UNIVERSIDADE DE SOROCABA

PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E ASSUNTOS ESTUDANTIS

CURSO DE FARMÁCIA

Bárbara Scaglione Medeiros

AVALIAÇÃO DA GENOTOXICIDADE DO DIÓXIDO DE TITÂNIO COMO EXCIPIENTE FARMACÊUTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Sorocaba / SP

2024

Bárbara Scaglione Medeiros

AVALIAÇÃO DA GENOTOXICIDADE DO DIÓXIDO DE TITÂNIO COMO EXCIPIENTE FARMACÊUTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do certificado de graduação em Farmácia da Universidade de Sorocaba

Orientadora: Mestra Jéssica Cristina Bilizario Noguerol Andrade

Sorocaba / SP

2024

Bárbara Scaglione Medeiros

AVALIAÇÃO DA GENOTOXICIDADE DO DIÓXIDO DE TITÂNIO COMO EXCIPIENTE FARMACÊUTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado como exigência parcial para a obtenção do certificado de graduação em Farmácia da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA:

_____
Profª. Ma. Jéssica Cristina Bilizario Noguerol Andrade
Universidade de Sorocaba

_____
Prof. Dr. Isaltino Pereira de Andrade Junior
Universidade de Sorocaba

_____
Profª. Ma. Thais Jardim Oliveira
Universidade de Sorocaba

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus avôs, Salvador Scaglione e Ariane Fiuza que sempre confiaram em mim, acreditaram no meu sonho e me ajudaram durante minha vida inteira.

Agradeço aos meus pais Karin Scaglione e Décio Medeiros que me deram a vida e me ensinaram a ter coragem, também aos meus irmãos Décio Augusto e Nicolli que mostraram que a vida apenas é boa se for compartilhada.

Agradeço aos meus amigos que me mantiveram firme durante o percurso da graduação e foram excepcionais.

Agradeço a Universidade de Sorocaba que proporcionou a estrutura fundamental para o meu aprendizado durante esses anos.

Agradeço a todos os professores da graduação que repassaram seus significantes ensinamentos proporcionando a base do meu crescimento intelectual e pessoal.

Agradeço a minha orientadora Jéssica Andrade que me auxiliou e orientou durante todo o processo desse trabalho.

Minha eterna gratidão a todos.

RESUMO

Neste estudo é apresentado uma revisão integrativa da literatura a respeito da genotoxicidade do dióxido de titânio como um excipiente amplamente utilizado na indústria farmacêutica, cosmética, alimentícia, entre outras. Agências internacionais trouxeram à tona a preocupação com a segurança desse composto e desde então, esse assunto se tornou atual e importante. Os estudos científicos reunidos apontam que a genotoxicidade do dióxido de titânio é dependente da concentração, via de administração, tempo de exposição e o tamanho da partícula utilizada. Esse material causa genotoxicidade e dano ao DNA por meio de estresse oxidativo, causando mutações e alterações celulares, podendo induzir o desenvolvimento de doenças. Diante disso, é considerado as lacunas presentes na literatura como, as variantes do modelo biológico, diferenças nas concentrações e metodologias analíticas que podem influenciar à avaliação. Questões como a necessidade de regulamentações rigorosas para o uso desse composto também foram abordadas com foco na proteção da saúde pública. Entretanto, é necessário o desenvolvimento e acompanhamento de estudos científicos que abordem o uso à longo prazo, e em concentrações coerentes no cotidiano da população, a fim de assegurar o uso seguro do dióxido de titânio.

Palavras chave: dióxido de titânio; genotoxicidade; nanopartículas; políticas públicas; segurança toxicológica.

ABSTRACT

This study presents an integrative review of the literature on the genotoxicity of titanium dioxide as a excipient widely used in the pharmaceutical, cosmetic, and food industries, among others. International agencies have raised concerns about the safety of this compound, and since then, this issue has become current and important. The scientific studies collected indicate that the genotoxicity of titanium dioxide depends on the concentration, administration, exposure time, and particle size used. This material causes genotoxicity and DNA damage through oxidative stress, causing mutations and cellular alterations, and may induce the development of diseases. In view of this, gaps in the literature are considered, such as variants of the biological model, differences in concentrations, and analytical methodologies that may influence the evaluation. Issues such as the need for strict regulations for the use of this compound were also addressed with a focus on protecting public health. However, it is necessary to develop and monitor scientific studies that address long-term use, and in consistent concentrations in the population's daily life, in order to guarantee the safe use of titanium dioxide.

Keywords: titanium dioxide; genotoxicity; nanoparticles; public policies; toxicological safety.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EFSA	The European Food Safety Authority
EMA	The European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
ICR	Imprinting Control Region
INS	Sistema de Numeração Internacional
PUBMED	National Institutes of Health
ROS	Espécies reativas de oxigênio
nm	Nanomêtro
NP	Nanopartícula
8-OHG	8-Hidroxiguanina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 9

2. OBJETIVOS 11

2.1 OBJETIVO GERAL 11

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 11

3. METODOLOGIA 12

3.1 ETAPAS PARA ELABORAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA 12

3.1.1 Identificação do Problema e Questão de Pesquisa **12**

3.2 SELEÇÃO DA LITERATURA E DETERMINAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO 13

3.3 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS 13

3.4 CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS 15

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES 15

5. CONCLUSÃO 21

REFERÊNCIAS 22

1. INTRODUÇÃO

As cores são capazes de impressionar e influenciar o ser humano em suas emoções, atividades sensoriais e ações. Com isso, surge o anseio de inserir cores cada vez mais atrativas em produtos, seja ele um alimento, uma bebida ou um medicamento que antes continham apenas seu aspecto natural. Baseado nisso, surgiu a necessidade de sintetizar corantes para que fossem abundantes e acessíveis para uso industrial (FARINA; PEREZ; BASTOS, 1986).

Em 1838, William Perkin produziu por acidente o primeiro corante sintético, a mauveína, também conhecida como anilina púrpura e malva, que revolucionou o mercado, uma vez que até então, os corantes utilizados para tingir tecidos eram de origem natural e de alto valor agregado (FARIAS, 2005). Desde então, houve expansão significativa na área e a sua aplicação em outras indústrias, em especial na farmacêutica, sendo o corante utilizado como excipiente. Indo além de ter o propósito básico de adicionar cor, pôde exercer o objetivo de aumentar a adesão do paciente ao tratamento e auxiliar na diferenciação dos medicamentos.

Os excipientes farmacêuticos são substâncias presentes nos medicamentos que possuem alguma finalidade em sua fórmula. E ao contrário do que se pensava, os excipientes não são substâncias inertes, podendo apresentar ação toxicológica, além de serem capazes de alterar o perfil de segurança dos medicamentos (SENA *et al,* 2014).

O corante muito utilizado para obtenção da coloração branca é o dióxido de titânio (TiO_2), também conhecido como INS171 ou E171 recebendo o número 171 no Sistema de Numeração Internacional (INS) e CAS 13463-67-7, trata-se de um pó, inodoro e opaco dispondo de diversas aplicações na indústria alimentícia, farmacêutica, cosmética, tintura/revestimento e no tratamento de água (RACOVITA, 2022).

Em 2021, a União Europeia levantou uma questão significativa: há genotoxicidade no dióxido de titânio? Havendo, é seguro para uso? Esse debate elevou a importância e a atualidade desse tema. Outros países que permitem o uso deste corante tiveram a necessidade de conduzir pesquisas científicas para justificar o uso seguro ou a sua proibição. No cenário brasileiro, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ainda está apurando os resultados das pesquisas dentro da atual conjectura. Logo, neste presente estudo, através de uma revisão

integrativa, será avaliado a genotoxicidade do dióxido de titânio como excipiente farmacêutico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Visto que a genotoxicidade do dióxido de titânio é um assunto contemporâneo e severamente relevante, esse trabalho tem como objetivo reunir evidências científicas disponíveis sobre seus efeitos no corpo humano e sua segurança para uso.

2.2 Objetivos específicos

Descrever o mecanismo do dióxido de titânio no corpo humano;

Investigar a possível genotoxicidade do dióxido de titânio no corpo humano;

Analisar evidências científicas disponíveis sobre a genotoxicidade do dióxido de titânio;

Avaliar as políticas públicas a respeito do dióxido de titânio em outros países, e a tratativa proposta para seu uso no Brasil.

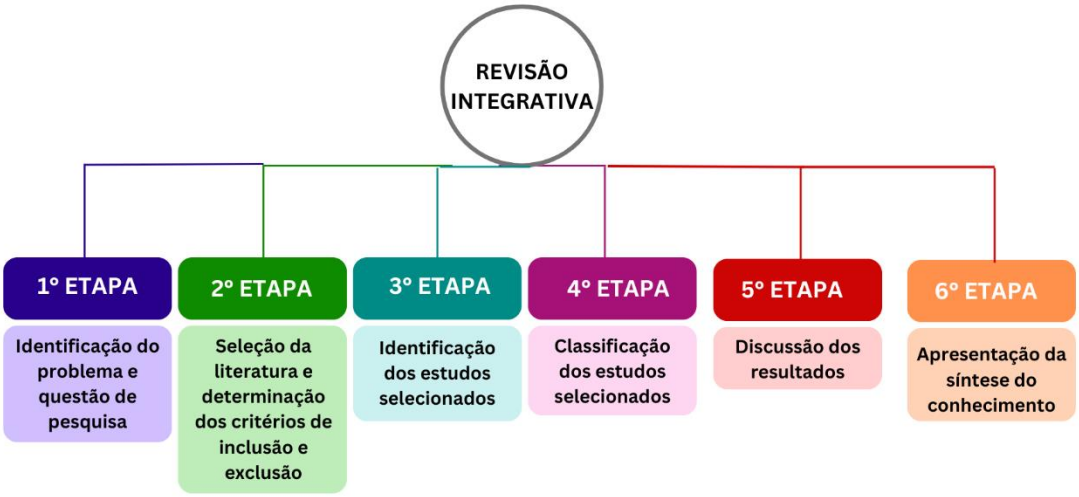
3. METODOLOGIA

Neste trabalho, realizou-se uma pesquisa bibliográfica de revisão integrativa da literatura, com o objetivo de reunir e sintetizar o conhecimento científico disponível sobre o tema: genotoxicidade do dióxido de titânio.

Pode-se dizer que a revisão integrativa é uma metodologia que reúne estudos de diferentes categorias para o entendimento do tema abordado. Além disso, a revisão integrativa pode incluir tanto conteúdo da literatura teórica quanto empírica, abrangendo definições, teorias e evidências, tornando-se assim, um estudo amplo e consistente (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para elaboração da revisão integrativa, é necessário seguir seis etapas como ilustrado na Figura 01.

Figura 1: Etapas para elaboração da revisão integrativa.



Fonte: Elaboração própria.

3.1 Etapas para elaboração da revisão integrativa

3.1.1 Identificação do problema e questão de pesquisa

Para a identificação do problema, foi utilizado a ferramenta estratégia “PICO”, um acrônimo, sendo o “P” designado para o público-alvo do problema que neste estudo são pessoas adultas. Letra “I” para a intervenção, ou seja, a problemática sendo a genotoxicidade do dióxido de titânio. O “C” representando o controle que será a comparação da intervenção, como por exemplo, a ausência do dióxido de titânio. E

por fim, o “O” que vem do inglês, *outcome,* que será o desfecho do problema, mas que neste caso não possuí atribuição.

Tabela 01: Descritivo do acrônimo PICO e as palavras-chave.

	Pergunta de pesquisa	Palavras-chave
P	Adultos	“Adultos” “Pessoas entre 18 e 59 anos”
I	Genotoxicidade do dióxido de titânio como excipiente farmacêutico	“Genotoxicidade” “Dióxido de titânio” “Câncer” “Toxicidade” “Adjuvante farmacêutico”
C	Adultos que não utilizam medicamentos com esse composto	“Adultos que não utilizam dióxido de titânio”
O	N/A	N/A

Fonte: Elaboração própria.

3.2 Seleção da literatura e determinação dos critérios de inclusão e exclusão

Utilizaram-se as bases de dados do *National Institutes of Health* (PubMed) e do *ResearchGate* para a pesquisa e seleção da literatura. Para a determinação dos critérios de inclusão, foram considerados estudos publicados entre 2013 e 2024, escritos em português e inglês e que estivessem relacionados à questão em foco.

Para a definição dos critérios de exclusão, foram eliminados os estudos que se apresentavam como monografias, dissertações, capítulos de livros, artigos de conferência, apresentações ou que pudessem conter conflitos de interesse.

3.3 Identificação dos estudos selecionados

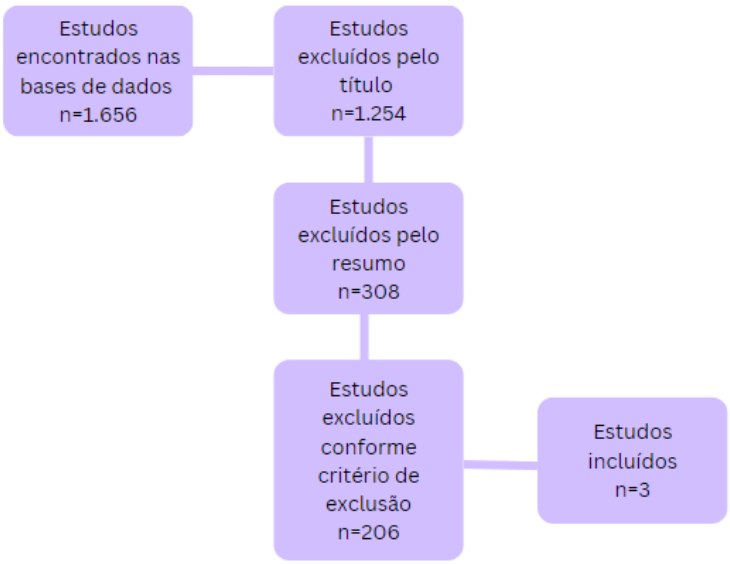
Nas bases de dados referenciadas, PubMed e *ResearchGate*, foram empregados os filtros de pesquisa conforme os critérios de inclusão e exclusão de acordo com a estratégia de busca. Destes estudos, foram analisados os títulos, resumos e designado estudos que se enquadram com a questão da pesquisa.

Tabela 02: Resultados dos estudos científicos encontrados.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Resultados	Selecionados
PubMed	*("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult s"[All Fields]) AND ("titanium dioxide"[Supplementary Concept] OR "titanium dioxide"[All Fields]) AND ("genotoxic"[All Fields] OR "genotoxical"[All Fields] OR "genotoxically"[All Fields] OR "genotoxicities"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "genotoxics"[All Fields] OR "genotoxity"[All Fields])*	23	2
ResearchGate	*“Genotoxicity” “Dioxide Titanium” “Adult”*	1.633	1

Fonte: Elaboração própria.

Figura 2: Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Elaboração própria.

3.4 Classificação dos estudos selecionados

A classificação dos estudos foi realizada pela categoria do estudo em questão. Entre as pesquisas selecionadas, foram encontrados dois artigos científicos e uma meta-análise, conforme a Tabela 03 ilustra abaixo.

Tabela 03: Tipos de estudos selecionados.

Tipo	Título do estudo	Autores	Ano da publicação
Meta-análise	*Health effects of exposure to nano-TiO_2: a meta-analysis of experimental studies*	Xuhong Chang, Yu Zhang, Meng Tang e Bei Wang	2013
Artigo científico	*The Potential Liver, Brain, and Embryo Toxicity of Titanium Dioxide Nanoparticles on Mice*	Xiaochuan Jia, Shuo Wang, Lei Zhou e Li Sun	2017
	Investigating the Molecular Processes Behind the Cell-Specific Toxicity Response to Titanium Dioxide Nanobelts	Laurent A Winckers, Chris T Evelo, Elong L Willighagen, Martina Kutmon	2021

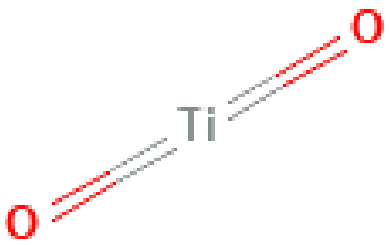
Fonte: Elaboração própria.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Desde que o físico Richard Feynman apresentou sua famosa palestra *There is plenty of room at the bottom – an invitation for a new Field of Physics* (Há muito espaço lá embaixo – um convite para uma nova área da Física), previu que um dia estaríamos explorando o nível atômico, sendo essa considerada como “a primeira palestra sobre a tecnologia e a engenharia na escala atômica”. A partir daí, houve um considerável avanço tanto na nanociência (termo utilizado para abranger o estudo da manipulação e controle de nanomateriais) quanto na nanotecnologia (caracterizada pela produção e aplicação de nanomateriais), que são utilizadas nas mais diversas áreas do conhecimento, como por exemplo na engenharia, física, química, biologia e eletrônica (SANFELICE; PAVINATTO; CORREA, 2022).

O elemento evidenciado neste estudo, o dióxido de titânio, possui a fórmula molecular TiO_2, conforme ilustrado na Figura 03. Sua morfologia é composta por um pó branco inodoro, insolúvel em água, estável e inerte que se classifica (em partes) como um nanomaterial (UNITED STATES, 2024).

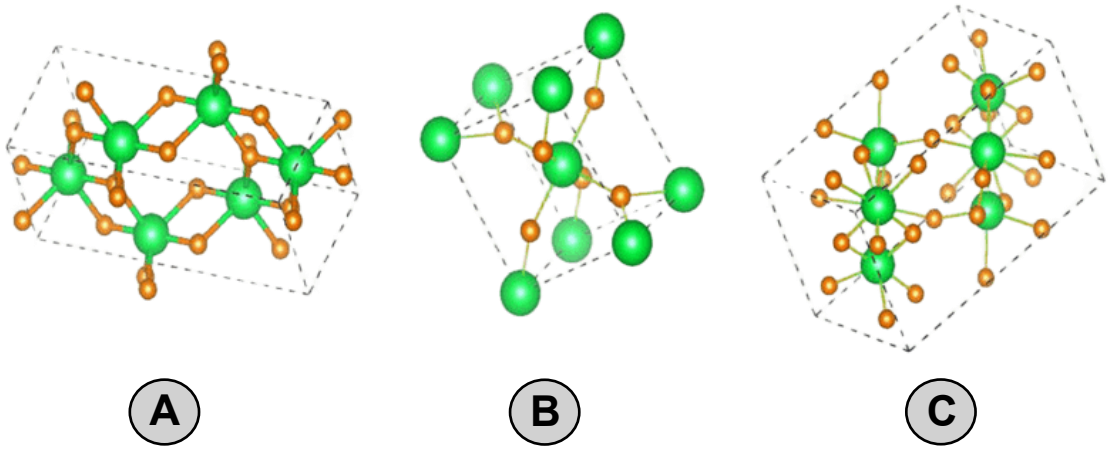
Figura 3: Forma molecular do dióxido de titânio.



Fonte: Adaptado de United States, 2024.

O dióxido de titânio pode ser apresentado em três formas cristalinas. A primeira e mais abundante, é a rutilo que se dispõe como cristais prismáticos alongados e constantemente estriado sendo estável termodinamicamente, possuindo maior densidade e durabilidade, causada pela característica estrutural compactada. Anastase e brookita são as formas com menor disponibilidade na natureza, sendo mais instáveis e pouco utilizadas em aplicações gerais (STEPHEN, 2020).

Figura 4: Estrutura cristalográficas do dióxido de titânio (A) anastase, (B) brookita e (C) rutilo.



Fonte: Adaptado de VITORETI *et al.,* 2017.

Assim como já destacado anteriormente, o dióxido de titânio é convenientemente utilizado como corante. Mesmo sendo considerado um material seguro, a crescente utilização de nanopartículas no cotidiano do ser humano, vem ocorrendo devido ao consumo exacerbado de alimentos industrializados, cosméticos e medicamentos que por consequência, aumentam tanto a exposição humana e veterinária como a ambiental, o que levantou debates críticos para o entendimento da segurança desse e outros materiais (SKOCAJ, 2011).

O excipiente dióxido de titânio foi liberado para o uso em 1966 pelo órgão *The Food and Drug Administration* (FDA) desde que não excedesse 1% do peso do alimento (BETTINI *et. al*, 2016). Entretanto, há insuficiência de estudos que analisem o efeito dessa substância à longo prazo na população e em concentrações maiores, visto que o consumo ingerido do dióxido de titânio aumentou exponencialmente por estar presente em alimentos, medicamentos e cosméticos.

Na Europa, em 2016, promoveu-se a discussão da permissão do uso do E171, publicando um parecer científico sobre a reavaliação quanto a segurança e a sua dose recomendada. Em 2021, a organização europeia alimentícia *The European Food Safety Authority* (EFSA), proibiu o uso do dióxido de titânio como aditivo alimentar com base na justificativa de que não havia provas suficientes para descartar a impossibilidade de danos ao DNA. Entretanto, a *The European Medicines* Agency (EMA) resolveu adotar uma estratégia moderada a respeito dessa transição, recomendando previamente aos fabricantes de medicamentos, a procura por alternativas à substituição deste componente, entendendo que, se houvesse a proibição imediata do uso desse excipiente, o sistema de saúde possivelmente entraria em colapso, visto que, o TiO_2 está presente em diversos medicamentos e a alteração da fórmula demanda aprovações prolongadas, a depender da complexidade do estudo necessário para a comprovação da segurança, estabilidade, eficácia, qualidade, entre outros fatores exigidos pelos órgãos regulatórios (EUROPEAN UNION, 2022).

Em contrassenso, países como Canadá e Nova Zelândia entendem que o dióxido de titânio não tem evidências suficientes para ser condenado à proibição, apesar disso, admitem possuir incertezas sobre a genotoxicidade (CANADA, 2023; NEW ZEALAND, 2023).

Os Estados Unidos apoiados na FDA, permitem o uso responsável caracterizando-o como “geralmente seguro”, impondo que a matéria-prima deva atender a especificação determinada, o limite de quantidade e também estar presente nos dizeres de rotulagem, assim como a avaliação completa da segurança do medicamento (UNITED STATES, 2024).

No Brasil, a regulamentação do uso do dióxido de titânio é realizada pela ANVISA, que em outubro de 2024 realizou um diálogo setorial a respeito desse assunto. Nele é exposto as posições dos países e estudos que os baseiam, entretanto, concluiu-se que o dióxido de titânio é seguro e continuará sendo aprovado para uso (BRASIL, 2024).

As evidências cientificas reunidas pela ANVISA, demonstraram que o tamanho da partícula influencia no efeito causado no organismo. O dióxido de titânio utilizado como corante branco possui uma faixa de tamanho entre 200-300 nm, o que é considerado seguro para uso. Já um material nano engenheirado, está na faixa de 10-100 nm, o que acarreta em não possuir efeito tecnológico desejável, por se tratar de material incolor. De acordo com o estudo, foi concluído que partículas com tamanhos <30 nm possuem potencial neurotóxico, sendo assim, inadequadas para uso em medicamentos (BRASIL, 2024).

Outro argumento apontado é com base na via de administração oral, onde medicamentos que levam consigo o dióxido de titânio, usam-na para iniciar sua ação, e se tratando de segurança, neste caso, a escolha dessa via é superior comparado a inalatória. No geral, a ANVISA pontuou que não contêm evidências suficientes capazes de embasar sua proibição, mas se compromete em acompanhar e avaliar estudos científicos, assim como medidas de órgãos regulatórios de outros países. Embora compreenda os estudos externos, as ações brasileiras buscam reforçar a robustez da legislação e vigilância para garantir que tenha produtos com matérias-primas e processos de qualidade seguros para o uso da população (BRASIL, 2024).

Em contrapartida, de acordo o conglomerado de estudos interdisciplinares aqui reunidos, demonstram e comprovam que o dióxido de titânio se dispõe da capacidade de induzir danos ao DNA. A literatura ainda reforça que, a presença dessas nanopartículas podem ser prejudicialmente acentuada dependendo da via de exposição e o tipo de órgão afetado, sendo exemplificado em modelos biológicos como camundongos e linhas celulares dos tipos U937 e A549, entre outros.

Xuhong Chang e seus colaboradores, na meta análise de estudos experimentais, reuniram entre 1998 a 2002 cerca de 62 evidências onde analisaram efeitos como citotoxicidade, genotoxicidade, apoptose e inflamação por dióxido de titânio. Para demonstrar a genotoxicidade, foram utilizados diferentes modelos celulares (CHO/293T e linfócitos) dos quais tiveram 100% de dano causado ao DNA e ao cromossômico, nas doses de ≤0,05 a ≤0,5 mg/mL em 48 horas, entretanto, com base em poucos estudos. A meta análise também destaca que o tamanho da partícula é um fator fundamental para o aumento da toxicidade, principalmente na faixa de 10 a 40 nm (CHANG *et al,* 2012).

No estudo *in vivo*, como mostra o artigo de Xiaochuan e participantes, foi utilizado camundongos ICR (*imprinting control region*) onde foi administrado a suspensão de nano-TiO_2 pela via intraperitoneal, uma vez ao dia por 14 dias. O grupo controle que administrou solução salina para esses camundongos demonstrou que há acumulação principalmente nos órgãos como o coração, cérebro e baço. Além disso, o dióxido de titânio foi o causador da toxicidade hepática e cerebral. Reforçando novamente que o tamanho da partícula, a dose e a via de administração fomentam a toxicidade (JIA *et al*, 2017).

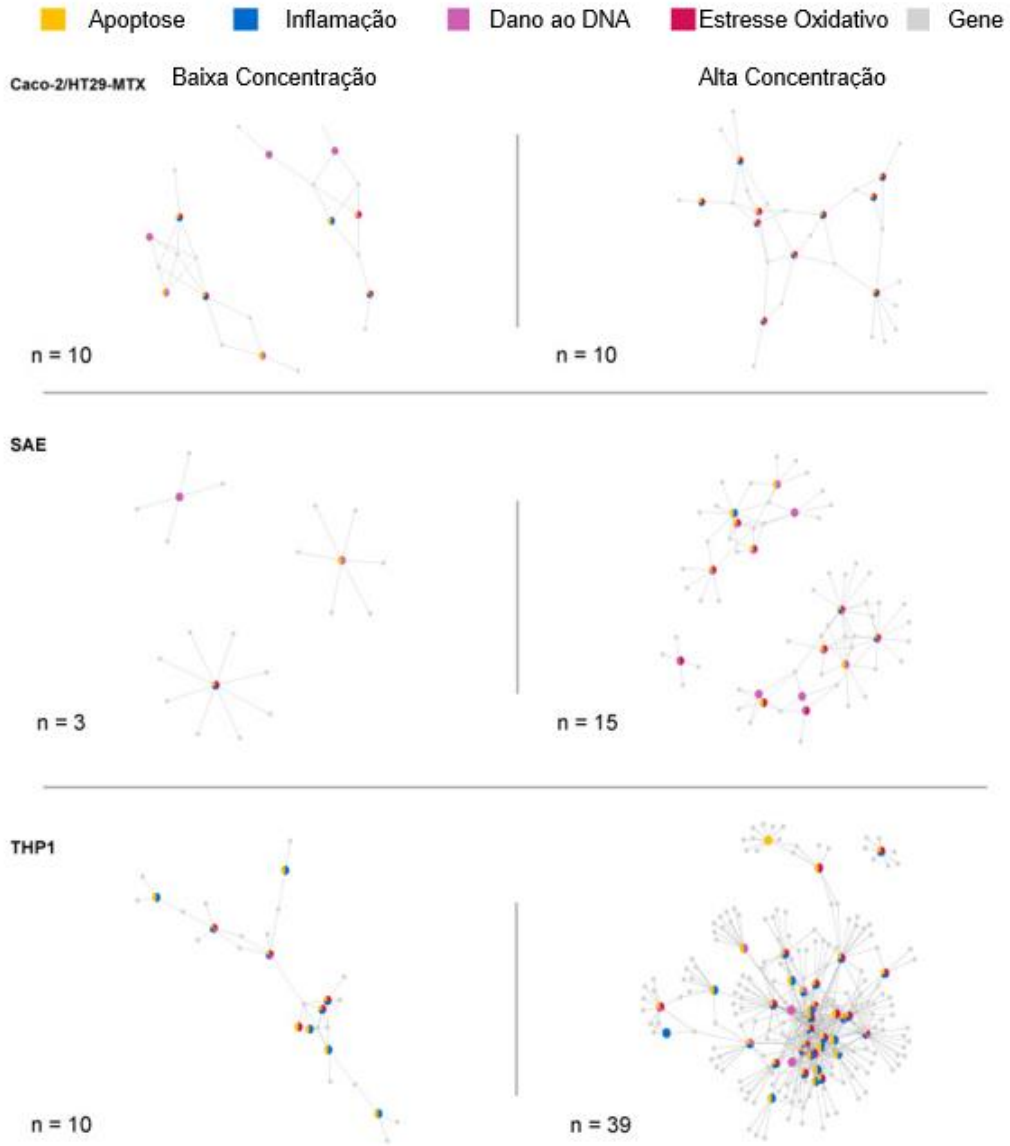
Além dos estudos que evidenciam a particularidade das nanopartículas do dióxido de titânio em induzir danos ao DNA, também elenca os diferentes modelos experimentais por meio de mecanismos como estresse oxidativo e a capacidade de causar disfunção mitocondrial (WINCKERS *et al*., 2021).

A hipótese aceitável para o estresse oxidativo, se dá pelo fato que o dióxido de titânio forma espécies reativas de oxigênio (ROS), gerando principalmente radicais hidroxilas, podendo danificar lipídios, proteínas e no DNA, gera 8-hidroxiguanina (8-OHG) que é um marcador de estresse oxidativo do qual resulta em mutações nas replicações do DNA (JIA *et al*, 2017).

Winckers e os coautores, elaboraram um artigo investigando os processos moleculares por trás da resposta da toxicidade do dióxido de titânio, nele foram escolhidos três modelos celulares, são eles: células epiteliais de pequenas vias aéreas humanas, células monocíticas humanas e células adenocarcinomas colorretais epiteliais humanas co-cultivadas com células caliciformes HT29-MTX. Após analisadas suas expressões gênicas tendo contato com o nano-TiO_2 pelo

período de 24 horas, foi concluído que quanto maior a concentração do material, maior é a mudança na expressão gênica.

Figura 5: Redes de genes de vias alteradas relacionadas à toxicidade.



Legenda: O número (n) representa o número de vias significativamente alteradas.
Fonte: Adaptado de WINCKERS *et al*., 2021.

Em decorrência ao compilado dos estudos, esses apontam a urgente necessidade da revisão das políticas regulamentárias juntamente ao investimento em avaliações com base nos danos genotóxicos a longo prazo como também, na viabilidade da remodelação dessa nanopartícula afim de possivelmente alterar sua propriedade físico-química, no objetivo de deixá-la menos reativa e consequentemente, causar menos danos às células, atrelado ao acúmulo residual nos órgãos.

6. CONCLUSÃO

O dióxido de titânio é uma molécula inorgânica, quimicamente estável e que possui propriedades tecnológicas como opacificante branco. Nas mais diversas aplicações, é empregado como pigmento em tintas, cosméticos, papéis e em alimentos.

Esse tema se tornou atual e crucial quando a União Europeia se pronunciou sobre sua preocupação a respeito dos potenciais riscos à saúde humana que a nanopartícula de dióxido de titânio apresenta, estimulando outros países a investirem nesse assunto emergentes reunindo evidências científicas para embasar sua utilização.

Após o agrupamento e análise dos presentes estudos científicos, realizados através de uma revisão integrativa, foi possível compreender que o dióxido de titânio pode induzir o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial, resultando na genotoxicidade, principalmente em mecanismos biológicos expostos a tamanho de partículas de <30 nm em doses elevadas por longo período de tempo.

Em controversa, há comunidades científicas que defendem a exposição em baixa concentração e em curto prazo, negando os efeitos nocivos ao corpo humano. Com inúmeros estudos, um viés cresce pelo fato de não ser possível reunir evidências variadas por conterem tipos de células, concentrações, metodologias e técnicas analíticas divergentes, das quais contribuem para a perpetuação da lacuna da compreensão da segurança dessa substância no cotidiano da população mundial.

Diante disso, é visto a importância da regulamentação por políticas públicas incrementadas regendo a liberação segura quanto ao uso do dióxido de titânio, contendo limites de quantidades e especificações robustas, claras e rigorosas. Ainda assim, é de suma importância que os órgãos internacionais compartilhem de um consenso global.

Essa revisão bibliográfica fortalece a urgente necessidade de estudos consistentes discutindo a segurança, genotoxicidade e o acúmulo do dióxido de titânio no organismo, sendo projetados para entender a exposição a longo prazo e em concentrações fidedignas à realidade do consumo humano. Todo esse empenho é imprescindível para que a regulamentação desse material garanta o seu maior compreendimento, pois assim, estará em conformidade com a qualidade, saúde e segurança daqueles que desfrutam de suas propriedades tecnológicas.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Nota Técnica n. 1526798. **Avaliação do aditivo alimentar dióxido de titânio**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/nota-avaliacao-do-aditivo-alimentar-dioxido-de-titanio/SEI_ANVISA1526798NotaTecnica.pdf/view>. Acesso em: 10 mai 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Diálogo setorial sobre edulcorantes e dióxido de titânio**. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/assista-as-gravacoes-dos-dialogos-setoriais-sobre-edulcorantes-e-dioxido-de-titanio. Acesso em: 10 mai 2024.

CANADA. Department of Health. **Titanium dioxide (TiO2) as a food additive: Current scientific report,** 2023. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/reports-publications/titanium-dioxide-food-additive-science-report.html. Acesso em: 24 out. 2024

CHANG, Xuhong *et al.* **Health effects of exposure to nano-TiO2: a meta-analysis of experimental studies.** Nanoscale Res Lett. Vol. 8, 2013. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3599498/. Acesso em: 10 mai. 2024

EUROPEAN UNION. Regulations Committee. Regulation **N° 1333/2008 with regard to the food additive titanium dioxide (E171)**, 2022. Disponível em: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32022R0063. Acesso em: 24 out. 2024

FARIAS, Robson. **Para gostar de ler a história da química.** Campinas: Editora Átomo, vol. 3, 102 p, 2005.

FARINA, Modesto; PEREZ, Clotilde; BASTOS, Dorinho. **A Psicodinâmica das cores em comunicação**. 4. ed. São Paulo: Blucher, 242 p, 1986.

JIA Xiaochuan *et al.* **The Potential Liver, Brain, and Embryo Toxicity of Titanium Dioxide Nanoparticles on Mice**. Nanoscale Res Lett. Vol. 12, 2017. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5540742/. Acesso em: 10 mai. 2024

NEW ZEALAND. Food Standards Australia New Zealand (FSANZ). **Review of titanium dioxide as a food additive.** 2023. Disponível em: https://www.foodstandards.gov.au/consumer/foodtech/Review-of-titanium-dioxide-as-a-food-additive. Acesso em: 20 out. 2024

RACOVITA, Anca. **Titanium Dioxide: Structure, Impact, and Toxicity.** International Journal of Environmental Research and Public Health, vol. 19, no. 9, 2022, p. 5681. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijerph19095681. Acesso em: 03 abr. 2024

SANFELICE, Rafael; PAVINATTO, Adriana; CORREA, Daniel. **Introdução à Nanotecnologia.** São Paulo: Blucher, 2022. 614p. Disponível em: https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/doc/1148352/1/P-INTRODUCAO-A-NANOTECNOLOGIA.pdf. Acesso em: 20 out. 2024

SKOCAJ, Matej *et al.* **Titanium dioxide in our everyday life; is it safe?.** Radiology and oncology, vol.45, p.247, 2011. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3423755/. Acesso em: 30 nov. 2024

STEPHEN, Lourduraj. **Dióxido de titânio Versátil Sólido Cristalino: Uma Visão Geral.** Materiais Reconfiguráveis Dimensionais Sortidos, IntechOpen, 2020. Disponível em: https://www.intechopen.com/chapters/72004. Acesso em: 12 out. 2024

SENA, Laís *et al.* **Excipientes Farmacêuticos E Seus Riscos À Saúde: Uma Revisão De Literatura.** Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.5 n.4 25-34 out./dez. 2014. Disponível em: https://rbfhss.emnuvens.com.br/sbrafh/article/view/211/212. Acesso em: 16 abr. 2024.

SOUZA, Marcela; SILVA, Michelly; CARVALHO, Rachel. **Integrative review: what is it? How to do it?** São Paulo: Editora Einstein, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

UNITED STATES. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary para CID 26042, **Dióxido de Titânio**, 2024. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26042. Acesso: 22 out. 2024

WINCKERS, Laurent et al. **Investigating the Molecular Processes behind the Cell-Specific Toxicity Response to Titanium Dioxide Nanobelts.** International jornal of molecular sciences. Vol.22,17, Maastricht, 2021**.** Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34502343/. Acesso em: 8 out. 2024