deusa Ísis também sedava o seu filho Hórus, adquirindo assim um caráter espiritual e mágico<sup>31,32</sup>.

Os registos mais antigos que revelam a extração do ópio da papoila são dos sumérios que habitavam no atual Iraque, e datam do final do terceiro milénio depois de Cristo, embora, anos antes, Cláudio Galeno (129-199) percebera os riscos do uso exagerado do ópio com um dos seus pacientes, o Imperador Antonino, que se tornou dependente deste composto, embora outras civilizações, como a grega, turca ou chinesa, já usassem o ópio há muitos anos<sup>31-35</sup>.

São encontrados manuscritos na Turquia, Egito, Alemanha e Inglaterra com informações sobre o abuso e a tolerância a certas drogas que datam do século VI<sup>33</sup>. Por sua vez, no início do século VIII, comerciantes árabes levaram ópio em grande quantidade para a China e Índia, sendo posteriormente introduzido na Europa pelos navegadores portugueses após descobrirem os seus benefícios na sociedade chinesa<sup>33,34,36</sup>.

No seu famoso livro *Cânone da Medicina* (~1020), Avicena (980-1037) dedicou um capítulo sobre a descrição da toxicologia e propriedades dos opioides como analgésicos, hipnóticos e antitússicos<sup>32</sup>. O famoso médico suíço Paracelso (1493-1541) acreditava nas propriedades do ópio e começou a utilizá-las nas suas práticas médicas, servindo de exemplo para muitos outros médicos da sua época. Ele desenvolveu uma espécie de comprimidos de nome *Laudanum* com a “pedra da imortalidade”, o ópio<sup>32</sup>.

Em 1806, o farmacêutico alemão Friedrich Sertürner (1783-1841) isolou a substância ativa do ópio a partir de *Pa-*

*paver somniferum*, a morfina, em homenagem ao Deus grego do sono. Por sua vez, Robert Robinson (1886-1975) venceu o prémio Nobel da Química em 1947 pela descrição da fórmula química da morfina<sup>34</sup>. Salienta-se que a morfina foi uma das descobertas mais importantes do século XIX, devido às suas propriedades analgésicas e sedativas<sup>31,34,35,37</sup>.

Alexander Wood (1817-1884), em 1855, antes da guerra da Rebelião-Civil como ficou conhecida, afirmou ter administrado, com uma agulha oca, uma solução de morfina para o alívio de uma neuralgia. Foi durante esta guerra que os cirurgiões descobriram as vantagens da injeção hipodérmica de morfina pois até então apenas prescreviam comprimidos de ópio ou a pulverização das feridas com morfina<sup>13,34</sup>. Na altura, dizia-se que as injeções de morfina apenas eram administradas em situações em que outros fármacos não tinham efeito ou em casos de emergência como pacientes gravemente feridos<sup>38</sup>. O que é facto é que o exército americano chegou mesmo a purificar o ópio extraído da papoila, *Papaver somniferum*, para fornecer morfina aos soldados estadunidenses<sup>38</sup>. No lado alemão também foi utilizada a morfina, nomeadamente por Hitler, que se tornou dependente deste fármaco após a sua utilização isolada (monoterapia) ou em associação com outros fármacos<sup>6</sup>.

O consumo de morfina tornou-se habitual na sociedade após a invenção da seringa em 1850. A dispensa sem prescrição médica, o aumento da mortalidade e da taxa de dependência da população, fez com que os investigadores tentassem descobrir um composto com a mesma eficiência terapêutica ou até maior, mas menos aditivo<sup>31,33,34</sup>.

Em 1874, Charles Romley Alder Wright (1844-1894) preparou pela primeira vez diacetilmorfina, no St. Mary's Hospital, em Londres<sup>39</sup>. Apenas em 1898, a Bayer lançou no mercado o medicamento "Heroína"<sup>33,35,39</sup>. Foi anunciada como uma substância mais potente que a morfina, mas que não causaria tanta dependência, pelo que desde esse momento a popularização e aceitação da heroína foi geral, sendo usada no tratamento da febre e constipação, e até na terapêutica de desintoxicação de pessoas dependentes de morfina<sup>33,39</sup>. O uso abusivo e a desinformação desta substância provocou a adição numa grande fração da população dos EUA, pelo que se veio a tornar um grave problema de saúde pública<sup>39</sup>. Para além disso, a Guerra Civil nos EUA levou à criação de um negócio altamente rentável para os soldados que era a venda de morfina por via oral e subcutânea, o que agravou ainda mais o problema, e situações semelhantes ocorreram com os combatentes britânicos, franceses e alemães<sup>31</sup>.

Para a Segunda Guerra Mundial, muitos dos combatentes da Guerra Civil Americana e da Primeira Guerra Mundial foram convocados. De entre eles, vários veteranos de guerra que ainda estavam viciados em opioides (conhecida como "Army Disease" ou "doença da guerra") e tinham de tomar pastilhas de ópio<sup>13</sup>. Durante a Segunda Guerra Mundial, a Squibb desenvolveu e comercializou os *syrettes* (dispositivos semelhantes a seringas carregados com morfina) para os soldados<sup>38</sup>. Este dispositivo tornou-se popular pelo fácil transporte em campo de batalha o que permitiu o aumento das hipóteses de sobrevivência dos soldados em choque circulatório ou em

hiperventilação<sup>38</sup>. De um modo muito simples, refere-se que a morfina ao ser administrada no corpo humano chega, pelo sistema circulatório, ao cérebro. No cérebro liga-se aos recetores correspondentes às endorfinas, ativando-os. Os efeitos são, assim, produzidos pela consequente inibição do sistema nervoso central, periférico e entérico, promovendo uma sensação de bem-estar e prazer, diminuição da frequência respiratória e alívio da dor<sup>38</sup>.

Enquanto decorriam estes acontecimentos bélicos, a população civil foi utilizando morfina ilegalmente e o vício espalhou-se por todas as classes sociais americanas aumentando o número de viciados e de cultivos, quer oficiais quer os domésticos<sup>13</sup>.

Mais tarde, em 1942, Marck, Hart e McCawley, parcialmente financiados pela empresa alemã Merck, sintetizaram a molécula de N-allilnormorfina (nalorfina). Estudos posteriores, realizados por Eckenhoff e seus colaboradores, demonstraram que a nalorfina possui efeitos antagónicos aos da morfina e que podia ser administrada como antídoto. Segundo Isbell e Fraser (1950), a nalorfina apresenta efeito analgésico e não causa dependência<sup>33,40</sup>.

De acordo com um artigo de 2020, o risco de dependência é afetado pela predisposição genética, a resistência e vulnerabilidade biológica, sendo que vários toxicod dependentes relatam, ainda atualmente, que as primeiras administrações são resultado do tratamento de uma dor em que se receitou opioides de forma incoerente<sup>41</sup>. Mesmo de maneira esporádica, o uso de opioides gera uma elevada dependência sendo responsável por altos níveis de mortalidade ainda nos dias

que correm<sup>41</sup>.

Presentemente, os opioides continuam a ser os analgésicos mais potentes utilizados no tratamento da dor moderada a severa, embora não sejam eficazes em certos tipos de dor (p. ex., a dor neuropática)<sup>31,42</sup>. O consumo de ópio em si deixou de ser considerável visto que, segundo a DEA (*Drug Enforcement Administration*), a maioria do ópio produzido no México é transformado em heroína, uma molécula com maior capacidade analgésica e com maior procura por parte dos consumidores<sup>32</sup>.

Alguns países, especialmente os EUA, atravessam uma crise muito séria devido ao consumo de fentanilo, um opioide cerca de cem vezes mais potente do que a morfina, que causa dependência e faz com que várias pessoas mantenham a sua adição mesmo à plena luz do dia em grandes cidades como Nova York<sup>32</sup>.

Refere-se, ainda, que os antagonistas dos recetores opioides (naloxona e naltrexona) são utilizados no tratamento de intoxicações. Por sua vez, a buprenorfina (agonista parcial) e a metadona são utilizadas no tratamento da dependência de opioides.

### Cocaína

Há registos muito antigos do uso de folhas de coca por povos sul americanos<sup>12,43</sup>. Por exemplo, os Amara, um povo indígena do Peru, mastiga folhas de coca há mais de 1000 anos mas, como esta via de administração é pouco eficiente, as complicações que provêm do consumo de cocaína não são recorrentes nem estão documentadas<sup>12</sup>.

Existem diversos documentos que confirmam que foi a armada espanhola, pelas mãos de Pizarro, que deu a conhecer

à Europa as folhas de coca após verificar que os indígenas que as consumiam trabalhavam mais tempo em ambientes muito áridos, como as minas. Trouxeram então alguns exemplares do Peru para a Espanha, embora só em 1750, em Paris, o botânico Jussieu e o seu irmão classificaram e estudaram a planta. Ainda no século XIX, ficaram descritas as propriedades de anestésico local provenientes das folhas de coca, por Karl Koller (1857-1944)<sup>12,44</sup>. Ainda assim, era difícil a comercialização na Europa desta planta, pois o longo trajeto sobre o oceano atlântico provocava a deterioração do produto<sup>43</sup>.

Em 1855, Gaedcke separou a *erythroxilina* da coca, mas foi Niemann que isolou a cocaína. Posteriormente, em 1865, foi escrita a fórmula química da cocaína como  $C_{17}H_{21}NO_4$  tendo o nome químico oficial de benzoilmetilecgonina<sup>43,44</sup>.

A cocaína só se tornou conhecida e um negócio importante no século XIX após o desenvolvimento científico permitir a sua produção em grande escala<sup>12</sup>. Daí em diante, a mortalidade e o abuso de cocaína na sociedade dispararam.

Durante a Segunda Guerra Mundial surgiram várias bebidas com quantidades significativas de cocaína. A título de exemplo, cita-se a famosa Coca-Cola<sup>®</sup> ou o vinho Mariani<sup>®12,43,44</sup>. Em 1885, o vinho Mariani<sup>®</sup> foi criado para estimular o sistema nervoso<sup>43</sup>. Um litro deste vinho continha entre 150 a 300 mg de cocaína, obtida a partir da maceração de 60 g de folhas de coca, e um teor alcoólico entre 10-15%. Dois copos de Mariani<sup>®</sup> tinham cerca de 50 mg de cocaína o que equivale aproximadamente a uma linha de cocaína inalada<sup>12,43</sup>. A Coca-Cola<sup>®</sup> foi vendida para o alívio da dor

de cabeça e como estimulante; e só em 1906 a cocaína foi substituída pela cafeína (uma xantina com ação estimulante do sistema nervoso central)<sup>43</sup>.

Os pilotos da *Luftwaffe*, a força aérea alemã, deixaram de tomar Pervitin<sup>®</sup>, uma metanfetamina muito utilizada pelo exército nazi, devido aos acidentes causados por esta substância, nomeadamente pelas alucinações, que matavam pilotos experientes com custos elevados de formação e destroçavam equipamento de tecnologia avançada e dispendiosa<sup>9,45</sup>. Em vez do Pervitin<sup>®</sup>, comiam barras de chocolate com infusões de cafeína ou de cocaína, com pequenas doses de Pervitin<sup>®</sup>, vulgarmente chamadas de “Aviator’s Chocolate” ou “Tank-Chocolates”, com o intuito de aguentarem as horas de voo e o esforço físico que implicavam<sup>9,10</sup>.

Morell para tratar uma sinusite a Hitler administrou uma solução nasal com 10% de cocaína e Ultraseptyl<sup>®</sup>, uma sulfonamida. Também o tratamento da irritação ocular que Hitler tinha frequentemente recorria à cocaína, mas não está especificado de modo claro qual era a dose administrada<sup>7</sup>.

Aproximadamente 30 anos após o final da Segunda Guerra Mundial, o negócio e a indústria da droga eram tão lucrativos que a produção de cocaína duplicou, alcançando em 1996, 700 toneladas de cocaína produzidas, tendência que se verifica até aos dias de hoje<sup>12</sup>.

Os efeitos indesejáveis da cocaína quando administrada em doses elevadas variam de pessoa para pessoa, mas alucinações e euforia são referidas frequentemente<sup>43</sup>. O risco de a cocaína causar a morte por si só já é elevado, devido a *overdoses*, psicoses, suicídio e sobretu-

do dependência<sup>12</sup>. Segundo um artigo de 1999, 30 a 40% das mortes causadas por cocaína no continente americano continham vestígios de morfina, de etanol ou de outras drogas<sup>12,44</sup>. Este *cocktail* químico aumenta as probabilidades de distúrbios de saúde e de morte.

### *Anfetaminas*

A primeira anfetamina foi descoberta por Lazar Edeleanu (1861-1941), em 1887, a partir da efedrina<sup>9</sup>. Anfetamina é a forma simplificada de nos referirmos à molécula  $\alpha$ -etilfenetilamina. A metanfetamina (N-metil-1-fenilpropano-2-amina) é um derivado da anfetamina e foi sintetizada pela primeira vez em 1893 pelo farmacêutico japonês Nagayoshi Nagai (1844-1929)<sup>9,46</sup>. O isómero mais ativo biologicamente é o S-metanfetamina mais comumente designado por “crystal meth”<sup>46</sup>.

Os esforços de guerra que os soldados estiveram submetidos na Primeira Guerra Mundial foram tão árduos que muitos não aguentavam uma nova guerra. A solução não passava apenas pela motivação da vitória, mas sim, por alguma substância química com propriedades psicoestimulantes que permitissem aumentar o rendimento físico e psicológico do soldado. Entre 1920 e 1930, surgiram a Benzedrina<sup>®</sup> (anfetamina usada pelas forças dos EUA e da Grã-Bretanha) e o Pervitin<sup>®</sup>, (metanfetamina utilizada pelas tropas Nazis)<sup>9,10,45,47-50</sup>. Posteriormente, o médico Fritz Hauschild (1908-1974) conseguiu produzir Pervitin<sup>®</sup> (1-fenil-2-metilamino-propano) a partir da efedrina, tornando-se daí em diante o psicoestimulante alemão de maior sucesso<sup>10,45,49,50</sup>. Após administrar mais de 50 derivados da efedrina em

pequenos mamíferos, nos seus colaboradores e em si próprio, Fritz Hauschild concluiu que a metanfetamina era um estimulante do sistema nervoso central e cardiovascular muito potente, que em humanos causava euforia e um aumento da atividade mental<sup>45</sup>. Para comprovar que o Pervitin<sup>®</sup> aumentava o rendimento humano, este foi mesmo testado em campos de concentração, em experimentos como o de *Sachsenhausen*, onde os prisioneiros tinham de caminhar 60 milhas, aproximadamente 100 km, com uma mochila pesada apenas dormindo 3 horas<sup>8,45</sup>.

A efetividade do Pervitin<sup>®</sup> foi mesmo verificada e em março de 1938 a empresa *Temmler Pharmaceutical group* lançou no mercado comprimidos de hipoclorito de metilanfetamina de 3 mg e ampolas de 15 mg não sujeitos a receita médica e a baixo custo<sup>45</sup>. Mesmo antes de terminarem os testes de efetividade, as unidades militares alemãs e os pilotos tomavam doses de metanfetamina, Pervitin<sup>®</sup>, para aumentar a atenção e desempenho em combate<sup>6,10,45</sup>.

Mais tarde, em 1942, aquando da evacuação de feridos da Rússia após a pesada derrota alemã em pleno inverno, a farmacêutica *Temmler* chegou a produzir comprimidos com uma mistura de 20 mg de morfina com 7,5mg de Pervitin<sup>®</sup><sup>45</sup>.

Durante a Segunda Guerra Mundial, o Pervitin<sup>®</sup> foi amplamente utilizado pelas milícias armadas dos Alemães. Desde os pilotos da *Luftwaffe*, força aérea alemã<sup>10,45</sup> até à marinha, *Kriegsmarine*, há relatos da sua utilização. Nos submarinos, o seu uso era controlado pelo capitão da missão devido aos riscos da sua toma excessiva, pondo em risco a missão e a tripulação a bordo, mas a

realidade é que noutras forças de combate o controlo era inexistente<sup>45</sup>. Houve mesmo uma toma coletiva de Pervitin<sup>®</sup> de maneira errónea pelos militares do exército e pelos condutores de tanques, *Panzer*, para o ataque à Bélgica e posteriormente à França e também no ataque à Polónia<sup>9,45,47</sup>.

De forma a criar um “super-soldado” com capacidade de combate durante 3 ou 4 dias seguidos, vários documentos indicam que as altas patentes das milícias armadas nazis chegaram a coagir os soldados de baixa patente a consumir diversas drogas, por vezes violando as leis do próprio país<sup>9</sup>. O próprio Hitler tomava *Vitamultin<sup>®</sup>*, um medicamento contendo Pervitin<sup>®</sup>, cafeína e outras substâncias não documentadas<sup>50</sup>.

Embora a descoberta do Pervitin<sup>®</sup> tivesse como intuito ajudar nos esforços militares, a empresa alemã *Temmler-Werke* conseguiu que vários médicos o receitassem a trabalhadores da indústria, políticos, trabalhadores noturnos e à generalidade das classes sociais que queriam ver a sua produtividade aumentada<sup>9,10,45,47,49,50</sup>.

Apesar dos americanos terem descoberto a *Benzedrina<sup>®</sup>* antes que o exército rival, nunca a tinham utilizado como estimulante dos seus soldados. Foi após descobrirem repetidas vezes comprimidos de Pervitin<sup>®</sup> em aviões acidentados que compreenderam a coragem e força sobre-humana dos soldados alemães. Assim, também os aliados começaram os testes com psicoestimulantes em 1940/50, desenvolvendo comprimidos e medicamentos para inalação de *Benzedrina<sup>®</sup>* que começaram a ser oficialmente utilizados pela *British Royal Air Force* e pela *Royal Navy*, em 1941<sup>9,10</sup>. Em

1942, o General Dwight D. Eisenhower (1890-1969) autorizou os soldados estadunidenses a uma toma coletiva de quase meio milhão de comprimidos de Benzedrina® para invadirem o norte de África<sup>10</sup>.

A Benzedrina®, antes de ser utilizada pelo exército, já tinha entrado no mercado americano em 1933 com grande sucesso, mas o acréscimo de consumidores foi muito grande a partir de 1945, 12 anos após ser lançada no mercado, sendo consumidos entre 13 e 55 milhões de comprimidos<sup>9,11,50</sup>.

O sucesso das anfetaminas na sociedade da época foi tanto que em 1940 estas substâncias tinham milhões de comprimidos em circulação havendo relatos de 1960 informando que o seu uso já era generalizado e os seus consumidores eram desde jovens universitários, que queriam aumentar o desempenho intelectual, até altos cargos da política internacional.

Há também relatos de *kamikazes* japoneses que usavam metanfetaminas para enfrentar as suas missões e as largas horas de voo, mas há poucos documentos acessíveis sobre este assunto<sup>47,51</sup>.

Em relação ao mecanismo de ação geral, as anfetaminas promovem a libertação de dopamina, noradrenalina e serotonina para a fenda sináptica exercendo uma ação estimulante do sistema nervoso central<sup>10,11,46</sup>. Assim, combatiam a fadiga e a falta de moral/motivação sentidas pelos soldados<sup>9,46,48</sup>.

Como não podia deixar de ser, as anfetaminas têm diversos efeitos indesejáveis como a psicose e euforia, complicações cardiovasculares, neurotoxicidade, síndrome da abstinência e toxicod dependência<sup>11,46,48</sup>. O primeiro alerta das consequências do

abuso de anfetaminas foi dado pelo líder da saúde alemão Leonardo Conti (1900-1945), apoiante dos valores Nazis e da pureza ariana, que em 1939 declarou que a dispensa de Pervitin® fosse apenas feita com prescrição médica, embora o seu uso se tenha mantido<sup>45</sup>.

Atualmente, as anfetaminas são consideradas drogas de abuso e o seu uso terapêutico está determinado apenas para determinadas situações, como o tratamento da perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (p. ex., metilfenidato e dimesilato de lisdexanfetamina) e obesidade (p. ex., fentermina e dietilpropiona)<sup>10</sup>. Ainda assim, o mercado paralelo faz chegar este tipo de substâncias para o seu consumo ilegal sendo que as anfetaminas apresentam um considerável potencial de abuso e dependência (física e psicológica)<sup>49</sup>.

## CONCLUSÃO

Numa das piores épocas bélicas que a humanidade já passou, como a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), ocorreu o desenvolvimento considerável do arsenal terapêutico e da Indústria Farmacêutica. Certas substâncias químicas e medicamentos foram utilizados como arma fármaco-militar na Guerra pelos dois blocos. Destacam-se a utilização de antibióticos (p. ex., sulfonamidas, penicilina e estreptomicina), opioides (p. ex., morfina e heroína) e estimulantes do sistema nervoso central (p. ex., metanfetaminas e cocaína). As repercussões dos avanços científicos da época foram muito além da Guerra e são atualmente marcos importantíssimos na história da Farmácia e da Medicina. Estas descobertas também tiveram impacto em áreas como a Política, a Demografia e a Socio-

logia, pelo facto de terem sido usadas para aumentar o desempenho e eficácia dos militares e como propaganda política e, especialmente no pós-guerra, no tratamento de determinadas doenças.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Temin P. The evolution of the modern pharmaceutical industry. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology; 1978.
2. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72-80.
3. Paine MF. Therapeutic disasters that hastened safety testing of new drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(4):430-4.
4. López-Muñoz F, García-García P, Álamo C. The pharmaceutical industry and the German National Socialist Regime: I.G. Farben and pharmacological research. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34(1):67-77.
5. Amouroux H, Aron R, Audry C, Bailey C, Battaglia R, Benoist-Méchin J, *et al.* Grande Crónica da Segunda Guerra Mundial: De Munique a Pearl Harbor. *Seleções do Readers Digest*; 1978.
6. Weindling P. History: Addiction and the Reich. *Nature.* 2016;538(7623):38-9.
7. Doyle D. Adolf Hitler's medical care. *J R Coll Physicians Edinb.* 2005;35(1):75-82.
8. López-Muñoz F, Álamo C. Psychotropic drugs research in Nazi Germany: The triumph of the principle of malfeasance. *Acta Neuropsychiatr.* 2009;21(2):50-3.
9. Racine N. Blood, Meth, and Tears: The Super Soldiers of World War II. Em: MAD RUSH Undergraduate Research Conference; 2019.
10. Morelli M, Tognotti E. Brief history of the medical and non-medical use of amphetamine-like psychostimulants. *Exp Neurol.* 2021;342.
11. Bower EA, Phelan JR. Use of amphetamines in the military environment. *Lancet.* 2003;362:18-9.
12. Karch SB. Cocaine: history, use, abuse. *J R Soc Med.* 1999;92(8):393-7.
13. Perkins ME. Opiate addiction and military psychiatry to the end of World War II. *Mil Med.* 1974;139(2):114-6.
14. Jackson RA, Worthen DB. Retail Pharmacy Operations in World War II: A Profit and Loss Statement. *Pharmacy in History.* 2002;44(4):131-41.
15. Bell V. Introdução dos antibióticos em Portugal: Ciência, técnica e sociedade (anos 40 a 60 do século XX). Estudo de caso da penicilina. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2014.
16. Swann JP. The Search for Synthetic Penicillin during World War II. *Br J Hist Sci.* 1983;16(53 Pt 2):154-90.
17. Macnalty A, Green K, Covell G. History of the second world war. Her Majesty's Stationery Office; 1953.
18. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1:134.
19. Wainwright M. Hitler's penicillin. *Perspect Biol Med.* 2004;47(2):189-98.
20. van Miert AS. The sulfonamide-diaminopyrimidine story. *J Vet Pharmacol Ther.* 1994;17(4):309-16.
21. Anand N. Sulfonamides: Structure-Activity Relationships and Mechanism of Action. Em: Hitchings GH, editor. Inhibition of Folate Metabolism in Chemotherapy: The Origins and Uses

- of Co-trimoxazole. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1983:25-54.
22. Powers JH. Antimicrobial drug development-the past, the present, and the future. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:23-31.
23. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med*. 1995;122(6):456-61.
24. Gomes E, Valadares L, Oliveira M. Intoxicação por dietilenoglicol: Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. *e-Scientia*; 2022.
25. Rosenthal SM. Pharmacology of the Sulfonamide Drugs. American Association for the Advancement of Science. 1943;56(3):232-7.
26. Manwaring WH. Tuberculostatic Action of Streptomycin. *Cal West Med*. 1945;62(4):157.
27. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Clin Orthop Relat Res*. 2005(437):3-6.
28. Keefer CS. Streptomycin. *Am J Med*. 1947;2(5):419-20.
29. Waksman SA, Reilly HC, Johnstone DB. Isolation of Streptomycin-producing Strains of *Streptomyces griseus*. *J Bacteriol*. 1946;52(3):393-7.
30. Johnstone DB, Waksman SA. The Production of Streptomycin by *Streptomyces bikiniensis*. *J Bacteriol*. 1948;55(3):317-26.
31. Duarte DF. Uma breve história do ópio e dos opióides. *Rev Bras Anestesiol*. 2005;55:135-46.
32. Presley CC, Lindsley CW. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Opium, a Historical Perspective. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(10):2503-2518.
33. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(12):5391-3.
34. Brook K, Bennett J, Desai SP. The Chemical History of Morphine: An 8000-year Journey, from Resin to de-novo Synthesis. *J Anesth Hist*. 2017;3:50-5.
35. Blakemore PR, White JD. Morphine, the Proteus of organic molecules. *Chem Comm*. 2002(11):1159-68.
36. Macht DI. The history of opium and some of its preparations and alkaloids. *JAMA*. 1915;64(6):477-81.
37. O'Callaghan JP. Evolution of a rational use of opioids in chronic pain. *Eur J Pain*. 2001;5:21-6.
38. Gan KL. Opioids in the Military: A Soldier's Disease. *Intertext*. 2014;22(1):7.
39. Twycross RG. Stumbling blocks in the study of diamorphine. *Postgrad Med J*. 1973;49(571):309-13.
40. Martin WR. History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7:273s-9s.
41. Jalali MS, Botticelli M, Hwang RC, Koh HK, McHugh RK. The opioid crisis: a contextual, social-ecological framework. *Health Res Policy Syst*. 2020;18(1):87.
42. Chau-Pham TT. The opiate receptors and the discovery of opioid-like peptides. *Drug Metab Rev*. 1978;7(2):255-94.
43. Brain PF, Coward GA. A review of the history, actions, and legitimate uses of cocaine. *J Subst Abuse*. 1989;1(4):431-51.
44. Kleber HD. Epidemic cocaine abuse: America's present, Britain's future? *Br J*

Addict. 1988;83(12):1359-71.

45. Defalque RJ, Wright AJ. Methamphetamine for Hitler's Germany: 1937 to 1945. Bull Anesth Hist. 2011;29(2):21-4, 32.

46. Cruickshank CC, Dyer KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. Addiction. 2009;104(7):1085-99.

47. Andreas P. Drugs and War: What Is the Relationship? Annu Rev Polit Sci. 2019;22(1):57-73.

48. Rasmussen N. Medical science and the military: the Allies' use of amphetamine during World War II. J Interdiscip Hist. 2011;42(2):205-33.

49. Gonzales R, Mooney L, Rawson RA. The methamphetamine problem in the United States. Annu Rev Public Health. 2010;31:385-98.

50. Snelders S, Pieters T. Speed in the Third Reich: Metamphetamine (Pervitin) Use and a Drug History From Below. Soc Hist Med. 2011;24(3):686-99.

51. Eliyahu U, Berlin S, Hadad E, Heled Y, Moran DS. Psychostimulants and military operations. Mil Med. 2007;172(4):383-7.