

NOTA TÉCNICA Nº 18/2024/SEI/GEARE/GGALI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.919622/2021-97

Revisão da segurança de uso do aditivo alimentar corante dióxido de titânio, INS 171.

1. Relatório

Em 2021, a Gerência-Geral de Alimentos (GGALI) decidiu reavaliar a segurança de uso do dióxido de titânio em alimentos, a partir da decisão adotada pela União Europeia de banir seu uso em alimentos, após reavaliações de risco conduzidas por autoridades europeias. O Instituto de Defesa dos Consumidores (IDEC), por meio da carta IDEC nº 131/2021/Coex, também solicitou que a Anvisa adotasse medidas para proibir o uso dessa substância em alimentos, a partir da decisão europeia.

Considerando que o uso de aditivos alimentares deve ser reavaliado sempre que houver novas evidências científicas, de forma a proteger a saúde da população, e que foram identificadas opiniões científicas conflitantes sobre a segurança de uso do dióxido de titânio, a GGALI decidiu iniciar a reavaliação da segurança de uso desta substância em alimentos e adotou as seguintes medidas:

- a) incluiu o assunto na relação de intervenções prioritárias da Agência, como parte do tema 3.6 da [Agenda Regulatória 2021/2023](#), de forma a fornecer previsibilidade e transparência sobre a relevância do tema;
- b) realizou um [diálogo setorial virtual sobre o uso do dióxido de titânio](#), em agosto de 2021, que contou com a participação de 138 representantes de diferentes setores da sociedade, a fim de explicar as ações que seriam adotadas;
- c) divulgou a [Nota Técnica nº 30/2021/SEI/GEARE/GGALI/DIRE2/ANVISA](#), contendo informações sobre o dióxido de titânio e sua segurança de uso;
- d) conduziu uma consulta dirigida ao setor produtivo de alimentos, para obter dados sobre o cenário atual de uso desta substância, de forma a subsidiar a avaliação das medidas de gerenciamento de risco;
- e) suspendeu a aprovação de autorizações de uso desta substância para novas categorias de alimentos;
- f) autorizou o uso de outros corantes que podem ser utilizadas como alternativas ao dióxido de titânio em certas categorias de alimentos;
- g) comunicou a outras unidades organizacionais da Anvisa responsáveis pela regulamentação e autorização de produtos sujeitos à vigilância sanitária que poderiam conter dióxido de titânio na sua formulação, como medicamentos, cosméticos e produtos para saúde, sobre a decisão de reavaliar sua segurança de uso;
- h) solicitou a revisão das provisões sobre uso desta substância em alimentos harmonizadas no Mercosul, na [LXXVII Reunião Ordinária do Subgrupo de Trabalho nº 3](#) (SGT nº 3), realizada em agosto e setembro de 2021;
- i) solicitou e apoiou que a reavaliação da segurança de uso desta substância fosse priorizada na [52ª Reunião do Comitê do Codex sobre Aditivos Alimentares](#) (CCFA), realizada em setembro de 2021, e na [53ª Reunião do CCFA](#), ocorrida em novembro e dezembro de 2023; e
- j) manteve um levantamento e acompanhamento ativo de novas opiniões científicas e reavaliações da segurança desta substância publicadas por autoridades reguladoras estrangeiras.

Em função das incertezas identificadas sobre a segurança de uso do dióxido de titânio em alimentos e do avanço nas tratativas internacionais do tema no âmbito do *Codex Alimentarius* e do Mercosul, a reavaliação da substância foi mantida na lista de prioridades da GGALI para o próximo ciclo regulatório, tendo sido migrada para o tema 3.6 da [Agenda Regulatória 2024/2025](#).

Nesse sentido, a presente nota técnica tem como objetivo apresentar as conclusões alcançadas pela GGALI, a partir das evidências atualmente disponíveis, sobre a segurança de uso do dióxido de titânio e apresentar as medidas que a unidade compreende que devem ser adotadas em decorrência destas conclusões.

2. Análise**2.1 Caracterização do dióxido de titânio**

O dióxido de titânio, CAS 13463-67-7, é um pó branco cristalino insolúvel com um alto índice de refração, que está autorizado para uso nos alimentos como aditivo alimentar na função de corante, recebendo o número 171 no Sistema de Numeração Internacional (INS).

A produção do dióxido de titânio de grau alimentício é realizada a partir de minerais contendo titânio, por meio de dois processos distintos:

- a) processo de sulfato, no qual o ácido sulfúrico é utilizado para digerir ilmenita ou uma mistura de ilmenita e escória de titânio, seguido de purificação, cristalização nas formas anatase ou rutilo, lavagem com água, calcinação e moagem em pó; ou
- b) processo de cloreto, no qual o mineral contendo titânio é reagido com gás cloro ou ácido clorídrico concentrado para formar tetracloreto de titânio, que é purificado e oxidado termicamente ou hidrolisado para obter dióxido de titânio, cristalizando na forma de rutilo e passando por filtragem, lavagem e calcinação.

O produto comercial é produzido principalmente pelo processo de sulfato, na estrutura cristalina anatase e na forma de pó. 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.

2.2 Cenário da autorização de uso do dióxido de titânio como aditivo alimentar corante**2.2.1 Codex Alimentarius**

O [Codex Alimentarius](#) é um programa da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e da Organização Mundial de Saúde (OMS), criado em 1962, que define normas internacionais sobre alimentos, a fim de proteger a saúde dos consumidores e incentivar práticas justas no comércio internacional de alimentos.

Trata-se da principal referência internacional na regulamentação de alimentos, sendo considerada referência pela Organização Mundial do Comércio (OMC), para aplicação do [Acordo de Medidas Sanitárias e Fitossanitárias](#) (SPS), que estabelece regras para a adoção de medidas destinadas a proteger a saúde pública, de forma a evitar medidas comerciais arbitrárias, e que abarcam as medidas relacionadas à autorização de uso de aditivos alimentares.

As normas aprovadas pelo *Codex Alimentarius* também são consideradas referências pela legislação sanitária de aditivos alimentares do Brasil e do Mercosul, além de serem reconhecidas pelo [Decreto nº 10.229/2020](#) como referência internacional, para para fins de atualização de atos normativos em função de desenvolvimento tecnológico consolidado em nível internacional.

No âmbito do *Codex Alimentarius*, os requisitos para uso e rotulagem de aditivos, incluindo edulcorantes, são definidos pelo [CCFA](#), que é presidido pela China e que tem como atribuições:

- a) estabelecer ou endossar limites máximos de aditivos alimentares individuais;
- b) preparar as listas de prioridades de aditivos alimentares para avaliação pelo [Comitê Conjunto de Especialistas da FAO/OMS sobre Aditivos Alimentares](#) (JECFA);
- c) atribuir as classes funcionais a aditivos alimentares individuais;
- d) recomendar especificações de identidade e pureza para aditivos alimentares;
- e) considerar métodos de análise para determinação de aditivos alimentares; e
- f) considerar e elaborar padrões ou códigos para assuntos relacionados, como rotulagem de aditivos alimentares quando vendidos como tal.

Os princípios para uso de aditivos alimentares em alimentos, o sistema de categorização de alimentos para atribuição de aditivos e a lista de aditivos autorizados e suas condições de uso estão definidas no [Padrão Geral para Aditivos Alimentares](#) (CXS 192-1995).

Atualmente, o dióxido de titânio está previsto na tabela 3 desse Padrão, que lista os aditivos com Ingestão Diária Aceitável (IDA) não especificada estabelecida pelo JECFA e que podem ser utilizados nos alimentos em geral, quando existir justificativa tecnológica comprovada para seu uso e sempre que sua adição seja realizada no menor nível necessário para se obter o efeito desejado, conforme princípios de Boas Práticas de Fabricação (BPF). Algumas categorias que não possuem autorização para uso desse aditivo constam do Anexo da tabela 3 desse Padrão.

2.2.2 Estados Unidos

A regulamentação sobre aditivos alimentares da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos é outra referência reconhecida pela legislação brasileira e do Mercosul sobre aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia.

De acordo com a [seção 73.575 do Código de Regulamentos Federais nº 21](#) da FDA, dióxido de titânio é classificado como corante alimentar que não necessita de certificação, podendo ser utilizado desde que não exceda o limite de 1% em peso do alimento e atenda as especificações estabelecidas. Essa substância não é permitida como corante em alimentos que possuem padrão de identidade na seção 401 deste ato e que não tragam expressamente a previsão de uso de corantes.

2.2.3 Brasil

A regulamentação dos aditivos alimentares é uma atribuição da Anvisa, conforme art. 8º, §1º, II, da [Lei nº 9.782, de 26/01/1999](#). A atuação regulatória da Agência está focada na definição de requisitos sanitários para utilização dessas substâncias em alimentos e na avaliação de sua segurança de uso e necessidade tecnológica, a fim de proteger a saúde da população brasileira.

A [Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 778, de 1º de março de 2023](#), que dispõe sobre os princípios gerais, as funções tecnológicas e as condições de uso de aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia em alimentos, estabelece que essas substâncias somente podem ser utilizadas em alimentos quando:

- a) forem considerados seguras para consumo humano, mediante avaliação toxicológica que assegure que a concentração utilizada não resulta numa ingestão diária superior ao valor de IDA estabelecido, considerando potenciais efeitos acumulativos ou sinérgicos, bem como as particularidades de grupos populacionais específicos expostos a estas substâncias, à luz das evidências científicas disponíveis;
- b) possuírem justificativa de uso por razões tecnológicas, sanitárias, nutricionais ou sensoriais que proporcionem vantagens que não possam ser obtidas por operações de fabricação mais adequadas ou por maiores precauções de ordem higiênica ou operacional;
- c) atenderem às especificações de identidade, pureza e composição estabelecidas pelo JECFA, pelo Código Químico de Alimentos (FCC) ou por outras referências reconhecidas;
- d) forem utilizados no menor nível necessário para alcançar o efeito desejado;
- e) não interferirem, de forma significativa e desfavorável, no valor nutritivo do alimento;
- f) não encobrirem falhas no processamento ou nas técnicas de manipulação; e
- g) não induzirem o consumidor ao engano ou confusão.

Atualmente, a [Instrução Normativa - IN nº 211, de 1º de março de 2023](#), que estabelece as funções tecnológicas, os limites máximos e as condições de uso para os aditivos alimentares e os coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em alimentos, traz no seu Anexos III a lista dos aditivos alimentares autorizados para uso em alimentos e as respectivas condições de uso.

Os corantes são definidos como uma classe funcional de aditivos alimentares, que abarca as substâncias que confere, intensifica ou restaura a cor de um alimento, conforme Anexo I da [IN nº 211/2023](#). Tratam-se, dessa forma, de substâncias que, independentemente de possuírem valor nutricional, não são consumidas, por si só, como alimentos e que têm seu uso como ingrediente justificado exclusivamente por suas propriedades tecnológicas de modificar as características sensoriais dos alimentos e bebidas, para fornecer, intensificar ou restaurar sua cor.

No Brasil, o dióxido de titânio é aprovado na legislação brasileira como aditivo corante e com o limite *quantum satis* para diversas categorias de alimentos conforme Tabela 1, sendo que parte das autorizações existentes está harmonizada no âmbito do Mercosul, como indicado.

Tabela 1: Previsões de uso do dióxido de titânio na legislação brasileira, conforme Anexo III da [IN nº 211/2023](#), e situação da harmonização no Mercosul.

Categorias com uso autorizado de dióxido de titânio	Restrições de Uso	Situação no Mercosul
02.2.2 Margarinas e outras emulsões gordurosas não abrangidas por outras categorias	-	Não harmonizado
03.0 Gelados Comestíveis	-	Resolução GMC nº 7/2006
04.4 Suco, néctar, polpa de fruta, suco tropical e água de coco	Não permitido para água de coco.	Não harmonizado
04.8 Frutas em conserva, pasteurizadas ou não	-	Não harmonizado
04.9 Preparações de frutas e ou de sementes (incluindo coberturas e recheios) para uso em outros produtos alimentícios (exceto polpa de fruta)	-	Não harmonizado
05.1.1 Balas e caramelos	-	Resolução GMC nº 53/1998
05.1.2 Pastilhas	-	Resolução GMC nº 53/1998
05.1.3 Confeitos	-	Resolução GMC nº 53/1998
05.1.4 Balas de goma e balas de gelatina	-	Resolução GMC nº 53/1998

05.2 Goma de mascar ou chiclete	-	Resolução GMC nº 53/1998
05.3 Torrões, marzipans, pasta de sementes comestíveis	Não permitido o uso para pastas de sementes com ou sem açúcar.	Resolução GMC nº 53/1998
05.7.2 Outros bombons sem chocolate	-	Resolução GMC nº 53/1998
05.8 Coberturas e xaropes para produtos de panificação e biscoitos, para produtos de confeitaria, para sobremesas, para gelados comestíveis, para balas, para confeitos, para bombons, para chocolates e similares e para banhos de confeitaria	Somente para coberturas e não permitido para banhos de	Resolução GMC nº 53/1998
05.9 Recheios para produtos de panificação e biscoitos, para produtos de confeitaria, para sobremesas, para gelados comestíveis, para balas, para confeitos, para bombons, para chocolates e similares e para banhos de confeitaria	-	Resolução GMC nº 53/1998
06.2.1 Cereais matinais, para lanches ou outros, alimentos à base de cereais, frios ou quentes	Somente para barra de cereais.	Resolução GMC nº 09/2007
07.2.1 Biscoitos e similares com ou sem recheio, com ou sem cobertura	-	Resolução GMC nº 09/2007
07.3.2 Bolos, tortas, doces e massas de confeitaria, com fermento químico, com ou sem recheio, com ou sem cobertura, prontos para o consumo ou semiprontos	-	Resolução GMC nº 50/1997
07.3.3 Mistura para o preparo de bolos, tortas, doces e massas de confeitaria, com fermento químico, com ou sem recheio, com ou sem cobertura	-	Resolução GMC nº 50/1997
12.0 Sopas e caldos	-	Resolução GMC nº 16/2000
13.2 Molhos emulsionados (incluindo molhos à base de maionese)	-	Resolução GMC nº 08/2006
13.4 Molhos não emulsionados	Não permitido para produtos cuja denominação inclua a palavra tomate.	Resolução GMC nº 08/2006
13.7 Molhos desidratados	-	Resolução GMC nº 08/2006
13.8 Condimentos preparados	-	Resolução GMC nº 08/2006
14.1 Suplementos alimentares líquidos (inclusive suspensões, soluções, xaropes, emulsões e conteúdo líquido de cápsulas gelatinosas).	-	Não harmonizado
14.2 Suplementos alimentares sólidos e semissólidos (inclusive comprimidos, gomas, drágeas, tabletes, cápsulas, cápsulas gelatinosas, géis, cremes, pós, granulados, pastilhas e formas mastigáveis)	-	Não harmonizado
15.8 Fórmulas para nutrição enteral, fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo e outros produtos similares, destinados a indivíduos acima de 3 anos.	-	Não harmonizado
16.2.2 Bebidas não alcoólicas gaseificadas e não gaseificadas	-	Resolução GMC nº 09/2006
19.1 Sobremesas de gelatina	-	Resolução GMC nº 54/1998
19.2 Outras sobremesas (com ou sem gelatina, com ou sem amidos, com ou sem gelificantes)	-	Resolução GMC nº 54/1998
20.0 Preparações culinárias industriais (congeladas ou não)	-	Resolução GMC nº 51/2000
21.1 Bebidas não alcoólicas à base de soja	-	Não harmonizado

2.3 Cenário nacional do uso de dióxido de titânio em alimentos

A partir das informações levantadas pela GGALI junto ao setor produtivo de alimentos, foi constatado que o dióxido de titânio é utilizado em diversos alimentos, como balas, chicletes, drageados, pastilhas, confeitos, bebidas à base de soja, bebidas lácteas, bombons recheados, cereais matinais, coberturas e recheios, compostos lácteos, condimentos para aperitivos à base de batatas, doces à base de soro de leite, iogurtes, sopa desidratada, mistura em pó para preparo de gelados comestíveis, misturas em pó para preparo de bebidas não alcoólicas, molhos desidratados, molhos emulsionados, preparações culinárias desidratadas, queijos, sobremesas, suplementos alimentares e sucos.

Esse aditivo é utilizado para fornecer coloração branca, conferindo turbidez em bebidas e opacidade em diversos alimentos, como balas, chicletes e suplementos alimentares. No caso de suplementos alimentares, também foi relatado que seu uso auxilia na proteção de nutrientes contra a fotoxidação. Foi indicado que a substância possui elevada estabilidade, sendo estável a altas temperaturas e a mudanças de pH. No caso de balas, foi informado que o dióxido de titânio é utilizado para servir como base ou fundo para posterior coloração. Em recheios para sobremesas, foi relatado o uso para deixar o produto mais claro.

Quanto aos possíveis substitutos, foram relatadas diversas possibilidades, sendo que o carbonato de cálcio, INS 170 (i), foi o corante mencionado mais frequentemente. Nesse sentido, foram recebidas solicitações para extensão de uso do carbonato de cálcio e do sulfato de cálcio, INS 516, como alternativa para substituição do dióxido de titânio. As categorias de alimentos com autorização de uso destas substâncias estão listadas na Tabela 2.

Uma das principais dificuldades relatada pelo setor produtivo de alimentos para substituição do dióxido de titânio foi encontrar substitutos com a mesma opacidade, sendo necessário, em muitos casos, o uso de outros ingredientes em quantidades maiores, aumentando os custos produtivos. Também foi pontuado que essa situação pode afetar a coloração e, no caso de suplementos na forma de comprimidos, aumentar o peso do comprimido. Ainda no tocante aos suplementos alimentares, identificou-se como crítica a substituição do dióxido de titânio quanto à compatibilidade dos substitutos em relação aos nutrientes da formulação. O carbonato de cálcio,

citado como principal substituto, confere maior alcalinidade à formulação, o que pode interferir em nutrientes sensíveis à hidrólise básica. Em recheios para sobremesas e recheios para trufas, foi relatada a possibilidade de eliminação sem substituição.

Tabela 2: Categorias de alimentos com autorização dos aditivos carbonato de cálcio e sulfato de cálcio com a função corante para alternativas ao uso do dióxido de titânio.

Categorias de alimentos	INS	Situação no Mercosul
02.2.2 Margarinas e outras emulsões gordurosas não abrangidas por outras categorias	170(i)	Não harmonizado
04.4 Suco, néctar, polpa de fruta, suco tropical e água de coco	170(i)	Não harmonizado
04.8 Frutas em conserva, pasteurizadas ou não	170(i)	Não harmonizado
04.9 Preparações de frutas e ou de sementes (incluindo coberturas e recheios) para uso em outros produtos alimentícios (exceto polpa de fruta)	170(i)	Não harmonizado
04.9 Preparações de frutas e ou de sementes (incluindo coberturas e recheios) para uso em outros produtos alimentícios (exceto polpa de fruta)	516	Não harmonizado
05.1.1 Balas e caramelos	170(i)	Resolução GMC nº 32/2021
05.1.2 Pastilhas	170(i)	Resolução GMC nº 32/2021
05.1.3 Confeitos	170(i)	Resolução GMC nº 32/2021
05.1.4 Balas de goma e balas de gelatina	170(i)	Resolução GMC nº 32/2021
05.2 Goma de mascar ou chiclete	170(i)	Resolução GMC nº 32/2021
05.8 Coberturas e xaropes para produtos de panificação e biscoitos, para produtos de confeitaria, para sobremesas, para gelados comestíveis, para balas, para confeitos, para bombons, para chocolates e similares e para banhos de confeitaria	170(i)	Resolução GMC nº 47/2023
05.9 Recheios para produtos de panificação e biscoitos, para produtos de confeitaria, para sobremesas, para gelados comestíveis, para balas, para confeitos, para bombons, para chocolates e similares e para banhos de confeitaria	170(i)	Resolução GMC nº 47/2023
12.0 Sopas e caldos	170(i)	Resolução GMC nº 47/2023
13.2 Molhos emulsionados (incluindo molhos à base de maionese)	170(i)	Resolução GMC nº 47/2023
13.4 Molhos não emulsionados	170(i)	Resolução GMC nº 47/2023
14.1 Suplementos alimentares líquidos (inclusive suspensões, soluções, xaropes, emulsões e conteúdo líquido de cápsulas gelatinosas).	170(i)	Não harmonizado
14.2 Suplementos alimentares sólidos e semissólidos (inclusive comprimidos, gomas, drágeas, tabletes, cápsulas, cápsulas gelatinosas, géis, cremes, pós, granulados, pastilhas e formas mastigáveis)	170(i)	Não harmonizado
15.8 Fórmulas para nutrição enteral, fórmulas dietoterápicas para erros inatos do metabolismo e outros produtos similares, destinados a indivíduos acima de 3 anos.	170(i)	Não harmonizado
19.1 Sobremesas de gelatina	170(i)	Res. GMC Nº 47/2023
19.2 Outras sobremesas (com ou sem gelatina, com ou sem amidos, com ou sem gelificantes)	170(i)	Res. GMC Nº 47/2023
20.0 Preparações culinárias industriais (congeladas ou não)	170(i)	Res. GMC Nº 47/2023
21.1 Bebidas não alcoólicas à base de soja	516	Não harmonizado

2.4 Avaliações de segurança realizadas para o dióxido de titânio

2.4.1 JECFA

O dióxido de titânio já foi objeto de duas avaliações toxicológicas pelo JECFA, além de diversas outras avaliações para revisão de sua especificação. O JECFA é o órgão de assessoramento científico para avaliação da segurança de aditivos alimentares, contaminantes, toxinas de ocorrência natural e resíduos de medicamentos veterinários em alimentos do *Codex Alimentarius*. A partir de estudos toxicológicos e outras informações aportadas pelas partes interessadas, o Comitê define a IDA dos aditivos alimentares e estabelece suas especificações. A IDA é um parâmetro de segurança que reflete a quantidade máxima de um aditivo alimentar, expressa com base no peso corporal, que pode ser ingerida diariamente ao longo da vida sem risco apreciável à saúde.

A primeira avaliação toxicológica do dióxido de titânio ocorreu na [13ª Reunião do JECFA](#), realizada em 1969. Nessa oportunidade, 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. Foi constatado ainda que, após absorção de pequenas quantidades de íons de titânio, não foram observados efeitos tóxicos. Desta forma, o Comitê adotou uma IDA não limitada.

Cabe esclarecer que uma IDA não limitada, que atualmente é denominada de não especificada, é um parâmetro de segurança atribuído a substâncias que, com base nas informações disponíveis, apresentam toxicidade muito baixa, especialmente aquelas encontradas em constituintes de alimentos ou que podem ser

considerados como alimentos ou metabólitos normais em humanos. Os aditivos para os quais a IDA é atribuída como não especificada devem ser usados de acordo com os critérios de BPF.

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, são esperadas para serem encontradas 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.

O Comitê considerou que o dióxido de titânio é um 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.

O Comitê reforçou que a absorção do dióxido de titânio em animais experimentais (< 0,0075%) e em humanos é muito baixa. Com base nos estudos de genotoxicidade disponíveis, foi notado 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 administrados com dióxido de titânio na dieta, com um Nível de Efeito Adverso Não Observado (NOAEL) nas maiores doses testadas de 15.000 mg/kg pc.dia em camundongos e de 5.000 mg/kg pc.dia em ratos.

Apesar das incertezas nos dados de genotoxicidade, foi ponderado que 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. 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.

Posteriormente, na 54ª Reunião do CCFa, que foi realizada em abril de 2024, foi definido que não seria adotada 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.

2.4.2 Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC)

A IARC já realizou duas avaliações sobre o dióxido de titânio. A [primeira avaliação](#) foi publicada em 1989 e concluiu que essa substância não era carcinogênica para humanos, grupo 3, com base nas evidências inadequadas em humanos e nas evidências limitadas em animais experimentais sobre seu potencial carcinogênico.

Em 2010, foi publicada a [segunda avaliação](#), que foi conduzida em função da disponibilização de novas evidências científicas. Nessa avaliação, a IARC classificou o dióxido de titânio como 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. Todavia, o relatório destaca que não foram observadas evidências de que o dióxido de titânio é carcinogênico quando administrado por via oral.

Vale esclarecer que as classificações da IARC indicam a força das evidências sobre a capacidade de um agente causar câncer em humanos, mas não o risco de desenvolver câncer. Esse risco depende da via e do nível de exposição, dos grupos populacionais expostos e dos tipos de câncer relacionados ao agente. Portanto, o risco de câncer de dois agentes classificados no mesmo grupo da IARC pode ser muito diferente. A classificação de um agente no grupo 2B é realizada quando:

- há evidências limitadas de que o agente pode causar câncer em humanos e evidências limitadas ou inadequadas de câncer em animais;
- há evidências convincentes de que o agente causa câncer em animais, mas poucas ou nenhuma informação sobre seu efeito em humanos;
- há fortes evidências mecanísticas mostrando que o agente exibe uma ou mais das características-chave reconhecidas dos carcinógenos humanos.

2.4.3 Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos (EFSA) e Agência Nacional de Segurança Sanitária da Alimentação, do Meio Ambiente e do Trabalho (ANSES)

No âmbito da União Europeia, foram realizadas diversas avaliações da segurança do dióxido de titânio para uso como aditivo alimentar. As duas primeiras avaliações foram realizadas em 1975 e 1977 pelo extinto Comitê Científico de Alimentos (SCF). Na [primeira avaliação](#), o SCF não estabeleceu uma IDA para o dióxido de titânio, pois foi considerado que seu uso era aceitável apenas para coloração superficial e em massa de confeitos de açúcar, sem a necessidade de investigações adicionais. Posteriormente, na segunda avaliação, novas informações sobre outros usos potenciais e especificações foram apresentadas ao Comitê, que incluiu o dióxido de titânio na categoria de corantes para os quais uma IDA não foi estabelecida, mas que poderiam ser usados em alimentos.

Em 2004, a EFSA emitiu uma opinião científica sobre [a segurança de uso do dióxido de titânio rutilo como uma alternativa à forma anatase](#). Até então, apenas a forma anatase era permitida na União Europeia. Foi verificado que a biodisponibilidade destas formas era essencialmente a mesma e que o banco de dados toxicológicos poderia ser aplicado para ambas as formas do dióxido de titânio. Assim, foi concluído que a forma rutilo poderia ser usada em substituição à anatase em qualquer previsão de uso vigente.

Posteriormente, o [Regulamento UE nº 257/2010](#) determinou que a segurança de todos os aditivos autorizados antes de 20/01/2009 fosse reavaliada.

Assim, em 2016, a EFSA publicou a [reavaliação do dióxido de titânio como aditivo alimentar](#). A Autoridade considerou que o dióxido de titânio usado como aditivo alimentar não seria um nanomaterial de acordo com a definição europeia (um material natural, incidental ou fabricado contendo partículas, em um estado não ligado ou agregado ou aglomerado, no qual 50% ou mais do número de partículas possuem uma ou mais dimensões externas na faixa do tamanho de 1 - 100 nm), pois a fração em escala nano (<100 nm) era inferior a 3,2% em massa.

Avaliando os dados de absorção, distribuição e excreção do dióxido de titânio, a EFSA concluiu que sua absorção por via oral era extremamente baixa, que sua biodisponibilidade medida como partículas ou como titânio era baixa, que sua biodisponibilidade medida como titânio era independente do tamanho das partículas, que a maior parte da dose oral de dióxido de titânio era eliminada de forma não modificada nas fezes e que uma pequena quantidade (máximo 0,1%) ingerida por via oral era absorvida pelo tecido linfático associado ao intestino (GALT) e subsequentemente distribuído a vários órgãos e que as taxas de eliminação destes órgãos eram variadas.

Com base nos dados disponíveis sobre a genotoxicidade e as conclusões sobre absorção, distribuição e excreção de partículas de dióxido de titânio em tamanhos micro e nano, concluiu-se que a ingestão das partículas de dióxido de titânio era improvável de representar um perigo genotóxico *in vivo* em humanos. A Autoridade pontuou preocupações relativas a efeitos no sistema reprodutivo, mas os estudos foram feitos com material que não era grau alimentício ou com nanomaterial não adequadamente caracterizado.

Devido à falta de um estudo toxicológico de 90 dias estendido ou um estudo toxicológico reprodutivo de multigerções ou de uma geração estendido, não foi possível derivar uma IDA. O NOAEL de 2.250 mg/kg pc.dia foi selecionado de um estudo carcinogênico de dióxido de titânio em ratos e camundongos, representando a maior dose testada em ratos machos. Por ser uma substância considerada à época como não genotóxica e não carcinogênica, a EFSA considerou que a margem de segurança (MoS) baseada na exposição de ingestão estimada pela população em geral e no NOAEL escolhido era superior a 100 e, portanto, não seria de preocupação. No cálculo da exposição, foi considerado que a população, provavelmente, estaria exposta durante um longo período nos níveis médios de uso presentes nos alimentos processados. Por fim, a EFSA recomendou que novos estudos fossem realizados para possibilitar a derivação de um valor de segurança e que as especificações do aditivo no

regulamento europeu fossem modificadas para incluir caracterização em relação ao tamanho das partículas e para revisar os limites máximos de impurezas de arsênio, chumbo, mercúrio e cádmio.

Em 2018, a EFSA publicou uma [avaliação de quatro estudos novos sobre a toxicidade potencial do dióxido de titânio utilizado como aditivo alimentar](#), devido às preocupações levantadas. Três dos quatro estudos em questão avaliaram efeitos do dióxido de titânio em modelos *in vitro* e *in vivo*, mas os protocolos usados não simulavam condições realísticas, o que dificultava o uso dos dados na análise de risco do aditivo alimentar. O quarto estudo era uma avaliação de risco da ingestão oral de nanopartículas de dióxido de titânio com diversas suposições, o que resultou em incertezas grandes em relação às conclusões. Assim, a Autoridade considerou que a avaliação de segurança do dióxido de titânio como aditivo alimentar não deveria ser reaberta com base nestes estudos.

Em 2019, a ANSES publicou uma [opinião científica sobre os riscos relacionados à ingestão do dióxido de titânio](#). Nessa oportunidade, a Agência realizou uma revisão dos riscos relativos à ingestão do dióxido de titânio, para incluir novos estudos científicos publicados após seu [parecer sobre a exposição alimentar a nanopartículas de dióxido de titânio](#), disponibilizado em 2017. Após análise dos estudos e da opinião científica da EFSA de 2018, a ANSES endossou as conclusões anteriores de que os dados disponíveis não permitiam questionar as conclusões da EFSA.

A Agência identificou que alguns estudos mostravam novos sinais de efeitos adversos, como a modificação de histonas ou anomalias no desenvolvimento de invertebrados, ou efeitos genotóxicos *in vitro*. Entretanto, nenhum deles permitiu concluir ou refutar um potencial efeito promotor da carcinogênese. Assim, os estudos não retiraram as incertezas relativas à inocuidade do dióxido de titânio. A ANSES reiterou as recomendações para obter dados que caracterizem as diferentes formas físico-químicas desse aditivo e dados toxicológicos adicionais sobre os possíveis efeitos associados à sua ingestão. Por fim, a Agência reforçou conclusões anteriores sobre o uso de nanomateriais, de forma a limitar a exposição de trabalhadores, de consumidores e do meio ambiente como parte de uma abordagem gradual, favorecendo particularmente produtos seguros e equivalentes em termos de função de eficácia, desprovidos de nanomateriais.

Após a divulgação da opinião científica da ANSES, a Comissão Europeia solicitou à EFSA assistência científica e técnica urgente para verificar se essa opinião incluía novas descobertas que demonstrassem que o dióxido de titânio, quando utilizado como aditivo alimentar, representa uma preocupação de segurança, invalidando as conclusões dos pareceres científicos da EFSA de 2016 e 2018. Além disso, foi solicitado que a EFSA identificasse incertezas adicionais que deveriam ser abordadas no trabalho de acompanhamento do aditivo que estava em andamento.

A [manifestação da EFSA sobre a revisão dos riscos relacionados à exposição ao aditivo alimentar dióxido de titânio realizada pela ANSES](#) apontou que a opinião da Agência francesa não contrariava as conclusões anteriores da EFSA e reiterava incertezas e lacunas de dados já identificados anteriormente e que estavam sendo abordados no trabalho em curso para acompanhamento deste aditivo. Foi indicado que estava em andamento na EFSA uma avaliação da caracterização do dióxido de titânio para propor modificações na sua especificação e para definir qual substância poderia ser usada como aditivo alimentar. Foi apontado que, em 2017 a Comissão Europeia lançou uma chamada de dados solicitando a realização de um estudo toxicológico estendido de uma geração e que as partes interessadas informaram que o estudo contemplaria três coortes: uma para toxicidade reprodutiva, uma para neurotoxicidade no desenvolvimento e outra para imunotoxicidade no desenvolvimento. Adicionalmente, um estudo toxicológico subcrônico (100 dias) havia sido completado e um estudo toxicocinético estava em andamento. Em relação à genotoxicidade, a EFSA considerou que uma revisão de todo o banco de dados seria necessário quando a caracterização do dióxido de titânio usado como aditivo alimentar estivesse finalizada.

Em 2019, o governo francês publicou um [Decreto](#), que entrou em vigor no dia 1º de janeiro de 2020, suspendendo a colocação no mercado de alimentos contendo o aditivo dióxido de titânio durante um ano. A decisão foi embasada na opinião científica da ANSES de 2019, em um estudo do Instituto Nacional francês de Pesquisa Agrônômica (INRA) publicado em 2017 e no princípio da precaução. Em dezembro de 2020, foi publicado um [novo Decreto](#), que entrou em vigor no dia 1º de janeiro de 2021, ampliando a suspensão por mais um ano, considerando a previsão de publicação da opinião científica da EFSA em 2021.

Em 2019, a EFSA publicou outra [opinião científica sobre a proposta de alteração das especificações da União Europeia para o dióxido de titânio para inclusão de parâmetros adicionais relacionados à sua distribuição do tamanho das partículas](#). Nesse parecer, a Autoridade avaliou os dados fornecidos pelo setor produtivo de alimentos sobre as características físico-químicas de seis amostras de dióxido de titânio analisadas por diversas técnicas e que haviam sido produzidas por três fornecedores, que seriam os únicos fabricantes de dióxido de titânio de grau alimentício na Europa. Foi informado que o dióxido de titânio utilizado como aditivo alimentar não seria submetido a tratamento de superfície e revestimento, e que este aditivo consiste em anatase ou rutilo, geralmente contendo pequenas quantidades da outra fase (rutilo ou anatase, < 2% m/m), e pode conter pequenas quantidades (< 0,5%) de agentes para controle do crescimento das partículas constituintes e da fase cristalina (alumina, sódio ou potássio em combinação com fosfato). A EFSA concluiu que uma especificação de dimensão externa mínima superior a 100 nm, equivalente a menos de 50% do número de partículas constituintes com dimensão externa mínima abaixo de 100 nm, deveria ser inserida nas especificações da União Europeia para o dióxido de titânio.

Após publicação da opinião científica da EFSA de 2019 sobre as especificações, a Comissão Europeia preparou uma versão preliminar da alteração das especificações do dióxido de titânio do [Regulamento UE nº 231/2012](#). Em outubro de 2020, o Parlamento Europeu solicitou que a proposta fosse retirada e que o aditivo dióxido de titânio fosse excluído do [Regulamento UE nº 1.333/2008](#), que lista os aditivos alimentares permitidos na Europa. Dentre os motivos listados, foi considerado o princípio da precaução, as incertezas relacionadas à segurança do aditivo, conforme as avaliações da EFSA, ANSES e do [Escritório Holandês para Avaliação de Risco e Pesquisa](#) (BuRO), que o uso do aditivo seria em produtos particularmente populares em crianças, como chicletes, balas, chocolates e sorvetes, o que levantaria preocupações de potencial alta exposição por uma população vulnerável, que 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, que 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 dos seus produtos.

Em 2021, a EFSA publicou uma [Opinião científica sobre a avaliação de segurança do dióxido de titânio como aditivo alimentar](#), considerando os dados disponíveis após sua avaliação de 2016 após pesquisa em bancos de dados, os dados submetidos durante a chamada de dados da Comissão Europeia, bem como o estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendido (EOGRT) solicitado pela EFSA em 2016. Considerando que, em 2018, a definição de nanomaterial foi alterada na União Europeia, passando a cobrir materiais não engenheirados, mas que contêm uma fração de partículas, menos do que 50% na distribuição número - tamanho, com uma ou mais dimensões externas na faixa de 1-100 nm. Assim, a EFSA passou a considerar como relevantes os estudos com nanopartículas de dióxido de titânio.

As partículas de dióxido de titânio possivelmente formam aglomerados grandes e, quando são aplicados procedimentos de dispersão, os aglomerados se desfazem, resultando num aumento do número de nanopartículas livres. A extensão desta aglomeração e o número de nanopartículas livres presentes podem ser, posteriormente, afetadas pelas condições do alimento e do meio ambiente do trato gastrointestinal. Foi verificado que o percentual em relação ao número de partículas constituintes inferior a 30 nm foi na ordem de 1% ou menos nas amostras de dióxido de titânio pristine ou dióxido de titânio extraído de alimentos analisados após dispersão. Assim, como menos de 1% das partículas do dióxido de titânio possuíam tamanho inferior a 30 nm, a EFSA considerou que os estudos com nanopartículas de dióxido de titânio < 30 nm eram de relevância limitada para a avaliação de risco deste aditivo.

Os estudos toxicológicos foram pontuados conforme critérios científicos estabelecidos na opinião científica da EFSA com as diretrizes para avaliação de segurança de nanotecnologias. A confiança para analisar os efeitos toxicológicos de frações com partículas pequenas, incluindo nanopartículas, foi pontuada de 1 a 4, sendo 1, para o estudo que é adequado, 2, para o estudo que possui limitações, 3, para estudos cuja relevância dos resultados não pode ser verificada e 4, para os estudos cuja relevância dos resultados é baixa.

A disponibilidade sistêmica oral de dióxido de titânio foi baixa em camundongos (não superior a 0,5%) e a absorção sistêmica oral em ratos para nanopartículas de dióxido de titânio também foi baixa (<1%), mas foram detectados maiores valores no sangue e tecidos. Para as partículas de dióxido de titânio absorvidas, as meia-vidas foram estimadas de 200-450 dias pelo painel. Apesar de a 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. Em tecidos de corpos de pessoas falecidas, partículas de dióxido de titânio foram identificadas no fígado, baço, rim e tecidos intestinais. A baixa quantidade de titânio nos órgãos identificados indica uma baixa disponibilidade sistêmica oral do dióxido de titânio ingerido de uma variedade de fontes, incluindo exposição dietética a este aditivo.

A EFSA concluiu que as informações disponíveis na literatura não indicaram efeitos adversos para toxicidade geral e de órgãos para o dióxido de titânio em doses de até 1.000 mg/kg pc.dia ou com nanopartículas de dióxido de titânio > 30 nm até a maior dose testada de 100 mg/kg pc.dia. Não foram encontrados estudos confiáveis sobre toxicidade reprodutiva e a toxicidade no desenvolvimento para dióxido de titânio, sendo o único estudo disponível o EOGRT solicitado pela EFSA, não sendo reportado efeito até a maior dose testada de 1.000 mg/kg pc.dia para o dióxido de titânio contendo fração de nanopartículas. De maneira geral, levando em consideração o peso da evidência, a EFSA considerou que não foram verificados efeitos adversos associados com toxicidade geral em ratos expostos por via oral ao dióxido de titânio, nanopartículas de dióxido de titânio ou dióxido de titânio contendo nanopartículas. Por outro lado, foram observados efeitos em ratos e camundongos expostos a nanopartículas de dióxido de titânio < 30 nm em ratos e a EFSA considerou que estes efeitos poderiam ser decorrentes da acumulação das nanopartículas em vários tecidos, mas que nos ratos os achados foram inconsistentes e, portanto, considerados incidentais.

O estudo EOGRT com dióxido de titânio avaliado pela EFSA não demonstrou efeitos na função sexual e na fertilidade em ratos machos e fêmeas, nem no desenvolvimento pré e pós-natal em doses de até 1.000 mg/kg pc.dia, que foi a maior dose testada. Outros estudos de toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento não foram identificados na literatura publicada que fossem suficientemente confiáveis. Não foram verificados efeitos maternos e no desenvolvimento em doses de até 1.000 mg/kg pc.dia, que foi a maior dose testada, em um único estudo de toxicidade no desenvolvimento em ratos com diferentes materiais de dióxido de titânio, nanopartículas de dióxido de titânio ou dióxido de titânio contendo uma fração de nanopartículas.

Três estudos com doses de 50 a 300 mg de nanopartículas < 30 nm/kg pc.dia em camundongos mostraram efeitos nos testículos e espermatozoides. Estudo com ratos com nanopartículas < 30 nm não foram observados efeitos na menor dose testada, de 10 mg/kg pc.dia. Em estudo de toxicidade no desenvolvimento em ratos com nanopartículas de dióxido de titânio (21 nm), não foram observados efeitos até a maior dose testada de 1.000 mg/kg pc.dia. Não foram encontrados estudos confiáveis na literatura abordando neurotoxicidade de dióxido de titânio. Efeitos neurotóxicos foram vistos com nanopartículas de dióxido de titânio > 30 nm na única dose testada de 100 mg/kg pc.dia em ratos expostos na vida embrionária e 500 mg/kg pc.dia em ratos expostos na vida adulta, e com nanopartículas de dióxido de titânio < 30 nm em doses baixas de 2,5 mg/kg pc.dia.

Efeitos relacionados à imunotoxicidade foram observados no estudo EOGRT. A EFSA considerou que esta parte do estudo tinha muitas limitações, o que não permitia concluir sobre a imunotoxicidade no desenvolvimento do dióxido de titânio. Com base em outros estudos publicados, a EFSA concluiu que os estudos sugeriram uma atividade de desregulação imune do dióxido de titânio, evidenciado por diversos marcadores relacionados à imunidade e inflamatórios. O estudo EOGRT avaliou o potencial de desenvolvimento de focos de criptas aberrantes (ACF) no cólon, apesar de não ser um requerimento da diretriz TG 443 da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) sobre estudos estendidos de toxicidade reprodutiva de uma geração. Com pontuação de 4 (relevância dos resultados baixa), o painel concluiu que o dióxido de titânio não induziu ACF no cólon em doses orais de até 1.000 mg/kg pc.dia. Por outro lado, o painel considerou que o dióxido de titânio na dose de 10 mg/kg pc.dia poderia induzir ACF em um outro estudo avaliado (com pontuação 1), no qual o dióxido de titânio foi disperso em veículo teste prevenindo aglomeração das nanopartículas previamente à administração. De maneira geral, a EFSA notou que o efeito do dióxido de titânio sozinho (sem iniciação prévia) verificado neste estudo de pontuação 1 não foi replicado em investigações posteriores. A EFSA indicou ainda que existe literatura que indica que ACF pode ser um fator de risco para câncer colorretal em humanos.

Não foram encontradas publicações novas sobre a toxicidade crônica ou carcinogenicidade na pesquisa na literatura. Adicionalmente, foi considerado que o estudo avaliado na opinião de 2016 não seria apropriado para assegurar a ausência de uma potencial toxicidade crônica e carcinogenicidade por nanopartículas de dióxido de titânio. Diversos estudos avaliaram ou incluíram análises de alterações da microbiota no trato gastrointestinal em resposta à exposição ao dióxido de titânio, nanopartículas de dióxido de titânio e nanopartículas de dióxido de titânio < 30 nm. A EFSA pontuou que não existe consenso em quantificar a extensão das alterações na microbiota do trato gastrointestinal e quando estas alterações seriam consideradas adversas. Desta forma, a EFSA não conseguiu chegar a uma conclusão em relação aos efeitos do dióxido de titânio na microbiota do trato gastrointestinal e nos efeitos relacionados à saúde.

Em relação à genotoxicidade, a EFSA concluiu que as partículas de dióxido de titânio tem o potencial de induzir quebras nas fitas de DNA e dano cromossomal, mas não mutação gênica. Não foi observada correlação clara entre as propriedades físico-químicas das partículas de dióxido de titânio, incluindo forma cristalina, tamanho das partículas constituintes, formato e estado da aglomeração, e o desfecho dos estudos de genotoxicidade *in vitro* ou *in vivo*. Diversos estudos de genotoxicidade apresentaram resultados conflitantes, com resultados positivos e negativos em estudos *in vitro* e *in vivo*. Foi concluído 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 dióxido de titânio seriam incertas. Desta forma, não foi possível concluir que a genotoxicidade das partículas de dióxido de titânio é mediada por um modo de ação com um limiar. Portanto, a EFSA não descartou a preocupação em relação à genotoxicidade para o dióxido de titânio usado como aditivo alimentar.

De forma geral, com base em toda a evidência atualmente disponível e nas incertezas identificadas, em particular a impossibilidade de descartar a genotoxicidade, a EFSA concluiu que o dióxido de titânio não poderia mais ser considerado seguro como aditivo alimentar. Esse posicionamento científico fundamentou a decisão da União Europeia de banir o uso dessa substância como aditivo alimentar.

Em janeiro de 2022, a União Europeia publicou o [Regulamento UE nº 63/2022](#), revogando a autorização para o uso do dióxido de titânio como aditivo alimentar. Este Regulamento entrou em vigor no dia 7 de fevereiro de 2022 e estabeleceu um período de adequação de 6 meses, que terminou em 7 de agosto de 2022.

2.4.4 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.

2.4.4.1 FSA

No Reino Unido, a FSA solicitou aconselhamento independente de especialistas do Comitê de Toxicidade de Substâncias Químicas nos Alimentos, Produtos de Consumo e Meio Ambiente (COT) e do Comitê de Mutagenicidade de Substâncias Químicas em Alimentos, Produtos de Consumo e Meio Ambiente (COM). Em 2021, o COT emitiu um [posicionamento provisório](#), que concluiu que, em balanço, o peso das evidências não sustentava as conclusões alcançadas pela EFSA. O COT também concordou com os comentários do COM de que a comunicação de risco realizada pela EFSA é exagerada, considerando que as evidências disponíveis são fracas, e que isso pode levar a preocupações desnecessárias entre o público. Atualmente, a FSA está conduzindo sua própria revisão da segurança do dióxido de titânio em alimentos, com o apoio do COT e do COM.

Em 2024 o COT publicou o [5º posicionamento provisório sobre a segurança do dióxido de titânio \(E171\) como aditivo alimentar](#) com as conclusões do Comitê em relação a ADME, focos de criptas aberrantes (ACF) como marcador de carcinogenicidade, alergenicidade, toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento, imunotoxicidade e inflamação, neurotoxicidade e a derivação de um valor de referência baseado em saúde e a revisão das conclusões dos desfechos de genotoxicidade do COM.

Em relação à ADME, o COT pontua que a atuação 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. Pondera ainda que a forma física afeta a absorção e a distribuição, mas considera que a absorção do dióxido de titânio grau alimentício é baixa com base na evidência disponível.

O COT concluiu que não há evidência conclusiva de que o dióxido de titânio induz ACF, visto que ACF também foi observada em animais do grupo controle em estudos como o EOGRT. Ainda, não identificou evidência para apoiar que haja progressão de lesões proliferativas no cólon. Em relação à imunotoxicidade e inflamação, o Comitê concluiu que não há evidência suficiente de qualidade necessária para concluir que o dióxido de titânio grau alimentício tenha efeitos. A avaliação do COT do EOGRT foi de não terem sido identificados efeitos adversos na toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento e atribuíram o NOAEL na maior dose testada de 1000 mg/kg PC por dia. Também não foram identificados efeitos neurotóxicos nos estudos avaliados. O COT concluiu que o NOAEL de 1000 mg/kg PC por dia seria robusto. Quanto à genotoxicidade, o COT menciona relatório não publicado do COM de que existe pouca evidência na literatura de que há uma preocupação de segurança sobre a indução de genotoxicidade pelo dióxido de titânio, particularmente pela via oral e especialmente pela fração em tamanho micro, e que o COT concorda com estas conclusões. A partir do NOAEL de 1000 mg/kg PC por dia, o COT derivou um valor de segurança de 10 mg/kg PC por dia com a aplicação de um fator de segurança de 100 e pontua que este fator tem um conservadorismo adicional considerando a baixa absorção do dióxido de titânio e que não há metabolismo das partículas de dióxido de titânio. Considerando as avaliações de exposição realizadas, o COT concluiu que é improvável que o dióxido de titânio da dieta represente um risco à saúde pública para a população do Reino Unido.

2.4.4.2 Agência de Saúde do Canadá

Em 2022, a Agência de Saúde do Canadá publicou uma revisão sobre o [Estado da Ciência do Dióxido de Titânio como Aditivo Alimentar](#). Foi verificado que 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. Embora esses passos intensivos de preparação de amostras sejam necessários e apropriados para a caracterização de partículas e identificação de perigos para materiais em escala nanométrica em geral, na opinião da Agência de Saúde do Canadá, eles não representam totalmente a exposição ao dióxido de titânio como um constituinte dos alimentos. No geral, não foram identificadas preocupações de saúde convincentes para o uso do

dióxido de titânio como aditivo alimentar. Embora algumas incertezas no banco de dados tenham sido identificadas e se beneficiariam de mais pesquisas, o peso das evidências disponíveis sugere que essas lacunas de dados não são significativas o suficiente para justificar uma abordagem mais cautelosa neste momento.

A Agência observou que há evidência de absorção muito baixa após administração oral de partículas de TiO₂ em roedores e humanos que podem ocorrer principalmente pelo tecido linfático associado ao intestino, com o material absorvido principalmente retido nos intestinos, fígado, baço e rins. Foi observada evidência de baixas concentrações de titânio em placentas humanas e no mecônio de neonatos, indicando que as partículas podem atravessar a barreira placentar em pequenas quantidades. A toxicidade aguda é muito baixa em estudos em animais (camundongos e ratos), indicando uma DL₅₀ superior a 5000 mg/kg. A Agência canadense considera que não há evidência consistente de lesões preneoplásticas nos cólons de roedores expostos a dióxido de titânio grau alimentício pela via oral. Pondera que criptas aberrantes e focos de criptas aberrantes foram observadas apenas em um estudo e não foram replicadas em outros estudos em doses de até 1000 mg/kg pc por dia. Ainda, pontua que em estudo por gavagem oral do dióxido de titânio disperso em água administrada a ratos em doses de até 1000 mg/kg pc por dia por 90 dias, não foram observados efeitos adversos na macroscopia ou nos desfechos histopatológicos, incluindo ausência de alterações histopatológicas no trato gastrointestinal.

A Agência não identificou preocupação imediata na genotoxicidade de TiO₂ grau alimentício em três estudos considerados os mais confiáveis e relevantes que produziram resultados negativos *in vivo*. Considerou que os resultados positivos encontrados com TiO₂ grau alimentício resultantes de estudos *in vitro* e *in vivo* seriam de baixa confiança e relevância considerando que não seguiram os protocolos estabelecidos pela OCDE, desenho de estudo fraco, uso de linhagem celular não apropriada, bem como incertezas na relevância biológica dos efeitos genotóxicos positivos, além de outras deficiências. Aponta ainda que não há evidência de que a genotoxicidade foi expressa na forma de um desfecho apical com base na ausência de carcinogenicidade em um bioensaio de câncer de dois anos com camundongos e ratos expostos a concentrações dietéticas muito altas (50.000 mg/kg ou 5% m/m) de um artigo teste altamente comparável a TiO₂ grau alimentício.

Em relação à inflamação e imunotoxicidade, considerou que não há evidência consistente considerado ausência de efeitos na inflamação ou desregulação imune em diferentes estudos, incluindo tanto estudos que seguiram as diretrizes da OCDE quanto estudos que não seguiram, incluindo o estudo EOGRT em doses de até 1000 mg/kg pc por dia. No entanto, pontua que o dióxido de titânio pode modular respostas imunes a proteínas alergênicas atuando como adjuvante *in vitro*, mas que seriam necessários mais estudos para confirmar qualquer significância potencial deste achado usando estudos *in vivo*.

Apenas o estudo EORGT foi localizado sobre toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento, sem anomalias observadas na macroscopia e histopatologicamente em doses de até 1000 mg/kg pc por dia.

A Agência ainda considerou que não há evidência de neurotoxicidade, neurotoxicidade no desenvolvimento ou alterações no comportamento de ratos expostos a dióxido de titânio grau alimentício. De acordo com a Agência canadense, as preocupações relacionadas a um potencial neurotóxico são baseadas em estudos que não seguiram as diretrizes da OCDE e com artigos teste que não correspondem ao dióxido de titânio grau alimentício e que usaram paradigmas de dose oral que não representam a exposição dietética humana. Pontua, por fim, que no estudo EOGRT não foram observados efeitos relacionados ao tratamento em nenhum desfecho do neurodesenvolvimento ou neurofuncional e não foram detectadas anomalias macroscópicas ou histopatológicas no cérebro ou nervos periféricos em ratos machos e fêmeas expostos em doses de até 1000 mg/kg pc.dia.

A conclusão da avaliação da Agência canadense é de que não há evidência conclusiva científica de que o dióxido de titânio grau alimentício representaria preocupação à saúde humana. Aponta que, apesar de existirem algumas incertezas no banco de dados disponíveis, o peso da evidência sugere que estas lacunas não seriam significativas o suficiente para necessitar uma abordagem mais cautelosa no momento presente. Como no caso de aditivos em geral, continuará monitorando a ciência emergente sobre a segurança do dióxido de titânio e pode rever estas conclusões caso novas informações científicas sejam disponibilizadas.

2.4.4.3 FSANZ

Em 2022, a FSANZ concluiu uma [revisão da segurança do dióxido de titânio como aditivo alimentar](#), que, além da revisão da literatura científica, abarcou um chamamento de dados sobre informações relevantes acerca da segurança desse aditivo, que incluiu novos dados científicos que abordaram algumas das preocupações levantadas pela EFSA. A primeira ponderação relevante trazida nessa avaliação é de que as preocupações recentes sobre a segurança do dióxido de titânio como aditivo alimentar são baseadas principalmente em estudos com esta substância nanoescala ou em estudos em que o dióxido de titânio de grau alimentício foi sonificado em solução e administrado por gavagem oral ou através da água potável. Todavia, a relevância desses estudos para avaliar o risco à saúde humana da exposição alimentar ao dióxido de titânio de grau alimentício é limitada, pois o dióxido de titânio utilizado em alimentos não é sonificado, não há evidências de que este ingrediente se desaglomere no trato gastrointestinal, e a exposição ao dióxido de titânio por gavagem ou água potável não leva em consideração os efeitos da matriz alimentar.

Foi apontado também que, atualmente, não há estudos de genotoxicidade *in vivo* usando administração alimentar de dióxido de titânio de grau alimentício e que não há evidências de que este ingrediente alimentar administrado por outros modos, como gavagem oral ou injeção intraperitoneal, seja genotóxico *in vivo*. Foi ressaltado que não foram encontradas evidências de genotoxicidade em estudos *in vitro* com dióxido de titânio de grau alimentício. Foi indicado que estudos adicionais de genotoxicidade *in vivo*, como estudos de mutagenicidade e micronúcleo, em conformidade com as Boas Práticas de Laboratório e diretrizes de teste seriam valiosos para confirmar essa conclusão.

Foi avaliado que, 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 sonificado 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 observações de lesões pré-neoplásicas também 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. Foi apontado que, embora tenham surgido questionamentos sobre a representatividade do item testado nesse estudo com as preparações de dióxido de titânio usadas como aditivo alimentar, informações recentes não publicadas enviadas à FSANZ confirmam sua adequação.

Foi apontado que um recente estudo ampliado de toxicidade reprodutiva de uma geração em ratos, com dióxido de titânio de grau alimentício administrado pela dieta em doses de até 1.000 mg/kg pc.dia não encontrou evidências de toxicidade sistêmica, toxicidade no desenvolvimento ou reprodutiva, neurotoxicidade no desenvolvimento ou imunotoxicidade no desenvolvimento.

Dessa forma, com base nos dados atualmente disponíveis, a FSANZ concluiu que não há evidências que sugiram que a exposição alimentar ao dióxido de titânio de grau alimentício seja uma preocupação para a saúde humana.

2.4.4. FDA

Em 2024, a FDA publicou no seu portal [considerações sobre a segurança de uso do dióxido de titânio](#). Apesar de mencionar a conclusão da opinião da EFSA de 2021 de que o potencial genotóxico não poderia ser descartado, a Administração também apontou que a a FSA, a Agência de Saúde do Canadá e a FSANZ não concordaram com as conclusões da Autoridade Europeia. A FDA destacou que alguns dos testes de genotoxicidade considerados na avaliação da EFSA incluem rotas de administração não relevantes para exposição alimentar humana. De acordo com a FDA, não foram identificadas preocupações em relação ao potencial genotóxico com base nos dados disponíveis, sendo pontuado que o dióxido de titânio não causa câncer com base em estudos de carcinogenicidade do Programa Nacional de Toxicologia (NTP).

3. Conclusão

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.

Considerando os compromissos assumidos pela Anvisa sobre a reavaliação da segurança de uso do dióxido de titânio e as conclusões alcançadas pela GGALI, as seguintes medidas serão propostas para conclusão do tema:

- a) realizar um diálogo setorial virtual para apresentar aos agentes afetados as conclusões alcançadas pela GGALI sobre a revisão da segurança de uso do dióxido de titânio;
- b) 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;
- c) excluir o tema 3.6 da Agenda Regulatória 2024/2025, no processo de atualização anual deste instrumento;
- d) acompanhar novas evidências científicas que sejam publicadas sobre a segurança de uso do dióxido de titânio como aditivo alimentar;
- e) acompanhar novos posicionamentos e medidas regulatórias que sejam adotadas autoridades científicas e reguladoras sobre o uso do dióxido de titânio como aditivo alimentar;
- f) reavaliar a segurança de uso do dióxido de titânio, caso surjam novas evidências relacionadas à sua segurança de uso como aditivo alimentar.



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Fernandes Nantes de Castilho, Gerente-Geral de Alimentos**, em 19/08/2024, às 09:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Ligia Lindner Schreiner, Gerente de Avaliação de Risco e Eficácia**, em 27/08/2024, às 11:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Larissa Bertollo Gomes Porto, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 28/08/2024, às 12:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3083450** e o código CRC **B3A2FCBA**.