

AGENTES ACIDULANTES UTILIZADOS EM ALIMENTOS

por

GERMÍNIO NAZÁRIO

do

Instituto Adolfo Lutz

Desde remotos tempos, têm sido utilizados o ácido tartárico extraído do mosto da uva e o ácido cítrico extraído de frutas do gênero *Citrus* como agentes acidulantes em alimentos. Durante longo tempo, empregaram-se, na indústria alimentícia, quase que exclusivamente êstes ácidos. Todavia, com o crescente aumento de consumo de alimentos acidificados e em consequência da procura de agentes acidificantes mais econômicos, observou-se um acentuado esforço industrial no sentido de fornecer, ao mercado consumidor dêsses ácidos, outros, quer orgânicos quer não, que tivessem paladar apropriado para o consumo como alimento e que fossem destituídos de toxicidade nas quantidades utilizadas habitualmente pelo homem. Dois caminhos apresentavam-se então : 1.º — extrair ou sintetizar ácidos comumente presentes em alimentos naturais ; 2.º — procurar obter outros agentes acidificantes não presentes usualmente nos frutos comestíveis e destituídos de toxicidade. Verdade é que muitos ácidos orgânicos existentes, abundantemente, nos frutos ou outras partes comestíveis do vegetal são tóxicos aos animais, acarretando mesmo efeitos nocivos pronunciados, como é o caso do ácido oxálico.

Um ácido encontrado, abundantemente, nos frutos do gênero *Pirus* é o ácido málico, cuidadosamente estudado quanto à sua industrialização por via sintética, já que seus efeitos eram mais ou menos conhecidos. Temos hoje, ao lado de pequenas quantidades disponíveis de ácido L. málico natural, o ácido D L málico sintetizado em grandes quantidades. Também o ácido glicólico, contido em muitos frutos, foi proposto, desde a segunda grande guerra, como agente acidificante, pois que sua preparação por via sintética é facilmente exeqüível a partir do ácido acético.

O ácido láctico, outro dos que ocorrem em muitos frutos e órgãos animais, encontrou enorme aplicação como agente acidificante em alimentos. Deve-se a difusão do seu uso à manufatura economicamente realizada por fermentação da sacarose.

No campo econômico, enormes progressos foram feitos com a produção de ácido cítrico por via fermentativa do açúcar, levando a que tal ácido tivesse seu consumo grandemente aumentado.

Por fim, entre os ácidos orgânicos que têm sido propostos e bem aceitos, destaca-se o ácido glicônico, fornecido comercialmente na forma de solução aquosa xaroposa. Este ácido é encontrado também em muitos frutos, sendo facilmente preparado pela fermentação oxidativa da glicose. O ácido em si, bem como seus sais (de Ca, Fe, Cu), é extensivamente aplicado na terapêutica moderna de sais minerais.

O único ácido proposto como agente acidificante de alimentos, não orgânico, foi o ácido fosfórico. Este, bem como os demais ácidos enumerados, tem sabor ácido agradável e é tido como atóxico nas quantidades usadas, apresentando, além disso, a vantagem de poder ser fabricado em alto grau de pureza.

A primeira questão que se levanta a tóda e qualquer proposição de um novo agente acidificante utilizado na alimentação é saber o grau de toxicidade desse novo agente, desde que outras propriedades sejam favoráveis ao seu uso na alimentação, como sejam grau de pureza, sabor, aroma, etc.

Os dados de toxicidade encontrados na literatura científica foram reunidos no presente trabalho, sempre que possível ao lado de outras informações de interesse farmacológico. Ácidos há que foram minuciosamente estudados em diversos animais de laboratório, quanto a seus efeitos, toxicidade aguda ou crônica, doses letais, etc. Outros, porém, apesar de muito conhecidos, não foram convenientemente abordados sob esse prisma.

Passaremos, a seguir, a examinar, isoladamente, cada ácido.

ÁCIDO CÍTRICO

A literatura científica registra trabalhos que, por vèzes, depoem contra o uso indiscriminado desse ácido.

ZIPKIN (1947), do Instituto Nacional de Saúde de Maryland, estudando o conteúdo de ácido cítrico na saliva humana, revelou que, no homem adulto, cada 100 cm³ de saliva contém de 0,6 a 2,0 mg de ácido cítrico. Zipkin sugere existir uma relação entre o ácido cítrico salivar e a erosão e cárie dentárias. A descalcificação do tecido dentário pelo ion cítrico é sugerida pela observação de que este ion forma com o de cálcio um complexo solúvel e fracamente ionizado, segundo SHEAR, KRAMER e RESNIKOFF (1929). Mc CLURE e RUZICKA (1946) observaram, em laboratório, que o citrato, em bebida praticamente neutra, tem pronunciada ação destrutiva sobre o tecido dentário "in vivo".

Em contraposição aos achados de STAFNE e LOVESTEDT (1947), NEWMAN (1948), verificou que não se observa nenhuma evidência de que a destruição de dentes possa ser atribuída aos efeitos do ácido cítrico de frutas cítricas. Experiências foram executadas entre portorriquenhos que consomem, em média, 4,24 laranjas ou "grapefruit" por dia, durante 5 a 6 meses do ano.

LESCHKE (1932) relata que, como efeito impediante da circulação sanguínea, o ácido cítrico assemelha-se bastante ao ácido oxálico, levando, ocasionalmente, a intoxicações graves e até mesmo letais. É particularmente grave em crianças, nas quais, após a ingestão de mesmo 1 a 2 limões, podem ocorrer deficiências de circulação e desmaios. Menciona esse autor o caso

de uma jovem que ingeriu, de uma só vez, 25 g de ácido cítrico para efeito laxante; apesar de ter vomitado abundantemente, veio a falecer.

Quanto ao destino do ácido cítrico ingerido, SHERMAN, MENDEL e SMITH (1936) realizaram estudos em animais de laboratório, observando que o cão tem a possibilidade de destruir grandes doses de ácido cítrico. Pela administração oral de 0,5 a 2,0 g do ácido por quilo de animal, cerca de 0,7% não é oxidado, aparecendo na urina. A ingestão daquele ácido não afetou nem o pH nem o nitrogênio total na urina coletada em 24 horas. No homem, KUIPER e MATTILL (1933) concluem que o ácido cítrico, quando ingerido de 2 a 20 g, é rapidamente oxidado no organismo, restando somente 1,5 a 2,5%, que é excretado pela urina.

O efeito tóxico do ácido cítrico e de seus sais foi, recentemente, determinado por GRUBER Jr. e HALBEISEN (1948). Verificaram esses autores que os sintomas provocados pela administração de grandes doses de ácido cítrico e citratos assemelham-se aos da deficiência de íon de cálcio, isto é, aumenta a atividade geral, aparece hiperpnéia, vaso-dilatação periférica, salivação, convulsões clônicas e tônicas, cianose e, às vezes, morte. A dose letal média, em milimoles por quilo de animal, foi determinada em animais diversos. Os resultados estão resumidos na tabela abaixo:

	D.L. ₅₀ : milimoles/quilo				
	Coelhos intravenosa	Camun- dongos intravenosa	Camun- dongos intraperit.	Ratos intraperit.	Coelhos intravenosa
Ácido cítrico ...	1,72	0,22	5,0	4,6	0,331
Citrato de sódio	1,76	0,23	7,6	6,3	
Citrato bissódico	1,77	0,30	7,5	7,3	
Citrato trissódico	1,74	0,60	5,5	6,0	

Se tomarmos o resultado das D.L.₅₀ para o coelho, por via intravenosa, e o transferirmos para o homem de peso médio (70 quilos), teremos então a D.L.₅₀ = 7,1 g por 70 quilos. *

A toxicidade crônica, após prolongada administração do ácido cítrico foi determinada por KROP e GOLD (1945), revelando que, na dose de 1,38 g do ácido por quilo administrado a cães, durante 112 a 120 dias, num nível de 103 a 108 doses (3 cães), estes animais não apresentavam nenhum sintoma de intoxicação, mesmo no exame histológico. Tal resultado, calculado para o homem de peso médio de 70 quilos, dar-nos-ia, como dose não tóxica, cerca de 63,6 g diárias.

Sabemos, pelo trabalho de Kuiper e Mattill, já referido, que o ácido cítrico, ingerido numa dose de 2 a 20 g, é rapidamente metabolizado no organismo e que somente 1,5 a 2,5% são excretados na urina. WEISS, DOWNS e CORSON (1923) fixaram em 2,5 g por quilo, em coelhos, a dose tolerável

* Todas as doses para o homem foram calculadas a partir das doses conhecidas, em animais de laboratório, utilizando-se a fórmula de Mech.

MARTINDALE — The Extra-Pharmacopeia. London, Pharmaceutical Press, 1941; p. 32.

de ácidos málico e cítrico para administração oral prolongada e ao redor de 2 g por quilo a dose de ácido tartárico. Esses dados, transferidos para o homem de 70 quilos, nos conduzem às doses diárias que podem ser ingeridas durante longo tempo, sem inconveniente algum para a saúde :

Ácido cítrico e málico — 53 g/70 quilos
Ácido tartárico — 43 g/70 quilos

ÁCIDO TARTÁRICO

De um modo geral, concordam os farmacologistas em que o ácido tartárico é pouco mais tóxico do que o ácido cítrico. Fato curioso, entretanto, é que, dentre todos os ácidos utilizados presentemente como acidificantes, em alimentos, é o ácido tartárico o único dotado de certa atividade antibacteriana. Esta atividade, não só a exerce o ácido livre, como também muitos de seus sais, como seja, por exemplo, o bitartarato de potássio (SEELING e colab., 1943).

Já VIOLLE (1937) havia verificado que uma solução a 0,35% do ácido tartárico em água destilada destruiu *E. typhosa* em 20 ou 30 minutos, *B. dysenteriae* Shiga em 2 horas e *cholera* em 10 minutos. Verificou mais que uma solução a 0,4% faz *E. coli* diminuir em número, mas, mesmo após 24 horas, permanece viva. FROSINI (1940) afirma que a água potável pode ser desinfetada com ácido tartárico ou cítrico. A desinfecção dá-se em 20 minutos em relação a *B. cholera* ; em ½ hora para *B. dysenteriae* ; 3 horas para *B. typhoide*, sendo, no entretanto, o *B. coli* resistente à ação desse ácido.

Ainda sobre a utilização do ácido tartárico como desinfetante da água potável, surgiram outros trabalhos, entre os quais os de NEGRO e BERTASSO (1940) e CAMBOSU (1940).

Sobre o destino do ácido tartárico no corpo humano, DAKIN (1922) afirma que o ácido tartárico (formas D e L) é oxidado no corpo humano menos rapidamente do que os ácidos málico e succínico. Segundo FINKLE (1933), somente parte do ácido tartárico administrado oralmente a pessoas, na dose de 2 g, é excretado inalterado (cerca de 20%). Os restantes 80% são destruídos no trato intestinal pela ação de bactérias, segundo afirmam UNDERHILL e colab. (1931). Esse trabalho de Underhill reforça os achados de PICKENS e HETLER (1930) citados por Finkle. Pickens e Hetler verificaram que, pela administração de grandes doses de suco de uvas a pessoas, a urina se tornava mais ácida e continha ácido tartárico livre.

Experiências realizadas por UNDERHILL e colab. (1931) indicaram que nem o cão nem a cobaia ou o coelho podem utilizar o ácido tartárico.

KROP e GOLD (1945) estudaram a toxicidade dos ácidos tartárico, cítrico e glicólico e respectivo sal sódico, após prolongada administração em cães ; verificaram que a ingestão, durante 112 a 114 dias (100 a 103 doses), de 0,9 g/quilo de ácido tartárico (equivalente a 0,5 g/quilo de ácido glicólico) provocara a morte a um, já depois de 90 dias, com azotemia. Outros três cães apresentaram teores normais quantitativos dos componentes do sangue, se bem que houvesse alterações no que diz respeito à urina. O exame histológico revelou, no cão morto após 90 dias, degeneração tubular no rim. Portanto, na dose de 0,9 g/quilo, no cão, o ácido tartárico pode ser nefrotó-

xico. O estudo do efeito da ingestão de ácido tartárico e outros ácidos em ratos foi efetuado por FITZHUGH e NELSON (1947). Vinte ratos, entre machos e fêmeas, receberam dietas contendo 1,2% de ácido tartárico. Em todos os animais de experiência observou-se ganho de peso, após 52 semanas de observação, sem que fosse notada alguma alteração parenquimatosa nos órgãos. (Peso médio dos ratos M = 437,8 ; F = 258,0g). Isto significa que ratos pesando 258 g receberam, durante aquele período de tempo, alimentação diária contendo 1,2% de ácido, sem revelar algum sintoma de intoxicação. Desses dados depreende-se que, se um rato se alimentar, diariamente, com 50 g de alimento, (*ad libitum*), estará ingerindo 0,6 g do ácido tartárico — para 250 g, digamos, de peso do animal. Isto dará cerca de 2,4g/quilo de animal.

ÁCIDO LÁTICO

VLADESCO (1936) verificou que a saliva de indivíduos normais continha, por 100 cm³, ácido láctico nas quantidades de 3,98, 4,24 até 13,61 mg ; no cão encontrou 4,39 mg por 100 cm³ de saliva.

NEUWIRTH e KLOSTERMAN (1940) verificaram, experimentalmente, que, após estarem 10 minutos na cavidade bucal pedaços de banana, sacarose, glicose ou amido, podia ser provada a formação de ácido láctico por ação de bactérias. A saliva filtrada em filtros Seitz não mostrava tal ação. Por outro lado, julga SCHMITZ (1943) que a corrosão dos dentes seja devida principalmente ao ácido láctico formado pela fermentação bacteriana na cavidade bucal.

NORPOTH e KADEN (1933) demonstraram que o suco gástrico contém de 6 a 25 mg de ácido láctico por cento. Em gastrites, êsse valor é muito aumentado. Um aumento no sangue, por injeção de adrenalina, não correspondia a um acréscimo do conteúdo de ácido láctico estomacal.

Estudos em animais de laboratório, sobre a toxicidade dêste ácido, revelaram que êle é muito pouco tóxico. FÜRTH e ENGEL (1930) verificaram que coelhos podem receber, subcutâneamente, doses de 2,8 a 3,6 g de ácido láctico por quilo, sem sofrer qualquer dano. Morrem, porém, quando alimentados com 1,6 g/quilo ou 0,6 g/quilo durante 3 dias.

Encontram-se, na literatura científica, algumas raras observações, que relataremos a seguir, por apresentarem certo interesse elucidativo.

LECOQ (1936) reproduziu crises polinevríticas em pombos, idênticas às de avitaminose B₁, dando aos animais ração diária contendo 10% de ácido láctico. Esta polinevrite aviária, causada pelo ácido láctico, dá-se em presença ou ausência de glicídios, ou se no regime alimentar prodominarem protídios ou lipídios. Em tal circunstância, o animal é impedido de utilizar a vitamina B₁.

Envenenamento por ácido láctico com êxito letal foi comunicado por Fühner, citado por LESCHKE (1932). Uma mulher de 27 anos recebeu, por engano, no duodeno, em lugar de 100cm³ de solução de sulfato de magnésio, uma solução de ácido láctico a 33%, apresentando, então, vômitos com sangue, durante meia hora, e fortes dores. Houve hemoglobinúria, mas não hematúria. O pulso caiu. A morte deu-se após 12 horas. A necrópsia revelou irritação em 23 cm de comprimento do duodeno.

Já DEFREN (1920) havia discutido e recomendado o uso do ácido láctico refinado em cervejas não alcoólicas e como substituto do ácido cítrico e o tartárico, em refrescos, balas, na indústria do pão, pós de fermento, geléias, vinagres, gelatinas e na conservação de carnes e produtos derivados de peixes.

BORDAS (1927), numa discussão sobre a permissão do uso do ácido láctico em alimentos, concluiu não haver objeção alguma ao seu uso em limonadas (refrescos), pickles ou vinagres, desde que fosse puro, isto é, livre de cobre, zinco, arsênico, ácido oxálico e ácido sulfúrico.

O trabalho mais importante sobre toxicidade do ácido láctico e seu emprego em alimentos foi elaborado por COLLAZO e colab. (1932). Esses autores dão um pequeno apanhado sobre o que foi feito no assunto e passam, em seguida, a apresentar seus próprios resultados. O ácido láctico, introduzido no intestino (leites ácidos, queijos, frutas, etc.) é absorvido e passa à circulação, ou se transforma em outras substâncias, ou ainda é eliminado. Administrado a coelhos por via oral, na quantidade de 1,6 g/quilo, demonstraram os mesmos perfeita tolerância, tendo, entretanto, lactocidemia e glicemia em 30 minutos.

Segundo Parnas (citado por Puyal), a toxicidade para coelhos, por via subcutânea, oscila entre 2,8 e 3,6 g/quilo, enquanto que, por via oral, Fürth e Engel (citados por Puyal) indicam a dose tóxica de 1,6 g/quilo, doses essas repetidas durante 3 dias. Os ratos sobrevivem à injeção subcutânea de 2 a 4 g/quilo e não apresentam qualquer manifestação de intolerância à administração por via oral de 2 g/quilo, durante longo tempo. Segundo os mesmos autores, no homem e no coelho, cerca de 20 a 30% são eliminados na urina, quando ingerido na forma de limonadas ricas em ácido láctico. No cão, se dado por via endovenosa, aparece na urina, em proporções variáveis; sendo, porém, administrado oralmente, quase não é eliminado.

Bateherwick e Long (citados por Puyal) deduziram, pelo aumento da acidez fosfática da urina, depois da ingestão de leite ácido a 29°, que o ácido láctico é completamente utilizado pelo organismo.

A administração por sonda de 0,6 a 1,6 g de ácido láctico a cães de 8 quilos, prolongada durante 42 dias, foi perfeitamente tolerada pelos mesmos. Em coelhos, 5 g/quilo, dados em dias alternados, não evidenciaram manifestações tóxicas. Stauton, Faust, Parfentiew, Sentzeff e Sokoloff (citados por Puyal) indicam como doses máximas, em coelhos, toleradas as seguintes :

via endovenosa	— 0,5 g	}	por quilo
via subcutânea	— 3,0 g		
via oral	— 6,0 g		

Fasold (citado por Puyal), de seus estudos de tolerância de ácido láctico por crianças, chegou à conclusão, segundo suas experiências nas lactantes, de que se poderá administrar aos adultos de 70 quilos enorme dose de 200 g de ácido láctico, sem inconveniente algum.

Se fixarmos como dose máxima tolerada 5 g/quilo, achado de Puyal e colaboradores, e se calcularmos para o homem de 70 quilos, teremos a dose máxima tolerável de mais de 107 g de ácido láctico. Se, de outro lado, tomar-

mos o resultado da observação da administração prolongada em cães, isto é, 1,6 g/8 quilos e transferirmos para o homem de 70 quilos, teremos, como dose tolerável, durante mais de um mês, a quantidade diária de 6,8 g de ácido láctico, ou, em dias alternados (do coelho 5 g/quilo), cerca de 107 g.

ÁCIDO MÁLICO

UNDERHILL e PACK (1925) estudaram o comportamento farmacológico do ácido málico e seus sais. Fixaram esses autores a dose letal subcutânea no rato em 3 g/quilo, quando injetado como malato de sódio (a de tartarato de sódio é 3 g/quilo).

Na dose de 1 g/quilo, o malato de sódio é destituído de efeito tóxico para cães.

O ácido málico não é nefrotóxico e isto se deve ao fato de ser êle facilmente oxidado no organismo. Nas quantidades aplicadas para fins acidulantes, o ácido málico e seus sais podem ser tidos como destituídos de toxicidade.

KRANTZ Jr. e colab. (1931) observaram que o malato de sódio faz decrescer a concentração dos ions de hidrogênio do suco gástrico e aconselham que se faça a substituição do cloreto de sódio pelo malato de sódio, como condimento, porque, assim, decrescerá a acidez livre do suco gástrico, reduzindo-se a fonte de ácido clorídrico.

WEISS e colab. (1923) determinaram a toxicidade do ácido málico e o efeito cumulativo dêle e de outros ácidos em coelhos.

Onta (citado pelos últimos autores) verificou que o ácido málico, administrado a coelhos e cães, aparece na urina. Fornecido, oralmente, em grandes quantidades, é tóxico. De 10 a 20 g "per os" a coelhos, é inteiramente destruído. Quando a dose alcança 25 g, cerca de 5% são excretados na urina.

WISE (1916) relata que, da dose não tóxica de 1g/quilo para o coelho, cerca de 2 a 21% são excretados na urina. Já com dose de 3,3 g/quilo, aparecem sintomas tóxicos.

WEISS e colab. (1923) verificaram, em experiências sobre 40 coelhos, que a dose letal do ácido málico é de 7 g/quilo. Os animais receberam soluções do ácido diretamente no estômago.

A tolerância a doses acumulativas foi observada em outros lotes de coelhos: 3 coelhos foram alimentados com 2,5g/quilo, durante 5 dias consecutivos, por 2 semanas: — 2 sobreviveram e um morreu após a primeira semana. Os sobreviventes receberam doses de 6 g/quilo. Um morreu. Ao outro, após 2 dias, foram dados 8 g/quilo, depois do que, morreu.

A dose tolerada na administração prolongada de ácido málico deve estar em redor de 2,5 g/quilo, ou, talvez, 2 g/quilo.

Calculando esses achados para um homem de 70 quilos, teremos: dose letal — 150 g/70 quilos e dose diária tolerada na administração prolongada — 43 g/70 quilos.

Esses resultados são quase iguais aos do ácido cítrico e superiores aos do ácido tartárico.

ÁCIDO GLICÓLICO

Constituinte normal do caldo de cana, caldo de beterraba e de uvas, assim como de muitos frutos.

Durante a segunda guerra mundial, foi tentada a introdução desse ácido como acidulante de alimentos, principalmente porque ele pode ser fabricado industrialmente por via sintética a preço compensador.

O ácido glicólico, introduzido no organismo, segundo experimentações de BARNES e LERNER (1943), não contribui para a formação do glicogênio no fígado. Também não causa formação de corpos cetônicos no sangue ou na urina. O ácido acético, ao contrário, na mesma concentração, é cetogênico.

O ácido glicólico é considerado como intermediário no metabolismo da glicina e da glicose.

GRIFFITH (1930) observou que a retardação do crescimento de animais, quando se dão grandes doses de ácido benzóico, é sustada ao ser administrado ácido glicólico.

A toxicidade do ácido glicólico, após prolongada administração, foi estudada por KROF e GOLD (1945). De seu trabalho resultou a evidência que o ácido glicólico na dose de 0,5 g/quilo diária, ao cão, não mostra nenhum efeito tóxico, por período que varia de 93 a 119 dias, com doses no número de 82 a 104. Um desses cães anteriormente tinha recebido 85 doses diárias de 0,194 g/quilo e, mesmo assim, nada de anormal ocorreu. O exame histológico dos órgãos revelou completa normalidade.

Esses dados, transferidos para o homem de 70 quilos, conduzem a: 18 g/70 quilos, isto é, o homem poderá tolerar, perfeitamente, por longo tempo, uma dose diária de ácido glicólico, de cerca de 18 g.

ÁCIDO GLICÔNICO

Existente em alguns frutos, proveniente da oxidação de açúcar correspondente, este ácido pode ser preparado pela fermentação oxidativa da glicose. Seu sabor agradável e sua baixa toxicidade muito têm contribuído para a sua introdução na indústria alimentícia como acidulante em geral.

HERMANN e ZENTNER (1938) haviam observado que o ácido glicônico, bem como o ácido láctico, administrados por via oral, são pouco excretados na urina de coelhos. O pH da urina diminui com o ácido glicônico.

HERMANN (1930) observou que ácido glicônico, quando injetado intravenosamente, não acarreta queda da pressão sanguínea (ao contrário dos outros ácidos orgânicos), nem influi no metabolismo do cálcio em coelhos e cães. Porém a administração parenteral causa um aumento de cálcio do soro, isto é, mobiliza este cation, o que vem explicar o fato que ele faz decrescer a toxicidade do ácido cítrico. Somente uma fração do ácido glicônico administrado oralmente é absorvido como tal e isto devido à decomposição por bactérias intestinais.

GAJATTO (1939) determinou como letal a dose de 7,63g/quilo do gliconato de sódio em coelhos, quando injetado intravenosamente; a morte do animal ocorre por ação depressiva exercida sobre o sistema nervoso central.

Já para o ácido glicônico livre, HERMANN (1947) estabeleceu a dose letal de 85 cm³ de solução N/2 por quilo, administrado, intravenosamente, aos mesmos animais de experiência; isto corresponde a 8,3 g/quilo (em peso, do ácido livre), isto é, pouco acima do achado de S. Gajatto para o gliconato de sódio. Se tomarmos, com dose tolerável, a décima parte desse valor, cerca de 0,8 g/quilo, e se o transferirmos para o homem de 70 quilos, teremos a dose tolerável de cerca de 17g de ácido glicônico, administrando-se por via oral. Doses únicas de 3 a 9 g, cada 2 horas, têm sido empregadas, por via oral, para abaixar o pH da urina, por SISK e TOENHART (1938), atingindo o mínimo de pH depois de 3-18 g de ácido glicônico em 2-3 horas. Resultados idênticos foram observados por GOLD e CIVIN (1939), sem, contudo, serem evidentes sintomas de intoxicação. Tais dados são bastante expressivos e bem falam a favor do uso do ácido glicônico como acidulante de alimentos, o qual, adicionado na quantidade de 0,2 ou 0,3%, estará, mesmo assim, bem longe dos limites de toxicidade.

ÁCIDO FUMÁRICO

Recentemente, foi este ácido proposto como acidulante de alimentos e como droga medicinal. Esse interesse nasceu durante a segunda guerra mundial, nos Estados Unidos, em vista do decréscimo de importação de bitartrato de potássio, sub-produto na manufatura do vinho.

É conhecido que o ácido fumárico é integrante normal dos tecidos. Por outro lado, sua relação estrutural com o ácido tartárico e o fato dele ser um sub-produto em sínteses microbiológicas levaram alguns pesquisadores a investigar o grau de toxicidade do ácido livre e seus sais, bem como sua tolerância por administração prolongada. LEVEY e colab. (1946) realizaram estudos de toxicidade aguda e crônica do ácido fumárico, sendo que seus resultados podem ser assim resumidos:

a) Ratos alimentados com uma dieta sintética adequada, contendo 0,1 a 1,0% de ácido fumárico, não mostraram, por um a dois anos, anormalidade no crescimento, no conteúdo de hemoglobina, no número de eritrócitos e leucócitos, em dentes, cinzas de ossos, no fígado, nos rins, no estômago e no pâncreas.

b) Cobaias alimentadas com 1% de ácido fumárico, por um ano, não mostraram anormalidade no crescimento. A segunda geração, também tratada sob as mesmas condições desde o nascimento, não evidenciou efeitos tóxicos.

c) 75 indivíduos, que receberam 0,5 g de ácido fumárico durante um ano, não manifestaram conseqüências tóxicas.

d) Foi também pesquisado, em ratos, o efeito de grandes doses de ácido fumárico. A toxicidade oral do ácido fumárico é extremamente baixa; 7,04 g/quilo, por dia, não produzem efeito direto. Sob as mesmas condições, o ácido tartárico é mais tóxico.

A D.L.₅₀ é, aproximadamente, igual a 8,0 g/quilo, oral.

A D.L.₅₀ intraperitoneal é de cerca de 0,587 g/quilo.

Dêsse trabalho, conclui-se que a dose letal no homem será, aproximadamente, de 80 g/70 quilos, quando administrado oralmente; por via intraperitoneal, a dose letal aproximada será de 5,8 g/70 quilos.

FITZHUGH e NELSON (1947) investigaram a toxicidade crônica de diversos ácidos, entre os quais o ácido fumárico. Mostraram êsses autores que ratos alimentados com dieta contendo 1,2 g% de ácido fumárico durante o ano não mostraram nenhum efeito tóxico. Revelou-se fracamente tóxico somente quando administrado ao alimento de ratos com 1,5 g% durante o ano. À base dêsse trabalho, os autores sugerem o uso do ácido fumárico em alimentos.

O fumarato de sódio, cuja DL_{50} é igual a 2,42 g/quilo, intraperitonealmente, em ratos tem sido proposto como catártico, em substituição aos sais de ácido cítrico, tartárico, glicônico, etc.

Maiores detalhes sobre o assunto podem ser encontrados nos trabalhos de BODANSKY e colab. (1942), LOCKE e colab. (1942), GOLD e ZAHM (1943) e SMYTH e colab. (1945).

ÁCIDO FOSFÓRICO

Em relação aos outros ácidos já citados, é o ácido fosfórico o único que apresenta, em agrupamento indispensável aos organismos vivos, o ion fosfórico. Se não, vejamos: os ácidos cítrico, láctico, glicônico e fumárico, introduzidos no organismo, são totalmente queimados; além disso, o próprio organismo sintetiza-os num metabolismo intermediário de glicídios e lípidios.

Os ácidos málico e tartárico não têm outro destino; são parcialmente eliminados pela urina e o restante entra em combustão orgânica, sendo, assim, destruídos. O mesmo, porém, não acontece com o ácido fosfórico; os fosfatos introduzidos no organismo não servem como substâncias energéticas, isto é, não fornecem energia calorífica pela sua combustão, mas sim tomam parte na constituição dos tecidos, especialmente do sistema de sustentação e da condutibilidade nervosa, ou integram a estrutura de enzimas (cocarboxilase, fermento amarelo) e nucleótidos, ou ainda entram no metabolismo intermediário de carboidratos (ésteres de Embden, Cori, etc), ou no sangue, na forma de fosfato de sódio, contribuindo para a manutenção do pH sanguíneo. O organismo vivo não tem capacidade de sintetizar o ion fosfórico e a sua introdução no organismo é feita através da alimentação.

É conhecida a necessidade de fosfatos para os animais em crescimento, fosfatos êsses que, com o cálcio, entram na constituição dos ossos. A alimentação humana fornece, comumente, os fosfatos e o cálcio necessários ao organismo. Até hoje, não sabemos, ao certo, as necessidades do organismo infantil ou adulto em fósforo. O que sabemos, ao certo, é que o organismo humano elimina, pela urina, todo o excesso de fosfatos introduzidos nêle, acima de suas necessidades. De outro lado, um déficit de fosfatos no organismo não será compensado senão pela introdução de novos fosfatos.

Segundo von NOORDEN (1921), uma deficiência de fósforos observa-se, se bem que mais raramente, em casos de:

1.º — Excesso de trabalho muscular e, provavelmente, outras atividades protoplasmáticas.

2.º — Desnutrição geral.

3.º — Por dieta que, sendo altamente calórica, seja deficiente em fosfatos.

Sabemos que o excesso de trabalho muscular provoca uma grande eliminação de fosfatos na urina.

De outro lado, encontram-se, na literatura, trabalhos de autores diversos, em que se verificou que a administração de fosfato de sódio (bifosfato de sódio), chamado Recresal, aos indivíduos, não só diminuiu o cansaço muscular, como aumentou, nesses indivíduos, a eficiência mental e física : — GRIESBACH (1928), POPPELREUTER (1930 e 1930a) RHAM (1932), CORBIAU (1936), GAJATTO (1939) e GREENFIELD (1941).

A alimentação mal orientada de indivíduos pode levá-los a uma carência de fósforo ; apesar desses indivíduos ingerirem alimentos ricos em cálcio, as quantidades de fosfato e cálcio não são suficientes para a formação do fosfato tricálcico e, conseqüentemente, não se fará o depósito ósseo, o que levará o indivíduo (em crescimento), independente de outras causas, ao raquitismo, além de outras possíveis perturbações de ordem nervosa e metabólica.

Von Noorden e Solomon (citado por von Noorden) haviam admitido que os fosfatos, introduzidos no organismo em alimentos (lecitinas, cefalinas, etc), cindem-se no estômago, formando o ion livre do ácido fosfórico.

Emlden, experimentalmente, provou a necessidade do ácido fosfórico livre para processar-se a síntese e degradação do glicogênio, ligando-se à glicose para formar, intermediariamente, esteres fosfóricos da glicose (ester de Emlden, Cori e Harden-Young).

Apesar de se reconhecerem estas verdades científicas já há muitos anos, o uso do ácido fosfórico como medicamento e em alimentos encontrou uma certa repulsa. Terminou, por fim, pela demonstração experimental da baixa toxicidade, quer aguda, quer crônica, desse ácido.

É claro que o ácido fosfórico não poderá ser nunca administrado na forma de solução concentrada, pois, como tal, é cáustico e age sobre mucosas, irritando-as, destruindo os tecidos e provocando enterites agudas. Mas tal fenômeno se verifica com qualquer ácido em forma concentrada, como no acima relatado, sobre a morte de uma senhora a quem foi administrada, por engano, a dose de 100 cm³ de ácido láctico a 33%. A necrópsia revelou irritação da mucosa em alguns centímetros do duodeno. Mesmo soluções de cloreto de sódio concentrado, e isso é conhecimento clássico, são igualmente tóxicas.

Os trabalhos fundamentais do estudo da toxicidade crônica do ácido fosfórico foram feitos principalmente por pesquisadores franceses e, entre esses, destacam-se Cautru, Martinet e Joulie.

CAUTRU (1904) relata, em seu trabalho, que já em 1900, com Bardet e Brun, administraram, durante um mês e meio, a um pato, uma grama por dia de ácido fosfórico oficial (36,4% de ácido fosfórico), sem terem verificado qualquer sintoma estranho. Sendo o animal sacrificado e seu fígado examinado, não revelou anormalidade, nem esteatose. Cautru, em 1903, apresentou, à Sociedade de Terapêutica, sua observação sobre 3 cobaias, às quais foram, durante 3 meses, administrados de 0,5 a 1 grama diárias de ácido fosfórico. O peso das cobaias era de 350 g. Uma cobaia morreu de acidente de gaiola; as outras duas sacrificadas não revelaram nenhuma anormalidade nos cortes histológicos de seus fígados e rins. Mais outras duas cobaias, que prosseguiram ingerindo as mesmas doses diárias, durante 11 meses depois de sacrificadas, não mostraram degeneração parenquimatosa, estando íntegro o tecido hepático.

Essas doses, transferidas para o homem de 70 quilos, equivalem a 50 g de ácido fosfórico oficial por dia, ou sejam 18,2 g de ácido fosfórico (H_3PO_4).

O mesmo Cautru efetuou experiências em cães. Tomou 2 dêsses animais, dos quais 1 testemunha; ao outro, pesando 8.500 g, administrou, durante um mês, sem qualquer inconveniente, de 1 a 2 g de ácido fosfórico oficial (15 a 30 gôtas). A observação se prolongou durante um ano. Os dois cães (de 2 e meio meses de idade), que pesavam, o testemunha 8.800 g e o em experiência 8.500 g, foram submetidos ao mesmo regime alimentar (pão e carne cozida). Ao cão em experiência, deram-se, a mais, 15 gôtas (1g) de ácido fosfórico oficial, diariamente. Após um mês, o cão em experiência pesava $\frac{1}{2}$ quilo a mais do que o testemunha. Nesse momento, a dose foi elevada a 30 gôtas (2g) do ácido fosfórico oficial. Após mais de um mês, o peso do cão em experiência era de 9.990 g e o do testemunha, 9.700 g.

Afim de verificar a resistência do animal em experiência, foi injetado 1 cm³ de cultura de bacilos de tuberculose na safena. Após 10 dias, passou-se a dar, ao cão em experiência, dose diária de 35 gôtas de ácido fosfórico oficial (2,3g). Depois de 15 dias, os pesos dos cães eram: o em experiência, 11.000 g e o testemunha, 11.050 g. Após um mês, o cão em experiência pesava 12.010 g e o testemunha, 11.300 g. Até este momento (um mês após), não apareceu nenhum sinal de tuberculose. Aí foi inoculada a segunda dose de 1 cm³ de cultura de bacilos de tuberculose, subcutâneamente. O tratamento com ácido fosfórico continuou mais dois meses e meio. Decorrido esse período, o cão em experiência pesava 21.200 g e não mostrava nenhum sintoma de tuberculose. Durante mais de 20 dias, o cão em experiência tomou de 100 a 200 gôtas de ácido fosfórico oficial (cerca de 10 g), ou seja 3,64 g de ácido fosfórico. No fim desse tratamento, o cão em experiência pesava 22 quilos e o testemunha, menos de 21 quilos. O cão descansou 17 dias; recebeu, depois, 300 gôtas de ácido fosfórico oficial, sob forma mais concentrada; o cão apresentou uma ligeira enterite, perda de apetite, etc. Após 10 dias, foi administrada dose menor (200 gôtas diárias) e os sintomas desapareceram. Após mais 10 dias, os pesos dos cães eram: o em experiência, 23.400 g e o testemunha, 21.500 g. Depois de 8 dias, foram injetados mais 1 cm³ de cultura de bacilos de tuberculose humana, em ambos os cães. O tratamento com ácido fosfórico, no cão em experiência, só foi suprimido depois de 12 dias decorridos dessa terceira inoculação de bacilos da tuber-

culose. Os primeiros abscessos contendo bacilos de tuberculose desapareceram depois de 18 dias de inoculação. Ambos os cães emagreceram muito. Nesse dia (1 ano depois da experiência inicial), pesaram: o¹ em experiência, 24.500 g e o testemunha, 24.000 g. O cão em experiência, que tomou ácido fosfórico durante 1 ano, apesar de ter recebido 2 inoculações, de 1 cm³ cada, de bacilos de tuberculose, não havia perdido sua resistência. Se tivesse esteatose hepática, ele não teria resistido à infecção bacilar.

Cautru fez ainda outra série de experiências com 3 cães, sendo que um foi mantido como testemunha e os outros receberam, diariamente, 5 g de ácido fosfórico oficial cada um. Um desses cães foi sacrificado, após 4 meses de tratamento. Os cortes de fígado e rins mostraram-se normais. Dessas experiências, conclui Cautru, o ácido fosfórico não é um tóxico, nem esteatizante.

Após essas verificações, Jaulie, colaborador de Cautru, começou a empregar doses diárias de 200 a 400 gótas (isto é, até 26 g de ácido oficial), em doentes, para combater a diátese hipoácida e doses de 30 a 60 gótas (cêrca de 2 a 4g) depois de 5 anos de idade. Jamais foi observado qualquer acidente. Em crianças de 18 meses, foram dadas 4 a 8 gótas diárias (cêrca de 0,13 g de ácido fosfórico) ou mais e aos velhos, de 50 a 100 gótas, isso é, até 2,3 g de ácido fosfórico, sem qualquer inconveniente.

Dessas concludentes experimentações, podemos tomar como dose diária tolerada por um cão de pêso médio, digamos 20 quilos, cêrca de 200 gótas de ácido fosfórico oficial, ou sejam 13,3 g, o que equivale a 4,74 g de ácido fosfórico. Transferindo êsse resultado para o homem de 70 quilos, teremos a dose de 11 g de ácido fosfórico, que poderá ser, sem inconveniente, dado ao organismo, diàriamente.

Se quisermos transferir a experiência de Jaulie para homens, teremos, como dose diária perfeitamente tolerável, cêrca de 26,6 g de ácido fosfórico oficial, o que equivale a 9,48 g de ácido fosfórico.

GUEYLARD e DUVAL (1922) estudaram a influência da acidez e do radical ácido sôbre a toxicidade de ácidos diversos. Para isso, escolheram peixes como animais em experiência (Epinoches) e os ácidos fosfórico, láctico, acético, propiônico, etc. Fizeram soluções desses ácidos com os correspondentes sais sódicos atóxicos N/50, que agem como tampão. No pH 2,8, os peixes sobreviveram 30 minutos em ácido fosfórico e 12 minutos em ácido láctico. No pH 4,0, os peixes permaneceram vivos 8 horas em ácido fosfórico, 2 horas e 35 minutos em ácido láctico e 11 minutos em ácido acético. Em pH 4,3, os peixes permaneceram vivos sômente 9 minutos em ácido propiônico.

pH	Ácido Fosfórico	Ácido Láctico	Ácido Acético	Ácido Propiônico
2,8	30 minutos	12 minutos	—	—
4,0	8 horas	2 hors. 35'	11 minutos	—
4,3	—	—	—	9 minutos

Portanto, no mesmo pH, a toxicidade desses ácidos cresce na seguinte ordem : ácido fosfórico, ácido láctico, ácido acético, ácido propiônico.

A dose letal, em coelhos, por via intravenosa, determinada por HERMANN (1947) é de 62 cm³ de solução N/2 por quilo, o que corresponde a 1,01 g/quilo de ácido fosfórico.

Para um homem de 70 quilos, a dose letal intravenosa será em redor de 22 g de ácido fosfórico.

Hoje em dia, o ácido fosfórico faz parte de quase todas as Farmacopéias : o DISPENSATORY OF THE UNITED STATES OF AMÉRICA (1947) indica seu uso direto no organismo humano. Não só em Farmacopéias, mas em Farmacologias e Tratados de Química Farmacêutica, encontramos estudos sobre o ácido fosfórico. Veja-se, por exemplo, em GOODMAN e GILMAN (1941), SOLLMANN (1944), HAGER (1942), REUTTER (1939) e LEBEAU (1946), onde se lê que o ácido fosfórico diluído é aplicado como excitante da célula nervosa e utilizado também como acelerante da função gástrica, na medicação ácida em indivíduos com hipocloridria. Prescreve-se em solução, como xarope ou limonada em doses variáveis de 1 a 5 g, durante 24 horas, o que equivale de 100 mg a 500 mg de H PO.

LECOQ e VILLUIS (1932, 1932a e 1932b) e LECOQ e VILLETTE (1933 e 1933a) estudaram a ação do ácido fosfórico e diversos derivados salinos sob o ponto de vista de um valor antirraquítico. De suas pesquisas, concluíram esses autores que a atividade antirraquítica dos ortofosfatos tende a diminuir do sal mono ao trissódico. A eficiência dos sais ortofosfóricos está estreitamente ligada ao número de hidrogênios ácidos livres que o composto possui (LECOQ e VILLUIS, 1932).

Entre os diversos usos terapêuticos do ácido fosfórico, citam-se : para doentes com eliminação de sais minerais e hipoacidez urinária ; nos estados mórbidos em que o sistema nervoso deprimido perde sua resistência, neurastenias verdadeiras, em que há grande eliminação de fosfatos alcalinos pela urina ; nos casos de artrismos ; nos estados raquíticos (sífilis, impaludismo, etc) ; nos intoxicados (envenenamento por chumbo) ; em certos casos de dispepsias, etc.

Entre nós, ROLIM (1942) tem aplicado solução de ácido fosfórico 1 : 200 em glaucomas, injetando cerca de 0,15 cm³. Como resumo, o autor descreve que o vítreo suporta bem soluções ácidas fracas de ácido fosfórico. Não foi observada complicação ou acidente, durante nem depois da acidificação vítrea.

DISCUSSÃO

O objetivo do presente trabalho foi trazer à luz a verdade científica acerca da toxicidade dos ácidos mencionados, a fim de que sejam, os que ainda não o foram, admitidos como agentes acidulantes em alimentos e bebidas, entre nós.

O Decreto-lei 15.642 de 9/2/1946, que aprova o Regulamento do Policiamento da Alimentação Pública, admite apenas o uso dos ácidos cítrico, tartárico e láctico como agentes acidulantes. À vista do que foi exposto, fácil é verificar que, com maior razão do que o ácido tartárico, se poderá incluir alguns dos outros.

Do relato feito e de acôrdo com os dados obtidos da literatura consultada, dados êsses resultantes de provas experimentais levadas a efeito com animais de laboratório, quer quanto à toxicidade aguda, quer quanto à crônica, podemos concluir o seguinte :

Doses diárias toleráveis para a administração prolongada, sem inconveniente para a saúde do adulto (70 quilos) :

1.º) Ácido cítrico	—	53 g
2.º) Ácido málico	—	entre 43 e 53 g
3.º) Ácido láctico	—	43 g em média
4.º) Ácido tartárico	—	43 g
5.º) Ácido fumárico	—	aprox. 43 g
6.º) Ácido glicônico	—	17 g
7.º) Ácido glicólico	—	18 g
8.º) Ácido fosfórico	—	11 g

RESUMO

Foi feito um apanhado da literatura científica, no que concerne à toxicidade dos ácidos cítrico, tartárico, málico, láctico, fumárico, glicônico, glicólico e fosfórico.

A toxicidade crônica dêsses ácidos cresce na seguinte ordem :

Cítrico, málico, láctico, tartárico, fumárico, glicônico, glicólico e fosfórico.

Todos os ácidos mencionados se mostram adequados para serem usados em alimentos e bebidas.

SUMMARY

In this paper, there is made a study of the scientific literature concerning the toxicity of the citric, tartaric, malic, lactic, fumaric, gluconic, glycollic and phosphoric acids.

The chronic toxicity of these acids encreases in the following order :

citric, malic, lactic, tartaric, fumaric, gluconic, glycollic and phosphoric.

All the mentioned acids are proper to be used in food an drinks.

RÉSUMÉ

Dans ce travail, il est fait un abrégé de la littérature scientifique sur la toxicité des acides citrique, tartrique, malique, lactique, fumarique, gluconique, glycolique et phosphorique.

La toxicité de ces acides croit dans l'ordre suivante : citrique, malique, lactique, tartrique, fumarique, gluconique, glycolique et phosphorique. Tous ces acides peuvent être employés dans les aliments et les breuvages.

BIBLIOGRAFIA

- BARNES, R. H. e A. LERNER — 1943 — Metabolism of glycolic and glyoxylic acids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **52** : 216-219.
- BODANSKY, O., H. GOLD e W. ZAHM — 1942 — The toxicity and laxative action of sodium fumarate. *J. Am. Pharm. Assoc.* **31** : 1-8.
- BORDAS, F. — 1927 — L'acide lactique dans l'alimentation. *Ann. Fals. Fraudes* **20** : 472-477. Resumo em *Chem. Abstracts* 1928, **22** : 643.
- CAMBOSU, G. — 1940 — Studio sulla depurazione biologica delle acque mediante l'impiego dell'acido tartarico. *Igiene Moderna* **33** : 74-80.
- CAUTRU, F. — 1904 — L'acide phosphorique. Son innocuité. Ses principales indications en thérapeutique. *Presse Médicale* **74** : 488-589.
- COLLAZO, J. A., J. PUYAL e I. TORRES — 1932 — El ácido d. l. láctico considerado como alimento. I. Su asimilación y toxicidad en el conejo. *An. Casa Salud Vallcilla* **3** : 253-265 e *An. Soc. Españ. Fis. Quím.* 1933, **31** : 672-684. Resumo em *Chem. Abstracts* 1934, **28** : 531.
- CORBAU, L. — 1936 — Modifications de la phosphatémie provoquées par l'ingestion journalière de phosphate bisodique. *C. R. Soc. Biol.* **122** : 474-475.
- DAKIN, H. D. — Oxidations and reductions in the animal body. 2. ed., Londres, Longmans, Green & Co., 1922. p. 176.
- DEFREN, G. A. — 1920 — Use of refined lactic acid in food products. *Chem. Age (N. Y.)* **2** : 478-479.
- FINKLE, P. — 1933 — The fate of tartaric acid in the human body. *J. Biol. Chem.* **100** : 349-355.
- FITZHUGH, O. G. e A. A. NELSON — 1947 — The comparative chronic toxicities of fumaric, tartaric, oxalic, and maleic acids. *J. Am. Pharm. Assoc.* **36** : 217-219.
- FROSINI, R. — 1940 — On the use of organic acids for the disinfection of water supplies. *Igiene Moderna* **33** : 193. Resumo em *Chem. Abstracts* 1944, **38** : 5342.
- FÜRTH, O. e P. ENGEL — 1930 — Über die Assimilierbarkeit und Toxizität racemischer Milchsäure. *Biochem. Ztschr.* **229** : 381-396. Resumo em *Chem. Abstracts* 1931, **25** : 1588.
- GAJATTO, S. — 1939 — Ricerche farmacologiche sul fosfato monosodico. *Arch. Farmacol. Sper.* **68** : 87-98.
- GOLD, H. e H. CIVIN — 1939 — Gluconic acid as a urinary acidifying agent in man. *J. Lab. Clin. Med.* **24** : 1139-1146.
- GOLD, H. e W. ZAHM — 1943 — A method for the evaluation of laxative agents in constipated human subjects, with a study of the comparative laxative potency of fumarates, sodium tartrate and magnesium acid citrate. *J. Am. Pharm. Assoc.* **32** : 173-178.
- GOODMAN, L. e A. GILMAN — The pharmacological basis of therapeutics. New York, Macmillan, 1941; p. 615, 721 e 730.
- GREENFIELD, I. — 1941 — The effect of the intravenous administration in normal rabbits. *J. Lab. Clin. Med.* **27** : 68-70.
- GRIESBACH, H. — 1928 — Nochmals Recresal und Leistungsfähigkeit. *Med. Welt.* **2** : 1818.:
- GRIFFITH, W. H. — 1930 — Effect of glucosamine and of glycolic acid on detoxication of sodium benzoate in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **28** : 216-217.
- GRUBER JR., C. M. e W. A. HALBEISEN — 1948 — Study on comparative toxic effects of citric acid and its sodium salts. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **94** : 65-67.
- GUEYLARD, F. e M. DUVAL — 1922 — Toxicité comparée de divers acides pour les poissons (Epinoches). *C. R. Acad. Sci.* **175** : 1243-1245.

- HAGER, H. — Tratado de Farmacia Prática. Trad. 3. ed. alemã, Barcelona, Labor S.A., 1942; 1: 261 e 263.
- HERMANN, S. — 1930 — Zur Pharmakologie der Glukonsäure; ein Beitrag zum Problem der Wirkung freier Säuren im Organismus. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **154**: 143-160. Resumo em *Chem. Abstracts* 1931, **25**: 3068.
- HERMANN, S. — 1947 — Some paradoxical effects in experimental pharmacology. *Exp. Med. Surg.* **5**: 160-162.
- HERMANN, S. e M. ZENTNER — 1938 — Ausscheidung peroral verabreichter Säuren und ihrer Salze im Kaninchenharn. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **188**: 518-520. Resumo em *Chem. Abstracts* 1939, **33**: 5499.
- KRANTZ Jr., J. C., A. A. SILVER e B. J. HOFFMAN — 1931 — The effect of sodium malate combinations upon gastric acidity. *Ann. Int. Med.* **4**: 1441-1446. Resumo em *Chem. Abstracts* 1931, **25**: 5210.
- KROP, S. e H. H. GOLD — 1945 — On the toxicity of hydroxyacetic acid after prolonged administration: comparison with its sodium salt and citric and tartaric acids. *J. Am. Pharm. Assoc.* **34**: 86-89.
- KUIPER, A. C. e H. A. MATTELL — 1933 — Some aspects of citric acid metabolism. *J. Biol. Chem.* **103**: 51-60.
- LEBEAU, P. e G. COURTOIS — *Traité de Pharmacie Chimique*. 3. ed., Paris, Masson et Cie., 1946; 1: 246-247.
- LECOQ, M. R. — 1936 — Production de polynévrite aviaire au moyen de régimes riches en glucides, en protides ou en lipides, comportant de fortes doses de vitamines B, par simple addition d'acide lactique. *C. R. Acad. Sci.* **202**: 1304-1307.
- LECOQ (Lecoq!), R. e F. VILLUIS — 1932 — Action de quelques dérivés calciques sur l'évolution du rachitisme expérimental du rat. *C. R. Soc. Biol.* **109**: 539-541.
- LECOQ, R. e F. VILLUIS — 1932a — Action de quelques composés inorganiques du phosphore sur l'évolution du rachitisme expérimental du rat. *C. R. Soc. Biol.* **109**: 630-631.
- LECOQ, R. e F. VILLUIS — 1932b — Action de quelques glycérophosphates sur l'évolution du rachitisme expérimental du rat. *C. R. Soc. Biol.* **110**: 687-689.
- LECOQ, R. e VILLETTE — 1933 — Influence du métal sur l'activité antirachitique des orthophosphates. *C. R. Soc. Biol.* **114**: 1096-1098.
- LECOQ, R. e H. VILLETTE (Vilette!) — 1933a — Phosphorous and rickets. II. The role of phosphate ion in antirachitic activity of inorganic compounds of phosphorus. *J. Pharm. Chim.* **18**: 192-197. Resumo em *Chem. Abstracts* 1934, **28**: 510.
- LESCHKE, VON ERICH — 1932 — Fortschritte in der Erkennung und Behandlung der wichtigsten Vergiftungen. XI. Vergiftungen mit Oxalsäure, Zitronen-, Milch- und Pikrinsäure. *Münch. Med. Wochsch.* **79**: 1481-1482.
- LEVEY, S., A. G. LASICHAK, R. BRIMI, J. M. ORTEN, C. J. SMYTH, e A. H. SMITH — 1946 — A study to determine the toxicity of fumaric acid. *J. Am. Pharm. Assoc.* **35**: 298-304.
- LOCKE, A., R. B. LOCKE, H. SCHLESINGER e H. CARR — 1942 — The comparative toxicity and cathartic efficiency of disodium tartrate and fumarate, and magnesium fumarate, for the mouse and rabbit. *J. Am. Pharm. Assoc.* **31**: 12-14.
- MCCLURE, F. J. e J. RUZICKA — 1946 — The destructive effect of citrate vs. lactate ions on rats' molar tooth surfaces, in vivo. *J. Dent. Research* **25**: 1-12.
- NEGRO, G. e G. BERTASSO — 1940 — Epurazione biologica individuale di acqua da bere mediante trattamento con acido tartarico. *Giorn. Batt. Immun.* **25**: 687-698.
- NEUWIRTH, I. e J. A. KLOSTERMAN — 1940 — Demonstration of rapid production of lactic acid in oral cavity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **45**: 464-467.
- NEWMAN, WM. A. — 1948 — Dental observations of native Puerto Ricans with special reference to their habits of citrus fruit consumption. *U. S. Naval Med. Bull.* **48**: 698-699. Resumo em *Chem. Abstracts* 1948, **42**: 8909.
- NOORDEN, C. von — 1921 — Über Phosphorsäure in der Kost und als Medikament. *Therap. Halbmonatshefte* **35**: 79-82.
- NORPOTH, L. e E. KADEN — 1933 — Untersuchungen über die Milchsäure des Magensaftes. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **169**: 414-428.

- PICKENS, L. M. e R. A. HETLER — 1930 — The effect of grape juice on nitrogen-retention and urinary acidity. *J. Home Econ.* **22** : 44-48.
- POPPELREUTER, W. — 1930 — Zur Frage der Steigerung der industriellen Arbeitsfähigkeit durch Recresalzufuhr. *Arbeitsphysiologie* **2** : 507-518.
- POPPELREUTER, W. — 1930a — Selbstbeobachtungen über die Wirkung jahrelanger Phosphatzufuhr. *Arbeitsphysiologie* **3** : 605-611.
- REUTTER, L. — *Traité de Chimie Pharmaceutique*. Paris, J. B. Baillièrre et Fils, 1939 ; p. 18.
- RHAM, K. — 1932 — Über die Wirkung des Recresals auf die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit. *Arch. Ges. Psychol.* **86** : 459-522.
- ROLIM, R. — 1942 — A acidificação do vitreo no tratamento do glaucoma. *Brasil-Médico* **56** : 332-333.
- SCHMITZ, E. — 1943 — Behavior of carbohydrates in the mouth. *Ernährung* **8** : 196-202. Resumo em *Chem. Abstracts* 1945, **39** : 346.
- SEELING, M. G., D. J. VERDA e F. H. KIDD — 1943 — The talcum powder problem in surgery and its solution. *J. A. M. A.* **123** : 950-954.
- SHEAR, M. J., B. KRAMER e L. RESNIKOFF — 1929 — Composition of bone. VIII. Conductivity titrations of calcium ions with chloride, acetate, lactate, and citrate ions at 38°. *J. Biol. Chem.* **83** : 721-735.
- SHERMAN, C. C., L. B. MENDEL e A. H. SMITH — 1936 — The metabolism of orally administered citric acid. *J. Biol. Chem.* **113** : 265-271.
- SISK, I. R. e O. TOENHART — 1938 — Gluconic acid as urinary acidifying agent. *J. Urology* **39** : 699-709.
- SMYTH, C. J., R. BRUNDAGE, J. M. ORTEN e A. H. SMITH — 1945 — Fumaric acid salts as hydrogogue cathartics. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **60** : 301-303.
- SOLLMANN, T. — *A Manual of Pharmacology*. 6. ed., Philadelphia, W. B. Saunders, 1944 ; p. 883.
- STAFNE, E. C. e S. A. LOVESTEDT — 1947 — Dissolution of tooth substance by lemon juice, acid beverages and acids from some other sources. *J. Am. Dent. Assoc.* **34** : 586-592.
- UNDERHILL, F. P. e G. T. PACK — 1925 — Pharmacological behavior of malic acid and its salts. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **25** : 467-485. Resumo em *Chem. Abstracts* 1925, **19** : 3122.
- UNDERHILL, F. P., C. S. LEONARD, E. G. GROSS e T. C. JALESKI — 1931 — Studies on metabolism of tartrates ; behavior of tartrate in organism of rabbit, dog, rat and guinea pig. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **43** : 359-380.
- UNDERHILL, F. P., F. I. PETERMAN, T. C. JALESKI e C. S. LEONARD — 1931 — Studies on metabolism of tartrates ; behavior of tartrates in human body. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **43** : 381-398.
- VIOLLE, H. — 1937 — Contribution à l'étude de la destruction des germes pathogènes dans l'eau de boisson par l'acide tartrique suivi ou non de sa neutralisation. *Presse Médicale* **45** : 1355-1356.
- VLADESCO, RADU — 1936 — Sur la présence de l'acide lactique dans la salive. *C. R. Soc. Biol.* **121** : 275-276.
- WEISS, J. M., C. R. DOWNS e H. P. CORSON — 1923 — Inactive malic acid as a food acidulent. *Indust. Engin. Chem.* **15** : 628-630.
- WISE, L. E. — 1916 — Elimination of malates after subcutaneous injection of sodium malate. *J. Biol. Chem.* **28** : 185-196.
- ZIPKIN, I. — 1947 — Citric acid in saliva. *Science* **106** : 343.