

REVISÃO REGULATÓRIA E TÉCNICA MEDIANTE A POSSIBILIDADE BANIMENTO DO DIÓXIDO DE TITÂNIO COMO ADITIVO ALIMENTAR EM SUPLEMENTOS ALIMENTARES

DANTAS, Livia Monique; ROCHA, Márcia Santos da

livia_monique86@hotmail.com

Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz

Resumo: O Dióxido de Titânio (E171, INS171) é um aditivo alimentar com finalidade corante que se apresenta como principal componente opacificante na composição dos sistemas de revestimentos para comprimidos em suplementos alimentares ou medicamentos. Os revestimentos com E171 possuem propriedades que melhoram a condição estética e de estabilidade do comprimido, promovendo a proteção do núcleo e evitando a degradação de componentes ativos pela ação dos raios UV. Esses subprodutos de decomposição possuem potencial de alterarem o prazo de validade do produto ou ainda serem nocivos à saúde. A European Food Safety Authority (EFSA) vem se posicionando sobre o potencial genotóxico do Dióxido de Titânio desde 2016 e em 2021 por meio de estudos conduzidos por um painel de especialistas publicou que o uso do E171 não é mais seguro para o uso como aditivo alimentar. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em atendimento a solicitação do Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor, emitiu nota técnica sobre a pertinência da adoção de medidas restritivas em relação uso do E171 em suplementos alimentares. A partir desses movimentos regulatórios, observa-se a demanda a revisão da legislação vigente que permite o uso de E171 sem restrições em suplementos alimentares no Brasil, bem como o estudo de reformulação de produtos já existentes e alternativas técnicas que reproduzam a mesma performance dos sistemas de revestimentos de comprimidos que atualmente contém o dióxido de titânio em sua composição.

Palavras-chave: Dióxido de titânio, E171, opacificante, suplementos alimentares, revestimento de comprimidos.

Abstract: Titanium Dioxide (E171) is a food additive with coloring purpose that is presented as the main opacifying component in the composition of coating systems for tablets in food supplements or medicines. Coatings containing E171 have an opacifying property that improves the aesthetic condition and stability of the tablet, promoting the protection of the core and preventing the degradation of the actives compounds by the action of UV rays. These decomposition products have the potential to change the shelf life of the product or even be harmful to health. The European Food Safety Authority (EFSA) has been taking a position on the genotoxic potential of Titanium Dioxide since 2016 and in 2021 through studies conducted by a panel of experts published that the use of E171 is no longer safe for use as a food additive. The Brazilian Health Agency (ANVISA), in response to a request from the Brazilian Institute for Consumer Protection, issued a technical note on the pertinence of adopting restrictive measures in relation to the use of E171 in food supplements. From these regulatory movements, there is a demand to review the current brazilian legislation that allows the use of E171 without restrictions in food supplements, as well as the study of reformulation of existing products and technical alternatives that reproduce the same performance of tablet coating systems that currently contain titanium dioxide in their composition.

Keywords: Titanium dioxide, E171, opacifier, food supplements, tablet coating.

1. INTRODUÇÃO

Medicamentos e suplementos alimentares são as formas terapêuticas mais utilizadas em nossa sociedade por suas propriedades potenciais de alteração da fisiologia do organismo. As principais vias de administração de medicamentos são a via oral, tópica e injetável podendo estar nas formas físicas de líquidos, semissólidos e sólidos (SOUZA et al, 2022).

Os comprimidos são as formas farmacêuticas sólidas mais populares para a administração via oral de medicamentos e suplementos alimentares. São constituídos essencialmente de dois grupos de substâncias denominadas ingrediente farmacêutico ativo (IFA) e excipientes. Para os suplementos alimentares as vitaminas, minerais e seus derivados são os ingredientes ativos e assim como os medicamentos necessitam de excipientes para ganharem forma que garantam a administração segura e estabilidade do produto (ESERIAN JK, LOMBARDO M, 2016).

Suplementos alimentares nutracêuticos são definidos como produtos para ingestão oral, que se apresentam em formas farmacêuticas e tem objetivo de suplementar a alimentação de pessoas saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados. (ANVISA, 2018) RDC Nº 243/2018

O Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição Rev. 02 2012, apresenta o conceito de excipiente ou adjuvantes como substâncias capazes de melhorar a estabilidade e aceitação da forma farmacêutica, podendo atuar como diluentes, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, edulcorantes, veículos, estabilizantes, antioxidantes, aromatizantes etc. Sendo inertes terapeuticamente, inócuos nas quantidades utilizadas e que não devem causar declínio da atividade terapêutica.

Não há na legislação brasileira uma descrição dos excipientes farmacêuticos permitidos. A RCD 34/2015 apenas dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos e os descreve como qualquer substância não ativa, utilizada de modo intencional na formulação da forma farmacêutica.

As tecnologias de revestimento de comprimidos foram introduzidas há aproximadamente 40 anos e são constituídas basicamente de polímeros, agentes plastificantes e pigmentos que formam uma película no comprimido. Essa capa protetora pode ser aplicada para finalidades estéticas, protetoras aumentando a estabilidade do medicamento frente as condições climáticas ou ainda causar modificação no perfil de liberação do fármaco no organismo (ESERIAN JK, LOMBARDO M, 2014).

Os revestimentos são compostos industrializados na forma de pó que durante sua manipulação na produção recebem um solvente que pode ser aquoso ou hidroalcolico. Essa mistura em suspensão é colocada em uma máquina denominada revestidora que possui um sistema de aspersão da mistura sobre os comprimidos criando uma película nos mesmos (ESERIAN JK, LOMBARDO M, 2014).

O Dióxido de Titânio (E171) é o principal componente corante opacificante em sistemas de revestimento, podendo ser utilizado isolado ou em associação com outros corantes. A diferenciação por cores ajuda na diferenciação em caso de pacientes que utilizam vários medicamentos por dose, auxilia na estabilidade por meio da proteção da luz, bloqueio dos raios

UV e dificulta a falsificação de medicamentos pois, a cor caracteriza visualmente determinadas marcas (PALUGAN L. et al. 2022).

2. DIÓXIDO DE TITÂNIO (E171)

O titânio é um metal de transição que possui alta resistência, baixa densidade e é bastante estável quimicamente. Sua forma metálica é extraída de fontes minerais principalmente pela redução do tetracloreto de titânio com magnésio ou sódio. Ligas metálicas de titânio são amplamente utilizadas na fabricação de próteses e implantes ortopédicos e dentários. O dióxido de titânio (E171) é descrito na legislação como aditivo alimentar com função corante aplicado em tintas, papéis, alimentos, filtros solares, cosméticos, alimentos e medicamentos (Markowska-Szczupak et al. 2020).

Estudos apresentados pelo menos nos últimos 50 anos que avaliaram o potencial carcinogênico do E171 a partir da exposição laboral a partículas finas por via inalatória, não apresentaram forte correlação entre a incidência de câncer e exposição dos trabalhadores. Contudo, a International Agency for Research on Cancer (IARC) (2006), classificou o E171 no grupo 2B, sendo potencialmente carcinogênico para humanos por apresentarem estudos com evidências de carcinogênese em experimentos com animais.

Segundo Shi et al. (2013) com o advento das nanopartículas vários materiais que antes não apresentavam evidências de risco à saúde tiveram que ser reavaliados. Nano materiais foram definidos pela União Européia como materiais obtidos de modo natural, incidental ou fabricados que contém partículas isoladas, agregadas ou aglomeradas onde 50% ou mais partículas possuem dimensão externa de tamanho entre 1-100 nm.

O tamanho de partícula nano modifica consideravelmente as características físico-químicas das substâncias quando comparadas a partículas finas do mesmo produto, pois em nível atômico o aumento da superfície de contato modifica o nível de energia, reatividade e consequente bio-atividade desses químicos (SHI et al, 2013).

No trabalho de Markowska-Szczupak et al. (2020) são descritos o potencial toxicológico de compostos de titânio em diversas vias de entrada no organismo e a partir de estudos com ratos determinaram ordens potenciais crescentes de dano celular quando temos a inalação, ingestão ou administração cutânea de compostos de titânio em formas de nanopartículas indicando o risco a saúde.

De acordo a publicação do EFSA (2016), após a ingestão do E171 a maior parte passa pelo organismo e é eliminado nas fezes de modo inalterado, apenas 0,1% podem ser absorvidas pelo intestino e ser distribuída aos órgãos. A Comissão Européia não considera o grau alimentício do E171 um nanomaterial, mas indica que esse produto pode conter até 3,2% em peso de nanopartículas justificando a necessidade de maior controle no uso desse aditivo que em alguns estudos com animais indicam efeitos adversos no sistema reprodutivo.

Hong et al (2017) em seu artigo demonstrou o efeito de partículas nano de dióxido de titânio (nano-TiO₂) nas dosagens 25, 50 e 100 mg/kg BW (peso corpóreo) administradas via oral em ratas grávidas entre os dias gestacionais 0 e 17. Após a exposição foram evidenciadas que as nano-TiO₂ atravessaram a barreira placentária e levando a reduções significativas de Calcio e Zinco no soro materno, placenta e feto. Essa interferência levou ao retardo do desenvolvimento esquelético fetal e na dosagem de 100 mg/kg BW observou-se a ausência de cartilagens e de ossificação dos centros de alguns dos ossos quando comparados ao grupo de

controle, além disso, outras deformidades esqueléticas também foram descritas e evidenciadas conforme figura 1.

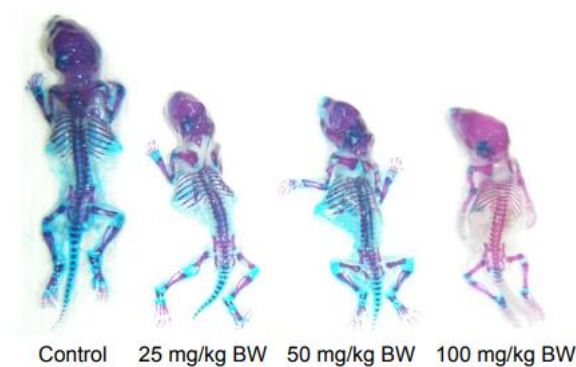


Figura 1: Imagens Estéreo Microscópicas de embriões de ratos com 18 dias de idade gestacional apresentando displasia esquelética induzida pela exposição oral materna a nano-TiO₂.

Fonte: Adaptado da referência HONG et al. 2017

Notas: Azul, cartilagem. Vermelho arroxeadado, ossificação. Vermelho, ossificação incompleta. Abreviação: BW, peso corpóreo.

De acordo com Bischoff et al. (2021) muitos estudos *in vivo* e *in vitro* evidenciaram que a exposição oral ao E171 pode resultar em lesões pré-neoplásicas, adenomas e carcinomas intestinais. O E171 induz a formação de espécies reativas de oxigênio, que por meio da cascata de eventos que incluem o estresse oxidativo, inflamação e lesão epitelial persistente e aumento da proliferação celular geram a indução ao dano genético.

3. PANORÂMA REGULATÓRIO

Em 1969 foi realizada a última avaliação de segurança e definição do limite *quantum satis* de Ingestão Diária Aceitável (IDA) do Dióxido de Titânio (E171) 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)) (KRAEMER et al, 2022)

Desde 2016 a European Food Safety Authority (EFSA) vem se posicionando sobre o potencial toxicológico do E171 e em 2021 após um vasto estudo de referências bibliográficas conduzido por um painel de especialistas publicou que seu uso não é mais seguro para o uso como aditivo alimentar devido ao seu potencial genotóxico e banuiu o uso desse aditivo na Europa (EFSA FAF PANEL, 2021).

A RDC N° 239 publicada pela ANVISA em junho de 2018, regulamenta e descreve substâncias ativas, aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia permitidos em suplementos alimentares, bem como as quantidades mínimas e máximas permitidas que garantem a segurança do consumidor e o efeito fisiológico pretendido. Nessa legislação o Dióxido de Titânio (E171) é descrito como aditivo de uso permitido em suplementos alimentares e não há limite de uso estabelecido (ANVISA, 2018).

A ANVISA se posicionou por meio da nota técnica nº 30/2021, julgando ser pertinente a decisão da EFSA quanto ao banimento do E171 devido ao seu potencial genotóxico e concluiu que por não existir a determinação de limites aceitáveis de uso deve revisar a legislação brasileira e adotar medidas restritivas ao dióxido de titânio. Nesse documento não é determinado um prazo de ação para a tomada de ação (ANVISA, 2021).

Em junho de 2022 em resposta ao movimento regulatório na Europa, o governo do Canadá se posicionou permitindo o uso do E171 como aditivo alimentar. O Health Canada's Food Directorate após análise dos dados científicos, considerou aditivo seguro por falta de evidências científicas conclusivas sobre os malefícios do E171 à saúde humana e continuará monitorando novos estudos científicos para revisar seu posicionamento caso seja necessário (GOVERNMENT OF CANADA, 2022).

4. SISTEMAS DE REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS

As formas farmacêuticas denominadas comprimidos, podem ter ou não a aplicação de revestimentos em sua composição. Esses revestimentos atuam como películas na superfície do comprimido e a decisão do revestimento está ligada a diversas necessidades funcionais ou não funcionais (ZAID, 2020).

O revestimento não funcional, pode atuar melhorando a aderência do paciente ao tratamento por mascarar sabores indesejados, confere cor e brilho contribuindo como ferramenta de marketing, ajuda usuários que tomam muitos comprimidos a diferenciá-los por cor e ainda confere maior proteção com relação a falsificação de medicamentos já que a reprodutibilidade técnica depende da composição da mistura para revestimento, equipamentos e metodologias de aplicação específicas (PALUGAN et al. 2022).

Do ponto de vista funcional a necessidade do revestimento vem da sua função protetiva à degradação do núcleo ativo, que eventualmente quando exposto ao ambiente (luz, calor, humidade etc.) pode sofrer declínio da estabilidade, ocasionando a perda da validade do produto e até formar subprodutos tóxicos de degradação. Além disso, os sistemas de revestimento funcionais contribuem para modificar o perfil farmacocinético das substâncias (SEO et al. 2020).

Existem três processos de revestimentos de comprimidos. Drageamento que é o processo de revestimento pela deposição de camadas de açúcar no núcleo ativo. Revestimento por compressão ou revestimento seco utilizado especialmente para produtos que são sensíveis a degradação por hidrólise ou oxidação pela presença de solventes e para o desenvolvimento de revestimentos com função de alterar o perfil de liberação da droga no organismo. E os filmes de revestimento, que são os mais comuns por serem os mais versáteis, técnico e economicamente viáveis (Bose S; Bogner RH, 2007).

Os filmes de revestimento são compostos basicamente por polímeros, plastificantes e corantes. Abaixo tabela com as principais funções e tipos de materiais empregados:

Funções	Materiais
Revestimentos funcionais tipos de polímeros	Cellulose Acetate Phthalate Hydroxy Propyl Methyl Cellulose Phthalate Cellulose Acetate Trimellate Ethyl Cellulose
Revestimentos não funcionais Tipos de polímeros	Hydroxy Propyl Methyl Cellulose Hydroxy Propyl Cellulose Polyvinyl Pyrrolidone Polyvinyl Alcohol
Solventes ou Veículos Plastificantes	Water, Ethanol, Methylene Chloride Propylene Glycol, Polyethylene Glycols, Diethyl Phthalate, Fracionated Coconut Oil, Castor Oil
Corantes	Solúveis em água (ex. F&D Yellow 5) Insolúveis em água (ex. F&D Yellow 5 Lake) Pigmentos Inorganicos (ex. óxido de titânio férrico) Corantes naturais (ex. beta caroteno)

Tabela 1 Componentes mais comuns em sistemas de revestimentos
Fonte: Adaptado de ZAID, 2020.

Além dos corantes, segundo Zaid (2020) para comprimidos contendo ativos fotossensíveis é recomendado o uso de um corante com função opacificante na composição do filme de revestimento. Para esse efeito protetor é recomendado a proporção de contraste maior do que 98% que podem ser obtidos com a espessura do filme em aproximadamente 150µm e utilizando como opacificante o dióxido de titânio (E171) em 30% da composição do filme de revestimento.

O E171 é o mais comum agente opacificante, contudo, devido ao possível banimento desse constituinte das formulações alguns fabricantes de sistemas de revestimentos prontos para uso já possuem em seu portfólio alternativas denominadas “*titanium free*”. Esses produtos possuem em sua composição outros agentes opacificantes como o carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, sulfato de cálcio, talco, silicato de alumínio e hidróxido de alumínio (PALUGAN et al, 2022)

Ainda no trabalho de Palugan et al. (2022), são testadas algumas marcas de revestimentos prontos para uso de liberação imediata titanium free, comparado com o sistema de revestimento controle com 25% de dióxido de titânio em sua formulação, aplicados em núcleos contendo como ativo a cafeína pigmentados no mesmo padrão de cor preta para garantir a uniformidade do teste. Abaixo lista de produtos testados:

TiO₂ 4,5% *W_g (Controle)
AQP AquaPolish® F White
AQR Aquarius™ PRIME TF
FOR ForCoat® White
INS Instanute® IR White

NUT Nutrafinish® White
SEP Sepifilm® LP White TF
SHE SheffCoat™ TF
SPE Spectrablend® CC White
VIV Vivacoat® N White

*W_g: ganho de peso

Em resumo, os parâmetros avaliados são relativos a diferentes porcentagens de ganho de peso (W_g) das alternativas *titanium free* versus o Controle (*white-coated reference*). Foram avaliados grau de cobertura tanto pelo olho humano utilizando um painel de 20 voluntários quanto a avaliação quantitativa por meio do *3D Color Space Analysis* na identificação de um índice de branco eficaz. As fotos abaixo ilustram as diferenças entre controle e porcentagens de ganhos de peso testados dos produtos testados.

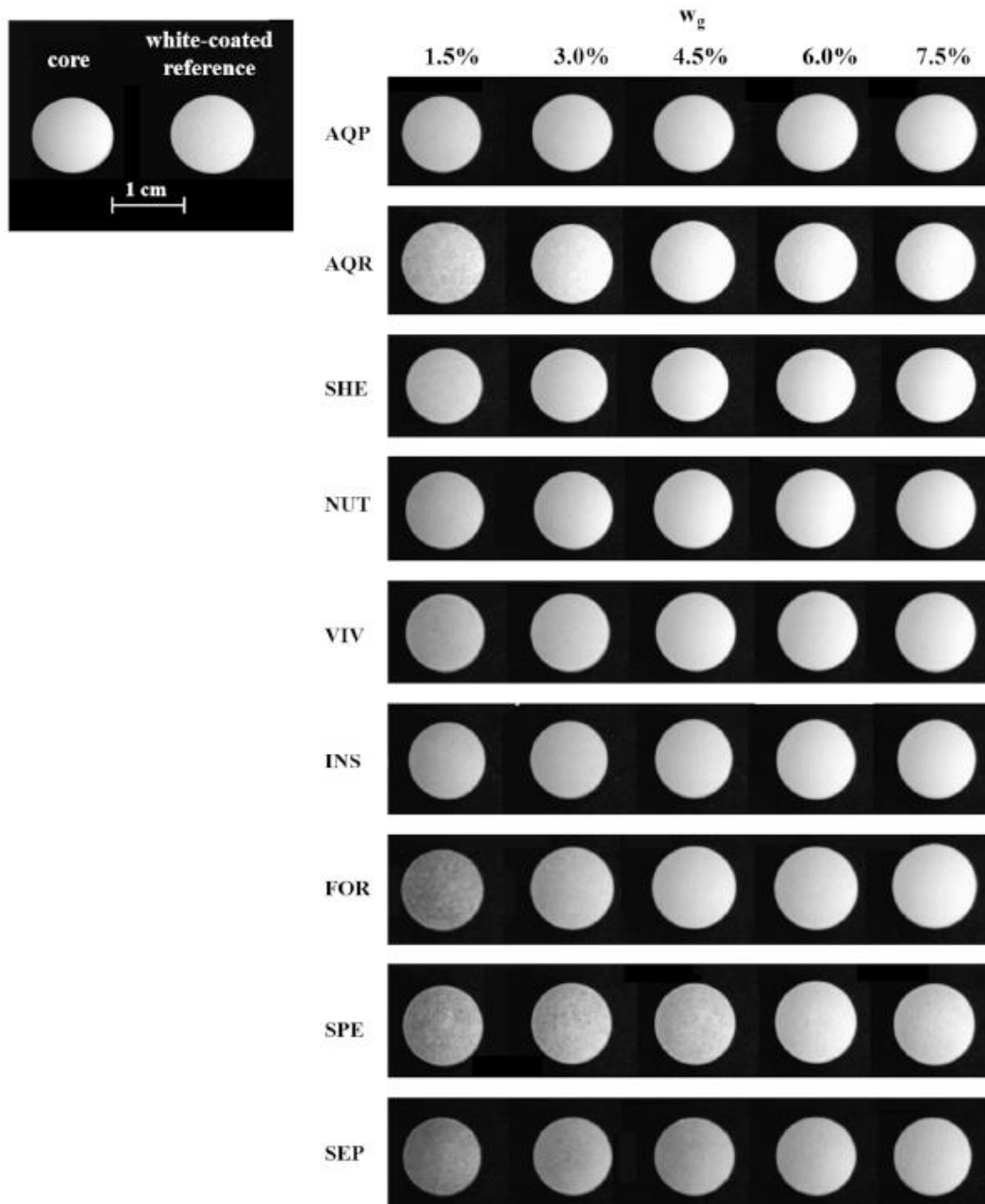


Figura 2: Fotos dos comprimidos revestidos com diferentes porcentagens de ganho de peso (W_g)

Fonte: Adaptado de Palugan et al. 2022.

Notas: *white-coated referente* (controle)

No que tange ao teste de perfil de dissolução medido pela porcentagem de cafeína em solução após 5 minutos, temos que a maior parte dos produtos livres de titânio apresentam liberação satisfatória a 4,5% Wg, No entanto, porcentagens superiores de ganho de peso são necessárias para atingir o índice satisfatório de branco e a cobertura total do núcleo, com isso o número de produtos testado que se assemelham ao controle é consideravelmente menor.

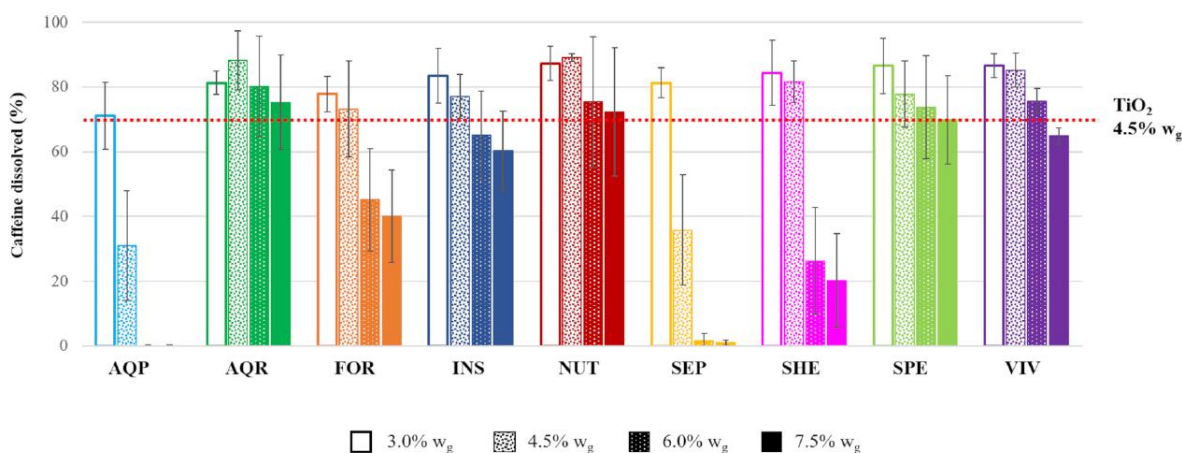


Figura 3: Demonstração da porcentagem de cafeína dissolvida após 5 minutos de teste, a linha vermelha indica o controle.

Fonte: Palugan et al. 2022.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O dióxido de titânio (E171) é um aditivo alimentar utilizado com a finalidade corante em diversos seguimentos industriais, entre eles nutracêuticos (suplementos alimentares) e medicamentos principalmente em comprimidos revestidos de cor branca.

Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) em 2021, após a avaliação de estudo científicos que indicaram a genotoxicidade do E171 e por não haver dados sobre os limites de uso seguros determinou o banimento do mesmo em alimentos. O Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (Idec) baseado no posicionamento da EFSA, solicitou à ANVISA a revisão da autorização do uso de E171 como aditivo alimentar com o intuito de proibir a utilização da substância e a ANVISA, por sua vez, se posicionou de modo favorável a revisão da legislação vigente que permite o uso do E171.

Assim, com base nos movimentos regulatórios e potencial alteração da legislação brasileira vigente é importante o estudo das alternativas técnicas de substitutos do dióxido de titânio tanto os suplementos alimentares quanto em medicamentos na forma farmacêutica de comprimidos revestidos.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Formulário nacional da farmacopeia brasileira** 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012. Disponível em:

<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-nacional/arquivos/8065json-file-1> > Acesso em: 26/03/22.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITARIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 34, DE 7 DE AGOSTO DE 2015**, dispõe sobre as boas práticas de fabricação de excipientes farmacêuticos. Disponível em:

<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_34_2015_.pdf/6b9df3d3-ce7e-4182-a29a-ba3bdc73f7ca > Acesso em: 26/03/22.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITARIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 239, DE 26 DE JULHO DE 2018**, estabelece os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em suplementos alimentares. Disponível em:

<< [ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITARIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 243, DE 26 DE JULHO DE 2018**, dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Disponível em: <<](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380515/doi-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-239-de-26-de-julho-de-2018-34380387#:~:text=RESOLU%C3%87%C3%83O%20DA%20DIRETORIA%20COLEGIAD A%20-%20RDC%20N%C2%BA%20239%2C.de%20tecnologia%20autorizados%20para%20uso%20em%20suplementos%20alimentares.>> Acesso em: 26/03/22.</p></div><div data-bbox=)

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC_243_2018_COMP.pdf/b6903eb8-0afe-456d-a8ee-5fdd81e8d0cd> acesso em/ 20/06/22.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITARIA. **Nota técnica nº 30/2021/SEI/GEARE/GGALI/DIRE2/ANVISA**, segurança de uso do aditivo alimentar corante dióxido de titânio (INS 171). Disponível em:

<<[>> Acesso em: 26/03/22.](https://sei.anvisa.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&codigo_verificador=1526798&codigo_crc=FD6C903E&hash_download=c6d8e90c6be5acd89903187ae55378c6f97645aa45a8033294f240c23776d598c3350ac9bbeaed219f8da27c18b40c03664255a2feac8e2af48917bb8a1aff65&visualizacao=1&id_orgao_acesso_externo=0)

BISCHOFF, N.S. et al. **Possible Adverse Effects of Food Additive E171 (Titanium Dioxide) Related to Particle Specific Human Toxicity, Including the Immune System.**

Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 207. Disponível em: <[https:// dx.doi.org/10.3390/ijms22010207](https://dx.doi.org/10.3390/ijms22010207) > Acesso em: 25/07/22

BOSE S, BOGNER RH. **Solventless pharmaceutical coating processes: a review.** Pharm Dev Technol. 2007;12(2):115–131. doi:10.1080/10837 450701212479. Disponível em :

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10837450701212479?journalCode=iphd20> > Acesso em: 25/07/22

CARDOSO, A. G. et al. **Estudo da viabilidade técnica e econômica para implantação de uma empresa de suplemento alimentar**. 2021. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/19169> > Acesso em: 12/04/22

EFSA EUROPEAN FOOD AND SAFETY AUTHORITY. **Food colours: titanium dioxide marks re-evaluation milestone**. Disponível em: <<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160914> > Acesso em: 23/07/22

EFSA FAF PANEL (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings), Younes M. et al. **Scientific opinion on the safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive**. EFSA Journal 2021;19(5):6585,130 pp. Disponível em: <<<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2021.6585>> > Acesso em: 26/03/22.

ESERIAN, J. K.; LOMBARDO, M. **Comprimidos revestidos por película: tipos de defeitos e suas causas**. Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia, v. 11, n. 3, p. 16, 2014. DOI: 10.5216/ref.v11i3.25567. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/25567>. > Acesso em: 10/04/22

ESERIAN JK; LOMBARDO M. **Avaliação da qualidade de comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio dispensados pela rede pública municipal de São Paulo, SP, Brasil**. Infarma. 2016. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/348687640> > Acesso em: 10/04/22

GOVERNMENT OF CANADA. Food Directorate's State of the Science of Titanium Dioxide (TiO₂) as a Food Additive. **Titanium dioxide (TiO₂) as a food additive: Current science report**. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/reports-publications/titanium-dioxide-food-additive-science-report.html> > Acesso em: 23/07/22

HONG, F. et al. **Maternal Exposure to Nanosized Titanium Dioxide Suppresses Embryonic Development in Mice**. Int. J. Nanomed. 2017, 12, 6197–6204. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576707/> > Acesso em: 23/07/22

IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**. Volume 93 Carbon Black, Titanium Dioxide, and Talc. Disponível em: <<https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono93.pdf> > Acesso em: 23/07/22

KRAEMER et al. **Aditivos alimentares na infância: uma revisão sobre consumo e consequências à saúde**. Disponível em: <http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102022000100503&script=sci_arttext&tlng=pt > Acesso em: 23/07/22

MARKOWSKA-SZCZUPAK A, et al. **Are Titania Photocatalysts and Titanium Implants Safe? Review on the Toxicity of Titanium Compounds**. *Nanomaterials*. 2020; 10(10):2065. Disponível em: < <https://doi.org/10.3390/nano10102065> > Acesso em: 10/04/22

PALUGAN, L. et al. **What's next in the use of opacifiers for cosmetic coatings of solid dosage forms? Insights on current titanium dioxide alternatives**. International Journal of Pharmaceutics, Volume 616, 2022. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121550>. > Acesso em: 20/06/2022.

SOUSA, F.A. **Análise de excipientes farmacêuticos e sua toxicidade: uma revisão integrativa.** Fortaleza, 2020. Disponível em: <<[FRANCISCO ANGELIM DE SOUSA_TCC.pdf \(unifametro.edu.br\)](#)>> Acesso em: 26/03/22.

SOUZA, M. F. R. et al. **The role of the pharmacist in identifying and solving drug-related problems: an integrative review.** Research, Society and Development, v. 11, n. 1, p. e41811125053, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i1.25053. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25053>. > Acesso em: 10/04/2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Formulário nacional da farmacopeia brasileira** 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-nacional/arquivos/8065json-file-1>> Acesso em: 26/03/22.

SHI, H. et al. **Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data.** Part Fibre Toxicol 10, 15 (2013). Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/1743-8977-10-15> > Acesso em: 20/07/22.