

NOTA TÉCNICA Nº 30/2021/SEI/GEARE/GGALI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.919622/2021-97

Segurança de uso do aditivo alimentar corante dióxido de titânio (INS 171)

1. Relatório

Trata-se de manifestação sobre a carta IDEC nº 131/2021/Coex do Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (Idec) solicitando que a ANVISA tome providências sobre a revisão da autorização do aditivo INS 171 dióxido de titânio como aditivo alimentar com a finalidade de proibir sua utilização. O Instituto aponta que o consumo do aditivo seria um risco à saúde do consumidor com base na avaliação de 2021 da Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA). Encaminha artigos de revisão que reforçariam o risco de genotoxicidade do aditivo: a) estudo de revisão sistemática de estudos *in vivo* com animais sobre o impacto do aditivo dióxido de titânio na composição da microbiota intestinal, das funções associadas à microbiota e barreira intestinal; b) avaliação de risco do dióxido de titânio como aditivo alimentar da EFSA; e c) estudo sobre a relação de partículas de dióxido de titânio grau alimentício na bioacessibilidade da vitamina D3 em análise *in vitro* simulando o trato gastrointestinal humano.

Além da documentação citada pelo IDEC, foram pesquisadas as avaliações realizadas pelo JECFA (Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e da Organização Mundial de Saúde (OMS)), da EFSA, da Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC, pela sigla em inglês) e da Agência Francesa para Segurança Sanitária relativa à alimentação, ao meio ambiente e ao trabalho (ANSES, pela sigla em francês) em relação à segurança do dióxido de titânio.

2. Análise

O dióxido de titânio (INS 171, TiO₂), número CAS 13463-67-7, é um aditivo alimentar corante, que já foi avaliado pelo Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e da Organização Mundial de Saúde (OMS) - JECFA em diversas ocasiões (1959, 1964, 1969, 1977, 1984, 1992 e 2002). A última avaliação toxicológica do Comitê foi em 1969 na 13ª reunião, na qual foi definida uma Ingestão Diária Aceitável (IDA) "não limitada", atribuída a substâncias que, com base nas informações existentes, são de 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 limitada" devem ser usados de acordo com os critérios de Boas Práticas de Fabricação (BPF), devendo ser usados em alimentos nos quais existe justificativa tecnológica comprovada e no menor nível necessário para se obter o efeito desejado. As avaliações mais recentes do JECFA focaram nas atualizações das especificações para a substância.

Atualmente, o dióxido de titânio é previsto no Padrão Geral de Aditivos Alimentares (CODEX STAN 192-1995) do *Codex Alimentarius* na tabela 3, de aditivos com IDA não especificada ou não limitada estabelecida pelo JECFA e que possuem uso aceitável em alimentos em geral quando usados em níveis *quantum satis* e de acordo com os princípios de Boas Práticas de Fabricação. Os aditivos listados nesta tabela podem ser usados em todas as categorias de alimentos, com exceção daquelas listadas no Anexo à tabela 3.

Na Europa, os aditivos alimentares são previstos no Regulamento UE nº 1333/2008 e suas atualizações, sendo as especificações publicadas no Regulamento UE 231/2012. Na versão consolidada em 23/12/2020, disponível no portal de regulamentos europeu (eur-lex.europa.eu), o dióxido de titânio é listado no grupo II, de corantes que são autorizados segundo o princípio *quantum satis*, podendo ser usado em diversas categorias de alimentos.

Nos Estados Unidos, o dióxido de titânio é considerado como corantes alimentares que não necessitam de certificação, de acordo com a seção 73.575 do Código de Regulamentos Federais n. 21 da Agência de Alimentos e Medicamentos (FDA, pela sigla em inglês). Pode ser usado como corante em alimentos desde que não exceda 1% em peso do alimento, não pode ser usado para colorir alimentos que possuem padrão de identidade no ato 401 e que não trazem expressamente a previsão de uso de corantes e que sigam as especificações constantes nesta seção.

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. De acordo com o item 2.4.2 do Anexo da Portaria SVS/MS n. 540/1997, os aditivos alimentares devem atender os requisitos de pureza estabelecidos pela FAO-OMS (ou seja, pelo JECFA) ou pelo *Food Chemical Codex* (FCC).

Número categoria	Categoria do alimento
01.7	Queijos de baixa, média e alta umidade
01.7.5	Queijo em pó
01.7.7	Queijo processado ou fundido, processado, pasteurizado e processado ou fundido UHT, exceto requeijão
01.7.8	Requeijão
02.2.2	Cremes vegetais e margarinas
03.	Gelados comestíveis
04.4	Suco, néctar, polpa de fruta, suco tropical e água de coco
04.8	Frutas em conserva, pasteurizadas ou não
04.9	Preparações de frutas e ou de sementes (incluindo coberturas e recheios) para uso em outros produtos alimentícios (exceto polpa de fruta)
05.1.1	Balas e caramelos
05.1.2	Pastilhas
05.1.3	Confeitos
05.1.4	Balas de goma e balas de gelatina
05.2	Goma de mascar ou chiclé
05.3	Torrões, marzipans, pasta de sementes comestíveis
05.7.2	Outros bombons sem chocolate
05.8.1	Coberturas e xaropes para produtos de panificação e biscoitos, produtos de confeitaria, sobremesas, gelados comestíveis, balas, confeitos, bombons, chocolate
05.8.2	Pós para preparo de coberturas e xaropes para produtos de panificação e biscoitos, produtos de confeitaria, sobremesas, gelados comestíveis, balas, confeitos,
05.9.1	Recheios para produtos de panificação e biscoitos, produtos de confeitaria, sobremesas, gelados comestíveis, balas, confeitos, bombons, chocolates e similares
05.9.2	Pós para preparo de recheios para produtos de panificação e biscoitos, produtos de confeitaria, sobremesas, gelados comestíveis, balas, confeitos, bombons, c
06.2.1	Cereais matinais, para lanches ou outros, alimentos à base de cereais, frios ou quentes
07.2.1	Biscoitos e similares com ou sem recheio, com ou sem cobertura
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
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
12.	Sopas e caldos
13.2	Molhos emulsionados (incluindo molhos à base de maionese)
13.4	Molhos não emulsionados
13.7	Molhos desidratados
13.8	Condimentos preparados
14.1	Suplementos Alimentares Líquidos (inclusive suspensões, soluções, xaropes, emulsões e conteúdo líquido de cápsulas gelatinosas)
14.2.1	Suplementos alimentares sólidos e semissólidos (inclusive comprimidos, gomas, drágeas, tabletes, cápsulas, cápsulas gelatinosas, géis, cremes, pós, granulados)
14.2.2	Efervescentes e pós para o preparo de suplementos alimentares
15.8	Fórmulas para nutrição enteral
16.2.2	Bebidas gaseificadas e não gaseificadas
16.2.3	Bebidas à base de soja
19.1.	Sobremesas de gelatina
19.2.	Outras sobremesas (com ou sem gelatina, com ou sem amidos, com ou sem gelificantes)
21.1	Preparações culinárias industriais prontas para consumo (congeladas ou não)
21.2	Preparações culinárias industriais desidratadas

Na reunião do JECFA de 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 considerado 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. Após absorção de pequenas quantidades de íons de titânio não foram observados efeitos tóxicos. Desta forma, os especialistas concluíram que não seria necessário definir uma IDA.

A Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC, pela sigla em inglês) avaliou o dióxido de titânio em 2010 e classificou como grupo 2B, de substâncias possivelmente carcinogênicas em humanos. Entretanto, a conclusão foi baseada em maior incidência de tumores no pulmão de ratos machos e fêmeas após estudos por inalação. Por outro lado, o relatório destaca que em outros estudos usando outras rotas de administração, como oral, não foi observado uma maior incidência de tumor.

Na Europa, a Agência Europeia de Segurança Alimentar (EFSA, pela sigla em inglês) avaliou em diversas ocasiões o aditivo dióxido de titânio (E 171, pela numeração europeia) para uso como aditivo alimentar, tendo sido previamente avaliado na Europa pelo extinto Comitê Científico de Alimentos (SCF) em 1975 e 1977. Em 2004, o Painel de especialistas da EFSA avaliou a segurança de uso do dióxido de titânio na forma de plaquetas de rutilo como uma alternativa à forma anatase. Até então, apenas a forma anatase era permitida na Europa, apesar da especificação do JECFA contemplar as duas formas. A avaliação concluiu que a biodisponibilidade destas formas era essencialmente a mesma, que o banco de dados toxicológicos poderia ser aplicado para ambas formas do dióxido de titânio e, assim, a forma rutila poderia ser usada em substituição à anatase em qualquer previsão de uso vigente.

A segurança de uso do aditivo foi reavaliada em 2016 pela EFSA, que considerou, à época, que o dióxido de titânio usado como aditivo alimentar não seria considerado 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 de tamanho de 1 - 100 nm*". Nesta avaliação foi considerado que a fração em escala nano (<100 nm) era inferior a 3,2% em massa.

Com os dados de absorção, distribuição e excreção, o painel de especialistas da EFSA concluiu em 2016 que a absorção do dióxido de titânio administrado por via oral era extremamente baixa, que a biodisponibilidade do TiO₂ (medido como partículas ou como titânio) era baixa, que a 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%) do TiO₂ ingerido por via oral era absorvido pelo tecido linfático associado ao intestino (GALT) e subsequentemente distribuído a vários órgãos e as taxas de eliminação destes órgãos eram variadas.

Com base nos dados disponíveis sobre a genotoxicidade e a avaliação do Painel em relação aos dados de absorção, distribuição e excreção de partículas de dióxido de titânio em tamanhos micro e nano, concluiu-se que a ingestão das partículas de TiO₂ era improvável de representar um perigo genotóxico *in vivo* em humanos. O Painel 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 Ingestão Diária Aceitável (IDA). Um nível no qual não foi observado efeito adverso (NOAEL) foi escolhido de um estudo carcinogênico de TiO₂ em ratos e camundongos reportado de 2.250 mg TiO₂/kg PC por dia para machos no estudo com ratos, representando a maior dose testada nesta espécie. Por ser uma substância considerada à época como não genotóxica e não carcinogênica, o Painel da 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, o Painel da EFSA recomendou que novos estudos fossem realizados para possibilitar derivar 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 revisar os limites máximos de impurezas (arsênio, chumbo, mercúrio e cádmio).

Em 2018, o painel de especialistas da EFSA avaliou quatro estudos adicionais sobre a toxicidade do aditivo que levantaram preocupações. Três dos quatro estudos em questão avaliaram efeitos do TiO₂ 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 quarto estudo era uma avaliação de risco da ingestão oral de nanopartículas de TiO₂, com diversas suposições, o que resultou em incertezas grandes em relação às conclusões. Assim, o painel 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 aditivo alimentar E171. Em 2017, a agência francesa já havia publicado uma opinião sobre o assunto. Para a opinião de 2019, um grupo de especialistas fez uma revisão sistemática na literatura científica em dois bancos de dados e avaliou os estudos publicados após 2017 e que abordavam a toxicidade do E 171 por via oral, totalizando 25 novos estudos.

Após análise crítica dos estudos e da opinião da EFSA de 2018, a ANSES endossou as conclusões do grupo de especialistas que avaliou os dados disponíveis. De acordo com a agência francesa, alguns estudos mostraram novos sinais, como modificação de histonas ou anomalias no desenvolvimento de invertebrados, ou efeitos genotóxicos *in vitro*. Entretanto, nenhum destes novos estudos avaliados permitiram concluir ou refutar um potencial efeito promotor da cancerogênese. Assim, os estudos não retiraram as incertezas relativas à inocuidade do aditivo alimentar e foram reiteradas as conclusões da opinião de 2017. As recomendações da ANSES foram de 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* e de considerar, caso seja autorizado o uso do aditivo alimentar, a justificativa para uso pelo consumidor, fundado em benefícios claramente estabelecidos (interesse tecnológico, impossibilidade de substituição, utilidade para o consumidor ou coletividade). Por fim, a ANSES reforçou conclusões anteriores da Agência 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 publicação da opinião científica da ANSES em 2019, a Comissão Europeia solicitou à EFSA que considerasse a opinião da agência francesa para verificar se algum achado mostraria que o aditivo E171 seria de preocupação de segurança e sobrepujaria as conclusões anteriores da EFSA nas opiniões de 2016 e 2018 e para identificar incertezas adicionais que seriam importantes de serem abordadas, além dos aspectos que já estavam sendo considerados no trabalho de seguimento. À época, estava em andamento na EFSA uma avaliação da caracterização do dióxido de titânio para propor modificações nas

especificações da União Europeia sobre o E171 e definir qual substância poderia ser usada como aditivo alimentar. A EFSA informou 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 3 coortes, uma para toxicidade reprodutiva, uma para neurotoxicidade no desenvolvimento e uma para 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. Assim, a EFSA entendeu que a opinião da ANSES de 2019 não sobrepuja 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 outra publicação, também de 2019, foram avaliadas as informações apresentadas em relação às características físico-químicas de 6 amostras de dióxido de titânio preparadas por 3 fornecedores (que seriam os únicos fabricantes de dióxido de titânio grau alimentício na Europa), analisadas por diversas técnicas. A EFSA recebeu informações de que o dióxido de titânio usado como aditivo alimentar E171 não seria submetido a tratamento de superfície e não seria revestido. Após avaliação dos resultados dos testes, a EFSA publicou uma opinião em 2019 contendo sugestões de modificações nas especificações constantes para o aditivo E 171 no regulamento UE 231/2012, o regulamento que dispõe sobre as especificações para os aditivos alimentares aprovados na Europa. Segundo o painel de especialistas da EFSA, a definição deveria incluir que o dióxido de titânio como aditivo alimentar poderia conter pequenas quantidades (<0,5%) de agentes de crescimento de constituinte de partícula e agentes de controle de fase cristalina (alumina, sódio ou potássio em combinação com fosfato) e que o dióxido de titânio como aditivo alimentar não teria tratamentos de superfície nem revestimentos. O painel recomendou ainda que as especificações da UE para E 171 incluíssem o parâmetro de mediana mínima da dimensão externa por número de partículas > 100 nm (medido por microscopia eletrônica), que seria equivalente a menos de 50% das partículas constituintes em número com uma dimensão externa mínima <100 nm.

Em abril de 2019, a França publicou um decreto com entrada em vigor em 1º de janeiro de 2020 suspendendo a colocação no mercado de alimentos contendo o aditivo E 171 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 com entrada em vigor em 1º de janeiro de 2021 suspendendo por mais um ano a colocação no mercado de alimentos contendo o aditivo E 171, considerando a previsão de publicação da opinião científica da EFSA em 2021.

Após a publicação da opinião científica da EFSA de 2019 sobre as especificações, a Comissão Europeia preparou uma versão preliminar da alteração das especificações do aditivo E 171 no Regulamento UE 231/2012. Em outubro de 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). 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 (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 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 após pesquisa em bancos de dados, os dados submetidos durante a chamada de dados à UE, bem como o estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendido (EOGRT, pela sigla em inglês) solicitado pela EFSA em 20016. Em 2018, a definição de nanomaterial foi alterada na Europa, passando a cobrir materiais que não são "engenheirados", mas 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, o painel de especialistas passou a considerar como relevantes os estudos com nanopartículas de dióxido de titânio. As partículas de E 171 possivelmente formam aglomerados grandes. 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 pelo Painel que o percentual em relação ao número de partículas constituintes inferior a 30 nm foi na ordem de 1% ou menos nas amostras de E 171 pristine ou E 171 extraído de alimentos analisados após dispersão. Assim, como menos de 1% das partículas do dióxido de titânio possuíam tamanho inferior a 30 nm, o painel considerou que os estudos com nanopartículas de TiO_2 < 30 nm eram de relevância limitada para a avaliação de risco do E171.

Os estudos toxicológicos foram pontuados de acordo com os 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 - o estudo é adequado, 2 o estudo possui limitações, 3 a relevância dos resultados não pode ser verificada e 4, a relevância dos resultados é baixa.

A disponibilidade sistêmica oral de E 171 foi baixa em camundongos (não superior a 0,5%) e a absorção sistêmica oral em ratos para nanopartículas de TiO_2 também foi baixa (<1%), mas foram detectados maiores valores no sangue e tecidos. Para as partículas de TiO_2 absorvidas, as meia-vidas foram estimadas de 200-450 dias pelo painel. Apesar da absorção as 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 TiO_2 foram identificadas no fígado, baço, rim e tecidos intestinais. A baixa quantidade de titânio nos órgãos identificados indicam uma baixa disponibilidade sistêmica oral do TiO_2 ingerido de uma variedade de fontes, incluindo exposição dietética ao E171.

O painel concluiu que as informações disponíveis na literatura não indicaram efeitos adversos para toxicidade geral e de órgãos para o E171 em doses de até 1000 mg/kg PC por dia ou com nanopartículas de TiO_2 >30 nm até a maior dose testada de 100 mg/kg PC por dia. Não foram encontrados estudos confiáveis sobre toxicidade reprodutiva e toxicidade no desenvolvimento para E 171, sendo o único estudo disponível o EOGRT solicitado pela EFSA, não sendo reportado efeito até a maior dose testada de 1000 mg/kg PC por dia para TiO_2 contendo fração de nanopartículas. 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 TiO_2 < 30 nm em ratos, 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 e, portanto, considerados incidentais.

O estudo EOGRT com E171 avaliado pela EFSA não demonstrou 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. 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 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 espermatozoides. 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 TiO_2 > 30 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 TiO_2 < 30 nm em doses baixas de 2,5 mg/kg PC por dia.

Efeitos relacionados à imunotoxicidade foram observados no estudo EOGRT. O painel da EFSA considerou que esta parte do estudo tinha muitas limitações, o que não permitia concluir sobre a imunotoxicidade no desenvolvimento do E171. Com base em outros estudos publicados sobre o E181, o Painel

concluiu que os estudos sugeriram uma atividade de desregulação imune do E171, 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 E 171 não induziu ACF no cólon em doses orais de até 1.000 mg/kg PC por dia. Por outro lado, o painel considerou que o E 171 na dose de 10 mg/kg PC por dia poderia induzir ACF em um outro estudo avaliado (com pontuação 1), no qual o E171 foi disperso em veículo teste prevenindo aglomeração das nanopartículas previamente à administração. De maneira geral, o painel notou que o efeito do E 171 sozinho (sem iniciação prévia) verificado neste estudo de pontuação 1 não foi replicado em investigações posteriores. O painel notou 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 TiO₂.

Diversos estudos avaliaram ou incluíram análises de alterações da microbiota no trato gastrointestinal em resposta à exposição ao E171, nanopartículas de TiO₂ e nanopartículas de TiO₂<30 nm. O painel 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, o painel da EFSA não conseguiu chegar a uma conclusão em relação aos efeitos do E 171 na microbiota do trato gastrointestinal e efeitos relacionados à saúde.

Em relação à genotoxicidade, o painel da EFSA concluiu que as partículas de TiO₂ 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 (como 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*. 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. Portanto, o painel de especialistas da 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 com todas as incertezas, em particular pelo fato de que a preocupação com a genotoxicidade não pode ser descartada, o painel da EFSA concluiu que o aditivo E171 **não poderia mais ser considerado seguro** como aditivo alimentar.

Em relação aos estudos encaminhados pela carta do IDEC, o estudo de RINNINELLA et al (2021) consiste numa revisão sistemática sobre os efeitos do dióxido de titânio na composição e funções da microbiota do trato gastrointestinal. Após análise em três bancos de dados, foram identificados 6.252 publicações por meio da busca estruturada e 2 pela análise das listas de referências. Após remoção de duplicadas e descarte de títulos ou resumos claramente irrelevantes, foram lidos integralmente 31 artigos, sendo 18 incluídos na síntese final. Os autores concluíram que a exposição dietética ao TiO₂ poderia aumentar ou diminuir a abundância de espécies bacterianas específicas, mesmo que um impacto geral na diversidade bacteriana não tenha sido claramente demonstrado. Apontaram ainda que a exposição poderia gerar perturbações no metabolismo intestinal, integridade da barreira do trato gastrointestinal e imunidade do trato gastrointestinal.

O estudo de LI et al (2021) trata de um estudo *in vitro* que avaliou o destino potencial de partículas de E 171 em trato gastrointestinal simulado, analisando também o impacto na digestão lipídica e biodisponibilidade de vitamina D₃ em modelos de emulsões alimentares. O dióxido de titânio grau alimentício foi suspenso em água deionizada ultrapura sonificada por 15 min para reduzir as aglomerações de partículas. Diferentes concentrações de suspensões de TiO₂ (0; 0,01; 0,5; 1; 5; 10 %m) foram misturadas na proporção 1:1 m/m com emulsões (0,4% m Vitamina D₃, 3,6% m óleo) e passaram por agitação por 20 min. As partículas de dióxido de titânio rapidamente formaram aglomerados grandes após passagem pelas fases do estômago e intestino delgado. A biodisponibilidade da Vitamina D₃ foi de 81% na presença de 0,005% de dióxido de titânio (similar ao controle, com 80%) e de 74% na presença de 0,5% de dióxido de titânio. Em relação ao perfil de digestão lipídica da Vit D₃, foram observados padrões semelhantes na ausência ou presença de dióxido de titânio. Foi observada uma diminuição da digestão lipídica na fase intestinal com 0,5% de dióxido de titânio, observada pela redução da liberação de ácidos graxos livres. Os autores ainda avaliaram que o dióxido de titânio interage com lipase e íons de cálcio, o que indicaria uma interferência na digestão lipídica.

Os estudos de RINNINELLA et al (2021) e LI et al (2021) foram considerados de relevância limitada para a avaliação de risco.

3. Conclusão

O dióxido de titânio (INS 171, nomenclatura internacional, ou E 171, nomenclatura europeia) usado como aditivo alimentar é aprovado atualmente no Brasil e em referências internacionais como *Codex Alimentarius*, União Europeia e Agência norte-americana de Alimentos e Medicamentos (FDA).

No âmbito do JECFA, a última avaliação de segurança foi realizada em 1969, com definição de uma Ingestão Diária Aceitável (IDA) não limitada, o que embasa as provisões atuais de limites *quantum satis*, ou seja, em quantidades suficientes para se obter o efeito tecnológico desejado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Na Europa, o aditivo foi avaliado em diversas ocasiões, sendo a avaliação mais recente publicada em março de 2021, com conclusão de que o aditivo não poderia mais ser considerado seguro devido ao potencial genotóxico sem um limiar definido. Desta forma, não existiriam limites aceitáveis de uso em alimentos.

De acordo com o item 2.1 do Anexo da Portaria SVS/MS n. 540, de 27 de outubro de 1997, os aditivos alimentares devem ser mantidos em observação e avaliados quando necessários e as autoridades sanitárias devem se manter informadas sobre dados científicos atualizados do assunto em questão. O parágrafo 2º do artigo 24 do Decreto-Lei n. 986, de 21 de outubro de 1969 estabelece que o emprego do uso de aditivos poderá ser proibido quando nova concepção científica ou tecnológica modifique convicção anterior quanto a sua inocuidade ou limites de tolerância.

Considerando os pontos abordados, entende-se que há evidências que indicam a pertinência da adoção de medidas restritivas quanto ao uso de dióxido de titânio em alimentos, as quais demandariam atualização de regulamentos vigentes que aprovam o uso da substância para uso como aditivo alimentar, para remoção das provisões relativas a esses aditivos.

Referências

ANSES. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with ingestion of the food additive E171. ANSES Opinion, Request n° 2019-SA-0036, 2019.

EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contact with Food on a request from the Commission related to the safety in use of rutile titanium dioxide as an alternative to the presently permitted anatase form. The EFSA Journal, 163:1-12, 2004.

EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). AGUILAR, F.; CREBELL, R.; DI DOMENICO, A.; DUSEMUND, B.; FRUTOS, M. J.; GALTIER, P.; GOTT, D.; GUNDERT-REMY, U.; LAMBRE, C.; LEBLANC, J.-C.; LINDTNER, O.; MOLDEUS, P.; MORTENSEN, A.; MOSESSO, P.; PARENT-MASSIN, D.; OSKARSSON, A.; STANKOVIC, I.; WAALKENS-BARENSEN, I.; WOUTERSEN, R. A.; WRIGHT, M.; YOUNES, M. Scientific Opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. EFSA Journal:14(9):4545, 2016.

EFSA. EFSA Panel on Food additives and Nutrient Sources Added to food (ANS). Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipi M, Frutos MJ, Galtier P, Gott D, Gundert-Remy U, Kuhle GG, Lambre C, Leblanc J-C, Lillegaard IT, Moldeus P, Mortensen A, Oskarsson A, Stankovic I, Waalkens-Berendsen I, Wright M, Lodi F, Rincon AM,

Smeraldi C, Woutersen RA. Evaluation of four new studies on the potential toxicity of titanium dioxide used as a food additive (E 171). EFSA Journal: 16(7):5366, 2018.

EFSA. EFSA statement on the review of the risks related to the exposure to the food additive titanium dioxide (E171) performed by the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES). EFSA Journal:17(6):5714, 2019.

EFSA FAF Panel (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings), Younes M, Aquilina G, Castle L, Engel K-H, Fowler P, Frutos Fernandez MJ, G€urtler R, Gundert-Remy U, Husøy T, Mennes W, Agneta Oskarsson PM, Rainieri S, Shah R, Waalkens-Berendsen I, W€olfle D, Gaffet E, Mast J, Peters R, Rincon AM and F€urst P, Scientific opinion on the proposed amendment of the EU specifications for titanium dioxide (E 171) with respect to the inclusion of additional parameters related to its particle size distribution. EFSA Journal: 17(7):5760, 2019.

EFSA FAF Panel (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings), Younes M, Aquilina G, Castle L, Engel K-H, Fowler P, Frutos Fernandez MJ, F€urst P, Gundert-Remy U, G€urtler R, Husøy T, Manco M, Mennes W, Moldeus P, Passamonti S, Shah R, Waalkens-Berendsen I, W€olfle D, Corsini E, Cubadda F, De Groot D, FitzGerald R, Gunnare S, Gutleb AC, Mast J, Mortensen A, Oomen A, Piersma A, Plichta V, Ulbrich B, Van Loveren H, Benford D, Bignami M, Bolognesi C, Crebelli R, Dusinska M, Marcon F, Nielsen E, Schlatter J, Vleminckx C, Barmaz S, Carfì M, Civitella C, Giarola A, Rincon AM, Serafimova R, Smeraldi C, Tarazona J, Tard A and Wright M, 2021. Scientific Opinion on the safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. EFSA Journal 19(5):6585, 2021.

FRANÇA. Arrêté du 17 avril 2019 portant suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO₂), disponible em: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038410047>

FRANÇA. Arrêté du 21 décembre 2020 portant suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO₂), disponible em <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042722263>

IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 93: carbon black, titanium dioxide and talc, 2010.

LI, C.; ZHANG, R.; MA, C.; SHANG, H.; MCCLEMENTS, D. J.; WHITE, J. C.; XING, B. Food-grade titanium dioxide particles decreased the bioaccessibility of vitamin D₃ in the simulated human gastrointestinal tract. J. Agric. Food Chem.: 69, 2855–2863, 2021.

RINNINELLA, E.; CINTONI, M.; RAOUL, P.; MORA, V.; GASBARRINI, A.; MELE, M. C. Impact of food additive titanium dioxide on gut microbiota composition, microbiota-associated functions, and gut barrier: A systematic review of in vivo animal studies. Int. J. Environ. Res. Public Health 18, 2008, 2021.

OMS. Thirteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, FAO Nutrition Meetings Report Series, disponível em <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46aje19.htm>, acessado em 26/07/2021.



Documento assinado eletronicamente por **Ligia Lindner Schreiner, Gerente de Avaliação de Risco e Eficácia**, em 12/08/2021, às 13:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1526798** e o código CRC **FD6C903E**.

Referência: Processo nº 25351.919622/2021-97

SEI nº 1526798

Criado por larissa.porto, versão 48 por thalita.lima em 12/08/2021 11:38:09.