

ANVISA

www.anvisa.gov.br

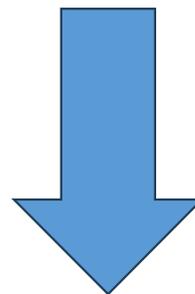
Agência
Nacional de
Vigilância
Sanitária

INS 171- DIÓXIDO DE TITÂNIO





IDEC (Instituto Brasileiro de Defesa do Consumido) solicita revisão da autorização do aditivo INS 171 dióxido de titânio como aditivo alimentar com a finalidade de proibir sua utilização.



Risco à saúde do consumidor com base na avaliação de 2021 da Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA).



Os aditivos alimentares devem ser reavaliados sempre que houver novas evidências científicas

MEDIDAS ADOTADAS PELA GGALI

Opinião Científica EFSA



Banimento Europa



Solicitação IDEC



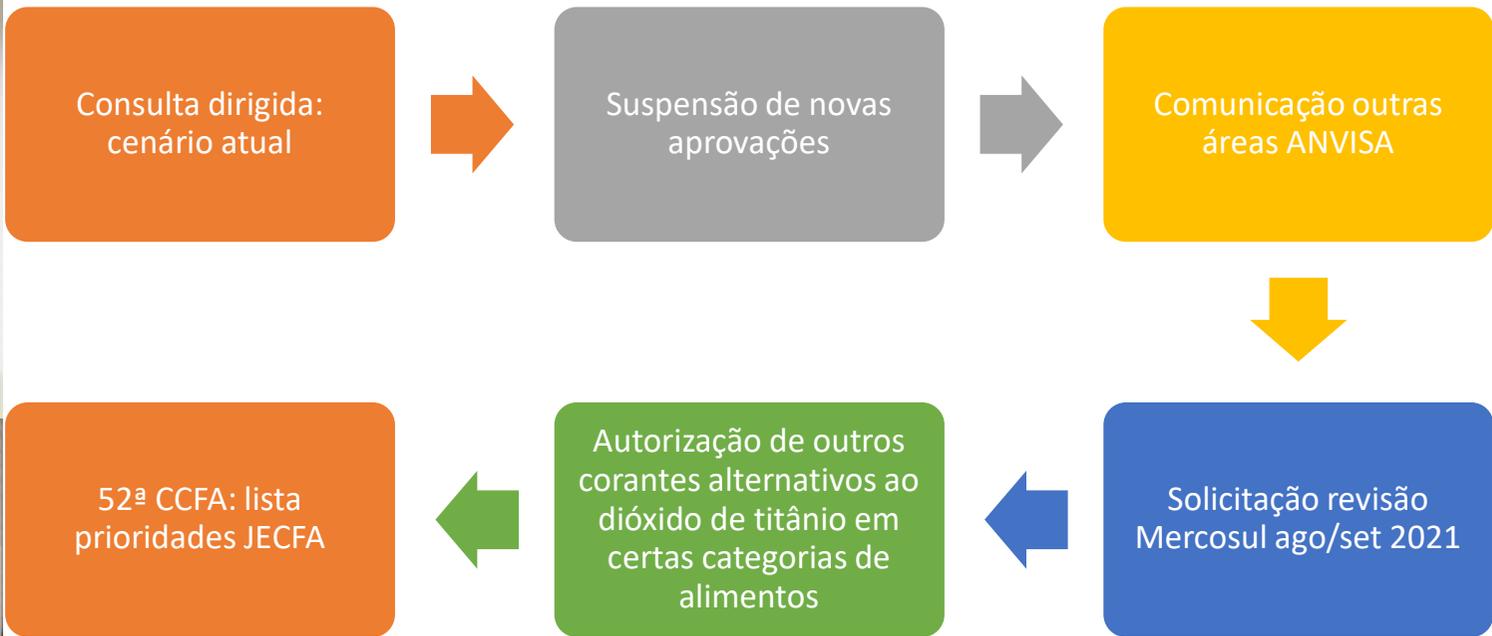
AR 2021/2023
Tema prioritário

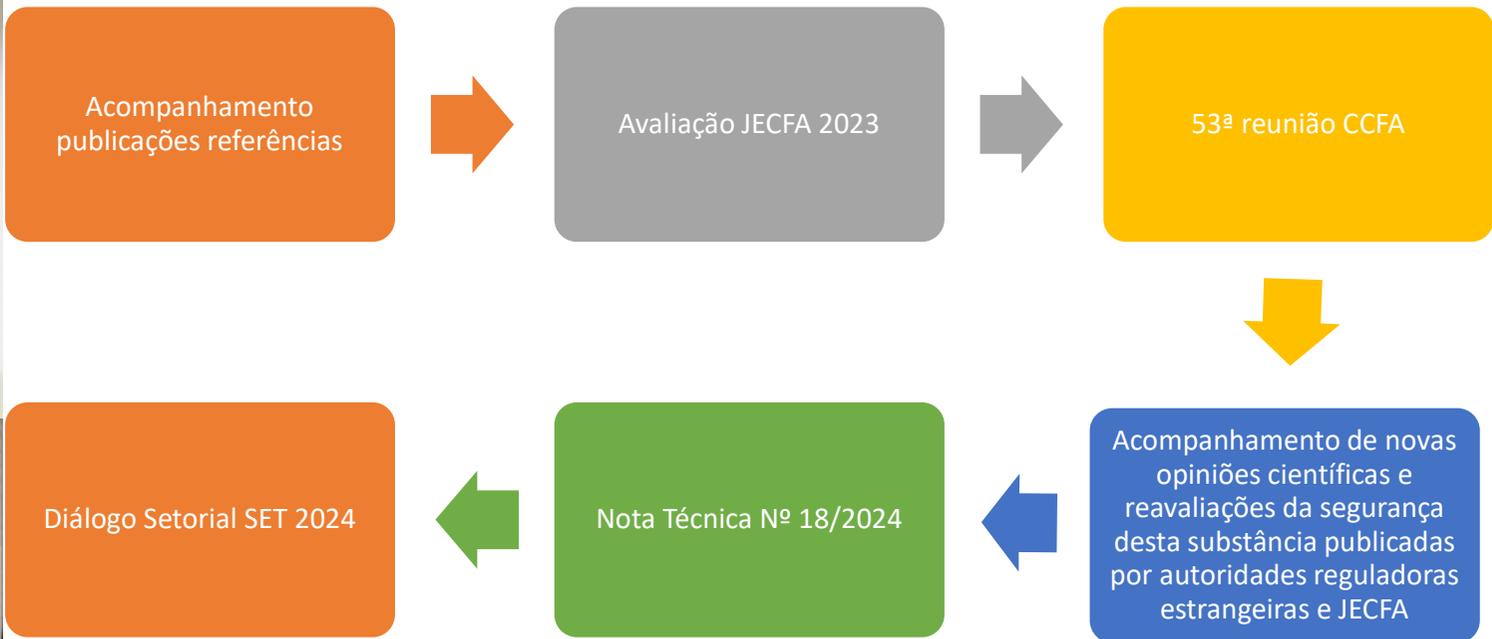


Diálogo setorial
Ago 2021



NT 30/2021







AVALIAÇÕES DO DIÓXIDO DE TITÂNIO INS 171 E 171



Caracterização do corante dióxido de titânio- INS 171



Suas propriedades tecnológicas estão associadas a partículas com tamanhos que variam entre **200 a 300 nanômetros (nm)**. A distribuição do tamanho das partículas de grau alimentício é ampla, podendo variar aproximadamente de **30 a 400 nm**.



AVALIAÇÕES NA EUROPA

Comitê Científico de Alimentos (SCF) em 1975 e 1977

2004 -EFSA revisou a especificação para alinhar com a especificação do JECFA

2016 - EFSA considerou que o dióxido de titânio usado como aditivo alimentar não seria considerado um nanomaterial, sendo improvável de ser genotóxico *in vivo* em humanos.

- Novos estudos deveriam ser realizados para possibilitar derivar um valor de segurança e que as especificações fossem revistas

2018 – EFSA - estudos avaliaram efeitos do TiO_2 em modelos *in vitro* e *in vivo*, mas os **protocolos usados não eram em condições realísticas**, o que dificultava o uso dos dados na análise de risco do aditivo alimentar.

- O painel considerou que a avaliação de segurança do dióxido de titânio como aditivo alimentar não deveria ser reaberta com base nestes estudos.



ANSES

Em 2019: opinião científica considerando 25 novos estudos.

Alguns estudos mostraram modificação de histonas ou anomalias no desenvolvimento de invertebrados, ou efeitos genotóxicos *in vitro*.

Nenhum destes novos estudos avaliados permitiram concluir ou refutar um potencial efeito promotor da carcinogênese.

Recomendações:

- caracterizar precisamente o aditivo E171,
- caracterizar melhor o perigo eventual do E171 principalmente em relação aos estudos toxicológicos na reprodução e de genotoxicidade *in vivo*

1º de janeiro de 2020 suspensão da colocação no mercado de alimentos contendo o aditivo E 171 durante um ano.

1º de janeiro de 2021 suspensão por mais um ano, considerando a previsão de publicação da opinião científica da EFSA em 2021.



Em razão da opinião científica da ANSES em 2019, a Comissão Europeia solicitou à EFSA que considerasse a opinião da agência francesa para verificar alguma preocupação de segurança e para identificar incertezas adicionais que seriam importantes de serem abordadas.



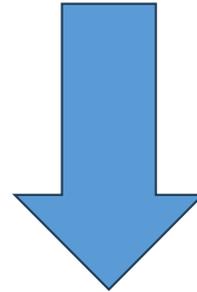
Já estava em andamento na EFSA uma avaliação da caracterização do dióxido de titânio para propor modificações nas especificações.

A EFSA informou que em 2017 a Comissão Europeia lançou uma chamada de dados solicitando a realização dos estudos toxicológicos- toxicidade reprodutiva, neurotoxicidade no desenvolvimento e imunotoxicidade no desenvolvimento. Adicionalmente, um estudo toxicológico subcrônico (100 dias) havia sido completado e um estudo toxicocinético estaria em andamento. Em relação à genotoxicidade, a EFSA considerara que uma revisão de todo o banco de dados seria necessário quando a caracterização do dióxido de titânio usado como aditivo alimentar estivesse finalizada.

A EFSA entendeu que a opinião da ANSES de 2019 não sobrepunha as conclusões feitas anteriormente pela EFSA e que reiterava incertezas e faltas de dados já identificados anteriormente e que estariam sendo abordados no trabalho de seguimento.



Em 2018, a definição de nanomaterial foi alterada na Europa, passando a cobrir materiais que não são "engenheirados"



estudos com nanopartículas de dióxido de titânio passaram a serem considerados

Opinião EFSA em 2019:

- sugestões de modificações nas especificações no regulamento UE 231/2012
- Recomendação de inclusão de parâmetros em relação ao tamanho das partículas



Em 2020, o Parlamento Europeu solicitou que a proposta fosse retirada e que o aditivo E 171 fosse removido da lista de aditivos alimentares permitidos na Europa (Regulamento UE 1333/2008), pelos seguintes motivos:

- incertezas relacionadas à segurança do aditivo,
- o uso do aditivo é em produtos particularmente populares em crianças (chicletes, balas, chocolates e sorvetes)
- mais de 85.000 cidadãos europeus assinaram uma petição apoiando a decisão da França de retirar o uso do aditivo e solicitaram aplicação do princípio da precaução frente às incertezas
- o aditivo é usado para finalidades estéticas e não teria função tecnológica benéfica no produto e que fabricantes de alimentos na França conseguiram retirar o aditivo E 171 dos seus produtos para ficar em conformidade com o Decreto francês, suspendendo produtos com o aditivo.



Em março de 2021, a EFSA publicou nova avaliação de risco de dióxido de titânio para uso como aditivo alimentar, considerando os dados disponíveis após a avaliação de 2016.

Apesar da absorção das partículas de dióxido de titânio ser baixa no trato intestinal, elas poderiam se acumular no organismo. O dióxido de titânio poderia atravessar a placenta e ser transferido ao feto.

De maneira geral, levando em consideração o peso da evidência, o painel da EFSA considerou **que não foram verificados efeitos adversos associados com toxicidade geral** em ratos expostos por via oral a E171, nanopartículas de TiO_2 ou TiO_2 contendo nanopartículas. Por outro lado, foram observados **efeitos em ratos e camundongos expostos a nanopartículas de $\text{TiO}_2 < 30 \text{ nm}$** , o painel da EFSA considerou que os efeitos poderiam ser uma decorrência da acumulação das nanopartículas em vários tecidos, mas que em ratos os achados foram inconsistentes.



Em estudo para avaliar efeitos na reprodução e desenvolvimento não foram observados efeitos na função sexual e na fertilidade em ratos machos e fêmeas, e nem no desenvolvimento pré e pós-natal em **doses de até 1.000 mg/kg PC por dia, a maior dose testada.**

Não foram verificados **efeitos maternos e no desenvolvimento em doses de até 1.000 mg/kg PC por dia, a maior dose testada**, em um único estudo de toxicidade no desenvolvimento em ratos com diferentes materiais de TiO_2 , nanopartículas de TiO_2 ou TiO_2 contendo uma fração de nanopartículas.

Três estudos com doses de 50 a 300 mg de nanopartículas **< 30 nm/kg PC por dia** em camundongos demonstraram efeitos nos testículos e espermatozóides.

Estudo com ratos com **nanopartículas < 30 nm não foram observados efeitos na menor dose testada, de 10 mg/kg PC por dia.** Em estudo de **toxicidade no desenvolvimento em ratos com nanopartículas de TiO_2 (21 nm)**, não foram observados efeitos até a maior dose testada de **1.000 mg/kg PC por dia.**



Não foram encontrados estudos confiáveis na literatura abordando neurotoxicidade de E171.

Efeitos neurotóxicos foram vistos com nanopartículas de $\text{TiO}_2 > 30 \text{ nm}$ na única dose testada (100 mg/kg PC por dia em ratos expostos na vida embrionária e 500 mg/kg PC por dia em ratos expostos na vida adulta) e com nanopartículas de $\text{TiO}_2 < 30 \text{ nm}$ em doses baixas de 2,5 mg/kg PC por dia.

Efeitos relacionados à imunotoxicidade foram observados em um estudo, mas o painel da EFSA considerou que esta parte do estudo tinha muitas limitações, o que não permitia concluir sobre a imunotoxicidade no desenvolvimento.

O Painel concluiu que os estudos sugeriram uma atividade de desregulação imune, evidenciado por diversos marcadores relacionados à imunidade e inflamatórios.



Diversos **estudos de genotoxicidade apresentaram resultados conflitantes**, com resultados positivos e negativos em estudos *in vitro* e *in vivo*.

O Painel concluiu que **diversos modos de ação poderiam operar em paralelo e que as contribuições relativas de cada mecanismo molecular diferente resultando na genotoxicidade das partículas de TiO₂ seriam incertas**.

Desta forma, não foi possível concluir que a genotoxicidade das partículas de TiO₂ é mediada por um modo de ação com um limiar.

O painel de especialistas da EFSA não descartou a preocupação em relação à genotoxicidade para o dióxido de titânio usado como aditivo alimentar.



EFSA

Baseado em toda a evidência atualmente disponível e com todas as incertezas, em particular pelo fato de que a preocupação com a genotoxicidade não pode ser descartada, o aditivo E171 **não poderia mais ser considerado seguro** como aditivo alimentar.

EMA

Não houve banimento do uso em medicamentos



Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC)

Em 1989: não carcinogênica para humanos (grupo 3)

Em 2010: possivelmente carcinogênico para humanos (grupo 2B), com base em evidências em animais de experimentais demonstrando a maior incidência de **tumores no pulmão de ratos quando administrado por via inalatória.**

O relatório destaca que **não foram observadas evidências de que o dióxido de titânio é carcinogênico quando administrado por via oral.**





Avaliações realizadas por outras autoridades estrangeiras

Após a última avaliação da EFSA, foram publicadas opiniões científicas de autoridades estrangeiras, com posicionamentos opostos, como a avaliação da Agência de Padrões de Alimentos (FSA) do Reino Unido, da Agência de Saúde do Canadá (*Health Canada*), da Agência da Austrália e Nova Zelândia de Padrões de Alimentos (FSANZ) e da FDA.



PONTOS APONTADOS PELAS AUTORIDADES

- Material de teste dos estudos não eram de grau alimentício, não eram com a matriz alimentar.
- Os efeitos adversos associados à exposição oral ao dióxido de titânio derivam em grande parte de estudos não padronizados que administraram suspensões estáveis e homogêneas de partículas dispersas ultrassonicamente.
- Não representam totalmente a exposição ao dióxido de titânio como um constituinte dos alimentos.



PONTOS APONTADOS PELAS AUTORIDADES

- O uso do dióxido de titânio como corante branco ocorre devido à aglomeração de partículas primárias menores com um tamanho médio de partículas de 200-300 nm, enquanto dióxido de titânio **nano engenheirado possui todas as partículas com tamanho menor de 100 nm e é incolor**, não sendo apropriado para uso como pigmento em aplicações alimentícias. A sua forma física afeta a absorção e a distribuição, mas a **absorção do dióxido de titânio grau alimentício é baixa com base na evidência disponível**.
- **pouca evidência na literatura de que há uma preocupação de segurança sobre a indução de genotoxicidade, particularmente pela via oral e especialmente pela fração em tamanho micro**



PONTOS APONTADOS PELAS AUTORIDADES

- Embora tenham sido observadas focos de criptas aberrantes no cólon, que são consideradas lesões potenciais pré-neoplásicas, em um estudo com água potável utilizando dióxido de titânio de grau alimentício ultrassonicado a 10 mg/kg pc.dia. Esses resultados não foram replicados em dois estudos que usaram dióxido de titânio de grau alimentício administrado pela dieta em doses muito mais altas de até 1.000 mg/kg pc.dia.
- As lesões pré-neoplásicas foram consideradas inconsistentes com os achados de um bioensaio de 2 anos com dióxido de titânio em ratos e camundongos realizado pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, que não identificou nenhuma evidência de toxicidade ou carcinogenicidade em concentrações dietéticas de até 50.000 ppm.



PONTOS APONTADOS PELAS AUTORIDADES

- Imunotoxicidade e inflamação- não há evidência suficiente de qualidade necessária para concluir que o dióxido de titânio grau alimentício tenha efeitos.
- Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento – não foram identificados efeitos adversos - NOAEL na maior dose testada de 1000 mg/kg PC por dia
- Não foram identificados efeitos neurotóxicos nos estudos avaliados.



JECFA

Duas avaliações toxicológicas, além de diversas outras avaliações para revisão de sua especificação.

Na 13ª reunião (1969) foram avaliados estudos de absorção em animais e em humanos, estudos toxicológicos de curta duração em ratos e em cães e estudo de longa duração em porquinhos da Índia, coelhos, gatos e cachorros.

Foi verificado que o dióxido de titânio é um **composto muito insolúvel** e os estudos avaliados mostraram que a substância **não é absorvida ou tem absorção muito baixa** em várias espécies, incluindo humanos, **sem acúmulo** em tecidos específicos após ingestão.

O Comitê adotou uma IDA não limitada/ especificada (atribuído a substâncias com baixa toxicidade).

Os aditivos para os quais a IDA é atribuída como não especificada devem ser usados de acordo com os critérios de BPF.



JECFA

A segunda avaliação toxicológica ocorreu na [97ª Reunião do JECFA](#), que ocorreu em novembro de 2023, após solicitação dos países membros do *Codex Alimentarius* em decorrência das preocupações de segurança e comerciais trazidas pelo seu banimento na União Europeia.

O Comitê apontou que não há metodologias validadas e reconhecidas internacionalmente para determinação da distribuição do tamanho de partículas do dióxido de titânio, que deveriam incluir etapas que retenham as propriedades de tamanho e superfície química, nem metodologias harmonizadas para extração e caracterização das partículas de dióxido de titânio nos alimentos.

O Comitê considerou que **partículas menores do que 30 nm, caso presentes, estariam apenas em quantidades traço.**

As especificações para o aditivo foram revistas e o JECFA fez diversas recomendações de estudos para melhor caracterização do dióxido de titânio utilizado em alimentos.



JECFA

Aditivo muito efetivo como agente branqueador em confeitos, produtos de panificação, queijos, coberturas e suplementos alimentares.

Por ser insolúvel em água, ácido clorídrico, ácido sulfúrico diluído e solventes orgânicos, foi pontuado que não é esperado que reaja com componentes dos alimentos e que sua funcionalidade depende exatamente da falta de reatividade com as matrizes alimentares.

O JECFA ponderou ainda que, apesar de a ausência de estudos extensivos que avaliaram o efeito das diferentes matrizes alimentares nas propriedades físico-químicas do dióxido de titânio como aditivo, os estudos disponíveis indicam que a aglomeração/estado de agregação das partículas no alimento é geralmente comparável à forma pristina do dióxido de titânio. Em alguns casos, os componentes do alimento podem ter efeito, mas é necessário mais estudo para avaliar a relevância deste efeito em matrizes alimentares mais complexas.



JECFA

O Comitê reforçou que a **absorção** do dióxido de titânio em animais experimentais e em humanos é **muito baixa**.

Foi observado que **não há evidência convincente sobre seu potencial genotóxico**, sendo reconhecidas limitações nas metodologias atualmente aplicadas para substâncias muito pouco solúveis e particuladas.

Não foram observados efeitos adversos em estudos de curta duração com camundongos e ratos nas **maiores doses testadas de 15.000 mg/kg pc.dia em camundongos e de 5.000 mg/kg pc.dia em ratos**.

O dióxido de titânio **não foi considerado carcinogênico em estudos de 2 anos** bem conduzidos em camundongos e ratos em **doses de até 7.500 mg/kg pc.dia em camundongos e 2.500 mg/kg pc.dia em ratos, que foram as maiores doses testadas**.



JECFA

O JECFA concluiu ainda que os estudos de toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento **não foram observados efeitos em doses de até 1.000 mg/kg pc.dia, que foi a maior dose testada.**

Dessa forma, considerando a absorção muito baixa após sua administração e a ausência de perigos associados com o dióxido de titânio administrado na dieta, o Comitê **reafirmou a IDA não especificada** que havia sido estabelecida na sua 13ª reunião.

CCFA

Na 54ª Reunião (abril de 2024):

- nenhuma medida para revisão das provisões do dióxido de titânio que constam do [Padrão Geral para Aditivos Alimentares](#), considerando a manutenção da sua IDA não especificada e a revisão de sua [especificação](#) pelo JECFA.



Conclusões GGALI

A conclusão da EFSA sobre o dióxido de titânio foi de uma abordagem relacionada ao princípio da precaução com base em incertezas identificadas, em particular a impossibilidade de descartar a genotoxicidade, e não foi baseada em um risco concreto.

Opiniões de autoridades reguladoras são de que a evidência científica existente não aponta preocupação de segurança sobre o uso do dióxido de titânio grau alimentício como aditivo alimentar.



A GGALI concorda com estas opiniões considerando que as preocupações existentes relacionadas ao dióxido de titânio são relativas a estudos que **não refletem o uso do dióxido de titânio grau alimentício utilizados em alimentos.**

O dióxido de titânio possui um longo histórico de uso seguro, com absorção extremamente baixa após ingestão oral e não provoca efeitos adversos com base nos resultados de estudos de curta e longa duração em ratos e camundongos até a maior dose testada. Além disso, não foram identificados efeitos adversos em estudos de toxicidade reprodutiva, no desenvolvimento e de carcinogenicidade, além de não terem sido identificadas preocupações de imunotoxicidade, inflamação e neurotoxicidade.



Ressalta-se ainda a decisão recente do *Codex Alimentarius* de não adotar nenhuma restrição para o uso do dióxido de titânio como aditivo alimentar, após a reafirmação do JECFA quanto à IDA não especificada deste aditivo, apesar das limitações nos testes de genotoxicidade devido a metodologias não apropriadas para avaliação de substâncias fracamente solúveis.



Encaminhamentos:

- a) apresentar aos demais Estados Partes do Mercosul as conclusões da GGALI, a fim de concluir as tratativas no bloco sobre a reavaliação da segurança de uso do dióxido de titânio;
- b) excluir o tema 3.6 da Agenda Regulatória 2024/2025, no processo de atualização anual deste instrumento;
- c) acompanhar novas evidências científicas que sejam publicadas sobre a segurança de uso do dióxido de titânio como aditivo alimentar;
- d) acompanhar novos posicionamentos e medidas regulatórias que sejam adotadas autoridades científicas e reguladoras sobre o uso do dióxido de titânio como aditivo alimentar;
- e) reavaliar a segurança de uso do dióxido de titânio, caso surjam novas evidências relacionadas à sua segurança de uso como aditivo alimentar.



Encaminhamentos:

f) continuar enfatizando junto ao setor produtivo a importância da utilização de aditivos que sejam de grau alimentício, ou seja, que atendam as especificações de referência, como JECFA, conforme determina a legislação.



COMENTÁRIOS?



OBRIGADA
LÍGIA LINDNER SCHREINER
geare@anvisa.gov.br