

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O TITÂNIO E A SAÚDE - REVISÃO NARRATIVA

Trabalho submetido por
Ema Maria da Silva Fernandes Matias Ferreira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O TITÂNIO E A SAÚDE - REVISÃO NARRATIVA

Trabalho submetido por
Ema Maria da Silva Fernandes Matias Ferreira
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Joana Vasconcelos e Cruz

outubro de 2025

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Joana Vasconcelos e Cruz, pela orientação, pela disponibilidade e por todo o apoio ao longo destes meses. Agradeço a confiança, o incentivo e a forma como me guiou com sabedoria e paciência em cada etapa deste trabalho.

À Egas Moniz School of Health and Science, pelos cinco anos de formação de excelência, que moldaram não só a minha vida académica, mas também pessoal. Levo comigo aprendizagens, experiências e pessoas que me marcaram profundamente.

À minha parceira de box e amiga, Cali, pela dedicação, pela amizade genuína e por me apoiares com palavras e gestos nos momentos mais desafiantes.

Ao meu amigo Ricardo, pela amizade e pela leveza que trouxeste ao dia a dia.

Ao Bernardo, obrigada por estares sempre ao meu lado, pela paciência, pela compreensão. Obrigada por tornares os dias mais fáceis, por me dares força e por seres o meu porto seguro em todas as fases desta caminhada.

À minha filha Belém, o amor da minha vida.

À minha mãe e ao Sérgio, por serem o meu alicerce. Por me darem a liberdade de sonhar e a coragem de seguir. Por nunca me imporem limites e por acreditarem, desde sempre, que eu seria capaz. Nenhum “obrigada” será suficiente para expressar o profundo agradecimento por terem tornado isto possível.

RESUMO

O dióxido de titânio (TiO_2) é um composto amplamente utilizado em diversas indústrias, incluindo a alimentar, apresentam maior reatividade, permeabilidade e potencial toxicológico.

A cavidade oral constitui um ambiente particularmente exigente, sujeito a variações de pH, presença de enzimas, humidade e carga bacteriana, o que potencia a degradação dos materiais utilizados. Neste contexto, torna-se essencial avaliar a biocompatibilidade do TiO_2 e a sua interação com o sistema imunitário. Estudos recentes apontam para possíveis efeitos imunotóxicos e genotóxicos, ainda que os resultados cosmética e médico-dentária, devido à sua classificação como substância bio-inerte e à reduzida toxicidade das partículas com dimensão superior a 100 nm. No entanto, a crescente incorporação de nanopartículas de dióxido de titânio (TiO_2 -NPs) em produtos de uso diário, como pastas dentífricas e implantes dentários, tem suscitado preocupações, uma vez que estas partículas permaneçam inconclusivos, dependendo de múltiplos fatores como a dose, tempo de exposição, via de contacto e características físico-químicas das nanopartículas.

Com o aumento da consciencialização sobre os riscos associados à exposição crónica a compostos potencialmente tóxicos e a procura por alternativas mais seguras, esta revisão propõe uma análise crítica da literatura científica publicada entre 2015 e 2025. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Google Scholar e Cochrane Library, utilizando termos relacionados com toxicidade, exposição oral, biocompatibilidade e alternativas ao TiO_2 em medicina dentária.

O objetivo é reunir evidência atualizada sobre os potenciais efeitos do dióxido de titânio na saúde humana e identificar soluções mais seguras, como a utilização de implantes em zircónia e pastas dentífricas sem TiO_2 , promovendo uma prática clínica mais consciente e informada.

Palavras-chave: “Titânio”, “Dióxido de titânio”, “Saúde”, “Toxicidade”

ABSTRACT

Titanium dioxide (TiO₂) is a compound widely used in various industries, including food, cosmetics and medical-dental, due to its classification as a bio-inert substance and the low toxicity of particles larger than 100 nm. However, the increasing incorporation of titanium dioxide nanoparticles (TiO₂-NPs) in everyday products, such as toothpaste and dental implants, has raised concerns, as these particles have greater reactivity, permeability and toxicological potential.

The oral cavity is a particularly demanding environment, subject to variations in pH, the presence of enzymes, humidity and bacterial load, which enhances the degradation of the materials used. In this context, it is essential to assess the biocompatibility of TiO₂ and its interaction with the immune system. Recent studies point to possible immunotoxic and genotoxic effects, although the results remain inconclusive, depending on multiple factors such as dose, exposure time, route of contact and physicochemical characteristics of the nanoparticles.

With increasing awareness of the risks associated with chronic exposure to potentially toxic compounds and the search for safer alternatives, this review proposes a critical analysis of scientific literature published between 2015 and 2025. The research was conducted in the PubMed, Google Scholar, and Cochrane Library databases, using terms related to toxicity, oral exposure, biocompatibility, and alternatives to TiO₂ in dentistry.

The aim is to gather up-to-date evidence on the potential effects of titanium dioxide on human health and identify safer solutions, such as the use of zirconia implants and TiO₂-free toothpastes, promoting more conscious and informed clinical practice.

Keywords: ‘Titanium’, ‘Titanium dioxide’, ‘Health’, ‘Toxicity’

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	1
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. Definição e composição do dióxido de titânio.....	3
2. Utilização do dióxido de titânio para fins industriais e biomédicos.....	4
2.1 Aplicações Biomédicas	4
2.1.1 Aplicações na Medicina Dentária	5
2.1.1.1 Implantes Dentários	6
2.1.1.2 Ortodontia	9
2.1.1.3. Materiais restauradores e protéticos	10
2.1.1.4. Endodontia.....	15
2.1.1.5. Produtos de Higiene Oral	16
3. Exposição ao dióxido de titânio, biodistribuição e potenciais efeitos na saúde 18	
3.1 Vias de exposição no ser humano	24
3.2 Reatividade e stress oxidativo.....	26
3.3. Genotoxicidade e risco cancerígeno	27
3.4. Condições da cavidade oral como fator potenciador	29
4. Alternativas ao dióxido de titânio	30
4.1 Materiais alternativos para implantes dentários.....	32
4.1.1. Implantes zircónia.....	33
4.1.1.1. Vantagens e desvantagens.....	35
4.2 Produtos de higiene oral sem dióxido de titânio.....	37
III. CONCLUSÃO	39
IV. BIBLIOGRAFIA.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AFM – Microscopia de força atômica (*Atomic Force Microscopy*)

AgNPs – Nanopartículas de prata

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

CaCO₃ – Carbonato de cálcio

CaHPO₄ – Fosfato de cálcio

CaSO₄ – Sulfato de cálcio

CI 77891 – Código internacional do pigmento dióxido de titânio

CO₂ – Dióxido de carbono

Cu – Cobre

DNA – *Deoxyribonucleic acid*

DNMT – DNA metiltransferase

EDS – Espectroscopia de dispersão de energia (*Energy Dispersive Spectroscopy*)

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (*European Food Safety Authority*)

E171 – Aditivo alimentar de dióxido de titânio

EPA – *Environmental Protection Agency*

EPR – *Electron Paramagnetic Resonance*

e⁻ – Elétron

Fpg – Formamidopirimidina-DNA-glicosilase

FTIR – Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*)

γ-H2AX – Forma fosforilada da histona H2AX (marcador de dano no DNA)

H₂O₂ – Peróxido de hidrogénio

HCl – Ácido clorídrico

HepG2 – Linhagem celular de carcinoma hepatocelular humano

h⁺ – Lacuna eletrónica (*hole*)

HPRT – *Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*

ICP-MS – Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (*Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry*)

ISO – *International Organization for Standardization*

K – Potássio

LDH – Hidróxidos duplos lamelares (*Layered Double Hydroxides*)

MgCO₃ – Carbonato de magnésio

NaCl – Cloreto de sódio

Ni-Cr – Liga de níquel-crômio

NiTi – Liga de níquel-titânio

NPs – Nanopartículas

N-TiO₂ – Dióxido de titânio dopado com azoto

O₂ – Oxigénio molecular

OECD – *Organisation for Economic Co-operation and Development*

PEEK – Poliéter-éter-cetona

PMMA – Polimetilmetacrilato

ROS – Espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species*)

SEM – Microscopia eletrónica de varrimento (*Scanning Electron Microscopy*)

SiO₂ – Dióxido de silício

TEM – Microscopia eletrónica de transmissão (*Transmission Electron Microscopy*)

TiO₂ – Dióxido de titânio

Ti-6Al-4V – Liga de titânio com alumínio e vanádio

UHRF1 – *Ubiquitin-like with PHD and RING finger domains 1*

UV – Ultravioleta

Y-TZP – Zircónia tetragonal policristalina estabilizada com ítria

Zn – Zinco

ZnO – Óxido de zinco

I. INTRODUÇÃO

O dióxido de titânio (TiO_2) é um composto de grande versatilidade, amplamente utilizado em diversos sectores, reconhecido pelas suas propriedades de baixa toxicidade, elevada biocompatibilidade e notável estabilidade química. Devido às suas características específicas, como o elevado índice de refração e a capacidade de gerar espécies reativas de oxigénio (ROS) quando exposto à radiação ultravioleta, o TiO_2 é amplamente aplicado nas indústrias cosmética, alimentar, farmacêutica e médica. (Ziental et al., 2020)

O TiO_2 tem diversas aplicações na medicina dentária, sendo utilizado em implantes, pastas dentífricas e materiais restauradores, sobretudo na forma de nanopartículas (NPs) devido às propriedades referidas anteriormente. (Liu et al., 2022). O TiO_2 melhora a integração óssea dos implantes, graças à sua superfície porosa que favorece a fixação de iões de cálcio e fosfato, aumentando assim a durabilidade e estabilidade do implante (Accioni et al., 2022). As suas propriedades fotocatalíticas também ajudam a prevenir a formação de biofilme bacteriano. (Liu et al., 2022)

As nanopartículas de TiO_2 são adicionadas a pastas dentífricas pelas suas capacidades antibacterianas, contribuindo para a prevenção da placa bacteriana e das cáries (Mansoor, Khan, et al., 2022). Além de proporcionarem um efeito branqueador, melhorando a aparência dos dentes. (Ali & Alwan, 2023). O TiO_2 é ainda utilizado em cimentos de ionómero de vidro e compósitos para reforçar as suas propriedades mecânicas, como a resistência à compressão (Mansoor, Khan, et al., 2022)

A avaliação dos efeitos do TiO_2 na cavidade oral é crucial devido à sua utilização generalizada, o que suscita preocupações quanto aos seus potenciais impactos na saúde. A cavidade oral é o principal local de absorção de substâncias, pelo que é essencial compreender a forma como o TiO_2 interage com os sistemas biológicos e as suas implicações para a saúde humana. Nos últimos anos, tem-se verificado uma crescente consciencialização da população relativamente à saúde, à prevenção de doenças e à exposição contínua a agentes potencialmente tóxicos. Esta preocupação, aliada ao u

massivo e prolongado de compostos como o TiO_2 , torna o estudo do seu impacto um tema de grande relevância e atualidade na investigação científica e na prática clínica.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Definição e composição do de titânio

O TiO_2 é um pó branco amplamente utilizado em diversos contextos, como na purificação de água e alimentos, na proteção solar e em aplicações industriais, devido às suas propriedades físicas, químicas e fotoativas (Racovita, 2022).

Para compreender o seu comportamento, é essencial considerar a sua estrutura cristalina. Este composto apresenta-se sob três formas polimórficas principais: rutilo, anatase e brookite. Todas estas fases cristalinas partilham uma estrutura baseada em unidades octaédricas, nas quais cada ião de titânio está coordenado com seis átomos de oxigénio. No entanto, a disposição espacial destas unidades varia consoante o polimorfo, resultando em diferenças de densidade, forma, estabilidade e índice de refração. O rutilo é a fase mais estável termodinamicamente, sendo frequentemente preferida em contextos industriais. Já a anatase e a brookite são menos estáveis e podem converter-se em rutilo mediante aquecimento, sendo que a brookite é rara e de difícil síntese (Racovita, 2022).

Sob radiação ultravioleta (UV), o TiO_2 atua como semicondutor, apresentando propriedades fotocatalíticas relevantes. Esta atividade está relacionada com a sua estrutura de bandas eletrónicas. A absorção de fótons UV permite a excitação de eletrões da banda de valência para a banda de condução, deixando lacunas positivas (h^+) na banda de valência. Estas lacunas e eletrões excitados (e^-) participam em reações de oxidação e redução à superfície do material, o que permite a degradação de substâncias orgânicas ou a eliminação de microrganismos (Racovita, 2022).

As propriedades intrínsecas do TiO_2 , nomeadamente a sua biocompatibilidade, estabilidade química, resistência mecânica e atividade antimicrobiana associada à sua capacidade fotocatalítica, conferem-lhe um elevado potencial para aplicações biomédicas. Na medicina dentária, o TiO_2 é amplamente valorizado e aplicado em implantes, materiais restauradores e produtos de higiene oral, onde contribui para melhorar a integração tecidular, reduzir a colonização microbiana e aumentar a durabilidade dos materiais (Liu et al., 2022; Mansoor, Khurshid, et al., 2022; Ziental et al., 2020).

2. Utilização do dióxido de titânio para fins industriais e biomédicos

2.1 Aplicações Biomédicas

O TiO_2 é um composto inorgânico amplamente reconhecido pela sua versatilidade e pelas suas propriedades físico-químicas distintivas, como a elevada estabilidade química, a eficiência fotocatalítica, a biocompatibilidade e a resistência à corrosão. Estas características tornam-no um material de eleição em múltiplas áreas, com especial destaque para as indústrias farmacêutica, cosmética, alimentar e biomédica (Das et al., 2022; Ziental et al., 2020).

No campo biomédico, o TiO_2 tem sido amplamente incorporado em dispositivos médicos e dentários, graças à sua biocompatibilidade, resistência mecânica e estabilidade em meio biológico. Estas características tornam-no um material ideal para aplicar em dispositivos médicos como implantes e instrumentos cirúrgicos (Placido et al., 2016).

Quando reduzido à escala nanométrica, o TiO_2 adquire propriedades específicas que ampliam o seu leque de aplicações. As nanopartículas de dióxido de titânio (TiO_2 -NPs) revelam elevada atividade antimicrobiana, antifúngica, antiviral e até anticancerígena, sendo sintetizadas através de métodos químicos e físicos e de técnicas mais sustentáveis como a síntese (Ficai et al., 2017; Sagadevan et al., 2022; Zarzeka et al., 2023). O tamanho destas partículas revela-se determinante para a sua eficácia, já que nanopartículas de menor dimensão apresentam maior capacidade antimicrobiana (Venkataprasanna et al., 2021).

Na medicina, estas nanopartículas são aplicadas como agentes terapêuticos, em revestimentos de stents e implantes, em sistemas de libertação controlada de fármacos e em terapias fotodinâmicas (Ficai et al., 2017; Rehman et al., 2016). Apesar do seu elevado potencial, a utilização clínica das nanopartículas de TiO_2 ainda se encontra em fase exploratória, exigindo estudos adicionais que avaliem a sua segurança e eficácia a longo prazo (Zarzeka et al., 2023).

Ghareeb et al., 2025 destaca o potencial das nanopartículas de TiO_2 na área biomédica, destacando a sua utilidade como recurso terapêutico multifuncional. Para além da sua ação antimicrobiana, estas nanopartículas revelam-se eficazes em estratégias terapêuticas

contra agentes patogénicos resistentes, podendo representar um contributo relevante na superação de desafios associados à resistência a tratamentos convencionais.

2.1.1 Aplicações na Medicina Dentária

O TiO_2 tem vindo a assumir um papel relevante na medicina dentária, principalmente devido à sua biocompatibilidade, propriedades antibacterianas e atividade fotocatalítica. Estas características tornam-no um material promissor, com aplicações que abrangem diversas áreas na prática clínica, contribuindo tanto para a eficácia terapêutica como para a melhoria das propriedades dos materiais restauradores (Liu et al., 2022; Mansoor, Khurshid, et al., 2022; Ziental et al., 2020).

Uma das principais utilizações do TiO_2 em medicina dentária verifica-se na modificação das superfícies dos implantes dentários. O seu uso tem demonstrado melhorar a osseointegração e promover a adesão de osteoblastos, um fator determinante para o sucesso clínico a longo prazo dos implantes (Liu et al., 2022; Wachesk et al., 2016). A utilização do TiO_2 como revestimento com estrutura nanométrica têm ainda a capacidade de aumentar a resistência à corrosão e favorecer a viabilidade celular, o que reforça a sua adequação a aplicações médicas permanentes (Wachesk et al., 2016).

No domínio da dentisteria e da reabilitação oral, as nanopartículas de TiO_2 são incorporadas em materiais como compósitos, cimentos de ionómero de vidro e adesivos, com o objetivo de melhorar as propriedades mecânicas, como a resistência à compressão e à fratura, e ao mesmo tempo potenciar os resultados estéticos. A sua aplicação estende-se também à ortodontia, nomeadamente na composição de fios e *brackets*, contribuindo para maior durabilidade e desempenho clínico (Mansoor, Khurshid, et al., 2022).

O TiO_2 tem revelado um papel importante em produtos com ação antibacteriana, sendo utilizado em pastas dentífricas e desinfetantes orais. Estas aplicações são especialmente eficazes na prevenção de cáries e doenças periodontais, devido à sua atividade antimicrobiana. A sua capacidade fotocatalítica também tem vindo a ser explorada em contextos terapêuticos mais avançados, como no diagnóstico e tratamento de tumores orais, sugerindo novas abordagens na medicina dentária de carácter oncológico (Liu et al., 2022; Mansoor, Khurshid, et al., 2022).

Apesar dos múltiplos benefícios decorrentes da sua aplicação, persistem preocupações significativas relativamente à biossegurança das TiO₂-NPs, nomeadamente no que respeita à sua interação com sistemas biológicos e potenciais efeitos citotóxicos e genotóxicos (Grande & Fadeel, 2016).

2.1.1.1 Implantes Dentários

O TiO₂ tem assumido um papel de destaque na implantologia dentária, principalmente devido à sua notável biocompatibilidade, resistência mecânica e elevada estabilidade em ambientes biológicos adversos. A presença natural de uma camada de TiO₂ na superfície dos implantes de titânio, composta principalmente pelas fases cristalinas anatase e rutilo, confere uma proteção eficaz contra a corrosão, promovendo simultaneamente uma boa interação com os tecidos que o rodeiam (Yarram et al., 2019).

Em particular, a fase anatase do TiO₂ tem demonstrado melhorar significativamente as características de molhabilidade e rugosidade da superfície do implante, fatores cruciais para a adesão de osteoblastos e para uma osseointegração eficiente. Esta interação entre a superfície implantável e o tecido ósseo contribui para uma regeneração óssea mais rápida e eficaz, além de reduzir o stress oxidativo durante o processo de remodelação óssea (Abdulhameed et al., 2022).

As técnicas de anodização e a técnica sol-gel, têm sido utilizadas para aplicar revestimentos de TiO₂, permitindo não só a otimização da rugosidade de superfície, como também o aumento da resistência à corrosão e da atividade biológica (Jaafar et al., 2022). A presença de uma superfície tratada com TiO₂ facilita a formação de uma camada passiva estável e bioativa que promove a mineralização óssea. Além disso, a sua capacidade fotocatalítica confere-lhe propriedades antimicrobianas, pois sob exposição à luz ultravioleta, o TiO₂ pode gerar espécies reativas de oxigénio (ROS) que inibem a proliferação bacteriana, sendo este aspeto particularmente relevante para prevenir infeções peri-implantares. (Chifor et al., 2022)

O titânio puro e as suas ligas, nomeadamente Ti-6Al-4V, são os materiais mais utilizados na fabricação de implantes dentários, em virtude da sua resistência mecânica, baixo peso e módulo de elasticidade semelhante ao do osso. A biocompatibilidade do

titânio é atribuída à formação espontânea de uma camada passiva de TiO_2 na sua superfície, que protege o material da corrosão. Esta camada protetora, com espessura de cerca de 4 nm, é composta principalmente por TiO_2 nas fases anatase e/ou rutilo, podendo incluir também outras formas como TiO e Ti_2O_3 (Yarram et al., 2019).

Apesar das suas propriedades protetoras, a camada de óxido pode ser comprometida por condições adversas no meio oral, como alterações de pH associadas a inflamações, presença de fluoretos, aniões agressivos como o cloreto, proteínas salivares e contacto com metais diferentes, que podem originar fenómenos de corrosão galvânica, por atrito, alveolar e fissuração induzida pelo meio (EIC) (Yarram et al., 2019).

A corrosão galvânica ocorre quando dois metais distintos entram em contacto num meio eletroquímico, criando um potencial elétrico que favorece a oxidação do metal menos nobre. Embora a ocorrência de corrosão galvânica em implantes dentários de titânio seja relativamente rara, devido à presença de uma camada passiva de óxido na superfície do material, este fenómeno pode, no entanto, intensificar processos corrosivos iniciados por outros mecanismos. A corrosão por atrição, por sua vez, resulta de micro movimentos repetitivos ou fricção entre superfícies metálicas, que conduzem ao desgaste mecânico e à consequente rutura da película de óxido passiva. Este tipo de corrosão pode verificar-se durante a inserção do implante ou através da exposição prolongada a cargas cíclicas, como as geradas pela mastigação ou por hábitos parafuncionais (Yarram et al., 2019).

A libertação subsequente de detritos metálicos e iões de titânio tem sido correlacionada com efeitos biológicos adversos, tais como a inibição da diferenciação celular, citotoxicidade, fagocitose de partículas por macrófagos, respostas inflamatórias exacerbadas e potencial desenvolvimento de neoplasias. Evidências recentes sugerem que a degradação da camada de óxido em implantes sujeitos a cargas mecânicas pode potenciar significativamente os processos corrosivos. Além disso, a presença de sinais elétricos pode comprometer a resposta dos tecidos adjacentes (Yarram et al., 2019).

Outro mecanismo relevante é a corrosão alveolar, que ocorre quando há falhas localizadas na película de óxido em superfícies expostas e planas, permitindo o início de reações corrosivas num ponto específico. De forma semelhante, a corrosão por fissuras está associada a regiões geometricamente confinadas, seja pelo *design* do implante ou por

áreas previamente corroídas, onde o fluxo da solução circundante é limitado. Esta limitação leva à diminuição da concentração de oxigénio local, promovendo a acumulação de iões metálicos e eletrões, os quais são consumidos pelas áreas da superfície em contacto com ambientes mais oxigenados (Yarram et al., 2019).

Adicionalmente, a fissuração induzida por ambiente corrosivo (EIC – *environmentally induced cracking*) consiste numa fratura mecânica de carácter frágil que ocorre sob tensões inferiores ao limite de resistência à tração do material. Este tipo de falha manifesta-se em ligas metálicas suscetíveis, quando sujeitas a ambientes corrosivos combinados com cargas constantes. As forças envolvidas podem ser relativamente pequenas e, em condições normais, não causariam modificações estruturais. A EIC representa uma das causas mais prevalentes de falha por corrosão em implantes ósseos, sendo particularmente preocupante devido à sua natureza e localização específica, o que pode levar à deteção tardia (Yarram et al., 2019).

A teoria da passivação afirma que a película de óxido formada inibe a dissolução dos iões metálicos, mas essa estabilidade é influenciada por fatores como a porosidade, resistência à abrasão e estrutura atómica da camada. Mesmo quando ocorrem modificações, a camada tem capacidade de repassivação espontânea. No entanto, em ambientes de baixo pH, como os observados na peri-implantite, essa regeneração pode ser limitada, acelerando a degradação (Yarram et al., 2019).

Estudos mostram que, apesar da alta resistência à corrosão do titânio, existe evidência crescente de libertação de iões metálicos no tecido peri-implantar (Noumbissi et al., 2019). Essa libertação pode ser agravada por galvanismo entre o implante e próteses esqueléticas com utilização de ligas Ni-Cr, comprometendo a osteointegração e podendo levar à fratura do implante (Lee et al., 2015; Yarram et al., 2019).

A produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), induzida pela presença de materiais implantáveis, pode também interferir com os mecanismos celulares de reparação. Embora o ROS seja essencial em pequenas quantidades para funções celulares normais, a sua acumulação em níveis elevados causa stress oxidativo, alterando o equilíbrio homeostático dos tecidos e afetando negativamente a cicatrização e a regeneração óssea (Abdulhameed et al., 2022).

Para aumentar a longevidade e eficácia dos implantes, têm sido exploradas diversas técnicas de modificação da microestrutura da superfície dos implantes. Entre estas, destacam-se os revestimentos com hidroxiapatite ou cerâmicas nanométricas, que melhoram a bioatividade e reduzem o desgaste. A aplicação de camadas de Al_2O_3 - TiO_2 ou técnicas de texturização a laser tem revelado melhorias na rugosidade e pureza de superfície conferindo maior resistência à corrosão e à abrasão. Adicionalmente, estas modificações reduzem a liberação de íons metálicos e promovem um contacto mais estável entre o implante e o tecido ósseo (Yarram et al., 2019).

A liberação de partículas metálicas pode ter consequências sistêmicas, com estudos observados em animais, a demonstrarem a sua presença em órgãos como fígado, pulmões e baço. Localmente, a acumulação de íons metálicos em tecidos peri-implantares induz respostas inflamatórias, compromete a homeostasia óssea e pode levar ao insucesso do implante. A inflamação peri-implantar e a consequente redução do pH favorecem a corrosão e fragilizam a estrutura metálica, aumentando o risco de fratura (Asa'ad et al., 2022; Atchuta et al., 2024; Kandaswamy et al., 2024).

Em síntese, apesar das vantagens substanciais do TiO_2 na implantologia dentária, nomeadamente a sua biocompatibilidade, resistência à corrosão e propriedades bioativas, permanecem desafios relacionados com os fenómenos de degradação superficial e interação complexa com o meio oral. A ocorrência de processos de corrosão, desgaste e liberação de partículas metálicas pode comprometer a estabilidade e a longevidade dos implantes. Assim, a compreensão aprofundada dos mecanismos físicoquímicos envolvidos na degradação do TiO_2 e o desenvolvimento contínuo de estratégias avançadas de engenharia de superfícies são essenciais para otimizar o desempenho clínico e assegurar a durabilidade a longo prazo dos implantes dentários (Souza et al., 2020; Swalsky et al., 2024).

2.1.1.2 Ortodontia

Nos últimos anos, o TiO_2 tem despertado crescente interesse no campo da ortodontia, emergindo como um material com elevado potencial para aplicações clínicas. As suas propriedades intrínsecas, nomeadamente a biocompatibilidade, a atividade antimicrobiana e a capacidade de reforçar as características mecânicas e funcionais dos materiais ortodônticos, têm contribuído para a sua valorização. A incorporação de TiO_2

em diferentes componentes utilizados em ortodontia tem revelado resultados promissores, sobretudo no que respeita ao aumento da durabilidade, da segurança biológica e da eficácia terapêutica. Assim, este material tem vindo a consolidar-se como uma alternativa inovadora e multifuncional, capaz de responder a alguns dos desafios atuais relacionados com o desempenho e a longevidade dos materiais (Elabd et al., 2024). A aplicação de revestimentos de TiO_2 em arcos de níquel-titânio (NiTi) tem demonstrado um efeito positivo na redução da libertação de iões de níquel, fator relevante para prevenir reações alérgicas em pacientes. Foi igualmente observado que uma espessura de nanopartículas próxima de 21,90 nm favorece a formação de uma camada de hidroxiapatite, promovendo a adesão e a proliferação celular (Mahmood et al., 2023).

No que respeita à ação antimicrobiana, diversos estudos apontam para a eficácia do TiO_2 quando incorporado em componentes ortodônticos. A inclusão de nanopartículas de TiO_2 em placas base acrílicas utilizadas em aparelhos funcionais contribuiu para uma redução progressiva da carga bacteriana (Elabd et al., 2024), enquanto adesivos com incorporação de TiO_2 mantiveram boas propriedades mecânicas e aumentaram a inibição do crescimento bacteriano (Harsha et al., 2024).

Apesar dos avanços registados, a utilização do TiO_2 na ortodontia ainda apresenta desafios, nomeadamente no que diz respeito à estabilidade a longo prazo dos revestimentos e ao seu comportamento sob diferentes condições do meio oral. Estudos recentes têm destacado a importância de avaliar a durabilidade e a segurança destas superfícies modificadas, uma vez que fatores como o pH, a temperatura e as cargas mastigatórias podem comprometer a sua integridade. Assim, torna-se essencial promover investigações complementares que permitam otimizar estas tecnologias e garantir a sua aplicação clínica de forma segura, eficaz e duradoura (Elabd et al., 2024; Harsha et al., 2024).

2.1.1.3 Materiais restauradores e protéticos

A incorporação de TiO_2 -NPs em materiais restauradores tem demonstrado resultados promissores, particularmente no aumento das propriedades mecânicas de resinas compostas. Estudos apontam para valores superiores de resistência à compressão, à tração diametral e à flexão, quando comparados com materiais convencionais, o que se relaciona

com a elevada rigidez e fotoatividade destas nanopartículas que conferem melhor desempenho nas restaurações (Sihivahanan & Nandini, 2021).

A eficácia dos materiais restauradores depende da sua resistência biológica e das suas propriedades químicas, físicas e mecânicas. Neste contexto, a utilização de TiO₂ NPs em compósitos, bases, selantes, cimentos, adesivos tem demonstrado uma notável atividade antimicrobiana. Entre as inovações destacam-se os cimentos de ionómero de vidro (GIC) modificados com TiO₂, que apresentam maior durabilidade, estabilidade e resistência antimicrobiana, inclusive em condições de cargas mastigatórias intensas (Garcia-Contreras et al., 2015).

Um estudo experimental demonstrou que um GIC incorporado com nanopartículas de TiO₂ apresentou elevada longevidade e atividade antibacteriana eficaz contra *Streptococcus mutans*, microrganismo frequentemente associado ao desenvolvimento da cárie dentária. Para além disso, a introdução de TiO₂ em restaurações convencionais deu origem a nanocompósitos com comprovada citocompatibilidade e ação antimicrobiana contra espécies como *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, também implicadas na formação de lesões cariosas (Mansoor et al., 2022).

A dimensão das partículas e a concentração utilizada revelam-se fatores determinantes no desempenho final dos materiais. Num estudo em que nanopartículas de aproximadamente 21 nm foram incorporadas em GIC, registaram-se melhorias significativas na resistência à flexão, compressão e à dureza, bem como na força de adesão ao esmalte e à dentina, quando comparado com materiais convencionais (Panahandeh et al., 2018). Noutro estudo, a associação de 2% de TiO₂ NPs com 1% de nanocristais de celulose (CnC) resultou num aumento de 18,9% da resistência compressiva e num incremento de até 151% na resistência de união ao esmalte em relação ao GIC tradicional. Também se avaliaram formulações contendo misturas de TiO₂, ZnO e Ag NPs em proporção de 10% em peso. Os resultados mostraram que o TiO₂, devido à sua estrutura porosa, apresentou desempenho mecânico superior às restantes nanopartículas. Observou-se ainda que tanto o TiO₂ como o ZnO contribuíram para o aumento da resistência à compressão, enquanto a prata apresentou valores semelhantes ao grupo controlo sem nanopartículas (Mansoor et al., 2022).

Os efeitos antimicrobianos e mecânicos parecem atingir o seu máximo até concentrações próximas de 3% em peso, não se verificando melhorias consistentes com percentagens mais elevadas. Segundo os autores (Elsaka et al., 2011 e; Sun et al., 2011), a incorporação de 3% de TiO_2 em GIC resultou num reforço significativo das propriedades mecânicas e antibacterianas, sem comprometer a libertação de flúor.

Investigações mais recentes reforçaram esta evidência, demonstrando que a incorporação de 3% e 5% de TiO_2 NPs aumentou de forma expressiva a resistência à flexão e compressão dos GIC, sublinhando o potencial clínico destas formulações. Em particular, a concentração de 5% revelou ganhos adicionais na microdureza e uma redução na propagação de fissuras, fatores que contribuem para uma maior durabilidade clínica (Mansoor et al., 2024).

No campo das resinas acrílicas, em particular o polimetilmetacrilato (PMMA), material de eleição para bases de próteses totais e parciais, a sua popularidade resulta da biocompatibilidade, estética, baixo peso e custo acessível. Contudo, defeitos como porosidades, fissuras e irregularidades comprometem as propriedades mecânicas e favorecem a colonização microbiana. A introdução de TiO_2 NPs no PMMA tem permitido superar estas limitações, reforçando a resistência e a dureza, enquanto promove uma polimerização mais eficaz e reduz a citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade. Este efeito é explicado pela interação química entre os grupos carbonilo do PMMA e os grupos hidroxilo das nanopartículas de TiO_2 , originando uma matriz mais estável (Mansoor et al., 2022). Além do efeito químico e mecânico, a atividade antimicrobiana é igualmente beneficiada, em que concentrações mais elevadas de TiO_2 NPs resultam numa redução significativa da adesão bacteriana. Estudos em que se combinaram TiO_2 e dióxido de silício em PMMA demonstraram elevada atividade antibacteriana sob radiação UV, capaz de degradar microrganismos com exposição prolongada. Adicionalmente, ensaios recentes concluíram que estas nanopartículas são compatíveis e seguras quando usadas isoladamente ou em associação com outros *nanofillers* para aplicações protéticas (Alrahlah et al., 2022).

Em relação aos adesivos dentários, a literatura evidencia que a sua incorporação contribui para uma biocompatibilidade superior, acompanhada por uma redução significativa da solubilidade e da absorção de água, quando comparados com adesivos convencionais. Estas melhorias são particularmente relevantes para a prática clínica, uma

vez que aumentam a estabilidade e a longevidade dos sistemas adesivos (Mansoor et al., 2022).

Paralelamente, estudos com cimentos autoadesivos mostraram que a adição de TiO₂ NPs promoveu um grau de conversão polimérica mais elevado do que nas formulações tradicionais, sugerindo uma reação de polimerização mais eficiente. As nanopartículas de TiO₂ atuam também como agentes de reforço, melhorando as propriedades mecânicas e físico-químicas dos adesivos quando utilizadas como *fillers*, o que reforça a sua aplicabilidade como aditivos (Mansoor et al., 2022).

No âmbito dos adesivos ortodônticos, investigações anteriores demonstraram que a incorporação de TiO₂ NPs em resinas fotopolimerizáveis reduziu a desmineralização do esmalte e exerceu efeito antibacteriano, mantendo, no entanto, valores de resistência de união ao cisalhamento (SBS) e índices de remanescente adesivo semelhantes aos obtidos nos grupos de controlo. Noutras abordagens, compósitos biomineralizados contendo TiO₂ e nanocarbonos evidenciaram atividade fotocatalítica capaz de interferir na acidez bacteriana, apresentando ainda um efeito positivo na remineralização dentária em condições simuladas (Mansoor et al., 2022).

No que se refere às propriedades mecânicas, os estudos convergem no sentido de que a adição de TiO₂ NPs não compromete a resistência de união. A inclusão de 5% e 10% em adesivos universais não produziu diferenças estatisticamente significativas nos valores de SBS em comparação com formulações convencionais (Husein et al., 2024). Resultados semelhantes foram reportados em adesivos ortodônticos, onde a resistência de união se manteve próxima dos grupos controlo. Contudo, a resistência à tração apresentou melhorias consistentes após a adição de TiO₂ NPs, sugerindo maior durabilidade e fiabilidade para restaurações dentárias (Alzahrani et al., 2024).

Em termos biológicos, destaca-se a atividade antimicrobiana destas nanopartículas, particularmente contra microrganismos cariogénicos como *Streptococcus mutans*. Esta ação pode reduzir a formação de biofilme e o risco de cárie secundária, sendo de grande interesse em adesivos ortodônticos, nos quais a colonização bacteriana representa um problema clínico relevante (Alzahrani et al., 2024; Tivanani et al., 2024). A biocompatibilidade foi também avaliada em ensaios com fibroblastos, nos quais não se

verificaram efeitos adversos significativos, confirmando que o TiO_2 pode ser integrado em adesivos dentários sem comprometer a saúde celular (Jabeen et al., 2023).

No campo da prótese dentária, materiais como cerâmicas, safira e diamante são amplamente utilizados em coroas, pontes e facetas devido às suas características estéticas e biocompatibilidade, embora a sua fragilidade constitua uma limitação. A incorporação de TiO_2 NPs nestes materiais tem permitido melhorar significativamente as propriedades mecânicas e estéticas, atribuindo-lhes maior resistência a esforços repetidos, menor elasticidade e maior durabilidade clínica. O TiO_2 destaca-se ainda pela sua coloração branca natural, biocompatibilidade e baixo risco de toxicidade ou reações alérgicas, posicionando-se como uma solução segura e eficaz para aplicação em próteses dentárias fixas (Mansoor et al., 2022).

Apesar do uso crescente de materiais restauradores e protéticos que incorporam TiO_2 , a literatura disponível não apresenta estudos que indiquem riscos claros associados à sua exposição contínua no ambiente oral. Esta ausência de dados controversos pode dever-se, em parte, ao facto de muitos destes materiais se encontrarem em forma polimerizada, o que reduz a probabilidade de libertação de partículas para o meio biológico, sobretudo quando comparados com materiais como os implantes ou algumas pastas contendo TiO_2 em estado mais livre.

Ainda assim, esta questão levanta um ponto de reflexão importante. Embora os materiais restauradores apresentem, à partida, menor risco de degradação ou migração de partículas, não se pode excluir totalmente a possibilidade de libertação de nanopartículas ao longo do tempo, especialmente em condições de desgaste mecânico, abrasão ou envelhecimento químico.

Seria, portanto, interessante que futuras investigações explorassem o comportamento de materiais restauradores e protéticos à base de TiO_2 quando expostos a condições simuladas de uso prolongado, analisando não apenas a estabilidade do material, mas também possíveis implicações biológicas. Esta abordagem ajudaria a colmatar a falta de evidência científica nesta área e a compreender melhor se o estado polimerizado destes compostos é realmente um fator protetor contra a libertação de partículas, contribuindo assim para o desenvolvimento de materiais ainda mais seguros e duradouros para aplicação clínica.

2.1.1.4 Endodontia

O titânio metálico e as suas ligas de óxido, geralmente designadas por TiO_2 , têm sido amplamente aplicados na produção de materiais dentários, como obturadores, limas e condensadores. No domínio da endodontia, a combinação níquel-titânio é particularmente valorizada devido à sua elevada flexibilidade, a qual confere resistência acrescida à fratura. Esta característica torna os instrumentos fabricados com esta liga, especialmente adequados para os procedimentos clínicos (Mansoor et al., 2022).

Mais recentemente, têm sido realizados estudos com o objetivo de explorar a incorporação de TiO_2 -NPs em cimentos para a obturação e materiais para realizar o selamento dos canais, com resultados promissores na melhoria das propriedades destes e da sua eficácia clínica. A comprovada biocompatibilidade e a baixa toxicidade das nanopartículas justificam o seu potencial como aditivos capazes de otimizar os resultados dos tratamentos de canais radiculares (Ali & Alwan, 2023).

Relativamente à resistência de união, diversos estudos demonstraram que a adição de TiO_2 NPs a materiais como o agregado trióxido mineral (MTA) promoveu um aumento significativo da força de adesão por *push-out*. Verificou-se que o MTA modificado com TiO_2 apresentou valores de resistência superiores em relação ao MTA convencional, resultado atribuído ao reforço estrutural proporcionado pelas nanopartículas, tornando o material mais eficaz no selamento dos canais radiculares e na prevenção de infeções (Bichile et al., 2022; Shahi et al., 2023).

A par das melhorias mecânicas, a introdução de TiO_2 NPs em materiais endodônticos tem evidenciado propriedades antibacterianas relevantes. Estudos recentes confirmaram que os materiais para o selamento modificados com estas nanopartículas foram capazes de reduzir de forma significativa a viabilidade bacteriana, nomeadamente contra *Enterococcus faecalis*, microrganismo frequentemente associado a falhas em tratamentos endodônticos. Esta ação antimicrobiana é particularmente relevante na prevenção de infeções secundárias pós-tratamento, contribuindo assim para o aumento da taxa de sucesso clínico (Mediboyina et al., 2023).

Apesar do TiO_2 ser amplamente utilizado em várias áreas da medicina dentária, ainda existem poucas investigações que explorem o seu comportamento em instrumentos endodônticos. As limas são materiais que estão constantemente sujeitos a esforços de fadiga, rotação e a repetidos processos de esterilização, fatores que podem favorecer a degradação do material ao longo do tempo. Perante isso, seria interessante estudar se estas condições podem levar à libertação de partículas ou subprodutos de TiO_2 nos canais radiculares.

Este tipo de estudo poderia trazer informação importante sobre a estabilidade e segurança dos instrumentos utilizados na prática clínica, especialmente considerando a possível interação dessas partículas com os tecidos dentários e periapicais. A ausência de dados concretos sobre esta questão mostra que existe uma lacuna na literatura, o que torna o tema ainda mais relevante.

2.1.1.5 Produtos de higiene oral

O TiO_2 tem vindo a assumir um papel de destaque em produtos de higiene oral, graças às suas propriedades antimicrobianas, branqueadoras e à capacidade de potenciar a eficácia das formulações. A incorporação de TiO_2 -NPs em dentífricos, colutórios, soluções tópicas ou agentes de branqueamento tem demonstrado resultados promissores tanto na prevenção de patologias orais como na melhoria estética (Mansoor et al., 2022).

A atividade antimicrobiana das TiO_2 -NPs resulta principalmente da geração de espécies reativas de oxigénio (ROS) e da interação direta com as células microbianas, mecanismos que conduzem à inibição do crescimento de microrganismos patogénicos da cavidade oral (Rifaath et al., 2023). Para além da sua ação antimicrobiana, o TiO_2 contribui para a prevenção da erosão dentária e do desgaste do esmalte, podendo também favorecer o branqueamento dentário através das suas propriedades fotocatalíticas e óticas. Quando associado a iões fluoreto, observa-se um efeito sinérgico, que potencia a proteção do esmalte e reforça a resistência à cárie (Onwubu et al., 2018)

Nos dentífricos, o TiO_2 é normalmente adicionado em concentrações entre 1% e 10% em peso, com partículas que variam entre 100 e 300 nm. Estas dimensões favorecem a sua penetração no esmalte, dentina e cimento, o que contribui para reduzir a

hipersensibilidade dentária e atrasar o desenvolvimento de cáries. A forte afinidade destas nanopartículas pelos tecidos dentários permite a retenção de pequenas quantidades de flúor libertadas pelas formulações, integrando-as na matriz do esmalte e diminuindo a sua solubilidade ao longo do tempo. Estudos prévios referem ainda que a ligação das TiO₂ NPs ao esmalte reduz o tamanho dos cristais de hidroxiapatite, o que resulta em melhorias subtis na tonalidade, luminosidade e saturação da cor, ajudando a manter o aspeto natural dos dentes. (Mansoor, et al., 2022)

Na área do branqueamento dentário, a utilização de TiO₂ NPs demonstrou benefícios claros. A alteração do TiO₂ com azoto revelou uma combinação de maior eficácia de branqueamento, atividade antimicrobiana e redução da sensibilidade pós-tratamento (Park et al., 2022). Outro estudo relatou que a inclusão de TiO₂ em géis branqueadores permitiu reduzir a concentração de H₂O₂ de 35% para apenas 6%, sem perda de eficácia clínica, mas com diminuição significativa da sensibilidade dentária quando a concentração de H₂O₂ diminuiu (Mansoor et al., 2022).

Os colutórios e desinfetantes orais com TiO₂ NPs surgem também como alternativas promissoras à clorhexidina. Estes produtos demonstraram elevada eficácia antimicrobiana contra *Streptococcus mutans*, principal bactéria responsável pela cárie dentária mostrando-se úteis na prevenção de lesões iniciais de desmineralização (*white spots*) durante tratamentos ortodônticos (Mansoor et al., 2022).

Estudos sobre níveis de exposição estimam que a ingestão diária de TiO₂ proveniente de dentífricos e outras fontes varia consoante a faixa etária, sendo que as crianças entre os 2 e os 6 anos são mais vulneráveis devido ao seu menor peso corporal e maior ingestão relativa (Rompelberg et al., 2016). Para responder a estas preocupações, têm sido desenvolvidos métodos analíticos avançados, como a fluorescência de raios X, que permitem quantificar de forma rigorosa as concentrações de TiO₂ em produtos de higiene oral, apoiando assim avaliações de risco mais consistentes e medidas regulatórias adequadas (Schwab et al., 2012).

3. Exposição ao dióxido de titânio, biodistribuição e potenciais efeitos na saúde

A presença de dióxido de titânio de grau alimentar (E171) em numerosos bens de consumo, desde confeitaria, padaria, molhos brancos, bebidas, pastas dentífricas e comprimidos, coloca a população em contacto frequente com partículas nanométricas (Vignard et al., 2023).

Ensaio por via oral com nanopartículas de TiO_2 (TiO_2 -NPs) documentaram efeitos tóxicos e indicam que exposições repetidas podem culminar em acumulação tecidual que torna imprescindível quantificar com rigor a ingestão para uma avaliação de risco credível (Rompelberg et al., 2016).

No plano da exposição dietética, as estimativas variam com o padrão de consumo e a faixa etária, os valores médios reportados vão de 0,03 mg/kg/dia em lactentes e até 11,5 mg/kg/dia em crianças <10 anos, mantendo-se relevantes em grupos etários mais velhos (Younes et al., 2021).

Num estudo na população dos países baixos, por exemplo, a ingestão média foi de aproximadamente 0,67 mg/kg/dia nos 2–6 anos (P95: 1,29), aproximadamente 0,17 mg/kg/dia nos 7–69 anos e aproximadamente 0,06 mg/kg/dia em ≥ 70 anos. Nas crianças, a pasta dentífrica contribuiu com cerca de 57% da exposição total, enquanto nos adultos a maior contribuição foram produtos de confeitaria. Ao quantificar a exposição, devem incluir-se alimentos, suplementos e dentífricos, dado o seu contributo reconhecido para a ingestão total de TiO_2 . (Rompelberg et al., 2016).

Em produtos revestidos com TiO_2 , como a pastilha elástica e confeitos, as partículas libertam-se da matriz, dispersam-se na saliva e atingem rapidamente o epitélio. Cenários semelhantes são esperados em matrizes líquidas ou semilíquidas (gelados, molhos, bebidas) e em revestimentos de comprimidos (Vignard et al., 2023; Younes et al., 2021). Para a pastilha elástica, foram estimadas exposições de 0,1–84 mil milhões de TiO_2 -NPs/kg de peso/dia, ilustrando a potencial carga sobre o epitélio bucal em condições realistas (Fiordaliso et al., 2018).

Nestes produtos de coloração branca, o teor de TiO_2 pode ser particularmente elevado, atingindo até 2,5 mg de Ti por grama de alimento. A exposição relativa é consideravelmente superior em crianças: no Reino Unido, estima-se uma ingestão diária de aproximadamente 2 a 3 mg/kg em crianças com menos de 10 anos, comparativamente a cerca de 1 mg/kg em adultos. Globalmente, uma criança pode ingerir entre duas a quatro vezes mais TiO_2 por quilograma de peso corporal do que um adulto (Baranowska-Wójcik et al., 2020).

Apesar de estudos toxicocinéticos indicarem baixa absorção intestinal média (0,02–0,6% da dose administrada, inclusive em humanos), têm sido detetadas partículas no intestino, fígado, baço, rins e placenta (Bongaerts et al., 2020; Guillard et al., 2020; Heringa et al., 2018). Estudos realizados em roedores e linhas celulares, revelam sinais de genotoxicidade, inflamação e *stress* oxidativo (Bischoff et al., 2021), a promoção de lesões preneoplásicas do cólon (Bettini et al., 2017; Medina-Reyes et al., 2020) e agravamento tumoral em modelos de colite associada a cancro (Urrutia-Ortega et al., 2016). A discrepância entre a baixa absorção intestinal média do TiO_2 e a sua presença em tecidos reforça a necessidade de considerar a cavidade oral como primeira interface de contacto e possível via de passagem sistémica.

A evidência *ex-viva* mostra que o TiO_2 atravessa a mucosa oral porcina e penetra no epitélio, com a profundidade de penetração a depender do tamanho e da hidrofiliicidade/hidrofobicidade. O estado de aglomeração no meio extracelular condiciona a entrada celular, reduzindo a internalização quando os aglomerados são extensos. Em células humanas TR146, tanto NP como partículas submicrométricas são endocitadas sobretudo como partículas isoladas ou pequenos agregados, enquanto aglomerados volumosos permanecem aderidos externamente, sem translocação evidente (Vignard et al., 2023).

Em leitões, a aplicação sublingual de uma suspensão aquosa de E171, utilizada tal como comercializada, levou à deteção de partículas nas camadas profundas da mucosa cerca de 30 minutos após a exposição, evidenciando permeação rápida do epitélio oral. Em paralelo, a presença de partículas nos gânglios linfáticos submandibulares é compatível com drenagem linfática e eventual acesso sistémico pela via linfático-venosa, hipótese que ganha robustez quando se considera que as propriedades físico-químicas do TiO_2 (fase cristalina, tamanho, revestimentos) modulam carga superficial, sedimentação,

aglomeração e, por isso, a interação com barreiras biológicas e a toxicidade (Vignard et al., 2023).

Ensaio *in vitro* e *in vivo* têm documentado várias alterações celulares após a exposição a nanopartículas de TiO₂, incluindo modificações no ciclo celular, constrição da membrana nuclear, apoptose e danos no ADN (Baranowska-Wójcik et al., 2020; Guillard et al., 2020). Estes estudos também demonstram a interação das nanopartículas com o epitélio do intestino delgado, através de diferentes vias de exposição - inalação, ingestão, contacto cutâneo e injeção (Vignard et al., 2023).

Foram ainda identificadas partículas de TiO₂ acumuladas em diversos órgãos, incluindo pulmões, trato gastrointestinal, fígado, coração, baço, rins e músculo cardíaco. Essas acumulações associam-se a perturbações do metabolismo da glicose e dos lípidos em modelos de roedores (Wells et al., 2024).

A suscetibilidade aos efeitos adversos parece variar com a idade. Em ratos jovens observaram-se tumefação hepática, lesões cardíacas e ativação não alérgica de mastócitos gástricos, enquanto em adultos predominaram alterações hepato-renais discretas e uma menor permeabilidade intestinal (Guillard et al., 2020). Além disso, o tamanho das partículas influencia a sua biodistribuição: após administração oral única, partículas maiores (~80 nm) tendem a acumular-se preferencialmente no fígado, enquanto partículas menores (~25 nm) surgem sobretudo no baço e, em menor grau, nos rins e pulmões (Vignard et al., 2023).

Este conjunto de evidências fornece uma base biológica plausível para a orotranslocação observada com o aditivo alimentar E171 e sugere que a cavidade oral pode funcionar como uma via de entrada sistémica. Assim, reforça-se a necessidade de estudos crónicos que avaliem a resposta dose-dependente e considerem a distribuição real de tamanhos do material “tal como comercializado”, bem como *endpoints* emergentes, incluindo parâmetros epigenéticos, na avaliação do risco (Baranowska-Wójcik et al., 2020; Wells et al., 2024).

Quanto às consequências biológicas locais, o E171 mostrou maior impacto em células bucais proliferativas do que em células diferenciadas. Nas células TR146 em proliferação, observou-se citotoxicidade por travão de crescimento e genotoxicidade, acompanhadas

de um sinal discreto mas persistente de espécies reativas de oxigênio horas após *wash-out*; já em células diferenciadas, os danos foram menores e mais eficientemente reparados. O perfil genotóxico variou com o tamanho: E171 e NM-102 (50–150 nm, mistura nano/submicra) induziram alterações no DNA, ao contrário de um modelo de NP “pura” de ~21 nm que não replicou esse efeito nas mesmas condições, sugerindo que as frações submicrométricas do aditivo podem contribuir de forma relevante para a genotoxicidade no epitélio bucal (Vignard et al., 2023).

A influência das nanopartículas de TiO₂ no sistema cardiovascular depende da via de exposição da dose, da duração e do tamanho das partículas. Em modelos animais observou-se ativação inflamatória com aumento de citocinas como TNF- α , IFN- γ e IL-8, que parece estar na base da disfunção cardíaca descrita. Foram reportadas alterações da frequência cardíaca e da pressão arterial, arritmias e mudanças nas enzimas séricas (LDH, α -HBDH, CK) compatíveis com lesão do miocárdio. Após inalação, verificou-se também maior condução cardíaca e aumento da pressão diastólica média (Baranowska-Wójcik et al., 2020).

Consoante o regime de exposição e o diâmetro das partículas (p.ex., 25–80 nm), registaram-se ainda perturbações do metabolismo e da microbiota intestinal, sinais de nefro- e hepatotoxicidade, e efeitos mais acentuados em animais jovens (com descida de HBDH/CK). Em exposições prolongadas observaram-se lesões do músculo cardíaco e quadros respiratórios, associados a desequilíbrio de citocinas Th1/Th2. As TiO₂-NPs têm potencial para efeitos cardiovasculares adversos, mediados por inflamação e modulados pela dose, pelo tempo e pelas características físico-químicas das partículas (Baranowska-Wójcik et al., 2020).

As nanopartículas de TiO₂, pelo seu reduzido tamanho, conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e alcançar o cérebro por diferentes vias, incluindo a passagem ao longo de nervos sensoriais após inalação. A deposição tem sido observada sobretudo no bulbo olfatório e no hipocampo. No tecido nervoso, estas partículas promovem stress oxidativo (produção acrescida de ROS, oxidação proteica), comprometem as defesas antioxidantes e danificam as mitocôndrias (alteração do potencial de membrana e redução de NADH). Estes eventos desencadeiam apoptose e inflamação, podendo também alterar a integridade da barreira hematoencefálica e os níveis de oligoelementos (como Cu, K e Zn) (Baranowska-Wójcik et al., 2020).

Em modelos celulares (microglia, astrócitos e linhas neuronais humanas/animais) e em animais de experiência, os efeitos são dose- e tempo-dependentes: registam-se ativação microglial com aumento de ROS, inibição do ciclo celular e morte celular programada. Em exposições prolongadas, verificou-se acumulação cerebral de TiO_2 e aumento de marcadores de dano oxidativo (superóxido, H_2O_2 , proteínas carboniladas, 8-OHdG, MDA), bem como alterações de expressão génica ligadas ao stress oxidativo. A fase cristalina e o tamanho influenciam a toxicidade (a anatase tende a ser mais reativa do que rutilo e as partículas nanométricas são mais tóxicas do que as micrométricas) (Baranowska-Wójcik et al., 2020).

Funcionalmente, foram descritos défices cognitivos (p.ex., memória espacial e aprendizagem) em roedores, perda de neurónios dopaminérgicos e perfis moleculares compatíveis com vias patogénicas, do tipo Parkinson (aumento de PINK1, parkin, α -sinucleína, UCHL1) em modelos de peixe-zebra, e inibição da acetilcolinesterase com desequilíbrios de neurotransmissores (noradrenalina, dopamina e serotonina) em ratos. A exposição durante a gestação associou-se a menor proliferação de células hipocámpais e prejuízo de aprendizagem na descendência (Baranowska-Wójcik et al., 2020).

Estudos *in vivo* demonstram que a exposição a TiO_2 -NPs pode induzir alterações histopatológicas significativas em órgãos metabólicos e excretórios. Foram observadas necrose e degenerescência hidrópica de hepatócitos, apoptose hepática e elevação das enzimas hepáticas ALT e AST, bem como edema glomerular e dilatação tubular renal. A biodistribuição mostra deposição sistémica no baço, pulmões e rins, com evidência de lesões inflamatórias esplénicas quando a carga particulada é elevada (Chen et al., 2009; Wang et al., 2007).

No aparelho respiratório, a inalação de TiO_2 -NPs tem sido associada a processos inflamatórios agudos e crónicos das vias aéreas, caracterizados por infiltração de neutrófilos, espessamento intersticial e congestão alveolar. Em estudos experimentais, observaram-se ainda alterações vasculares compatíveis com microtrombose e padrões de pneumonia intersticial, evidenciando a capacidade das partículas para desencadear respostas imunotóxicas locais. Contudo, exposições controladas em modelos animais demonstraram que a irritação sensorial se mantém geralmente ligeira e sem comprometer significativamente o fluxo aéreo, apresentando variações dependentes da espécie e da dose administrada (Chen et al., 2009; Larsen et al., 2016).

No trato gastrointestinal, a exposição a TiO₂-NPs tem sido associada à indução de respostas pró-inflamatórias locais e a alterações na composição da microbiota intestinal, conduzindo a fenómenos de disbiose. Em modelos animais, observou-se que exposições subcrônicas (~50 mg/kg) promovem hepatotoxicidade ligeira, evidenciada por aumento de marcadores séricos hepáticos e inflamação portal. Durante a gestação, a administração de TiO₂-NPs foi igualmente associada a perturbações metabólicas, incluindo elevação da glicemia em jejum e alterações da homeostase da glicose nos descendentes, sugerindo uma interferência metabólica mediada pelo eixo intestino–fígado e por mecanismos de stress oxidativo (Z. Chen et al., 2019; Ebrahimzadeh Bideskan et al., 2017).

Em paralelo, surgem evidências de alterações epigenéticas em condições subcitotóxicas. Num estudo realizado com um produto comercial de TiO₂ predominantemente na fase anatase, apresentando uma mistura de partículas nano e micrométricas com tendência à aglomeração, observaram-se, nas linhagens celulares Caco-2 e HepG2, alterações epigenéticas significativas, incluindo hipometilação global do DNA dependente da dose e do tempo de exposição, bem como hipermetilação em promotores de genes de resposta ao *stress* e à toxicidade, acompanhada de diminuição da sua expressão (Wells et al., 2024).

No plano regulatório, os potenciais perigos identificados motivaram a proibição do E171 em alimentos na União Europeia em 2022, mantendo a utilização em fórmulas farmacêuticas e cosméticos e persistindo a autorização fora da UE. Em paralelo, o inventário CPI indicava, em março de 2015, mais de 1800 produtos baseados em nanotecnologia, incluindo dezenas na categoria de alimentos e bebidas. Relativamente ao TiO₂ em alimentos, os EUA admitem até 1% (p/p) do produto contendo TiO₂, enquanto na UE se aplica o princípio *ad quantum satis* (Baranowska-Wójcik et al., 2020). Este enquadramento reforça a necessidade de: quantificar a exposição real (incluindo contributos de alimentos, suplementos e dentífricos); considerar explicitamente a absorção da mucosa oral para além da intestinal, caracterizar o material “tal como comercializado” (mistura nano/micro, revestimentos, estado de aglomeração) e incorporar diferenças etárias e fisiológicas, nas futuras avaliações de risco (Rompelberg et al., 2016; Teubl et al., 2015; Vignard et al., 2023; Younes et al., 2021).

3.1 Vias de exposição no ser humano

A exposição humana ao TiO_2 ocorre predominantemente por inalação, ingestão e contacto cutâneo, existindo ainda a possibilidade menos comum de administração intravenosa em contextos clínicos (Faviola Gutiérrez Antezana & Leoncio Lizárraga Hurtado, 2016). Esta exposição resulta tanto do uso ocupacional como do consumo quotidiano. Em alimentos e produtos de higiene oral, o TiO_2 encontra-se presente sob a forma de partículas pigmentares e nanopartículas, estimando-se que aproximadamente 36% das partículas presentes em géneros alimentícios se situem na gama nanométrica (Shakeel et al., 2016).

A ingestão constitui, em geral, a principal via de exposição ao TiO_2 na população, devido à sua utilização como aditivo alimentar e agente opacificante (E171), bem como como revestimento em formulações farmacêuticas. Estudos realizados nos Estados Unidos indicam que a exposição média varia entre 1–2 mg/kg/dia em crianças com menos de 10 anos e 0,2–0,7 mg/kg/dia nos restantes grupos etários, enquanto no Reino Unido se estimam valores de 1–2 mg/kg/dia em crianças e cerca de 1 mg/kg/dia em adultos (Weir et al., 2012; Winkler et al., 2018).

Além dos alimentos, pequenas quantidades podem ser engolidas a partir de produtos de higiene oral (por exemplo, pasta dentífrica). Há indicações de que partículas podem translocar-se do tubo digestivo para a circulação, com distribuição sistémica subsequente, um fenómeno associado a stress oxidativo e potenciais efeitos adversos a longo prazo (Bettini et al., 2017; Pele et al., 2015; Vieira et al., 2022). Um ponto ainda subvalorizado nas avaliações de risco é o papel da mucosa oral, sendo a primeira superfície em contacto com xenobióticos alimentares e que tem demonstrado boa capacidade de absorção em plataformas de administração bucal, é plausível que contribua para a captação inicial de TiO_2 , mas continua pouco considerada nos modelos regulatórios (Teubl et al., 2015).

Em ambientes de trabalho onde se manipula TiO_2 (poeiras/fumos), a via respiratória é dominante. A gravidade depende, entre outros fatores, da duração da exposição e do tamanho das partículas (finas >100 nm; ultrafinas <100 nm). O NIOSH recomenda limites de exposição distintos, 2,4 mg/m³ para partículas finas e 0,3 mg/m³ para ultrafinas (Faviola Gutiérrez Antezana & Leoncio Lizárraga Hurtado, 2016.). Em cenários reais

foram descritas concentrações anuais no ar de 0,1–1,0 mg/m³, com médias que, em certas categorias, chegaram a 5 mg/m³. Em trabalhadores saudáveis, ao final do turno observaram-se reduções da função pulmonar (sobretudo nas pequenas vias aéreas) e aumento da pressão arterial sistólica, sugerindo impacto respiratório e cardiovascular agudo da inalação de TiO₂ (Ayorinde & Sayes, 2023).

O TiO₂ é componente frequente de produtos de cuidados pessoais (protetores solares, pastas dentífricas, géis de duche). Estimativas populacionais apontam para uma exposição média diária por via cutânea de 2,8–21,4 mg por pessoa, com picos relatados até 181,8 mg/dia; a principal contribuição vem do gel de duche, pasta dentífrica e protetor solar (Ayorinde & Sayes, 2023). A capacidade de penetração cutânea e absorção sistêmica continua em debate: trabalhos recentes sugerem translocação cutânea limitada em condições de uso típicas, embora a formulação e o estado de agregação possam modificar o potencial de penetração (Shakeel et al., 2016).

As principais vias de exposição ao TiO₂ encontram-se bem estabelecidas: a via oral, predominante na população em geral devido à ingestão de aditivos alimentares e partículas provenientes de produtos de consumo; a via inalatória, particularmente relevante em contextos ocupacionais, como durante a manipulação industrial de pós ou pigmentos; e a via cutânea, amplamente associada ao uso de cosméticos e protetores solares.

Apesar deste conhecimento, persistem incertezas críticas que limitam a caracterização do risco real. Entre elas destacam-se: a contribuição efetiva da mucosa oral para a absorção sistêmica durante o consumo de produtos contendo TiO₂, o grau de translocação cutânea em condições de exposição real, a relação entre métricas de exposição específicas (por via e por tipo de partícula) e os efeitos crônicos na saúde.

Estas lacunas reforçam a necessidade de avaliações de risco mais integradas e representativas, que considerem a caracterização detalhada dos materiais efetivamente disponíveis no mercado e não apenas os de referência laboratorial, bem como a quantificação atualizada da exposição oral, inalatória e cutânea em diferentes grupos etários e profissionais.

3.2 Reatividade e stress oxidativo

O stress oxidativo é reconhecido como um mecanismo central de toxicidade induzido por nanomateriais de TiO₂, resultante de um desequilíbrio entre a geração de espécies reativas (em particular espécies reativas de oxigénio, ROS) e a capacidade antioxidante celular com subsequente alteração nos lípidos, proteínas e DNA. As ROS, como o peróxido de hidrogénio, o anião superóxido e o radical hidroxilo, são subprodutos do metabolismo celular e, quando presentes em excesso, promovem oxidação proteica, peroxidação lipídica e lesão do DNA, com impacto nas vias de sinalização, viabilidade celular e apoptose (Ayorinde & Sayes, 2023; Baranowska-Wójcik et al., 2020).

No caso do TiO₂, a indução de respostas oxidativas depende de determinantes físico-químicos, como a fase cristalina, o tamanho e a morfologia das partículas, a química e os revestimentos de superfície, bem como fatores microambientais, incluindo o estado de aglomeração, a composição do meio biológico e a presença ou ausência de radiação ultravioleta. Foi demonstrado que nanopartículas de TiO₂ promovem a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) tanto sob exposição à radiação UV como, em alguns contextos celulares, mesmo na ausência de luz, desencadeando vias de resposta ao stress oxidativo (Jayaram et al., 2017). Estas respostas estão associadas a alterações bioquímicas indicativas de peroxidação lipídica e dano oxidativo ao ADN, incluindo o aumento de malondialdeído (MDA) e de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), biomarcadores clássicos de lesão oxidativa (Kirkland et al., 2022; Zhang et al., 2022). Em modelos *in vivo*, a administração de nanopartículas de TiO₂ por via sistémica ou gastrointestinal tem sido associada a perfis transcriptómicos e histopatológicos compatíveis com *stress* oxidativo mantido, inflamação tecidular e morte celular, sobretudo no fígado e rim (Baranowska-Wójcik et al., 2020). Em paralelo, estudos *in vitro* em culturas celulares humanas descrevem sobreprodução de ROS, lesão genómica e reprogramação da expressão génica em vias pró-inflamatórias e citotóxicas após exposição a TiO₂ nanoestruturado, sugerindo que o *stress* oxidativo constitui um eixo central da sua toxicidade biológica (Ayorinde & Sayes, 2023; Jayaram et al., 2017).

Estas alterações oxidativas articulam-se com mecanismos epigenéticos. Existe uma ligação consistente entre *stress* oxidativo e regulação epigenética em múltiplos estados fisiopatológicos, incluindo cancro, diabetes e exposições a xenobióticos. Em particular, a metilação do DNA (adição de grupos metilo a citosinas em dinucleótidos CpG),

condiciona a acessibilidade dos promotores e a expressão gênica via interação com proteínas de ligação ao CpG metilado, modulando a conformação da cromatina. No estudo de Carlos Wells et al. (2024), observou-se em linhas celulares humanas expostas a TiO_2 , hipometilação global dependente de dose e tempo, bem como hipermetilação de promotores de genes de resposta ao stress, acompanhadas de alterações coordenadas em DNMTs, MBD2 e UHRF1 e de redução da expressão dos genes alvo, sustentando o papel da metilação na toxicidade potencial deste material.

Crucialmente, o efeito do TiO_2 é fortemente contexto-dependente. Enquanto nanopartículas dispersas têm sido associadas a citotoxicidade e genotoxicidade mediadas por ROS, arquiteturas nanotubulares de TiO_2 usadas em medicina dentária mostraram reduzir o stress oxidativo e estimular a atividade osteoblástica, ilustrando que a morfologia e a química de superfície podem modular a resposta biológica de desfavorável para favorável (Abdulhameed et al., 2022). Em ecossistemas aquáticos, a indução de stress oxidativo por TiO_2 também foi registrada, com magnitude modulada por condições ambientais, o que reforça a reatividade intrínseca do material.

3.3. Genotoxicidade e risco cancerígeno

O TiO_2 foi durante muito tempo encarado como de baixa toxicidade, mas essa percepção tem evoluído à luz de novas evidências. A *International Agency for Research on Cancer (IARC)* classifica-o como possivelmente carcinogénico para humanos (Grupo 2B), sobretudo com base em estudos de inalação em animais que demonstram tumores pulmonares e inflamação persistente, enquanto os estudos epidemiológicos em humanos permanecem limitados (Faviola Gutiérrez Antezana & Leoncio Lizárraga Hurtado, 2016).

Em consonância, o NIOSH considera as nanopartículas de TiO_2 como potenciais carcinogénios ocupacionais, sublinhando que o tamanho das partículas é determinante para o risco, quanto menores, maior é a deposição nas regiões profundas do pulmão, a sobrecarga dos mecanismos de depuração e a probabilidade de um estado inflamatório crónico (Faviola Gutiérrez Antezana & Leoncio Lizárraga Hurtado, 2016). Esta centralidade do tamanho da partícula representa uma mudança de paradigma na avaliação e gestão do risco laboral, impondo monitorização específica da fração respirável e

controles técnicos orientados para a redução de poeiras ultrafinas (Braakhuis et al., 2020; Guseva Canu et al., 2020).

Do ponto de vista biológico, a genotoxicidade associada ao TiO_2 tem sido documentada por ensaios como micronúcleo, $\gamma\text{-H2AX}$ e cometa (incluindo a variante modificada com Fpg), e pelo ensaio HPRT, sugerindo que a exposição pode desencadear aumento de espécies reativas de oxigénio, dano oxidativo no DNA, quebras de dupla hélice e ativação de vias de morte celular programada. Parte destes efeitos resulta de interações diretas das partículas com o material genético e parte decorre de processos secundários, como *stress* oxidativo e inflamação sustentada (Ayorinde & Sayes, 2023).

Em sistemas *in vitro*, observam-se citotoxicidade e apoptose com elevação de caspase-3, especialmente com partículas <100 nm em doses mais elevadas, em linha com a literatura clássica e contemporânea sobre apoptose e controlo celular. Em modelos *in vivo*, para além da carcinogénese pulmonar em roedores por inalação, há relatos de danos no DNA em tecidos específicos após exposição oral (p. ex., medula óssea), bem como formação de micronúcleos em fígado e medula, embora a relevância desta via para tumores humanos permaneça incerta (Ayorinde & Sayes, 2023).

No plano epidemiológico, estudos em trabalhadores expostos a poeiras de TiO_2 sugerem associação positiva entre exposição cumulativa e mortalidade por cancro do pulmão, ainda que persistam incertezas quanto a coexposições, caracterização do tamanho das partículas e relações dose-resposta, o que é coerente com a classificação IARC 2B (Guseva Canu et al., 2020).

O risco cancerígeno mais consistente para o TiO_2 concentra-se na via inalatória em contextos ocupacionais que geram poeiras finas e ultrafinas. Daí decorre a necessidade de estratégias de prevenção na fonte (encapsulamento de processos, ventilação local exaustora, processos húmidos), caracterização rigorosa do material (tamanho, morfologia, fase cristalina e revestimentos), monitorização pessoal discriminando o tamanho de partícula e uso adequado de proteção respiratória (Faviola Gutiérrez Antezana & Leoncio Lizárraga Hurtado, 2016; Vermeire et al., 2024). Para a via oral, a evidência é ainda insuficiente para concluir carcinogenicidade em humanos, impondo vigilância científica contínua com materiais bem caracterizados e integração de novos dados

toxicológicos e epidemiológicos (Braakhuis et al., 2020; Guseva Canu et al., 2020; Sharma et al., 2025).

3.4. Condições da cavidade oral como fator potenciador

No que respeita à absorção, a mucosa oral, em particular a mucosa jugal, constitui uma via plausível de passagem de partículas, sendo que a rapidez de interação e a profundidade de penetração variam com as características físico-químicas das TiO₂-NPs (tamanho, carga, forma, revestimento), bem como com a organização do muco e do epitélio (Teubl et al., 2015). Estudos recentes reforçam que a mucosa jugal pode servir de porta de entrada para partículas de TiO₂, sugerindo que alterações locais (inflamação, espessura do muco, taxa de renovação epitelial) influenciam a extensão da absorção e, por conseguinte, o perfil de risco. Em modelos relevantes para a exposição alimentar, TiO₂ de grau alimentar translocou através da mucosa oral e evidenciou potencial genotóxico *in vitro*, acentuando a pertinência de considerar as condições orais como moduladoras da passagem sistémica (Vignard et al., 2023).

A interação com componentes salivares é outro determinante central. A mucina, glicoproteína dominante no muco oral, estabelece interações fortes com partículas de TiO₂, diminuindo a sua tendência para agregação. Esta desagregação pode, por sua vez, facilitar a difusão no muco e aumentar a probabilidade de absorção subsequente ao longo do trato gastrointestinal, influenciando o efeito biológico e potencial toxicidade. Em paralelo, a presença de muco e a arquitetura epitelial podem favorecer um contacto mais íntimo das nanopartículas com a superfície celular, potenciando a captação local (Zhou et al., 2019).

Do ponto de vista inflamatório, as TiO₂-NPs podem intensificar respostas tecidulares na cavidade oral: em fibroblastos gengivais foi descrita a estimulação da produção de PGE₂ e a sobre expressão de COX-1/COX-2, alterações compatíveis com exacerbação de processos como gengivite e periodontite — um aspeto que aconselha prudência na incorporação destas partículas em materiais dentários de uso clínico (García-Contreras et al., 2016). Adicionalmente, trabalhos em modelos de mucosa humana reconstruída mostram efeitos dependentes de dose e tempo na função de barreira, ainda que o foco não

tenha sido especificamente a modulação pelas condições orais (Konstantinova et al., 2017).

A via oral inclui não só a ingestão de TiO_2 presente em alimentos, produtos farmacêuticos e pastas dentífricas, mas também a deglutição contínua de micro e nanopartículas libertadas de materiais dentários por desgaste mecânico e corrosão ao longo do tempo. Embora a absorção gastrointestinal de TiO_2 seja globalmente baixa, vários estudos em modelos animais e em voluntários humanos demonstram que uma fração reduzida consegue atravessar o epitélio, atingir a circulação sistêmica e distribuir-se para órgãos como fígado, baço e rim, o que sustenta a necessidade de uma avaliação de risco continuada. A nível local, a interação entre saliva, epitélio oral, biofilme e inflamação pode, por um lado, potenciar efeitos considerados benéficos em contexto dentário experimental (nomeadamente atividade antimicrobiana e fotocatalítica associada ao TiO_2) e, por outro, facilitar a penetração tecidular e a resposta pró-inflamatória e genotóxica. Estas dinâmicas devem ser tidas em conta na seleção e utilização de materiais contendo TiO_2 em medicina dentária (Rolo et al., 2022; Vignard et al., 2023).

4. Alternativas ao dióxido de titânio

Teichman et al., 2025 analisou alternativas inorgânicas ao TiO_2 utilizadas para disfarçar a coloração acastanhada do fumarato ferroso em sais duplamente fortificados com ferro e iodo. O TiO_2 , tradicionalmente aplicado para uniformizar a cor destes sais, foi removido pela Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) devido a potenciais riscos cancerígenos, o que levou à necessidade de encontrar substitutos viáveis. No estudo, foram testadas substâncias com propriedades opacificantes e estáveis, como o carbonato de cálcio (CaCO_3), o carbonato de magnésio (MgCO_3), o óxido de zinco (ZnO), o sulfato de cálcio (CaSO_4) e formulações comerciais como Opadry® e Nutrafinish®.

Os resultados mostraram que o óxido de zinco, o carbonato de cálcio e, especialmente, o sulfato de cálcio apresentaram desempenho semelhante ao TiO_2 em termos de cor e cobertura, garantindo um aspeto branco homogêneo e estável. O carbonato de magnésio revelou fraca adesão e coloração irregular. Ensaio de estabilidade realizados durante nove meses demonstraram que as amostras conservaram mais de 70% do iodo inicial,

evidenciando boa encapsulação e durabilidade. Os autores concluíram que o CaSO_4 , o CaCO_3 e o ZnO são alternativas seguras e eficazes ao TiO_2 , sem interferirem na absorção de ferro e apresentando custos de produção inferiores. Assim, estas substâncias foram consideradas opções viáveis para utilização em larga escala, particularmente em países de baixo e médio rendimento, como medida sustentável para combater deficiências nutricionais (Teichman et al., 2025).

Na indústria farmacêutica, estudaram alternativas ao TiO_2 em revestimentos de comprimidos. O TiO_2 é amplamente utilizado neste setor devido à sua capacidade de conferir cor branca uniforme, melhorar o aspeto visual dos comprimidos e proteger substâncias ativas sensíveis à luz (Radtke et al., 2021).

No estudo, foram testados diferentes pigmentos brancos, nomeadamente o óxido de zinco (ZnO), o carbonato de cálcio (CaCO_3), o fosfato de cálcio (CaHPO_4) e misturas comerciais isentas de TiO_2 , avaliando-se a opacidade, a proteção de substâncias fotossensíveis e a adequação à monitorização do processo de revestimento por espectroscopia Raman. Os resultados indicaram que o TiO_2 continua a ser o pigmento mais eficaz, apresentando a maior opacidade e brilho com a menor quantidade de revestimento aplicada. A combinação de carbonato e fosfato de cálcio ($\text{CaCO}_3/\text{CaHPO}_4$) apresentou o melhor desempenho entre as alternativas, alcançando uma boa cobertura, embora inferior à do TiO_2 (Radtke et al., 2021).

Em termos de proteção da luz, o óxido de zinco destacou-se por oferecer proteção semelhante ao TiO_2 para o fármaco fotossensível nifedipina, enquanto as restantes formulações demonstraram menor eficácia. No que respeita à monitorização do processo por espectroscopia Raman, apenas o revestimento à base de $\text{CaCO}_3/\text{CaHPO}_4$ apresentou resultados satisfatórios, embora com maior margem de erro devido à menor atividade ótica dos pigmentos alternativos (Radtke et al., 2021).

De forma geral, concluiu-se que nenhuma das alternativas estudadas substituiu completamente o TiO_2 , pois cada uma apresenta limitações específicas. Ainda assim, as formulações à base de carbonato e fosfato de cálcio, bem como o óxido de zinco, destacam-se como opções promissoras por combinarem boa aparência, estabilidade, segurança e custos mais baixos. A continuidade da investigação é, portanto, essencial para otimizar estas formulações e garantir a sua aplicação segura e eficaz tanto na indústria alimentar como na farmacêutica (Radtke et al., 2021; Teichman et al., 2025).

4.1 Materiais alternativos para implantes dentários

Os implantes dentários têm tradicionalmente recorrido ao titânio e às suas ligas como materiais de eleição, devido à sua excelente biocompatibilidade, resistência à corrosão e propriedades mecânicas favoráveis, que asseguram uma osteointegração previsível e duradoura. Contudo, nas últimas décadas têm sido explorados materiais alternativos que procuram responder a exigências estéticas, funcionais e biológicas específicas, abrindo novas perspectivas para a reabilitação oral (Shingade & Dhatrik, 2021).

A zircónia tem ganho especial destaque como substituto do titânio, principalmente em zonas estéticas, como a região anterior, onde a visibilidade é mais relevante. Este material apresenta uma coloração branca natural que contribui para resultados estéticos superiores, evitando a possível coloração acinzentada que pode ocorrer com implantes de titânio sob tecidos gengivais finos (Kubasiewicz-Ross et al., 2017). Para além do seu aspeto visual favorável, a zircónia demonstra excelente biocompatibilidade e baixas taxas de corrosão, fatores que reduzem o risco de reações adversas e de libertação de iões metálicos no meio biológico (Shingade & Dhatrik, 2021). No entanto, apesar da sua elevada resistência mecânica, a zircónia apresenta algumas limitações relacionadas com a obtenção de uma rugosidade superficial ideal para a osteointegração, o que pode influenciar a adesão celular e a estabilidade a longo prazo (Kubasiewicz-Ross et al., 2017).

Entre os polímeros, o poliéter-éter-cetona (PEEK) tem sido amplamente investigado como material alternativo para implantes ou componentes protéticos. Este polímero apresenta boa biocompatibilidade, elevada resistência química e propriedades mecânicas próximas das do osso cortical, o que o torna adequado para aplicações em que se pretende uma melhor distribuição das cargas mastigatórias, funcionando como material de partilha de carga. Outro polímero relevante é o polimetilmetacrilato (PMMA), frequentemente utilizado em implantes temporários devido ao seu baixo custo e à facilidade de manipulação. Embora o PMMA apresente boas propriedades estéticas, a sua baixa durabilidade e resistência mecânica limitada impedem a sua utilização em implantes definitivos (Shingade & Dhatrik, 2021).

Além destes materiais, têm também sido estudados outros metais, como o tântalo e o cobalto, pela sua elevada resistência mecânica e boa biocompatibilidade. O tântalo, em

particular, apresenta uma estrutura porosa que favorece o crescimento ósseo e a integração do implante, enquanto o cobalto é valorizado pela sua resistência ao desgaste (Mani et al., 2022). No entanto, estes metais permanecem menos utilizados do que o titânio, sobretudo devido ao seu custo e à necessidade de mais estudos clínicos de longo prazo que confirmem a sua fiabilidade.

Apesar do titânio continuar a ser considerado o padrão de referência para implantes dentários, o desenvolvimento e a investigação de materiais como a zircónia e o PEEK refletem uma tendência crescente no sentido de soluções mais estéticas, biocompatíveis e personalizadas (Shingade & Dhatrak, 2021).

4.1.1 Implantes zircónia

Os implantes dentários em zircónia surgem como uma alternativa promissora aos implantes de titânio tradicionalmente utilizados, apresentando-se como dispositivos concebidos para substituir dentes ausentes e restaurar a função mastigatória e estética. Tal como os implantes metálicos, estes dispositivos são produzidos em diferentes diâmetros e comprimentos, permitindo uma ampla variedade de dimensões e uma elevada versatilidade clínica, adequada a casos de baixa ou elevada complexidade (Bollen et al., 2024). Os implantes de zircónia são constituídos por policristais de dióxido de zircónio estabilizados com óxido de ítrio (Y-TZP), o que lhes confere resistência, estabilidade química e excelentes propriedades biológicas (Ganbold et al., 2019).

Nos últimos anos, a zircónia tem vindo a destacar-se como material alternativo ao titânio, sobretudo em situações clínicas que exigem um elevado desempenho estético ou em pacientes com hipersensibilidade a metais (Sailo et al., 2025; Wiedemann, 2024). A sua cor branca e opaca evita a possível coloração acinzentada dos tecidos gengivais associada aos implantes de titânio, proporcionando resultados estéticos superiores, especialmente em zonas anteriores, onde a visibilidade é determinante (Padhye et al., 2023; Kubasiewicz-Ross et al., 2017). Estudos demonstram que os implantes em zircónia apresentam excelente biocompatibilidade, promovendo uma resposta favorável dos tecidos moles, com menor inflamação peri-implantar e melhor integração gengival em comparação com os implantes metálicos (Sailo et al., 2025; Wiedemann, 2024). Estas características justificam o seu uso crescente em reabilitações com elevada exigência

estética, uma vez que apresentam valores mais altos de “*pink aesthetic score*” face ao titânio, refletindo uma melhor harmonia entre o implante e os tecidos moles circundantes (Padhye et al., 2023).

Para além dos benefícios estéticos e biológicos, diversos estudos clínicos reportam resultados favoráveis em termos de taxa de sobrevivência. Uma análise retrospectiva conduzida por (Teichman et al., (2025), observou uma taxa de sobrevivência de 98,2% em implantes de zircónia bipartidos, num seguimento médio de 39,1 meses, associada a uma perda óssea marginal mínima. Outros trabalhos confirmam taxas de sucesso semelhantes às observadas nos implantes de titânio a curto prazo, reforçando o potencial da zircónia como alternativa fiável (Mohseni et al., 2024; Padhye et al., 2023). Numa avaliação de longo prazo, (Mohseni et al., (2024) reportaram uma taxa cumulativa de sobrevivência de 95,1% ao fim de dez anos, com perda óssea marginal entre 0,63 e 2,06 mm, valores que evidenciam uma estabilidade clínica comparável à dos implantes de liga de titânio. De forma semelhante, Sailo et al., (2025), verificaram uma taxa de sobrevivência de 94% após cinco anos, destacando a melhor integração dos tecidos moles e a menor inflamação peri-implantar observadas em comparação com implantes metálicos. (Sailo et al., 2025)

Apesar destes resultados encorajadores, os autores sublinham que a escassez de dados a longo prazo, especialmente no caso dos implantes de zircónia de duas peças, levanta algumas incertezas quanto à sua durabilidade e comportamento mecânico em situações clínicas complexas (Teichman et al., 2025; Wiedemann, 2024). Estudos prospetivos de maior duração são, por isso, essenciais para validar o desempenho a longo prazo, identificar fatores de risco e consolidar a evidência científica sobre a fiabilidade destes dispositivos.

De um ponto de vista geral, os implantes em zircónia, sendo livres de metal, apresentam excelente biocompatibilidade, menor adesão bacteriana e menor risco inflamatório, revelando um comportamento biológico semelhante ao dos implantes de titânio em termos de osteointegração (Scaringi et al., 2024). Paralelamente, o desenvolvimento contínuo das suas geometrias e modificações de superfície tem contribuído para uma osteointegração mais eficaz e para uma adaptação clínica cada vez mais próxima da obtida com o titânio (Borie et al., 2024). Assim, apesar doo titânio continuar a ser considerado o padrão de referência em implantologia, a zircónia representa

uma alternativa viável e em constante evolução, especialmente indicada para casos com exigência estética elevada ou contraindicação ao uso de metais.

4.1.1.1 Vantagens e Desvantagens

Os implantes dentários em zircónia apresentam um conjunto de vantagens que os tornam uma alternativa altamente atrativa aos implantes de titânio, sobretudo em contextos clínicos onde a estética e a biocompatibilidade assumem particular importância. A nível estético, a zircónia distingue-se pela sua tonalidade branca semelhante à dos dentes naturais, o que contribui para um resultado visual mais harmonioso e natural, especialmente em zonas anteriores ou em pacientes com elevadas exigências estéticas (Padhye et al., 2023; Wiedemann, 2024). Esta característica estética constitui uma das principais razões pelas quais pacientes preocupados com a aparência do seu sorriso optam por este tipo de implantes, uma vez que eliminam o risco de sombreamento gengival associado ao titânio.

Em termos biológicos, os implantes de zircónia apresentam uma biocompatibilidade excecional, promovendo uma relação favorável com os tecidos moles e duros. A zircónia é um material bioinerte, com baixa afinidade para a adesão bacteriana, o que resulta numa menor formação de biofilme e, consequentemente, numa redução do risco de inflamação peri-implantar e de peri-implantite (Hisbergues et al., 2009; Wiedemann, 2024). Esta menor suscetibilidade à acumulação bacteriana favorece uma cicatrização mais previsível e uma integração tecidual mais saudável, reforçando a durabilidade do implante e a estabilidade dos tecidos peri-implantares (Sailo et al., 2025). Para além disso, a zircónia apresenta uma excelente resistência à corrosão, mantendo a sua estabilidade química em meio oral, ao contrário do titânio, que pode sofrer libertação iónica em ambientes ácidos. (Webber et al., 2021)

No que respeita às propriedades mecânicas, a zircónia possui uma elevada resistência à flexão e uma tenacidade à fratura superior à maioria das cerâmicas convencionais, o que minimiza o risco de ruturas estruturais. Estas características tornam-na um material estruturalmente estável e adequado para suportar as forças mastigatórias habituais. No entanto, apesar de estas propriedades serem promissoras, existem limitações que devem ser consideradas na sua aplicação clínica.(Wiedemann, 2024)

Uma das principais desvantagens dos implantes de zircônia relaciona-se com a sua menor elasticidade quando comparada ao titânio, o que pode levar a um comportamento mais rígido sob carga e, potencialmente, aumentar o risco de fratura do implante (Cionca et al., 2017). Este fenómeno, conhecido como “chipping”, tem sido documentado em diversos estudos clínicos e laboratoriais, sugerindo que a fragilidade inerente das cerâmicas continua a representar um desafio técnico (ArRejaie et al., 2019; Barootchi et al., 2020). Para além disso, o processo de fabrico dos implantes de zircônia é mais complexo, uma vez que não permite a utilização de técnicas tradicionais aplicadas aos metais, como a soldadura, o que limita as possibilidades de ajuste e personalização durante a produção. (Sivaraman et al., 2018)

Outra limitação importante é a escassez de dados clínicos de longo prazo, particularmente para implantes de zircônia bipartidos, o que levanta incertezas sobre a sua durabilidade e desempenho em períodos superiores a cinco anos (Wiedemann, 2024). Estudos indicam ainda que a zircônia pode ser suscetível à degradação hidrotermal, um processo no qual a exposição prolongada à humidade e à temperatura corporal pode induzir alterações na estrutura cristalina do material, reduzindo a sua resistência mecânica (Deville et al., 2005). Adicionalmente, devido à elevada dureza da zircônia, existe o risco de causar desgaste nos dentes antagonistas, especialmente quando o implante é colocado em regiões com elevado impacto mastigatório. (Stober et al., 2014)

Apesar destas limitações, a literatura evidencia que os implantes de zircônia apresentam uma osseointegração comparável à dos implantes de titânio, demonstrando uma excelente compatibilidade tecidual, elevada resistência à corrosão e propriedades antimicrobianas benéficas (Webber et al., 2021; Wiedemann, 2024). A ausência de metal confere-lhes ainda vantagens adicionais, como a ausência de reações alérgicas e a maior estabilidade cromática a longo prazo. Assim, embora o titânio continue a ser considerado o padrão de referência, os implantes de zircônia afirmam-se como uma alternativa credível e esteticamente superior, especialmente indicada para casos de elevada exigência estética ou em pacientes com hipersensibilidade a metais.

4.2 Produtos de higiene oral sem dióxido de titânio

Nos últimos anos, a crescente preocupação com os potenciais riscos à saúde associados ao TiO_2 tem levado ao desenvolvimento e à comercialização de produtos de higiene oral isentos deste composto. O TiO_2 tem sido amplamente utilizado em pastas dentífricas e outros produtos cosméticos pelas suas propriedades de branqueamento e elevada opacidade. No entanto, estudos recentes apontam para a possibilidade de que as partículas de TiO_2 , especialmente quando em escala nanométrica, possam induzir efeitos adversos, incluindo inflamação, stress oxidativo e danos no ADN (Bischoff et al., 2021; Rompelberg et al., 2016). Esta evidência tem motivado a procura por alternativas mais seguras que mantenham a eficácia dos produtos orais sem comprometer a saúde do consumidor.

Entre as principais alternativas ao TiO_2 em produtos de higiene oral encontram-se os óxidos metálicos, como o óxido de zinco (ZnO), que podem desempenhar funções semelhantes no que diz respeito à coloração, brilho e estabilidade da formulação, mas com menor risco toxicológico. Além disso, vários fabricantes têm recorrido a ingredientes naturais e polímeros vegetais, nomeadamente compostos de celulose e biopolímeros formadores de filme, que permitem substituir o TiO_2 mantendo a textura, a estabilidade e a aparência desejadas. Estas substâncias contribuem não apenas para a segurança da formulação, mas também para a sua sustentabilidade ambiental, alinhando-se com a tendência crescente de consumo consciente e natural. (Despax & Faget, 2020)

Do ponto de vista funcional, estudos indicam que as formulações sem TiO_2 conseguem manter a eficácia na prevenção da placa bacteriana e na promoção da saúde oral, não comprometendo os benefícios esperados dos dentífricos convencionais. Adicionalmente, a ausência de TiO_2 reduz o risco de toxicidade potencial associada à ingestão de nanopartículas, o que representa uma vantagem significativa em termos de segurança, particularmente em grupos vulneráveis, como crianças. (Bischoff et al., 2021)

Em substituição ao TiO_2 , têm sido explorados novos materiais de revestimento com propriedades semelhantes. Polímeros formadores de filme, como a metilcelulose, a hidroxipropilmetilcelulose e o álcool polivinílico, permitem criar revestimentos uniformes e estáveis, assegurando a aderência dos agentes ativos e preservando as características físico-químicas do produto. De igual modo, têm sido utilizadas misturas de sais alcalinos ou alcalino-terrosos de ácidos gordos com compostos de celulose, que

proporcionam um efeito branqueador comparável ao do TiO_2 , sem os riscos associados à sua utilização (Despax & Faget, 2020).

Paralelamente, surgiram formatos inovadores de produtos de higiene oral, como as pastilhas dentífricas (*tooth tablets*), que representam uma alternativa sustentável às pastas tradicionais. Estas formulações, frequentemente compostas por ingredientes naturais e livres de TiO_2 , são comercializadas como opções veganas e ecológicas, respondendo às preocupações ambientais e de saúde pública (Montrezor et al., 2023).

Apesar dos avanços alcançados, a literatura científica continua a debater o equilíbrio entre segurança e eficácia nas formulações isentas de TiO_2 . A remoção do TiO_2 reduz, de facto, os potenciais riscos toxicológicos associados à sua utilização, mas pode também resultar na perda de algumas propriedades funcionais importantes, nomeadamente o seu efeito fotocatalítico, responsável pela ação antibacteriana e pela manutenção da brancura dos dentes. O principal desafio atual consiste, portanto, em otimizar estas formulações de modo a assegurar simultaneamente uma eficácia clínica equiparável e uma segurança comprovada a longo prazo, permitindo que os produtos sem TiO_2 se consolidem como alternativas credíveis, eficazes e cientificamente validadas no domínio da higiene oral (Despax & Faget, 2020)

III. CONCLUSÃO

O TiO_2 tem sido, durante décadas, um material amplamente utilizado na medicina dentária e em diversas indústrias, devido às suas propriedades físico-químicas excepcionais, nomeadamente a elevada opacidade, estabilidade térmica e resistência à corrosão. Estas características tornaram-no um componente essencial em implantes, materiais restauradores e produtos de higiene oral. Contudo, a crescente evidência científica relativa aos potenciais efeitos adversos do TiO_2 , particularmente quando presente sob a forma de nanopartículas, suscitou preocupações quanto à sua segurança biológica. Estudos recentes sugerem que a exposição prolongada ao TiO_2 pode induzir inflamação, stress oxidativo e danos genotóxicos, o que levou entidades reguladoras, como a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), a restringir o seu uso em produtos alimentares e a motivar uma reavaliação crítica da sua utilização em contextos biomédicos.

A análise da literatura permite concluir que, embora o TiO_2 continue a apresentar um desempenho técnico elevado, a tendência atual da investigação aponta para a necessidade da substituição progressiva deste composto por alternativas com melhor perfil de biocompatibilidade e segurança. No contexto dos implantes dentários, a zircónia destaca-se como a alternativa mais promissora ao titânio e, em particular, ao TiO_2 utilizado nos revestimentos e componentes cerâmicos. Este material apresenta uma excelente biocompatibilidade, reduzida adesão bacteriana, estabilidade química e superior desempenho estético. Os estudos analisados demonstram que os implantes em zircónia apresentam taxas de sobrevivência comparáveis às dos implantes em titânio, com menores níveis de inflamação peri-implantar e resultados estéticos mais satisfatórios, sobretudo em regiões anteriores. No entanto, a ausência de dados clínicos de longo prazo, especialmente em sistemas bipartidos, ainda impede uma validação definitiva da sua durabilidade e fiabilidade estrutural.

Relativamente aos produtos de higiene oral, observou-se uma crescente reformulação das composições no sentido de eliminar o TiO_2 e substituí-lo por alternativas mais seguras, como o óxido de zinco, o carbonato de cálcio e o sulfato de cálcio. Estas substâncias demonstram propriedades opacificantes e branqueadoras adequadas, sem os riscos toxicológicos associados ao TiO_2 , garantindo eficácia na

prevenção da placa bacteriana e na manutenção da saúde oral. A incorporação de polímeros naturais e biocompatíveis, bem como o surgimento de formatos inovadores como as pastilhas dentífricas, evidencia uma clara evolução da indústria em direção a soluções mais sustentáveis, ecológicas e alinhadas com as exigências atuais de segurança e responsabilidade ambiental.

De forma global, esta revisão evidencia que o caminho para uma medicina dentária mais segura e sustentável passa pela substituição gradual de substâncias potencialmente nocivas, como o TiO_2 , por materiais que conciliem eficácia clínica, biocompatibilidade e respeito pelo ambiente. A zircônia, os óxidos minerais alternativos e as formulações naturais sem TiO_2 representam uma nova geração de materiais capazes de responder aos desafios clínicos e éticos contemporâneos. Contudo, o progresso nesta área depende da realização de estudos clínicos de longo prazo que confirmem a estabilidade, durabilidade e inocuidade destas alternativas.

Em síntese, o dióxido de titânio marcou profundamente a evolução dos biomateriais dentários, mas o seu futuro parece cada vez mais condicionado pela evidência científica e pelas exigências de segurança. A medicina dentária moderna deve, portanto, orientar-se para soluções que assegurem não apenas o sucesso clínico e estético, mas também a preservação da saúde do paciente e do meio ambiente, consolidando uma prática mais ética, sustentável e cientificamente fundamentada.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abdulhameed, E. A., Al-Rawi, N. H., Omar, M., Khalifa, N., & Samsudin, A. B. R. (2022). Titanium dioxide dental implants surfaces related oxidative stress in bone remodeling: A systematic review. In *PeerJ* (Vol. 10). PeerJ Inc. <https://doi.org/10.7717/peerj.12951>
- Accioni, F., Vázquez, J., Merinero, M., Begines, B., & Alcudia, A. (2022). Latest Trends in Surface Modification for Dental Implantology: Innovative Developments and Analytical Applications. In *Pharmaceutics* (Vol. 14, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020455>
- Ali, R., & Alwan, A. H. (2023). Titanium Dioxide Nanoparticles in Dentistry: Multifaceted Applications and Innovations. *Future Dental Research*, 1(1), 12–25. <https://doi.org/10.57238/fdr.2023.144821.1001>
- Alrahlah, A., Khan, R., Vohra, F., Alqahtani, I. M., Alruhaymi, A. A., Haider, S., Al-Odayni, A. B., Saeed, W. S., Murthy, H. C. A., & Bautista, L. S. (2022). Influence of the Physical Inclusion of ZrO₂/TiO₂ Nanoparticles on Physical, Mechanical, and Morphological Characteristics of PMMA-Based Interim Restorative Material. In *BioMed Research International* (Vol. 2022). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/1743019>
- Alzahrani, A. H., Ebrahim, M. I., Felemban, M. F., Alqarni, A. A., Algahtani, F. S., Shawli, H. T., Humayyani, N. Al, Meshni, A. A., & Al Moaleem, M. M. (2024). Nanoparticle Augmentation of Adhesive Systems: Impact on Tensile Strength in Fiberglass Post Placement within Root Dentin. *Medical Science Monitor*, 30. <https://doi.org/10.12659/MSM.943502>
- ArRejaie, A. S., Al-Hamdan, R. S., Basunbul, G. I., Abduljabbar, T., Al-Aali, K. A., & Labban, N. (2019). Clinical performance of one-piece zirconia dental implants: A systematic review. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 10(2), e12384. <https://doi.org/10.1111/jicd.12384>
- Asa'ad, F., Thomsen, P., & Kunrath, M. F. (2022). The Role of Titanium Particles and Ions in the Pathogenesis of Peri-Implantitis. In *Journal of Bone Metabolism* (Vol. 29, Issue 3, pp. 145–154). Korean Society for Bone and Mineral Research. <https://doi.org/10.11005/jbm.2022.29.3.145>
- Atchuta, A., Reddy, A., Bhadauriya, S., Beeravolu, M., & Vasudevan, S. (2024). Characterization of Titanium Corrosion and Its Association With Peri-Implantitis Using Energy Dispersive X-ray Spectroscopy: A Case Report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.60533>

- Ayorinde, T., & Sayes, C. M. (2023). An updated review of industrially relevant titanium dioxide and its environmental health effects. *Journal of Hazardous Materials Letters*, 4. <https://doi.org/10.1016/j.hazl.2023.100085>
- Baranowska-Wójcik, E., Szwajgier, D., Oleszczuk, P., & Winiarska-Mieczan, A. (2020). Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health—a Review. In *Biological Trace Element Research* (Vol. 193, Issue 1, pp. 118–129). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01706-6>
- Barootchi, S., Askar, H., Ravidà, A., Gargallo-Albiol, J., Travan, S., & Wang, H.-L. (2020). Long-term Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Full-Arch Implant-Supported Zirconia-Based and Metal-Acrylic Fixed Dental Prostheses: A Retrospective Analysis. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 35(2), 395–405. <https://doi.org/10.11607/jomi.7833>
- Bettini, S., Boutet-Robinet, E., Cartier, C., Coméra, C., Gaultier, E., Dupuy, J., Naud, N., Taché, S., Grysan, P., Reguer, S., Thieriet, N., Réfrégiers, M., Thiaudière, D., Cravedi, J. P., Carrière, M., Audinot, J. N., Pierre, F. H., Guzylack-Piriou, L., & Houdeau, E. (2017). Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep40373>
- Bichile, M., Mahaparale, R., Mattigatti, S., Wahane, K., & Raut, S. (2022). Push-out bond strength of mineral trioxide aggregate with addition of titanium dioxide, silver, and silicon dioxide nanoparticles: An in vitro comparative study. *Journal of Conservative Dentistry*, 25(5), 541. https://doi.org/10.4103/jcd.jcd_248_22
- Bischoff, N. S., de Kok, T. M., Sijm, D. T. H. M., van Breda, S. G., Briedé, J. J., Castenmiller, J. J. M., Opperhuizen, A., Chirino, Y. I., Dirven, H., Gott, D., Houdeau, E., Oomen, A. G., Poulsen, M., Rogler, G., & van Loveren, H. (2021). Review possible adverse effects of food additive e171 (Titanium dioxide) related to particle specific human toxicity, including the immune system. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 1, pp. 1–35). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22010207>
- Bollen, C., Hakobayan, G., & Jörgens, M. (2024). One-piece versus two-piece ceramic dental implants. *British Dental Journal*, 236(5), 383–387. <https://doi.org/10.1038/s41415-024-7123-3>
- Bongaerts, E., Nawrot, T. S., Van Pee, T., Ameloot, M., & Bové, H. (2020). Translocation of (ultra)fine particles and nanoparticles across the placenta; a systematic review on the

- evidence of in vitro, ex vivo, and in vivo studies. In *Particle and Fibre Toxicology* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00386-8>
- Borie, E., Rosas, E., de Souza, R. F., & Dias, F. J. (2024). Zirconia Implants: A Brief Review and Surface Analysis of a Lost Implant. In *Coatings* (Vol. 14, Issue 8). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/coatings14080995>
- Braakhuis, H. M., Gosens, I., Heringa, M. B., Oomen, A. G., Vandebriel, R. J., Groenewold, M., & Cassee, F. R. (2020). On: Mon. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* Downloaded from *Www.Annualreviews.Org*. Guest, 48, 53. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-101419>
- Chen, J., Dong, X., Zhao, J., & Tang, G. (2009). In vivo acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection. *Journal of Applied Toxicology*, 29(4), 330–337. <https://doi.org/10.1002/jat.1414>
- Chen, Z., Zhou, D., Han, S., Zhou, S., & Jia, G. (2019). Hepatotoxicity and the role of the gut-liver axis in rats after oral administration of titanium dioxide nanoparticles. *Particle and Fibre Toxicology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12989-019-0332-2>
- Chifor, E., Bordeianu, I., Anastasescu, C., Calderon-Moreno, J. M., Bratan, V., Eftemie, D. I., Anastasescu, M., Preda, S., Plavan, G., Pelinescu, D., Ionescu, R., Stoica, I., Zaharescu, M., & Balint, I. (2022). Bioactive Coatings Based on Nanostructured TiO₂ Modified with Noble Metal Nanoparticles and Lysozyme for Ti Dental Implants. *Nanomaterials*, 12(18). <https://doi.org/10.3390/nano12183186>
- Cionca, N., Hashim, D., & Mombelli, A. (2017). Zirconia dental implants: where are we now, and where are we heading? In *Periodontology 2000* (Vol. 73, Issue 1, pp. 241–258). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/prd.12180>
- Das, R., Ambardekar, V., & Pratim Bandyopadhyay, P. (2022). Titanium Dioxide and Its Applications in Mechanical, Electrical, Optical, and Biomedical Fields. In *Titanium Dioxide - Advances and Applications*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.98805>
- Deville, S., Gremillard, L., Chevalier, J., & Fantozzi, G. (2005). A critical comparison of methods for the determination of the aging sensitivity in biomedical grade yttria-stabilized zirconia. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 72(2), 239–245. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30123>
- Ebrahimzadeh Bideskan, A., Mohammadipour, A., Fazel, A., Haghiri, H., Rafatpanah, H., Hosseini, M., & Rajabzadeh, A. (2017). Maternal exposure to titanium dioxide nanoparticles during pregnancy and lactation alters offspring hippocampal mRNA BAX

- and Bcl-2 levels, induces apoptosis and decreases neurogenesis. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 69(6), 329–337. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.02.006>
- Elabd, G. M., Eldars, W., Shamaa, M. S., & Tawfik, M. A. (2024). Evaluation of the antibacterial effect of titanium dioxide nanoparticles combined with acrylic laminates for functional orthodontic appliances: a randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03805-2>
- Elsaka, S. E., Hamouda, I. M., & Swain, M. V. (2011). Titanium dioxide nanoparticles addition to a conventional glass-ionomer restorative: Influence on physical and antibacterial properties. *Journal of Dentistry*, 39(9), 589–598. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.05.006>
- Faviola Gutiérrez Antezana, A., & Leoncio Lizárraga Hurtado, T. (2016). *Efectos sobre la salud en los trabajadores expuestos al dióxido de titanio*.
- Ficai, A., Ficai, D., Vasile, B. S., Trusca, R. D., Gudovan, D., Oprea, O., Ludmila, M., & Andronescu, E. (2017). Design of TiOxNy for coating technology. *Proceedings of the World Congress on New Technologies*. <https://doi.org/10.11159/icepr17.139>
- Fiordaliso, F., Foray, C., Salio, M., Salmona, M., & Diomedea, L. (2018). Realistic Evaluation of Titanium Dioxide Nanoparticle Exposure in Chewing Gum. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(26), 6860–6868. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00747>
- Ganbold, B., Kim, S. K., Heo, S. J., Koak, J. Y., Lee, Z. H., & Cho, J. (2019). Osteoclastogenesis behavior of zirconia for dental implant. *Materials*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/ma12050732>
- Garcia-Contreras, R., Scougall-Vilchis, R. J., Contreras-Bulnes, R., Sakagami, H., Morales-Luckie, R. A., & Nakajima, H. (2015). Mechanical, antibacterial and bond strength properties of nano-titanium-enriched glass ionomer cement. *Journal of Applied Oral Science*, 23(3), 321–328. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140496>
- Ghareeb, A., Fouda, A., Kishk, R. M., & El Kazzaz, W. M. (2025). Multifaceted biomedical applications of biogenic titanium dioxide nanoparticles fabricated by marine actinobacterium *Streptomyces vinaceusdrappus* AMG31. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00541-1>
- Guillard, A., Gaultier, E., Cartier, C., Devoille, L., Noireaux, J., Chevalier, L., Morin, M., Grandin, F., Lacroix, M. Z., Coméra, C., Cazanave, A., De Place, A., Gayrard, V., Bach, V., Chardon, K., Bekhti, N., Adel-Patient, K., Vayssière, C., Fiscaro, P., ... Houdeau, E. (2020). Basal Ti level in the human placenta and meconium and evidence of a materno-

- foetal transfer of food-grade TiO₂nanoparticles in an ex vivo placental perfusion model. *Particle and Fibre Toxicology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00381-z>
- Guseva Canu, I., Fraize-Frontier, S., Michel, C., & Charles, S. (2020). Weight of epidemiological evidence for titanium dioxide risk assessment: current state and further needs. In *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* (Vol. 30, Issue 3, pp. 430–435). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41370-019-0161-2>
- Harsha, L., Subramanian, A. K., & Pugalmani, S. (2024). Evaluation of Antimicrobial Efficiency, Shear Bond Strength, and Adhesive Remnant Index of TiO₂ Infiltrated Orthodontic Adhesive - An In Vitro Study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 14(4), 316–324. https://doi.org/10.4103/jispcd.jispcd_142_23
- Heringa, M. B., Peters, R. J. B., Bleys, R. L. A. W., van der Lee, M. K., Tromp, P. C., van Kesteren, P. C. E., van Eijkeren, J. C. H., Undas, A. K., Oomen, A. G., & Bouwmeester, H. (2018). Detection of titanium particles in human liver and spleen and possible health implications. *Particle and Fibre Toxicology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12989-018-0251-7>
- Hisbergues, M., Vendeville, S., & Vendeville, P. (2009). Review zirconia: Established facts and perspectives for a biomaterial in dental implantology. In *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* (Vol. 88, Issue 2, pp. 519–529). <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31147>
- Husein, A. bin, Fouad Seoudi, S. M., El-Damanhoury, H. M., Aziz, I. M., & Abou Neel, E. A. (2024). Hybrid Layer, Shear Bond Strength, and Fracture Patterns of Titanium Dioxide–Doped Phosphate Glass–Filled Universal Dental Adhesives. *European Journal of General Dentistry*, 14(1), 44–50. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1787789>
- Jaafar, A., Schimpf, C., Mandel, M., Hecker, C., Rafaja, D., Krüger, L., Arki, P., & Joseph, Y. (2022). Sol–gel derived hydroxyapatite coating on titanium implants: Optimization of sol–gel process and engineering the interface. *Journal of Materials Research*, 37(16), 2558–2570. <https://doi.org/10.1557/s43578-022-00550-0>
- Jabeen, H., Muhammad, N., Siddiqui, U., Sabir, M., Ahmad, N., & Liaqat, S. (2023). EFFECT OF TiO₂ DECORATED CELLULOSIC MATERIALS ADDITION ON MECHANICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF DENTAL ADHESIVE COMPOSITES. *Cellulose Chemistry and Technology*, 57(5–6), 541–549. <https://doi.org/10.35812/CelluloseChemTechnol.2023.57.48>

- Jayaram, D. T., Runa, S., Kemp, M. L., & Payne, C. K. (2017). Nanoparticle-induced oxidation of corona proteins initiates an oxidative stress response in cells. *Nanoscale*, 9(22), 7595–7601. <https://doi.org/10.1039/c6nr09500c>
- Kandaswamy, E., Harsha, M., & Joshi, V. M. (2024). Titanium corrosion products from dental implants and their effect on cells and cytokine release: A review. In *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* (Vol. 84). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2024.127464>
- Kirkland, D., Aardema, M. J., Battersby, R. V., Beevers, C., Burnett, K., Burzlaff, A., Czich, A., Donner, E. M., Fowler, P., Johnston, H. J., Krug, H. F., Pfuhler, S., & Stankowski, L. F. (2022). A weight of evidence review of the genotoxicity of titanium dioxide (TiO₂). In *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (Vol. 136). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105263>
- Konstantinova, V., Ibrahim, M., Lie, S. A., Birkeland, E. S., Neppelberg, E., Marthinussen, M. C., Costea, D. E., & Cimpan, M. R. (2017). Nano-TiO₂ penetration of oral mucosa: in vitro analysis using 3D organotypic human buccal mucosa models. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 46(3), 214–222. <https://doi.org/10.1111/jop.12469>
- Larsen, S. T., Jackson, P., Poulsen, S. S., Levin, M., Jensen, K. A., Wallin, H., Nielsen, G. D., & Koponen, I. K. (2016). Airway irritation, inflammation, and toxicity in mice following inhalation of metal oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*, 10(9), 1254–1262. <https://doi.org/10.1080/17435390.2016.1202350>
- Lee, J. J., Song, K. Y., Ahn, S. G., Choi, J. Y., Seo, J. M., & Park, J. M. (2015). Evaluation of effect of galvanic corrosion between nickel-chromium metal and titanium on ion release and cell toxicity. *Journal of Advanced Prosthodontics*, 7(2), 172–177. <https://doi.org/10.4047/jap.2015.7.2.172>
- Liu, S., Chen, X., Yu, M., Li, J., Liu, J., Xie, Z., Gao, F., & Liu, Y. (2022). Applications of Titanium Dioxide Nanostructure in Stomatology. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27123881>
- Mahmood, A. B., Khalaf, M. K., & Alhuwaizi, A. F. (2023). Evaluation of Nanoparticle Tantalum Pentoxide Coatings on Nickel Titanium Alloy for Orthodontic Archwires (in Vitro Study). *Journal of Nanostructures*, 13(2), 462–470. <https://doi.org/10.22052/JNS.2023.02.016>
- Mani, G., Porter, D., Grove, K., Collins, S., Ornberg, A., & Shulfer, R. (2022). A comprehensive review of biological and materials properties of Tantalum and its alloys.

- In *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* (Vol. 110, Issue 6, pp. 1291–1306). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37373>
- Mansoor, A., Khan, M. T., Mehmood, M., Khurshid, Z., Ali, M. I., & Jamal, A. (2022). Synthesis and Characterization of Titanium Oxide Nanoparticles with a Novel Biogenic Process for Dental Application. *Nanomaterials*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/nano12071078>
- Mansoor, A., Khurshid, Z., Khan, M. T., Mansoor, E., Butt, F. A., Jamal, A., & Palma, P. J. (2022). Medical and Dental Applications of Titania Nanoparticles: An Overview. In *Nanomaterials* (Vol. 12, Issue 20). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nano12203670>
- Mansoor, A., Mansoor, E., Mehmood, M., Hassan, S. M. U., Shah, A. U., Asjid, U., Ishtiaq, M., Jamal, A., Rai, A., & Palma, P. J. (2024). Novel microbial synthesis of titania nanoparticles using probiotic *Bacillus coagulans* and its role in enhancing the microhardness of glass ionomer restorative materials. *Odontology*, 112(4), 1123–1134. <https://doi.org/10.1007/s10266-024-00921-5>
- Mediboyina, A., Parvathaneni, K. P., & Raju, T. (2023). Comparative Evaluation of Antibacterial Efficacy of Two Bioceramic Root Canal Sealers Incorporated with Novel Silica Doped TiO₂ Nanoparticles: An In-vitro Study. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2023/63458.18065>
- Medina-Reyes, E. I., Delgado-Buenrostro, N. L., Díaz-Urbina, D., Rodríguez-Ibarra, C., Déciga-Alcaraz, A., González, M. I., Reyes, J. L., Villamar-Duque, T. E., Flores-Sánchez, M. LO, Hernández-Pando, R., Mancilla-Díaz, J. M., Chirino, Y. I., & Pedraza-Chaverri, J. (2020). Food-grade titanium dioxide (E171) induces anxiety, adenomas in colon and goblet cells hyperplasia in a regular diet model and microvesicular steatosis in a high fat diet model. *Food and Chemical Toxicology*, 146. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111786>
- Mohseni, P., Soufi, A., & Chrcanovic, B. R. (2024). Clinical outcomes of zirconia implants: a systematic review and meta-analysis. In *Clinical Oral Investigations* (Vol. 28, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05401-8>
- Montezor, A. L. H., Zeola, L. F., & Oliveira, M. L. de M. (2023). Pastilhas (“tablets”) para a escovação de dentes: produtos disponíveis no Brasil para compras online e revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 12(2), e12512240005. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i2.40005>

- Noumbissi, S., Scarano, A., & Gupta, S. (2019). A literature review study on atomic ions dissolution of titanium and its alloys in implant dentistry. *Materials*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/ma12030368>
- Onwubu, S. C., Mdluli, P. S., Singh, S., Nyembe, S., & Thakur, R. (2018). An In Situ Evaluation of the Protective Effect of Nano Eggshell/Titanium Dioxide against Erosive Acids. *International Journal of Dentistry*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4216415>
- Padhye, N. M., Calciolari, E., Zuercher, A. N., Tagliaferri, S., & Donos, N. (2023). Survival and success of zirconia compared with titanium implants: a systematic review and meta-analysis. In *Clinical Oral Investigations* (Vol. 27, Issue 11, pp. 6279–6290). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05242-5>
- Panahandeh, N., Torabzadeh, H., Aghaee, M., Hasani, E., & Safa, S. (2018). Effect of incorporation of zinc oxide nanoparticles on mechanical properties of conventional glass ionomer cements. *Journal of Conservative Dentistry*, 21(2), 130. https://doi.org/10.4103/jcd.jcd_170_17
- Park JK, Kwon YH, Garcia-Godoy F. Teeth whitening using nitrogen doped-TiO₂ nanoparticles and hydrogen peroxide under visible light irradiation. *American Journal of Dentistry*. 2022 Dec;35(6):319-322. PMID: 36508188.
- Pele, L. C., Thoree, V., Bruggaber, S. F. A., Koller, D., Thompson, R. P. H., Lomer, M. C., & Powell, J. J. (2015). Pharmaceutical/food grade titanium dioxide particles are absorbed into the bloodstream of human volunteers. *Particle and Fibre Toxicology*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s12989-015-0101-9>
- Racovita, A. D. (2022). Titanium Dioxide: Structure, Impact, and Toxicity. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095681>
- Radtke, J., Wiedey, R., & Kleinebudde, P. (2021). Alternatives to titanium dioxide in tablet coating. *Pharmaceutical Development and Technology*, 26(9), 989–999. <https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1968900>
- Rehman, F. U., Zhao, C., Jiang, H., & Wang, X. (2016). Biomedical applications of nanotitania in theranostics and photodynamic therapy. In *Biomaterials Science* (Vol. 4, Issue 1, pp. 40–54). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c5bm00332f>
- Rifaath, M., Rajeshkumar, S., Anandan, J., Munuswamy, T., & Govindharaj, S. (2023). Preparation of Herbal Nano-Formulation-Assisted Mouth Paint Using Titanium Dioxide

- Nanoparticles and Its Biomedical Applications. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.48332>
- Rolo, D., Assunção, R., Ventura, C., Alvito, P., Gonçalves, L., Martins, C., Bettencourt, A., Jordan, P., Vital, N., Pereira, J., Pinto, F., Matos, P., Silva, M. J., & Louro, H. (2022). Adverse Outcome Pathways Associated with the Ingestion of Titanium Dioxide Nanoparticles—A Systematic Review. In *Nanomaterials* (Vol. 12, Issue 19). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nano12193275>
- Rompelberg, C., Heringa, M. B., van Donkersgoed, G., Drijvers, J., Roos, A., Westenbrink, S., Peters, R., van Bommel, G., Brand, W., & Oomen, A. G. (2016). Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population. *Nanotoxicology*, 10(10), 1404–1414. <https://doi.org/10.1080/17435390.2016.1222457>
- Sagadevan, S., Imteyaz, S., Murugan, B., Anita Lett, J., Sridewi, N., Weldegebrerial, G. K., Fatimah, I., & Oh, W. C. (2022). A comprehensive review on green synthesis of titanium dioxide nanoparticles and their diverse biomedical applications. In *Green Processing and Synthesis* (Vol. 11, Issue 1, pp. 44–63). De Gruyter Open Ltd. <https://doi.org/10.1515/gps-2022-0005>
- Sailo, J. L., Bembalgi, M., Behera, S. S. P., Khetani, P., Mohanty, A. K., Dewan, H., & Kommuri, S. (2025). Evaluation of Long-Term Success in Zirconia Implants Versus Titanium Implants: A Comparative Study. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 17(Suppl 3), S2488–S2490. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1847_24
- Scaringi, R., Franchina, A., Fiorillo, L., Galletti, F., Stefanelli, L., Di Carlo, S., & De Angelis, F. (2024). Early Soft Tissue Response to Immediate Monotype Zirconia Implant: A Metal-Free Restoration. *European Journal of General Dentistry*, 13(1), 75–80. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776740>
- Schwab, N. V., Da-Col, A., Terra, J., Izabel, M., & Bueno, M. S. (2012). Fast Direct Determination of Titanium Dioxide in Toothpastes by X-Ray Fluorescence and Multivariate Calibration. In *Article J. Braz. Chem. Soc* (Vol. 23, Issue 3).
- Shahi, S., Samiei, M., Bahari, M., Yavari, H., & Mahvarian, M. R. (2023). Effect of Incorporating Titanium Dioxide Nanoparticles into White Portland Cement, White Mineral Trioxide Aggregate, and Calcium Enriched Mixture Cement on the Push-out Bond Strength to Furcal Area Dentin. *Journal of Dentistry (Iran)*, 24(4), 422–428. <https://doi.org/10.30476/dentjods.2023.92290.1627>

- Shakeel, M., Jabeen, F., Shabbir, S., Asghar, M. S., Khan, M. S., & Chaudhry, A. S. (2016). Toxicity of Nano-Titanium Dioxide (TiO₂-NP) Through Various Routes of Exposure: a Review. In *Biological Trace Element Research* (Vol. 172, Issue 1). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0550-x>
- Sharma, S., Bolan, S., Mukherjee, S., Zhou, P., Yang, X., White, J. C., Zuverza-Mena, N., Zhang, T., Chen, J., Xu, Q., Wei, X., Lyu, S., Sandanayake, S., Vithanage, M., Siddique, K. H. M., & Bolan, N. (2025). Titanium: Metal of the future or an emerging environmental contaminant? *Explora: Environment and Resource*, 0(0), 025130027. <https://doi.org/10.36922/eer025130027>
- Shingade, A., & Dhatrak, P. (2021). Biomaterials used in dental applications to improve success rate of implantation: A review. *AIP Conference Proceedings*, 2358. <https://doi.org/10.1063/5.0057919>
- Sihivahanan, D., & Nandini, V. V. (2021). Comparative Evaluation of Mechanical Properties of Titanium Dioxide Nanoparticle Incorporated in Composite Resin as a Core Restorative Material. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 22(6), 686–690. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3105>
- Souza, J. C. M., Apaza-Bedoya, K., Benfatti, C. A. M., Silva, F. S., & Henriques, B. (2020). A comprehensive review on the corrosion pathways of titanium dental implants and their biological adverse effects. In *Metals* (Vol. 10, Issue 9, pp. 1–14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/met10091272>
- Stober, T., Bermejo, J. L., Rammelsberg, P., & Schmitter, M. (2014). Enamel wear caused by monolithic zirconia crowns after 6 months of clinical use. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41(4), 314–322. <https://doi.org/10.1111/joor.12139>
- Sun, J., Forster, A. M., Johnson, P. M., Eidelman, N., Quinn, G., Schumacher, G., Zhang, X., & Wu, W. L. (2011). Improving performance of dental resins by adding titanium dioxide nanoparticles. *Dental Materials*, 27(10), 972–982. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2011.06.003>
- Swalsky, A., Noumbissi, S. S., & Wiedemann, T. G. (2024). The systemic and local interactions related to titanium implant corrosion and hypersensitivity reactions: a narrative review of the literature. *International Journal of Implant Dentistry*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s40729-024-00578-3>
- Teichman, D. L., Siddiqui, J., Chadha, M. K., de Romana, D. L., Arabi, M., & Diosady, L. L. (2025). Titanium dioxide replacement with inorganic alternatives for color-masking of

- ferrous fumarate in double fortified salt. *JSFA Reports*, 5(4), 128–139. <https://doi.org/10.1002/jsf2.231>
- Teubl, B. J., Leitinger, G., Schneider, M., Lehr, C. M., Fröhlich, E., Zimmer, A., & Roblegg, E. (2015). The buccal mucosa as a route for TiO₂ nanoparticle uptake. *Nanotoxicology*, 9(2), 253–261. <https://doi.org/10.3109/17435390.2014.921343>
- Tivanani, M. V. D., Mulakala, V., & Keerthi, V. S. (2024). Antibacterial Properties and Shear Bond Strength of Titanium Dioxide Nanoparticles Incorporated into an Orthodontic Adhesive: A Systematic Review. In *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* (Vol. 17, Issue 1, pp. 102–108). Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-2729>
- Urrutia-Ortega, I. M., Garduño-Balderas, L. G., Delgado-Buenrostro, N. L., Freyre-Fonseca, V., Flores-Flores, J. O., González-Robles, A., Pedraza-Chaverri, J., Hernández-Pando, R., Rodríguez-Sosa, M., León-Cabrera, S., Terrazas, L. I., van Loveren, H., & Chirino, Y. I. (2016). Food-grade titanium dioxide exposure exacerbates tumor formation in colitis associated cancer model. *Food and Chemical Toxicology*, 93, 20–31. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.04.014>
- Venkataprasanna, K. S., Prakash, J., Anusuya, T., & Devanand Venkatasubbu, G. (2021). Size dependent mechanistic activity of titanium dioxide nanoparticles for enhanced fibroblast cell proliferation and anti-bacterial activity. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 99(3), 565–575. <https://doi.org/10.1007/s10971-021-05600-3>
- Vermeire, T. G., Hoet, P., Ion, R. M., Krätke, R., Proykova, A., Scott, M., & de Jong, W. H. (2024). Opinion of the Scientific Committee on health, environmental and emerging risks on the safety of titanium dioxide in toys. In *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* (Vol. 146, p. 105527). <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105527>
- Vignard, J., Pettes-Duler, A., Gaultier, E., Cartier, C., Weingarten, L., Biesemeier, A., Taubitz, T., Pinton, P., Bebeacua, C., Devoille, L., Dupuy, J., Boutet-Robinet, E., Feltin, N., Oswald, I. P., Pierre, F. H., Lamas, B., Mirey, G., & Houdeau, E. (2023). Food-grade titanium dioxide translocates across the buccal mucosa in pigs and induces genotoxicity in an in vitro model of human oral epithelium. *Nanotoxicology*, 17(4), 289–309. <https://doi.org/10.1080/17435390.2023.2210664>
- Wachesk, C. C., Trava-Airoldi, V. J., Da-Silva, N. S., Lobo, A. O., & Marciano, F. R. (2016). The Influence of Titanium Dioxide on Diamond-Like Carbon Biocompatibility for Dental Applications. *Journal of Nanomaterials*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8194516>

- Wang, J., Zhou, G., Chen, C., Yu, H., Wang, T., Ma, Y., Jia, G., Gao, Y., Li, B., Sun, J., Li, Y., Jiao, F., Zhao, Y., & Chai, Z. (2007). Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicology Letters*, 168(2), 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.12.001>
- Webber, L. P., Chan, H. L., & Wang, H. L. (2021). Will zirconia implants replace titanium implants? *Applied Sciences (Switzerland)*, 11(15). <https://doi.org/10.3390/app11156776>
- Weir, A., Westerhoff, P., Fabricius, L., Hristovski, K., & Von Goetz, N. (2012). Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environmental Science and Technology*, 46(4), 2242–2250. <https://doi.org/10.1021/es204168d>
- Wiedemann, T. G. (2024). Clinical Guideline for Zirconia Dental Implants: A Comprehensive and Critical Review and Update. *Journal of Clinical Medical Research*, 1–7. <https://doi.org/10.46889/jcmr.2024.5303>
- Winkler, H. C., Notter, T., Meyer, U., & Naegeli, H. (2018). Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food. In *Journal of Nanobiotechnology* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0376-8>
- Yarram, A., KSV, R., Rao G, N., SA, Y., MC, S. S., & AV, R. (2019). Corrosion in Titanium dental implants –a review. *International Journal of Dental Materials*, 01(03), 72–78. <https://doi.org/10.37983/ijdm.2019.1301>
- Younes, M., Aquilina, G., Castle, L., Engel, K. H., Fowler, P., Frutos Fernandez, M. J., Fürst, P., Gundert-Remy, U., Gürtler, R., Husøy, T., Manco, M., Mennes, W., Moldeus, P., Passamonti, S., Shah, R., Waalkens-Berendsen, I., Wölfle, D., Corsini, E., Cubadda, F., ... Wright, M. (2021). Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. *EFSA Journal*, 19(5). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6585>
- Zarzzeka, C., Goldoni, J., Marafon, F., Sganzerla, W. G., Forster-Carneiro, T., Bagatini, M. D., & Colpini, L. M. S. (2023). Use of titanium dioxide nanoparticles for cancer treatment: A comprehensive review and bibliometric analysis. In *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* (Vol. 50). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2023.102710>
- Zhang, J., Shi, J., Han, S., Zheng, P., Chen, Z., & Jia, G. (2022). Titanium dioxide nanoparticles induced reactive oxygen species (ROS) related changes of metabolomics signatures in human normal bronchial epithelial (BEAS-2B) cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 444. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116020>
- Zhou, H., Pandya, J. K., Tan, Y., Liu, J., Peng, S., Muriel Mundo, J. L., He, L., Xiao, H., & McClements, D. J. (2019). Role of Mucin in Behavior of Food-Grade TiO₂ Nanoparticles

under Simulated Oral Conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(20), 5882–5890. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01732>

Ziental, D., Czarczynska-Goslinska, B., Mlynarczyk, D. T., Glowacka-Sobotta, A., Stanisiz, B., Goslinski, T., & Sobotta, L. (2020). Titanium dioxide nanoparticles: Prospects and applications in medicine. In *Nanomaterials* (Vol. 10, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nano10020387>