

Como preparar resumos toxicológicos na
IUCLID e como derivar DNEL
Guia Prático 14

ABC

ADVERTÊNCIA JURÍDICA

O presente documento contém orientações sobre o Regulamento REACH, que descrevem as suas obrigações e o modo como devem ser cumpridas. No entanto, recorda-se aos utilizadores que o texto do Regulamento REACH é a única referência jurídica que faz fé e que as informações contidas no presente documento não constituem um aconselhamento jurídico. A Agência Europeia dos Produtos Químicos não assume qualquer responsabilidade pelo conteúdo do presente documento.

Versão	Alterações
Versão 1	Primeira edição – julho de 2012

Guia prático 14:

Como preparar resumos toxicológicos na IUCLID e como derivar DNEL

Referência: ECHA-12-B-15-PT
ISBN-13: 978-92-9217-743-0
ISSN: 1831-6654
Data de publicação: julho de 2012
Idioma: PT

© Agência Europeia dos Produtos Químicos, 2012
Página de rosto © Agência Europeia dos Produtos Químicos

Declaração de exoneração de responsabilidade: Esta é uma versão de trabalho de um documento originalmente publicado em inglês. O documento original está disponível no site da ECHA.

Reprodução autorizada mediante indicação da fonte da seguinte forma:
«Fonte: Agência Europeia dos Produtos Químicos, <http://echa.europa.eu/>», e mediante notificação por escrito enviada à Unidade de Comunicação da ECHA (publications@echa.europa.eu).

O presente documento estará disponível nas 22 línguas seguintes:

alemão, búlgaro, checo, dinamarquês, eslovaco, esloveno, espanhol, estónio, finlandês, francês, grego, húngaro, inglês, italiano, letão, lituano, maltês, neerlandês, polaco, português, romeno e sueco

Todas as perguntas ou observações relacionadas com o presente documento devem ser enviadas (com a indicação da referência e da data de publicação) através do formulário de pedido de informação. Este formulário encontra-se disponível na página «Contactos» da ECHA em:

http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp

Agência Europeia dos Produtos Químicos

Endereço postal: P.O. Box 400, FI-00121 Helsínquia, Finlândia
Morada: Annankatu 18, Helsínquia, Finlândia

Índice

1. INTRODUÇÃO	8
2. SÍNTESE DOS REQUISITOS DO ANEXO 1 DO REACH	9
3. FLUXO DE TRABALHO	10
4. DOS RESUMOS CIRCUNSTANCIADOS DE ESTUDOS PARA O RESUMO DO PARÂMETRO	11
4.1 Toxicocinética, metabolismo e distribuição (secção 7.1)	11
4.1.1 Breve descrição das informações essenciais	11
4.1.2 Valor-chave para a avaliação da segurança química	12
4.1.2.1 Potencial de bioacumulação	12
4.1.2.2 Taxas de absorção	12
4.1.3 Discussão	12
4.2 Toxicidade aguda (secção 7.2)	12
4.2.1 Conclusão sobre o parâmetro	13
4.2.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)	14
4.2.3 Justificação da seleção	14
4.2.4 Nível com efeitos	15
4.2.5 Qualidade de toda a base de dados	15
4.2.6 Breve descrição das informações essenciais	15
4.2.7 Discussão	15
4.2.8 Justificação da classificação ou não-classificação	16
4.3 Irritação/corrosão (secção 7.3)	16
4.3.1 Conclusão sobre o parâmetro	18
4.3.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)	18
4.3.3 Justificação da seleção	18
4.3.4 Nível com efeitos	19
4.3.5 Breve descrição das informações essenciais	19
4.3.6 Discussão	19
4.3.7 Justificação da classificação ou não-classificação	19
4.4 Sensibilização (secção 7.4)	20
4.4.1 Conclusão sobre o parâmetro	20
4.4.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)	21
4.4.3 Justificação da seleção	21
4.4.4 Breve descrição das informações essenciais	22
4.4.5 Discussão	22
4.4.6 Justificação da classificação ou não-classificação	22
4.5 Toxicidade por dose repetida (secção 7.5)	22
4.5.1 Conclusão sobre o parâmetro	23
4.5.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)	24
4.5.3 Justificação da seleção	24
4.5.4 Nível com efeitos	25

4.5.5 Tipo de ensaio.....	26
4.5.6 Espécie	26
4.5.7 Qualidade de toda a base de dados.....	26
4.5.8 Órgão-alvo	27
4.5.9 Breve descrição das informações essenciais.....	27
4.5.10 Discussão	27
4.5.11 Justificação da classificação ou não-classificação	27
4.6 Toxicidade genética (secção 7.6).....	27
4.6.1 Conclusão sobre o parâmetro.....	28
4.6.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)	29
4.6.3 Justificação da seleção	29
4.6.4 Breve descrição das informações essenciais.....	29
4.6.5 Discussão	29
4.6.6 Justificação da classificação ou não-classificação	29
4.7 Carcinogenicidade (7.7).....	29
4.7.1 Conclusão sobre o parâmetro.....	30
4.7.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)	31
4.7.3 Justificação da seleção	31
4.7.4 Nível com efeitos.....	32
4.7.5 Tipo de ensaio.....	32
4.7.6 Espécie	32
4.7.7 Qualidade de toda a base de dados.....	32
4.7.8 Órgão-alvo	32
4.7.9 Breve descrição das informações essenciais.....	33
4.7.10 Discussão	33
4.7.11 Justificação da classificação ou não-classificação	33
4.8 Toxicidade para a reprodução (7.8)	33
4.8.1 Conclusão sobre o parâmetro.....	34
4.8.2 Seleção do parâmetro	34
4.8.3 Justificação da seleção	35
4.8.4 Nível com efeitos.....	35
4.8.5 Tipo de ensaio.....	35
4.8.6 Espécie	35
4.8.7 Qualidade de toda a base de dados.....	35
4.8.8 Breve descrição das informações essenciais.....	35
4.8.9 Discussão	35
4.8.10 Justificação da classificação ou não-classificação	35
5. DOS RESUMOS DE PARÂMETROS PARA O RESUMO DA INFORMAÇÃO TOXICOLÓGICA.....	37
5.1 Parâmetro mais sensível.....	38
5.2 Derivação de DNEL.....	38

5.2.1	Parâmetros que contribuem para a derivação de DNEL.....	39
5.2.2	Descrição geral da informação sobre DNEL a comunicar na IUCLID.....	39
5.2.3	Método de derivação do DNEL.....	40
5.2.3.1	Ponto inicial do descritor de dose.....	40
5.2.4	Comunicação dos fatores de avaliação	41
6.	DO RESUMO TOXICOLÓGICO PARA A AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO E DOS RISCOS	45
6.1	Descrição geral dos tipos de avaliação da segurança química.....	45
6.2	Nenhuma caracterização dos riscos necessária	46
6.3	Caracterização quantitativa dos riscos	46
6.4	Caracterização semi-quantitativa dos riscos.....	46
6.5	Caracterização qualitativa dos riscos.....	46

Índice de imagens

Figura 1:	Fluxo de trabalho relativo aos resumos toxicológicos	10
Figura 2:	Exemplo de resumo do parâmetro da IUCLID para a toxicocinética.....	11
Figura 3:	Lista de opções da IUCLID para a bioacumulação	12
Figura 4:	Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para a toxicidade aguda	13
Figura 5:	Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro relativo à toxicidade aguda	14
Figura 6:	Lista de opções da IUCLID para níveis com efeitos de toxicidade aguda	15
Figura 7:	Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para a irritação.....	17
Figura 8:	Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro	18
Figura 9:	Lista de opções da IUCLID para níveis com efeitos de irritação/corrosão cutânea/ocular	19
Figura 10:	Exemplo de resumo do parâmetro da IUCLID para a sensibilização cutânea.....	20
Figura 11:	Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro relativo à sensibilização	21
Figura 12:	Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para a toxicidade por dose repetida.....	23
Figura 13:	Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro relativo à toxicidade por dose repetida	23
Figura 14:	Lista de opções da IUCLID para o nível com efeitos relativo à toxicidade por dose repetida.....	25
Figura 15:	Lista de opções da IUCLID para o tipo de ensaio relativo à toxicidade por dose repetida.....	26
Figura 16:	Lista de opções da IUCLID para a espécie relativa à toxicidade por dose repetida.....	26
Figura 17:	Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para a toxicidade genética	28
Figura 18:	Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro relativo à toxicidade genética	28
Figura 19:	Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para a carcinogenicidade quando não existe nenhum estudo disponível	30
Figura 20:	Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro relativo à carcinogenicidade	31
Figura 21:	Lista de opções da IUCLID para o nível com efeitos relativo à carcinogenicidade	32
Figura 22:	Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para os efeitos tóxicos na reprodução.....	34

Figura 23: Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre a avaliação do perigo.....	37
Figura 24: Lista de opções da IUCLID para o parâmetro mais sensível.....	38
Figura 25: Exemplo de um resumo toxicológico da IUCLID («Toxicological information» [Informação toxicológica]) para a derivação de DNEL.....	40

1. INTRODUÇÃO

A fim de demonstrarem a utilização segura de substâncias, os registantes devem cumprir os requisitos de informação estabelecidos nos artigos 10.º e 12.º do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 (Regulamento REACH), juntamente com os anexos I, VI, VII-X e XI do mesmo regulamento.

O presente documento fornece informações sobre o preenchimento de resumos toxicológicos na secção 7 da IUCLID e como derivar DNEL (nível derivado de exposição sem efeitos). O DNEL é o nível de exposição a uma substância acima do qual as pessoas não devem ser expostas. Existem dois níveis de resumos toxicológicos na IUCLID:

- Resumos de parâmetros individuais: o resumo do parâmetro (EPS) da IUCLID apresenta, para um parâmetro toxicológico, as informações selecionadas para inclusão na avaliação do perigo. Baseia-se nos resumos (circunstanciados) de estudos indicados para esse parâmetro (ver secções 7.1 a 7.12).
- Resumo da informação toxicológica: o resumo da informação toxicológica (resumo do parâmetro «Toxicological information» [Informação toxicológica] da IUCLID) indicado na secção 7 faz parte dos resumos de parâmetros específicos e apresenta a conclusão relativa à avaliação do perigo para cada grupo-alvo (profissionais, população em geral), via de exposição (oral, inalatória, cutânea, ocular) e tipo de efeito (longa duração ou curta duração, local ou sistémico). A conclusão pode ser expressa sob a forma de um limiar quantitativo (por exemplo, DNEL ou DMEL [nível derivado de exposição com efeitos mínimos]) ou de indicador de perigo qualitativo.

O documento explica ainda a forma como as conclusões da avaliação do perigo afetam o âmbito de avaliação da exposição e o tipo de caracterização dos riscos.

Importa referir que o presente guia prático não abrange a preparação de resumos circunstanciados de estudos e de resumos de estudos na IUCLID. Para mais informações, consulte o «Guia prático 3: Como comunicar resumos circunstanciados de estudos».

O presente guia prático não abrange as avaliações seguintes:

- Derivação de um DNEL cutâneo local
- Derivação de DMEL
- Comunicação de dados humanos e utilização de dados humanos para conclusões sobre parâmetros
- Resumo do parâmetro para a sensibilização respiratória
- Derivação de DNEL para a toxicidade sistémica aguda

Para orientações mais exaustivas sobre a derivação de DNEL, consulte o «**Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.8: Caracterização da dose [concentração]-resposta para a saúde humana**».

2. SÍNTESE DOS REQUISITOS DO ANEXO 1 DO REACH

O anexo I do Regulamento REACH define a forma como deve ser efetuada a avaliação do perigo para a saúde humana. Inclui quatro etapas: 1) Avaliação de informações não-humanas 2) Avaliação de informações humanas 3) Classificação e rotulagem e 4) Derivação dos DNEL.

A avaliação de informações não-humanas compreende:

- A identificação dos perigos associados a cada efeito, com base em todas as informações não-humanas disponíveis.
- O estabelecimento da relação quantitativa dose (concentração)-resposta (efeito).

Quando não for possível estabelecer a relação quantitativa dose (concentração)-resposta (efeito), deve ser incluída a avaliação qualitativa.

A escolha do estudo e do descritor de dose a incluir na avaliação do perigo deve basear-se nas regras seguintes:

- Regra geral, deve ser escolhido o estudo com o descritor de dose menor. Contudo, devem ser tidos em conta vários outros fatores, por exemplo, a realização do estudo, a adequação, a pertinência das espécies de ensaio, a qualidade dos resultados e a validade do ensaio.
- Caso a escolha não recaia no descritor de dose menor, deve ser totalmente justificada.

No que respeita à identificação dos DNEL, deve ser tido em conta que:

- O DNEL deve refletir as vias, a duração e a frequência de exposição prováveis.
- No que respeita a alguns parâmetros (por exemplo, mutagenicidade), as informações disponíveis podem não permitir uma derivação do DNEL.
- Poderá ser necessário, dependendo das utilizações identificadas (e da exposição prevista), identificar diferentes DNEL para cada população humana pertinente.

Na derivação dos DNEL, devem ser considerados os seguintes fatores:

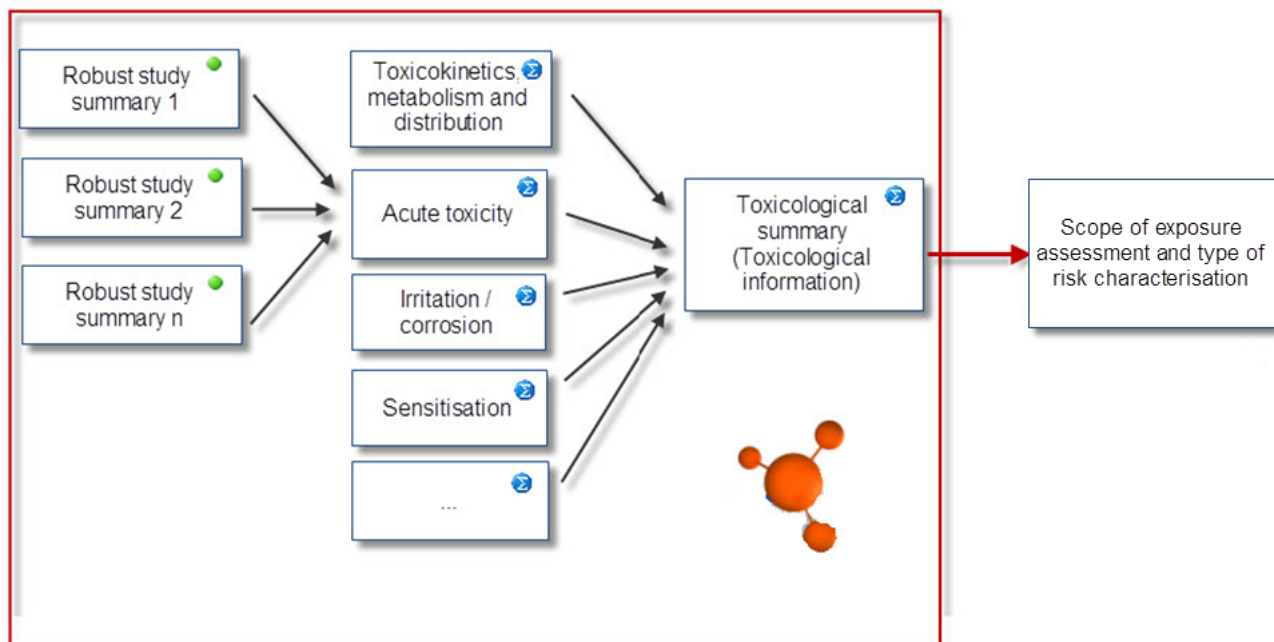
- A incerteza motivada pelos dados experimentais e pelas variações dentro da mesma espécie e entre espécies.
- A natureza e a gravidade dos efeitos.
- A sensibilidade da população humana à qual se aplica a informação relativa à exposição.

Se não for possível derivar nenhum DNEL, tal deve ser declarado de forma clara e plenamente justificada.

3. FLUXO DE TRABALHO

A figura 1 apresenta o fluxo de trabalho principal da comunicação dos estudos disponíveis, parâmetro a parâmetro, com vista à derivação do «Toxicological Summary» [Resumo toxicológico] na IUCLID para substâncias em quantidades iguais ou superiores a 10 toneladas por ano, o qual é depois incluído na avaliação da exposição e na caracterização dos riscos.

Figura 1: Fluxo de trabalho relativo aos resumos toxicológicos



Robust study summary 1

Robust study summary 2

Robust study summary n

Toxicokinetics, metabolism and distribution

Acute toxicity

Irritation / corrosion

Sensitisation

Toxicological summary (Toxicological information)

Scope of exposure assessment and type of risk characterisation

Resumo circunstanciado de estudo 1

Resumo circunstanciado de estudo 2

Resumo circunstanciado de estudo n

Toxicocinética, metabolismo e distribuição

Toxicidade aguda

Irritação/corrosão

Sensibilização

Resumo toxicológico (informação toxicológica)

Âmbito de avaliação da exposição e tipo de caracterização dos riscos

1. O processo inicia-se com a comunicação dos resumos circunstanciados de estudos nos registos de estudo de parâmetros da IUCLID. Esta etapa foi descrita no «Guia prático 3: Como comunicar resumos circunstanciados de estudos».
2. Depois, se possível, é escolhido um resumo circunstanciado de estudo (ou seja, um registo de estudo de parâmetros da IUCLID) para ser utilizado como referência no resumo do parâmetro. Contudo, caso seja necessário, podem ser tidos em conta e mencionados no resumo do parâmetro todos os resumos circunstanciados de estudo relativos a um parâmetro específico. O resumo do parâmetro deve ainda incluir uma avaliação de toda a base de dados, uma discussão das conclusões e a fundamentação da classificação/não-classificação.
3. Por fim, as informações de todos os resumos de parâmetros são reunidas no resumo toxicológico (global). As conclusões sobre os perigos devem incluir as derivações DNEL ou DMEL ou as conclusões qualitativas sobre os perigos. O âmbito de avaliação da exposição e o tipo de caracterização dos riscos são determinados em função das conclusões sobre os perigos.

4. DOS RESUMOS CIRCUNSTANCIADOS DE ESTUDOS PARA O RESUMO DO PARÂMETRO

Nas secções seguintes, o registante é orientado no preenchimento dos campos relativos a cada resumo do parâmetro toxicológico que pode ser utilizado para determinar as conclusões sobre os perigos.

4.1 Toxicocinética, metabolismo e distribuição (secção 7.1)

Este resumo do parâmetro da IUCLID contém:

- um campo de texto livre para apresentar uma breve descrição das informações essenciais disponíveis;
- os valores-chave relativos ao nível do potencial de bioacumulação e os valores-chave relativos à absorção para a avaliação da segurança química (CSA);
- um campo de discussão destinado a uma explicação suplementar e justificações para a escolha dos valores-chave.

Figura 2: Exemplo de resumo do parâmetro da IUCLID para a toxicocinética

the test server - only non confidential data can be uploaded

Endpoint summary: Toxicokinetics, metabolism and distribution

Detail level: Administrative Data | Short description of key information | Key value for chemical safety assessment

all fields | Discussion

Short description of key information

No studies are available. Based on molecular structure, molecular weight, water solubility, and octanol-water partition coefficient it can be expected that both oral and dermal absorption rates are moderate, distribution in the body is not wide and that elimination occurs mainly by metabolism. The adverse effects seen in the oral 90-day study confirm that the substance has at least moderate oral absorption rate.

Key value for chemical safety assessment

Bioaccumulation potential: high bioaccumulation potential

Absorption rate - oral (%): 50

Absorption rate - dermal (%): 50

Absorption rate - inhalation (%): 100

Discussion

ABSORPTION

The physico-chemical characteristics of ECHA Substance (log Pow 4.7), molecular structure and the molecular mass are in a range suggestive of absorption from the gastro-intestinal tract subsequent to oral ingestion. This assumption of an oral absorption is confirmed by the data on subchronic oral toxicity. N-octanol/water partition coefficient and molecular weight of ECHA Substance are in ranges which do not favour high dermal absorption.

Uma descrição dos diferentes campos disponíveis no resumo do parâmetro: a toxicocinética, o metabolismo e a distribuição são indicados abaixo:

4.1.1 Breve descrição das informações essenciais

Neste campo de texto, devem ser descritas as informações essenciais de estudos relativas à absorção, à distribuição, ao metabolismo e à excreção, ou observações baseadas nas propriedades físico-químicas.

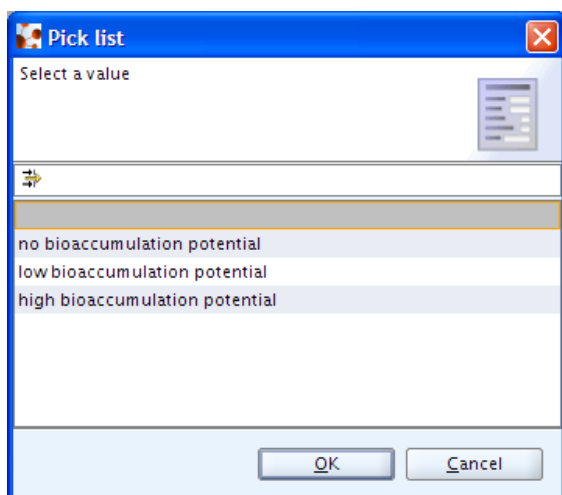
4.1.2 Valor-chave para a avaliação da segurança química

Nesta secção, devem ser indicados os valores-chave relativos à bioacumulação e às taxas de absorção. Estas informações são utilizadas, por exemplo, no contexto da extrapolação via-a-via ou na discussão da dose interna potencial na avaliação da segurança química.

4.1.2.1 Potencial de bioacumulação

A conclusão sobre o potencial de bioacumulação pode ser introduzida seleccionando uma das entradas da lista de opções disponível (ver figura abaixo).

Figura 3: Lista de opções da IUCLID para a bioacumulação



As informações são normalmente baseadas nas propriedades físico-químicas (log Kow, estrutura molecular e massa molecular) e no metabolismo (se existirem informações disponíveis).

A fundamentação do valor indicado pode ser explicada no campo de discussão abaixo.

4.1.2.2 Taxas de absorção

As informações são normalmente baseadas nas propriedades físico-químicas (log Kow, estrutura molecular e massa molecular).

4.1.3 Discussão

A interpretação dos resultados deve ser apresentada nesta secção. Pode incluir, por exemplo:

- Uma discussão sobre as eventuais lacunas de dados;
- A pertinência dos resultados para a avaliação dos riscos. Por exemplo, até que ponto os resultados de um estudo com animais são pertinentes para a saúde humana.

4.2 Toxicidade aguda (secção 7.2)

Este resumo do parâmetro da IUCLID inclui os seguintes elementos para cada via de exposição:

- uma lista de opções para indicar a conclusão relativa a este parâmetro;
- uma ligação para os registos de estudo seleccionados (resumos circunstanciados de estudos) que apoiam a conclusão;

- um campo de texto livre para a justificação da seleção deste estudo;
- um tipo de descritor de dose (da lista de opções) e um valor para o nível com efeitos identificado nesse estudo;
- um campo de texto livre para caracterizar a qualidade de toda a base de dados para este parâmetro.

Os seguintes campos de texto estão disponíveis para fornecer informações consolidadas para as três vias:

- um campo de texto livre para descrever as informações essenciais extraídas dos resumos circunstanciados de estudos;
- um campo de texto livre para fundamentar e fornecer explicações suplementares sobre as conclusões obtidas para este parâmetro (Discussion [Discussão]);
- um campo de texto livre para comparar o resumo do parâmetro com os critérios de classificação e rotulagem, a fim de justificar a classificação ou a não-classificação.

Figura 4: Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para a toxicidade aguda

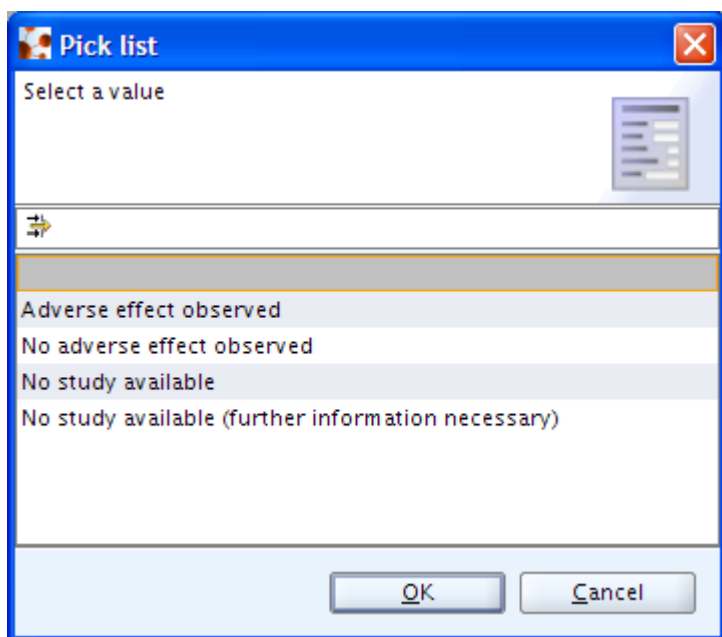
The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled 'Endpoint summary: Acute Toxicity'. It has a 'Detail level' dropdown set to 'all fields'. The interface is divided into sections for different routes of exposure: 'Administrative Data', 'Acute toxicity: via oral route', and 'Acute toxicity: via inhalation route'. Each route section contains fields for 'Endpoint conclusion', 'Endpoint selection', 'Justification for selection', 'Effect level', and 'Quality of whole database'. The 'Acute toxicity: via oral route' section shows a conclusion of 'No adverse effect observed', a selection of 'Acute toxicity: oral.001 Smith & Jones 2005', a justification of 'Only one study available', an effect level of 'discriminating dose' at '2000 mg/kg bw', and a quality note: 'The study is a GLP compliant and has Klimisch score 1.' The 'Acute toxicity: via inhalation route' section shows a similar conclusion and selection.

Deve ser selecionado um «endpoint conclusion» [conclusão sobre o parâmetro] para cada um dos três parâmetros (toxicidade oral, por inalação e cutânea aguda). A conclusão sobre o parâmetro deve basear-se na mortalidade dos animais. Devem ser consideradas a natureza e a reversibilidade de efeitos graves, que não sejam a mortalidade.

4.2.1 Conclusão sobre o parâmetro

A lista de opções disponível para a conclusão sobre o parâmetro é:

Figura 5: Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro relativo à toxicidade aguda



O quadro seguinte apresenta uma descrição geral das diferentes opções disponíveis na IUCLID.

Opções para a conclusão sobre o parâmetro	Quando é que a opção é adequada
Efeitos adversos observados	Caso tenham sido observados efeitos graves ou mortalidade em qualquer um dos estudos. (Importa referir que os animais sacrificados devido à dor e à angústia causadas pelo composto devem ser registados como mortes associadas ao composto).
Nenhum efeito adverso observado	Caso um estudo esteja disponível e não tenha ocorrido a morte de qualquer animal nem tenham sido observados efeitos graves na dose limite
Nenhum estudo disponível	Apresentar justificação
Nenhum estudo disponível (mais informações necessárias)	Não relevante para a toxicidade aguda uma vez que não é necessária qualquer proposta de ensaio para efetuar os estudos previstos nos anexos VII ou VIII

4.2.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)

Nesta secção, é possível selecionar uma ligação para o resumo circunstanciado de estudo no qual se baseia a conclusão do resumo do parâmetro. Através desta ligação, a fonte de informação original permanece identificável para a avaliação e as etapas de comunicação subsequentes. Deve ser escolhido o estudo que suscita maior preocupação. Em princípio, devem ser utilizados dados humanos, se disponíveis. Contudo, é raro existir um descritor de dose fiável baseado em dados humanos.

Os fatores seguintes, entre outros, devem ser tidos em consideração ao selecionar o resumo circunstanciado de estudo: 1) a qualidade do estudo, por exemplo, a classificação Klimisch, 2) a duração do estudo, 3) o facto de o estudo se encontrar ou não em conformidade com as boas práticas de laboratório. Os dados epidemiológicos disponíveis são preferenciais, desde que sejam fiáveis e pertinentes.

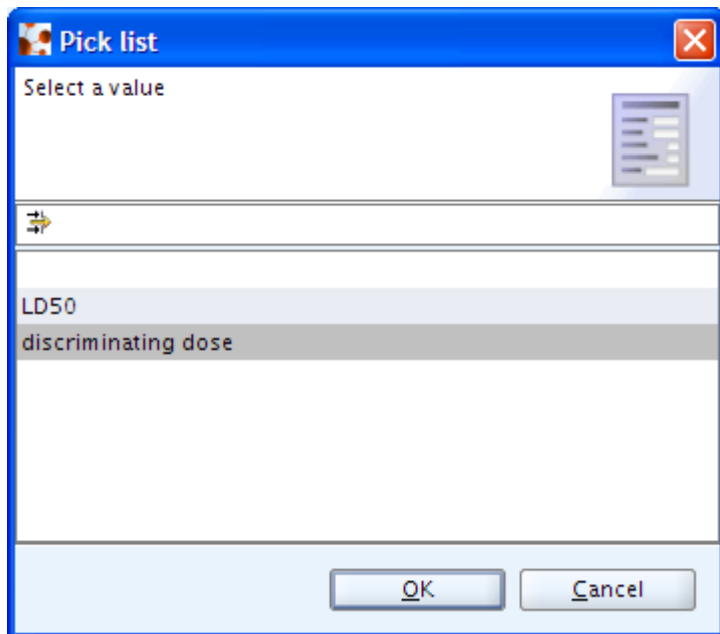
4.2.3 Justificação da seleção

A justificação da seleção é necessária, em particular se o estudo (resumo circunstanciado de

estudo) com o descritor de dose menor não for selecionado. A justificação pode conter, por exemplo, a indicação de que a qualidade do estudo com o descritor de dose menor é fraca ou que o efeito observado não é relevante para os seres humanos. Deve ser sempre apresentada uma justificação se não for escolhido nenhum resumo circunstanciado de estudo para um resumo do parâmetro.

4.2.4 Nível com efeitos

Figura 6: Lista de opções da IUCLID para níveis com efeitos de toxicidade aguda



Normalmente, deve ser escolhido o valor LD50 (LC50 no caso de inalação). Se não foram observados efeitos adversos, o nível com efeitos é igual à dose limite.

4.2.5 Qualidade de toda a base de dados

Os seguintes fatores devem ser tidos em conta, uma vez que podem afetar a avaliação do perigo:

- Em que medida a totalidade da informação disponível cumpre o requisito de dados com origem na tonelagem do Regulamento REACH (o carácter completo da base de dados)?
- Fiabilidade e consistência entre diferentes estudos: a qualidade dos métodos de ensaio, a dimensão e a representatividade estatística da conceção do estudo, a plausibilidade biológica, as relações dose-resposta e os ensaios estatísticos devem ser tidos em conta.

4.2.6 Breve descrição das informações essenciais

As principais conclusões devem ser apresentadas nesta secção.

4.2.7 Discussão

A interpretação dos resultados deve ser apresentada nesta secção. Pode incluir, por exemplo:

- Uma discussão sobre as eventuais lacunas de dados
- A pertinência dos resultados para a avaliação dos riscos. Por exemplo, até que ponto os resultados de um estudo com animais são pertinentes para a saúde humana.

4.2.8 Justificação da classificação ou não-classificação

O resumo do parâmetro deve ser comparado com os critérios de classificação. Os motivos para cumprir ou não cumprir os critérios de classificação devem ser apresentados.

Importa referir que a classificação em si é indicada na secção 2 da IUCLID.

4.3 Irritação/corrosão (secção 7.3)

Este resumo do parâmetro da IUCLID inclui os seguintes elementos para cada via de exposição:

- uma lista de opções para indicar a conclusão relativa a este parâmetro;
- uma lista de opções para indicar o nível do efeito de uma forma qualitativa.
- No que respeita à irritação/corrosão cutânea e ocular, estão também disponíveis os seguintes elementos:
- uma ligação para os registos de estudo seleccionados (resumos circunstanciados de estudos) que apoiam a conclusão;
- um campo de texto livre para a justificação da seleção do estudo.

Os seguintes campos de texto estão disponíveis para fornecer informações consolidadas para as três vias:

- um campo de texto livre para uma breve descrição das informações essenciais extraídas dos resumos circunstanciados de estudos
- um campo de texto livre para fundamentar e fornecer explicações suplementares sobre as conclusões obtidas para este parâmetro (Discussion [Discussão])
- um campo de texto livre para comparar o resumo do parâmetro com os critérios de classificação e rotulagem, a fim de justificar a classificação ou a não-classificação.

Nota: esta secção não abrange a irritação das vias respiratórias.

Figura 7: Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para a irritação

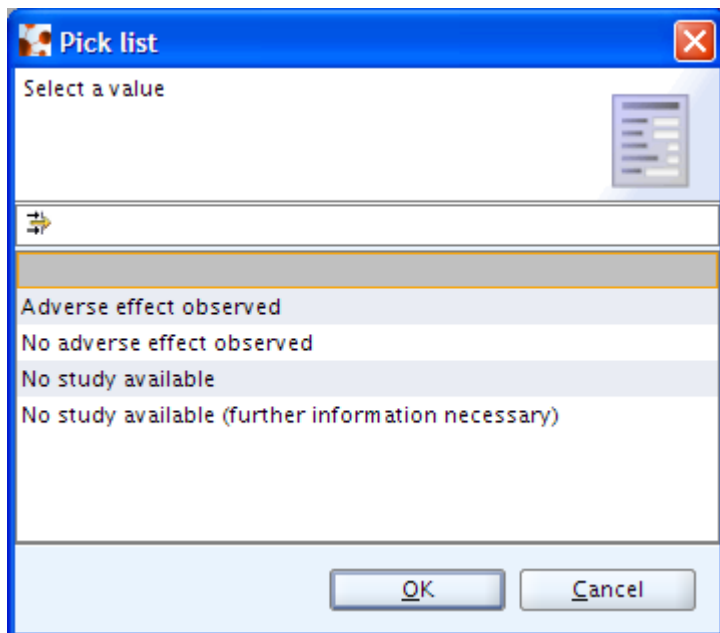
The screenshot displays the IUCLID software interface for managing endpoint data. On the left, a navigation tree shows the hierarchy of data, with 'Irritation / corrosion' selected. The main window, titled 'Endpoint summary: Irritation / corrosion', is divided into three sections:

- Administrative Data:** This section is currently empty.
- Skin irritation / corrosion:**
 - Endpoint conclusion: Adverse effect observed
 - Endpoint selection: Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006
 - Justification for selection: Only one study available.
 - Effect level: slightly irritating
- Eye irritation:**
 - Endpoint conclusion: Adverse effect observed
 - Endpoint selection: Eye irritation.001; Watt et al. 2003
 - Justification for selection: Only one study available.
 - Effect level: slightly irritating

4.3.1 Conclusão sobre o parâmetro

A lista de opções disponível para a conclusão sobre o parâmetro é:

Figura 8: Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro



O quadro seguinte apresenta uma descrição geral das diferentes opções disponíveis.

Opções para a conclusão sobre o parâmetro	Quando é que a opção é adequada
Efeitos adversos observados	A substância cumpre os critérios de classificação para irritação/corrosão/lesões oculares graves
Nenhum efeito adverso observado	A substância não cumpre os critérios de classificação para o parâmetro respetivo
Nenhum estudo disponível	Apresentar justificação
Nenhum estudo disponível (mais informações necessárias)	Não relevante para a irritação/corrosão cutânea/ocular uma vez que não é necessária qualquer proposta de ensaio para efetuar os estudos previstos nos anexos VII ou VIII

4.3.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)

Nesta secção, é possível selecionar uma ligação para o resumo circunstanciado de estudo no qual se baseia a conclusão do resumo do parâmetro. Através desta ligação, a fonte de informação original permanece identificável para a avaliação e as etapas de comunicação subsequentes. Deve ser escolhido o estudo que suscita maior preocupação. Em princípio, devem ser utilizados dados humanos, se disponíveis. Contudo, é raro existir um descritor de dose fiável baseado em dados humanos.

Os fatores seguintes, entre outros, devem ser tidos em consideração ao selecionar o resumo circunstanciado de estudo: 1) a qualidade do estudo, por exemplo, a classificação Klimisch, 2) a duração do estudo, 3) o facto de o estudo se encontrar ou não em conformidade com as boas práticas de laboratório. Os dados epidemiológicos disponíveis são preferenciais, desde que sejam fiáveis e pertinentes.

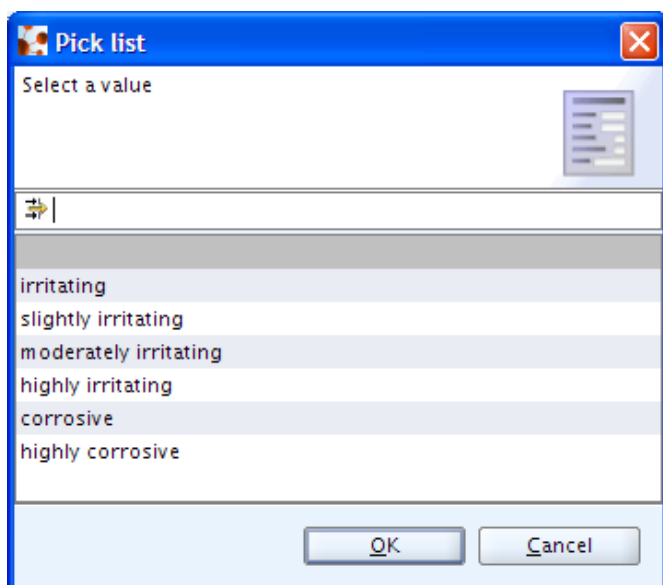
4.3.3 Justificação da seleção

A justificação da seleção é necessária, em particular se o estudo (resumo circunstanciado de

estudo) com o descritor de dose menor não for selecionado. A justificação pode conter, por exemplo, a indicação de que a qualidade do estudo com o descritor de dose menor é fraca ou que o efeito observado não é relevante para os seres humanos. Deve ser sempre apresentada uma justificação se não for escolhido nenhum resumo circunstanciado de estudo para um resumo do parâmetro.

4.3.4 Nível com efeitos

Figura 9: Lista de opções da IUCLID para níveis com efeitos de irritação/corrosão cutânea/ocular



O nível com efeitos só deve ser selecionado se a substância cumprir os critérios de classificação para corrosão/irritação. Se a substância for classificada nas categorias 1A, 1B ou 1C para a pele e na categoria 1 para os olhos, deve ser selecionado o nível com efeitos «corrosive» [corrosivo]. Se a substância for classificada na categoria 2 (para a pele e para os olhos), deve ser escolhido o nível com efeitos «irritating» [irritante].

4.3.5 Breve descrição das informações essenciais

As principais conclusões dos estudos selecionados devem ser apresentadas nesta secção.

4.3.6 Discussão

A interpretação dos resultados deve ser apresentada nesta secção. Pode incluir, por exemplo:

- Uma discussão sobre as eventuais lacunas de dados.
- A pertinência dos resultados para a avaliação dos riscos. Por exemplo, até que ponto os resultados de um estudo com animais são pertinentes para a saúde humana.

4.3.7 Justificação da classificação ou não-classificação

Nesta secção, as conclusões sobre o parâmetro devem ser comparadas com os critérios de classificação. Os motivos para cumprir ou não cumprir os critérios devem ser apresentados. Importa referir que a classificação em si é indicada na secção 2 da IUCLID. Importa referir também que, no que respeita ao parâmetro irritação/corrosão, as conclusões dependem da classificação. Se aplicável, devem ser explicados os motivos pelos quais os efeitos adversos indicados nos resumos circunstanciados de estudos não levam à classificação da substância (assim sendo, «no hazard identified» [nenhum perigo identificado]).

4.4 Sensibilização (secção 7.4)

Este resumo do parâmetro da IUCLID inclui os seguintes elementos para cada via de exposição:

- uma lista de opções para indicar a conclusão relativa a este parâmetro;
- uma ligação para o registo de estudo selecionado (resumo circunstanciado de estudo) que apoia a conclusão;
- um campo de texto livre para a justificação da seleção do estudo;
- um campo de texto livre para uma breve descrição das informações essenciais extraídas dos resumos circunstanciados de estudo;
- um campo de texto livre para fundamentar e fornecer explicações suplementares sobre as conclusões obtidas para este parâmetro (Discussion [Discussão]).

O campo de texto seguinte está disponível para fornecer informações consolidadas para as duas vias:

- um campo de texto livre para comparar o resumo do parâmetro com os critérios de classificação e rotulagem, a fim de justificar a classificação ou a não-classificação.

Nota: esta secção não abrange a sensibilização respiratória

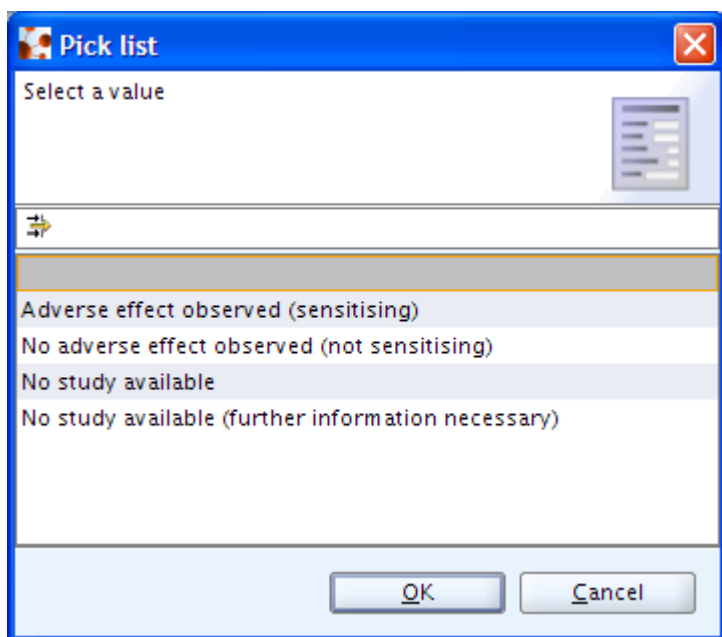
Figura 10: Exemplo de resumo do parâmetro da IUCLID para a sensibilização cutânea

The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled 'Endpoint summary: Sensitisation'. It has a menu bar (Edit, Go, Window, Help, Plugins) and a toolbar. A search box on the right says '(Search by UUID)'. Below the menu bar is a yellow bar with 'd test message'. On the left is a navigation pane with a tree view showing a hierarchy of sections: 3 Manufactur..., 4 Physical an..., 5 Environmer..., 6 Ecotoxicolo..., 7 Toxicologic..., 7.1 Toxic..., 7.1.1, 7.1.2, 7.2 Acute..., 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3, 7.2.4, 7.3 Irritat..., 7.3.1, 7.3.2, 7.4 Sensit..., 7.4.1. The main content area is divided into several sections: 'Administrative Data' (with a dropdown for 'Detail level' set to 'all fields' and a link for 'Justification for classification or non-classification'), 'Skin sensitisation' (with 'Endpoint conclusion' set to 'No adverse effect observed (not sensitising)', 'Endpoint selection' set to 'Skin sensitisation.001; Smith & Jones 2004', and 'Justification for selection' set to 'Only one study available'), 'Short description of key information' (with a text box containing 'No positive reactions were observed in the Guinea pig maximisation test for the test substance.'), and 'Discussion' (with a text box containing 'Guinea pig maximisation test is probably not as sensitive test for skin sensitisation as the local lymph node assay. Therefore, the results should be cautiously. However, no further testing is needed.').

4.4.1 Conclusão sobre o parâmetro

A lista de opções disponível para a conclusão sobre o parâmetro é:

Figura 11: Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro relativo à sensibilização



O quadro seguinte apresenta uma descrição geral das diferentes opções disponíveis.

Opções para a conclusão sobre o parâmetro	Quando é que a opção é adequada
Efeitos adversos observados	A substância está classificada no que respeita à sensibilização
Nenhum efeito adverso observado	A substância não está classificada no que respeita à sensibilização
Nenhum estudo disponível	Apresentar justificação
Nenhum estudo disponível (mais informações necessárias)	Não relevante para a sensibilização uma vez que não é necessária qualquer proposta de ensaio para efetuar os estudos previstos nos anexos VII ou VIII

4.4.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)

Nesta secção, é possível selecionar uma ligação para o resumo circunstanciado de estudo no qual se baseia a conclusão do resumo do parâmetro. Através desta ligação, a fonte de informação original permanece identificável para a avaliação e as etapas de comunicação subsequentes. Deve ser escolhido o estudo que suscita maior preocupação. Em princípio, devem ser utilizados dados humanos, se disponíveis. Contudo, é raro existir um descritor de dose fiável baseado em dados humanos.

Os fatores seguintes, entre outros, devem ser tidos em consideração ao selecionar o resumo circunstanciado de estudo: 1) a qualidade do estudo, por exemplo, a classificação Klimisch, 2) a duração do estudo, 3) o facto de o estudo se encontrar ou não em conformidade com as boas práticas de laboratório. Os dados epidemiológicos disponíveis ou outros dados humanos são preferenciais, desde que sejam fiáveis e pertinentes.

4.4.3 Justificação da seleção

A justificação da seleção é necessária, em particular se o estudo (resumo circunstanciado de estudo) com o descritor de dose menor não for selecionado. A justificação pode conter, por exemplo, a indicação de que a qualidade do estudo com o descritor de dose menor é fraca ou que o efeito observado não é relevante para os seres humanos. Deve ser sempre apresentada uma justificação se não for escolhido nenhum resumo circunstanciado de estudo para um resumo do parâmetro.

4.4.4 Breve descrição das informações essenciais

As principais conclusões devem ser apresentadas nesta secção.

4.4.5 Discussão

A interpretação dos resultados deve ser apresentada nesta secção. Pode incluir, por exemplo:

- Uma discussão sobre as eventuais lacunas de dados.
- A pertinência dos resultados para a avaliação dos riscos. Por exemplo, até que ponto os resultados de um estudo com animais são pertinentes para a saúde humana.

4.4.6 Justificação da classificação ou não-classificação

Nesta secção, as conclusões sobre o parâmetro devem ser comparadas com os critérios de classificação. Os motivos para cumprir ou não cumprir os critérios devem ser apresentados. Importa referir que a classificação em si é indicada na secção 2 da IUCLID.

4.5 Toxicidade por dose repetida (secção 7.5)

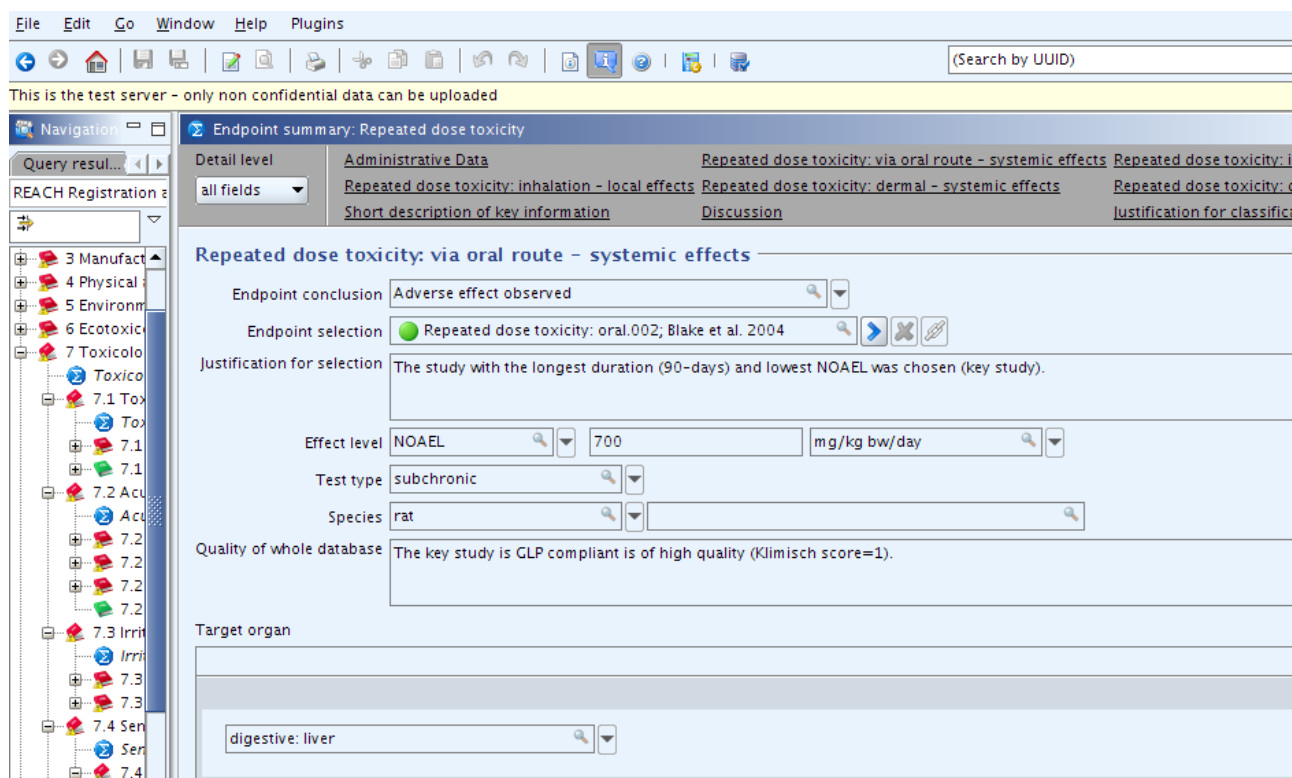
Esta secção também é aplicável aos parâmetros 7.9.1 «Neurotoxicity» [Neurotoxicidade] e 7.9.2 «Immunotoxicity» [Imunotoxicidade]. Este resumo do parâmetro da IUCLID inclui os seguintes elementos para cada via de exposição:

- uma lista de opções para indicar a conclusão relativa a este parâmetro;
- uma ligação para os registos de estudo seleccionados (resumos circunstanciados de estudos) que apoiam a conclusão;
- um campo de texto livre para a justificação da seleção do estudo;
- o tipo de descritor de dose (da lista de opções) e um valor para o nível com efeitos identificado nesse estudo;
- uma lista de opções para o tipo de ensaio e uma lista de opções para a espécie presente nesse estudo;
- um campo de texto livre para caracterizar a qualidade de toda a base de dados para este parâmetro;
- uma lista de opções para sinalizar o órgão-alvo que suscita maior preocupação.

Os seguintes campos de texto estão disponíveis para fornecer informações consolidadas para as três vias de exposição (oral, cutânea e inalatória):

- um campo de texto livre para uma breve descrição das informações essenciais extraídas dos resumos circunstanciados de estudos
- um campo de texto livre para fundamentar e fornecer explicações suplementares sobre as conclusões obtidas para este parâmetro (Discussion [Discussão])
- um campo de texto livre para comparar o resumo do parâmetro com os critérios de classificação e rotulagem, a fim de justificar a classificação ou a não-classificação.

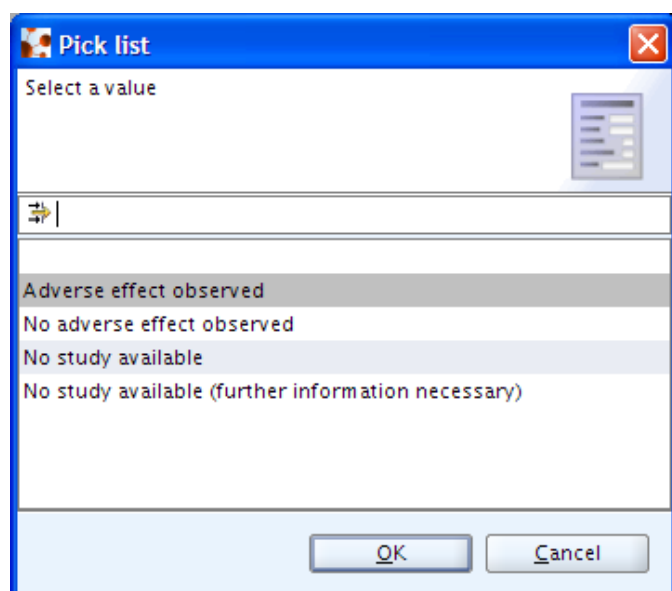
Figura 12: Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para a toxicidade por dose repetida



4.5.1 Conclusão sobre o parâmetro

A lista de opções disponível para a conclusão sobre o parâmetro é:

Figura 13: Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro relativo à toxicidade por dose repetida



O quadro seguinte apresenta uma descrição geral das diferentes opções disponíveis.

Opções para a conclusão sobre o parâmetro	Quando é que a opção é adequada
Efeitos adversos observados	Efeitos adversos observados na dose limite ou abaixo desta
Nenhum efeito adverso observado	Nenhum efeito adverso observado na dose limite ou abaixo desta
Nenhum estudo disponível	Apresentar justificação
Nenhum estudo disponível (mais informações necessárias)	O dossiê contém uma proposta de ensaio para a toxicidade por dose repetida (estudo de 90 dias)

4.5.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)

Nesta secção, é possível seleccionar uma ligação para o resumo circunstanciado de estudo no qual se baseia a conclusão do resumo do parâmetro. Através desta ligação, a fonte de informação original permanece identificável para a avaliação e as etapas de comunicação subsequentes. Deve ser escolhido o estudo que suscita maior preocupação. Em princípio, devem ser utilizados dados humanos, se disponíveis. Contudo, é raro existir um descritor de dose fiável baseado em dados humanos.

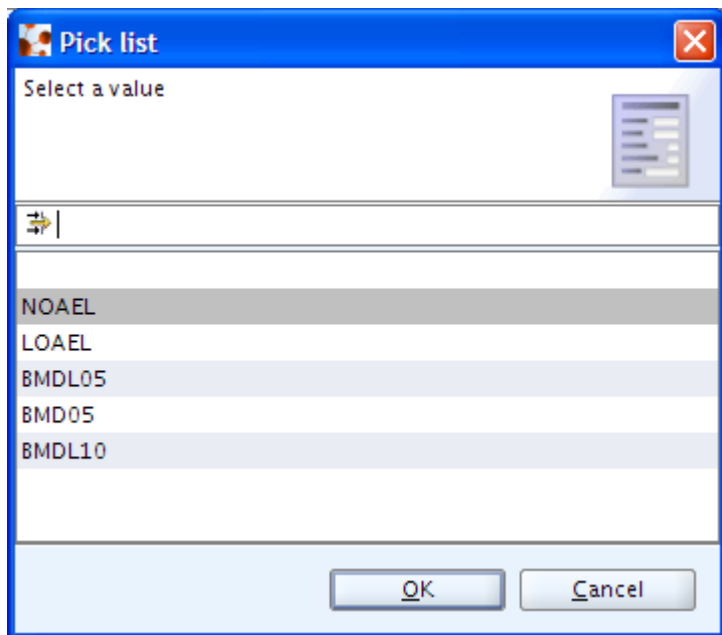
Os fatores seguintes, entre outros, devem ser tidos em consideração ao seleccionar o resumo circunstanciado de estudo: 1) a qualidade do estudo, por exemplo, a classificação Klimisch, 2) a duração do estudo, 3) o facto de o estudo se encontrar ou não em conformidade com as boas práticas de laboratório. Os dados epidemiológicos disponíveis são preferenciais, desde que sejam fiáveis e pertinentes.

4.5.3 Justificação da seleção

É necessária uma justificação específica para a seleção, caso seja seleccionado um estudo de curta duração (por exemplo, um estudo de 28 dias) em vez de um estudo de longa duração (por exemplo, um estudo de 90 dias), um estudo de fraca qualidade em vez de um estudo de elevada qualidade ou um estudo que não cumpre as boas práticas de laboratório em vez de um estudo que as cumpre.

4.5.4 Nível com efeitos

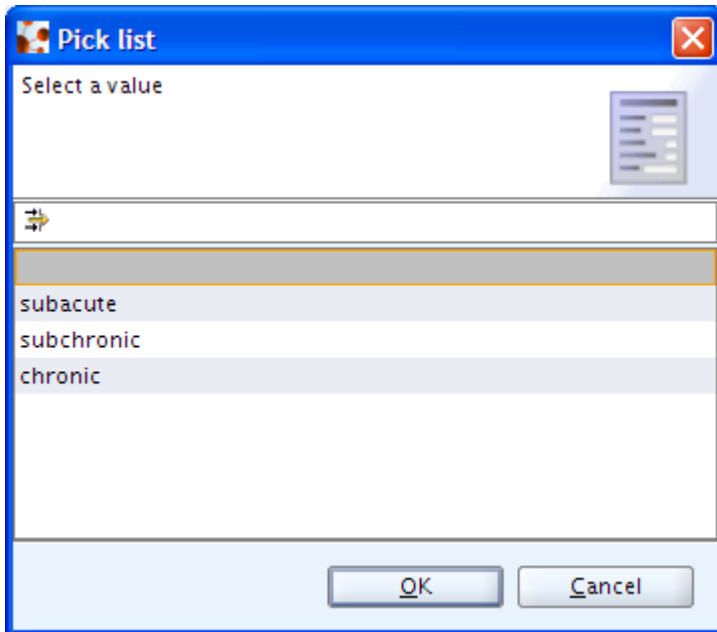
Figura 14: Lista de opções da IUCLID para o nível com efeitos relativo à toxicidade por dose repetida



O descritor de dose principal neste resumo do parâmetro é o NOAEL (nível sem efeitos adversos observáveis) ou a NOAEC (concentração sem efeitos adversos observáveis); em alguns estudos, também é a BMDL (benchmark dose level [dose de referência]). Os valores LOAEL (nível mínimo com efeitos adversos observáveis) ou LOAEC (concentração mínima com efeitos adversos observáveis) só devem ser utilizados se não existir nenhum NOAEL/NOAEC disponível. Se o descritor de dose do resumo circunstanciado de estudo estiver expresso em ppm/ppb, deve, em primeiro lugar, ser convertido para ng/m³, µg/m³ ou mg/m³. No que respeita às vias inalatória e cutânea, existe ainda a possibilidade de indicar resultados sobre efeitos locais.

4.5.5 Tipo de ensaio

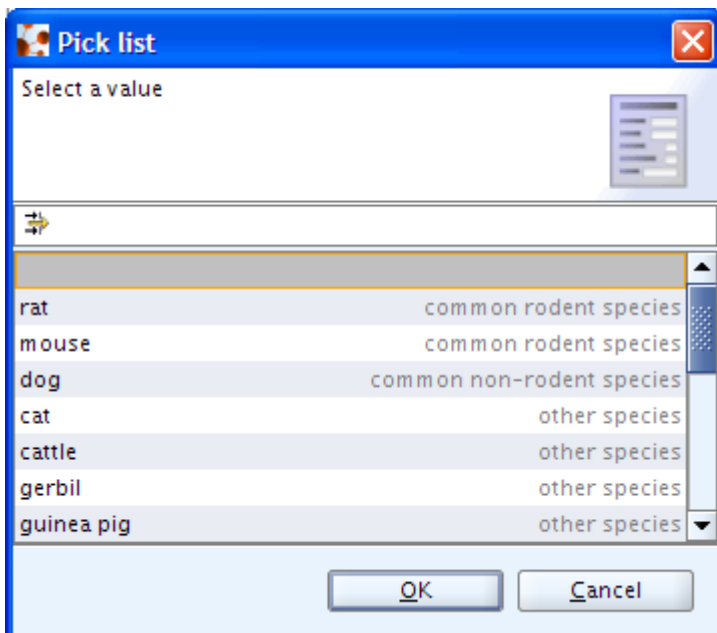
Figura 15: Lista de opções da IUCLID para o tipo de ensaio relativo à toxicidade por dose repetida



O tipo de ensaio deve ser o mesmo do resumo circunstanciado de estudo selecionado. Esta informação é utilizada na derivação do DNEL.

4.5.6 Espécie

Figura 16: Lista de opções da IUCLID para a espécie relativa à toxicidade por dose repetida



A espécie selecionada deve ser a mesma do resumo circunstanciado de estudo selecionado.

4.5.7 Qualidade de toda a base de dados

Os seguintes fatores devem ser tidos em conta, uma vez que podem afetar a avaliação do perigo:

- Em que medida a totalidade da informação disponível cumpre o requisito de dados com origem na tonelagem do Regulamento REACH (o carácter completo da base de dados).
- Fiabilidade e consistência entre diferentes estudos. Nesta secção, deve ser tida em conta a qualidade dos métodos de ensaio, a dimensão e a representatividade estatística da conceção do estudo, a plausibilidade biológica, as relações dose-resposta e os ensaios estatísticos.

4.5.8 Órgão-alvo

Se existirem vários órgãos-alvo, deve ser selecionado aquele em que os efeitos adversos suscitam maior preocupação, ou seja, o órgão que está associado ao descritor de dose.

4.5.9 Breve descrição das informações essenciais

As principais conclusões devem ser apresentadas nesta secção.

4.5.10 Discussão

A interpretação dos resultados deve ser apresentada nesta secção. Pode incluir, por exemplo:

- Uma discussão sobre as eventuais lacunas de dados.
- A pertinência dos resultados para a avaliação dos riscos. Por exemplo, até que ponto os resultados de um estudo com animais são pertinentes para a saúde humana.

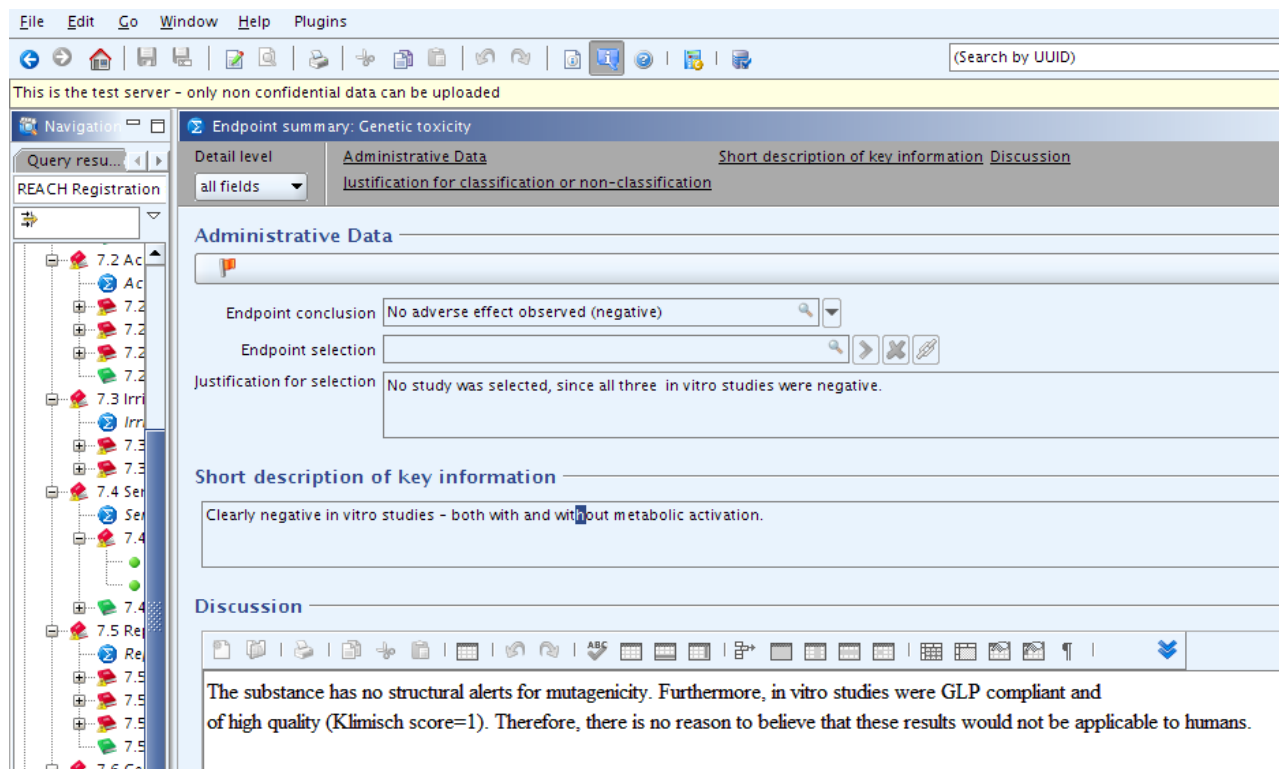
4.5.11 Justificação da classificação ou não-classificação

Nesta secção, as conclusões sobre o parâmetro devem ser comparadas com os critérios de classificação. Os motivos para cumprir ou não cumprir os critérios devem ser apresentados. Importa referir que a classificação em si é indicada na secção 2 da IUCLID.

4.6 Toxicidade genética (secção 7.6)

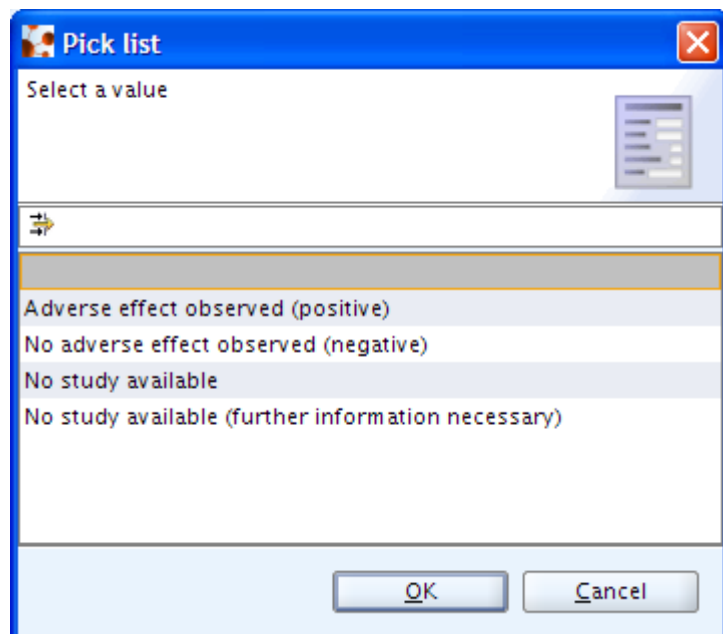
Este resumo do parâmetro da IUCLID inclui os seguintes elementos:

- uma lista de opções para indicar a conclusão relativa a este parâmetro;
- uma ligação para os registos de estudo selecionados (resumos circunstanciados de estudos) que apoiam a conclusão;
- um campo de texto livre para a justificação da seleção do estudo;
- um campo de texto livre para uma breve descrição das informações essenciais extraídas dos resumos circunstanciados de estudo;
- um campo de texto livre para fundamentar e fornecer explicações suplementares sobre as conclusões obtidas para este parâmetro (Discussion [Discussão]);
- um campo de texto livre para comparar o resumo do parâmetro com os critérios de classificação e rotulagem, a fim de justificar a classificação ou a não-classificação.

Figura 17: Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para a toxicidade genética

4.6.1 Conclusão sobre o parâmetro

A lista de opções disponível para a conclusão sobre o parâmetro é:

Figura 18: Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro relativo à toxicidade genética

O quadro seguinte apresenta uma descrição geral das diferentes opções disponíveis:

Opções para a conclusão sobre o parâmetro	Quando é que a opção é adequada
Efeitos adversos observados	A substância é mutagénica, por exemplo, estudo <i>in vivo</i> positivo para qualquer um dos parâmetros (mutação genética/aberração cromossómica).
Nenhum efeito adverso observado	A substância não é mutagénica. Conclusão global: a substância não é mutagénica
Nenhum estudo disponível	Apresentar justificação
Nenhum estudo disponível (mais informações necessárias)	O dossiê contém uma proposta de ensaio para a genotoxicidade <i>in vivo</i>

4.6.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)

Deve ser selecionado um resumo circunstanciado de estudo nas situações em que existe apenas um estudo *in vitro* disponível (substâncias do anexo VII) ou em que existe apenas um estudo positivo (*in vitro* ou *in vivo*) no dossiê. Em todos os outros casos, não é necessário selecionar um resumo circunstanciado de estudo.

4.6.3 Justificação da seleção

É necessária uma justificação da seleção caso seja selecionado um estudo de curta duração em vez de um estudo de longa duração, um estudo de fraca qualidade em vez de um estudo de qualidade elevada ou um estudo que não cumpre as boas práticas de laboratório em vez de um estudo que as cumpre.

4.6.4 Breve descrição das informações essenciais

As principais conclusões devem ser apresentadas nesta secção.

4.6.5 Discussão

A interpretação dos resultados deve ser apresentada nesta secção. Pode incluir, por exemplo:

- Uma discussão sobre as eventuais lacunas de dados.
- A pertinência dos resultados para a avaliação dos riscos. Por exemplo, até que ponto os resultados de um estudo com animais são pertinentes para a saúde humana.

4.6.6 Justificação da classificação ou não-classificação

Nesta secção, as conclusões sobre o parâmetro devem ser comparadas com os critérios de classificação. Os motivos para cumprir ou não cumprir os critérios devem ser apresentados. Importa referir que a classificação em si deve ser apresentada na secção 2 da IUCLID.

4.7 Carcinogenicidade (7.7)

Este resumo do parâmetro da IUCLID inclui os seguintes elementos para cada via de exposição:

- uma lista de opções para indicar a conclusão relativa a este parâmetro;
- uma ligação para os registos de estudo selecionados (resumos circunstanciados de estudos) que apoiam a conclusão;
- um campo de texto livre para a justificação da seleção do estudo;

- um tipo de descritor de dose (da lista de opções) e um valor para o nível com efeitos identificado nesse estudo;
- uma lista de opções para o tipo de ensaio e uma lista de opções para a espécie presente nesse estudo;
- um campo de texto livre para caracterizar a qualidade de toda a base de dados para este parâmetro;
- uma lista de opções para sinalizar o órgão-alvo que suscita maior preocupação.

Os seguintes campos de texto estão disponíveis para fornecer informações consolidadas para as três vias de exposição (oral, cutânea e inalatória):

- um campo de texto livre para uma descrição das informações essenciais extraídas dos resumos circunstanciados de estudo;
- um campo de texto livre para fundamentar e fornecer explicações suplementares sobre as conclusões obtidas para este parâmetro (Discussion [Discussão]);
- um campo de texto livre para comparar o resumo do parâmetro com os critérios de classificação e rotulagem, a fim de justificar a classificação ou a não-classificação.

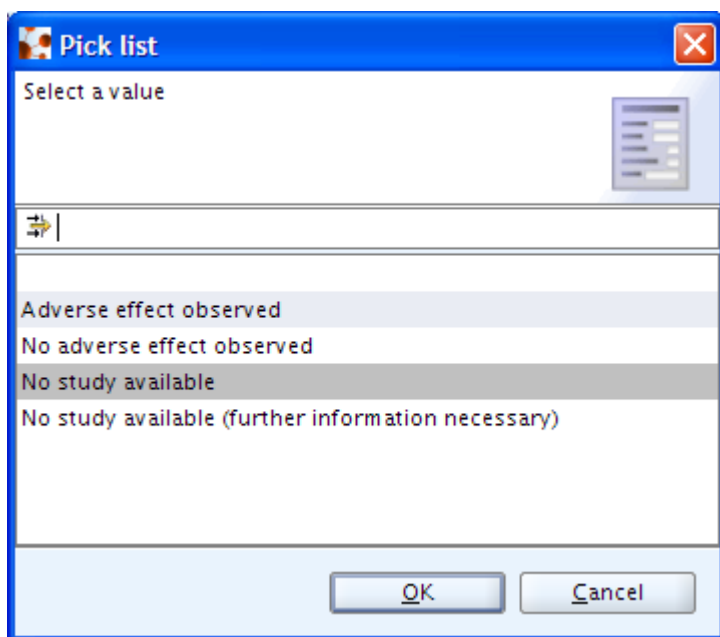
Figura 19: Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para a carcinogenicidade quando não existe nenhum estudo disponível

The screenshot displays the IUCLID software interface. At the top, there is a menu bar (File, Edit, Go, Window, Help, Plugins) and a search bar labeled '(Search by UUID)'. Below the menu bar, a yellow warning banner reads: 'This is the test server - only non confidential data can be uploaded'. The main interface is divided into a left-hand navigation pane and a right-hand main content area. The navigation pane shows a tree structure of endpoints, with '7.7 Carcinogenicity' selected. The main content area is titled 'Endpoint summary: Carcinogenicity' and contains several sections: 'Administrative Data' (with a search icon), 'Carcinogenicity: via oral route' (with a search icon), 'Endpoint conclusion' (set to 'No study available'), 'Endpoint selection' (with search and edit icons), 'Justification for selection' (text: 'No carcinogenicity study is required, since the substance is not mutagenic and no hyperplasia or pre-neoplastic lesion observed in any available studies.'), 'Effect level' (with search and dropdown icons), 'Test type' (with search and dropdown icons), 'Species' (with search and dropdown icons), 'Quality of whole database' (with a search icon), and 'Target organ' (with a search icon).

4.7.1 Conclusão sobre o parâmetro

A lista de opções disponível para a conclusão sobre o parâmetro é:

Figura 20: Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre o parâmetro relativo à carcinogenicidade



O quadro seguinte explica as diferentes opções disponíveis.

Opções para a conclusão sobre o parâmetro	Quando é que a opção é adequada
Efeitos adversos observados	A substância é cancerígena
Nenhum efeito adverso observado	A substância não foi considerada cancerígena no(s) estudo(s) disponível(eis)
Nenhum estudo disponível	Apresentar justificação
Nenhum estudo disponível (mais informações necessárias)	O dossiê contém uma proposta de ensaio para a carcinogenicidade

4.7.2 Seleção do parâmetro (seleção do resumo circunstanciado de estudo)

Nesta secção, é possível seleccionar uma ligação para o resumo circunstanciado de estudo no qual se baseia a conclusão do resumo do parâmetro. Através desta ligação, a fonte de informação original permanece identificável para a avaliação e as etapas de comunicação subsequentes. Deve ser escolhido o estudo que suscita maior preocupação. Em princípio, devem ser utilizados dados humanos, se disponíveis. Contudo, é raro existir um descritor de dose fiável baseado em dados humanos.

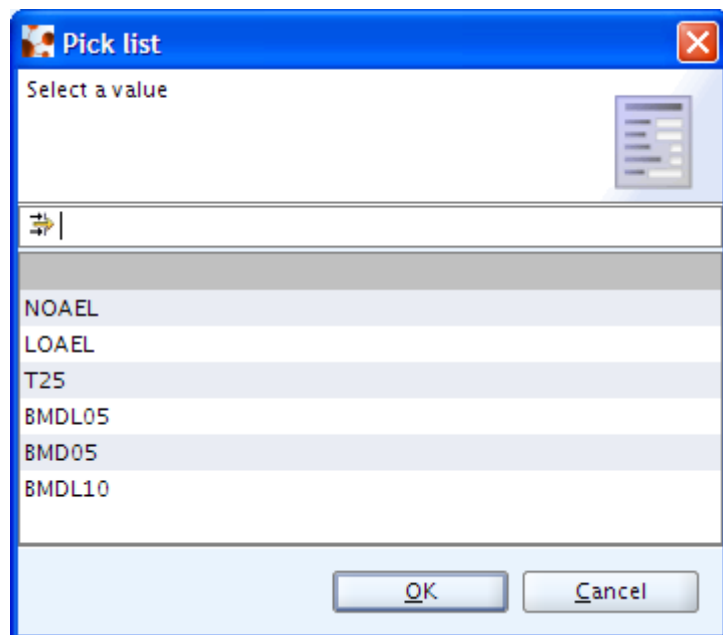
Os fatores seguintes, entre outros, devem ser tidos em consideração ao seleccionar o resumo circunstanciado de estudo: 1) a qualidade do estudo, por exemplo, a classificação Klimisch, 2) a duração do estudo, 3) o facto de o estudo se encontrar ou em conformidade com as boas práticas de laboratório. Os dados epidemiológicos disponíveis são preferenciais, desde que sejam fiáveis e pertinentes.

4.7.3 Justificação da seleção

É necessária uma justificação da seleção caso seja seleccionado um estudo de curta duração em vez de um estudo de longa duração, um estudo de fraca qualidade em vez de um estudo de qualidade elevada ou um estudo que não cumpre as boas práticas de laboratório em vez de um estudo que as cumpre.

4.7.4 Nível com efeitos

Figura 21: Lista de opções da IUCLID para o nível com efeitos relativo à carcinogenicidade



A seleção do descritor de dose apenas deve considerar os efeitos cancerígenos. Outros efeitos e descritores de dose devem ser indicados na secção «Short description of key information» [Breve descrição das informações essenciais].

Deve ser seleccionado o valor T25 se se presumir que não existe limiar para a carcinogenicidade. Devem ser seleccionados outros descritores de dose, caso tenha sido identificado um limiar para a carcinogenicidade.

4.7.5 Tipo de ensaio

A maior parte dos estudos de carcinogenicidade *in vivo* são estudos crónicos.

4.7.6 Espécie

A espécie deve ser a mesma que foi indicada no resumo circunstanciado de estudo seleccionado.

4.7.7 Qualidade de toda a base de dados

Os seguintes fatores devem ser tidos em conta, uma vez que podem afetar a avaliação do perigo:

- Em que medida a totalidade da informação disponível cumpre o requisito de dados com origem na tonelagem do Regulamento REACH (o carácter completo da base de dados).
- Fiabilidade e consistência entre diferentes estudos. Nesta secção, deve ser tida em conta a qualidade dos métodos de ensaio, a dimensão e a representatividade estatística da conceção do estudo, a plausibilidade biológica, as relações dose-resposta e os ensaios estatísticos.

4.7.8 Órgão-alvo

Deve ser especificado o órgão no qual foi observado o cancro. Se tiver sido observado cancro

em vários órgãos, deve ser selecionado o órgão-alvo em que os efeitos adversos suscitam maior preocupação, ou seja, o órgão que está associado ao descritor de dose.

4.7.9 Breve descrição das informações essenciais

As principais conclusões devem ser apresentadas nesta secção.

4.7.10 Discussão

A interpretação dos resultados deve ser apresentada nesta secção. Pode incluir, por exemplo:

- Uma discussão sobre as eventuais lacunas de dados;
- A pertinência dos resultados para a avaliação dos riscos. Por exemplo, até que ponto os resultados de um estudo com animais são pertinentes para a saúde humana.

4.7.11 Justificação da classificação ou não-classificação

Nesta secção, as conclusões sobre o parâmetro devem ser comparadas com os critérios de classificação. Os motivos para cumprir ou não cumprir os critérios de classificação devem ser apresentados. Importa referir que a classificação em si é indicada na secção 2 da IUCLID.

4.8 Toxicidade para a reprodução (7.8)

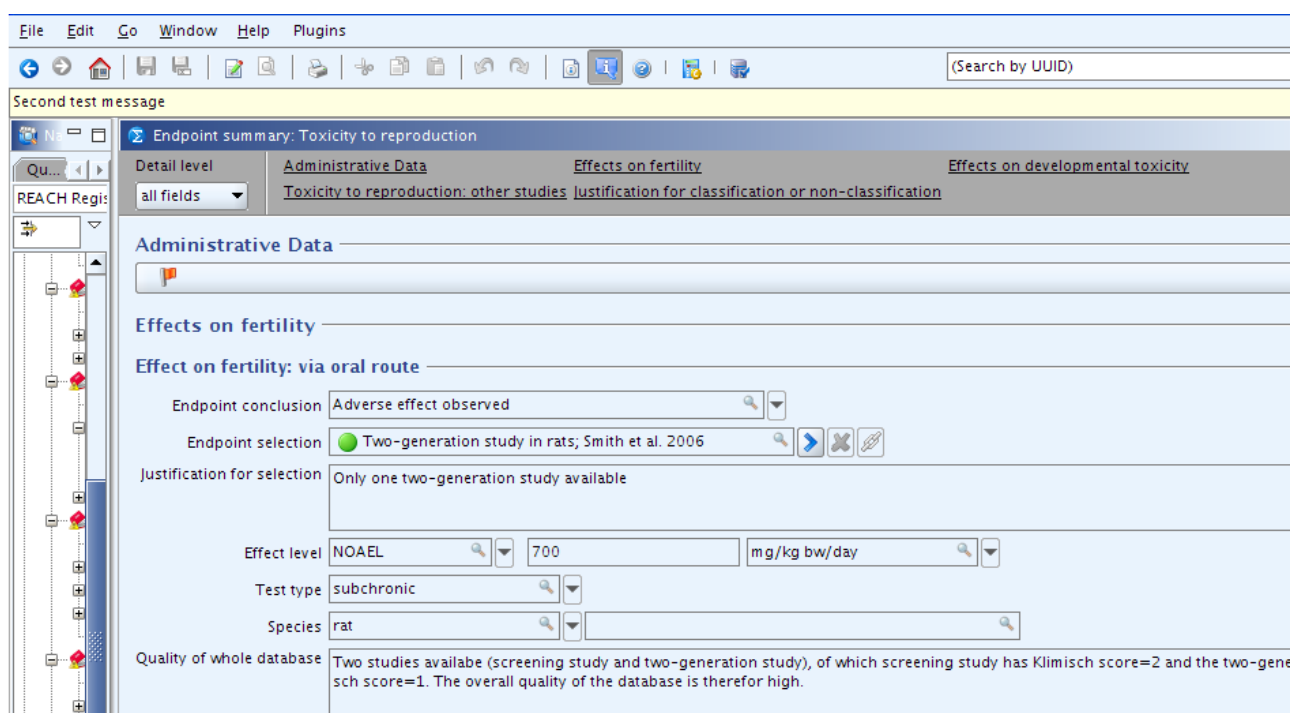
Este resumo do parâmetro da IUCLID inclui os seguintes elementos para cada via de exposição e separadamente para a fertilidade e para os efeitos tóxicos no desenvolvimento:

- uma lista de opções para indicar a conclusão relativa a este parâmetro;
- uma ligação para os registos de estudo selecionados (resumos circunstanciados de estudos) que apoiam a conclusão;
- um campo de texto livre para a justificação da seleção do estudo;
- um tipo de descritor de dose (da lista de opções) e um valor para o nível com efeitos identificado nesse estudo;
- uma lista de opções para o tipo de ensaio e uma lista de opções para a espécie presente nesse estudo;
- um campo de texto livre para caracterizar a qualidade de toda a base de dados para este parâmetro.

Os seguintes campos de texto estão disponíveis separadamente para a fertilidade e para os efeitos tóxicos no desenvolvimento, a fim de fornecer informações consolidadas sobre as três vias:

- um campo de texto livre para uma descrição das informações essenciais extraídas dos resumos circunstanciados de estudo;
- um campo de texto livre para fundamentar e fornecer explicações suplementares sobre as conclusões obtidas para este parâmetro (Discussion [Discussão]);
- um campo de texto livre para comparar o resumo do parâmetro com os critérios de classificação e rotulagem, a fim de justificar a classificação ou a não-classificação.

Figura 22: Exemplo de um resumo do parâmetro da IUCLID para os efeitos tóxicos na reprodução



4.8.1 Conclusão sobre o parâmetro

A lista de opções disponível para a conclusão sobre o parâmetro é:

O quadro seguinte explica as diferentes opções disponíveis.

Opções para a conclusão sobre o parâmetro	Quando é que a opção é adequada
Efeitos adversos observados	Efeitos adversos para a reprodução observados na dose limite ou abaixo desta
Nenhum efeito adverso observado	Nenhum efeito adverso para a reprodução observado na dose limite ou abaixo desta
Nenhum estudo disponível	Apresentar justificação
Nenhum estudo disponível (mais informações necessárias)	O dossiê contém uma proposta de ensaio para os efeitos tóxicos na reprodução (apenas para estudos dos anexos IX e X)

4.8.2 Seleção do parâmetro

Nesta secção, é possível seleccionar uma ligação para o resumo circunstanciado de estudo no qual se baseia a conclusão do resumo do parâmetro. Através desta ligação, a fonte de informação original permanece identificável para a avaliação e as etapas de comunicação subsequentes. Deve ser escolhido o estudo que suscita maior preocupação. Em princípio, devem ser utilizados dados humanos, se disponíveis. Contudo, é raro existir um descritor de dose fiável baseado em dados humanos.

Os fatores seguintes, entre outros, devem ser tidos em consideração ao seleccionar um resumo circunstanciado de estudo: 1) a qualidade do estudo, por exemplo, a classificação Klimisch, 2) a duração do estudo, 3) o facto de o estudo se encontrar ou não em conformidade com as boas práticas de laboratório. Os dados epidemiológicos disponíveis são preferenciais, desde que sejam fiáveis e pertinentes.

4.8.3 Justificação da seleção

É necessária uma justificação da seleção caso seja selecionado um estudo de curta duração em vez de um estudo de longa duração, um estudo de fraca qualidade em vez de um estudo de qualidade elevada ou um estudo que não cumpre as boas práticas de laboratório em vez de um estudo que as cumpre.

4.8.4 Nível com efeitos

Nesta secção, deve ser indicado o descritor de dose para o efeito específico na reprodução. O descritor de dose para outros efeitos (por exemplo, toxicidade materna) deve ser indicado na secção: «Short description of key information» [Breve descrição das informações essenciais].

4.8.5 Tipo de ensaio

O estudo de efeitos tóxicos na reprodução em duas gerações (OCDE 416) e o estudo alargado de efeitos tóxicos numa geração (OCDE 443) devem ser indicados como estudos «subcrónicos». O estudo de efeitos tóxicos no desenvolvimento pré-natal e o estudo de despistagem para os efeitos tóxicos na reprodução (OCDE 421/422) devem ser indicados como estudos de efeitos subagudos.

4.8.6 Espécie

A espécie deve ser a mesma que foi indicada no resumo circunstanciado de estudo selecionado.

4.8.7 Qualidade de toda a base de dados

Os seguintes fatores devem ser tidos em conta, uma vez que podem afetar a avaliação do perigo:

- Em que medida a totalidade da informação disponível cumpre o requisito de dados com origem na tonelagem do Regulamento REACH (a integralidade da base de dados).
- Fiabilidade e consistência entre diferentes estudos. Nesta secção, deve ser tida em conta a qualidade dos métodos de ensaio, a dimensão e a representatividade estatística da conceção do estudo, a plausibilidade biológica, as relações dose-resposta e os ensaios estatísticos.

4.8.8 Breve descrição das informações essenciais

Uma vez que não existem campos separados disponíveis para o nível com efeitos no que respeita aos descritores de dose para progenitores e descendentes, os dois descritores de dose devem ser indicados nesta secção. Esta disposição aplica-se aos parâmetros relativos à fertilidade e ao desenvolvimento.

4.8.9 Discussão

A interpretação dos resultados deve ser apresentada nesta secção. Pode incluir, por exemplo:

- Uma discussão sobre as eventuais lacunas de dados;
- A pertinência dos resultados para a avaliação dos riscos. Por exemplo, até que ponto os resultados de um estudo com animais são pertinentes para a saúde humana.

4.8.10 Justificação da classificação ou não-classificação

Nesta secção, as conclusões sobre o parâmetro devem ser comparadas com os critérios de classificação. Os motivos para cumprir ou não cumprir os critérios devem ser apresentados.

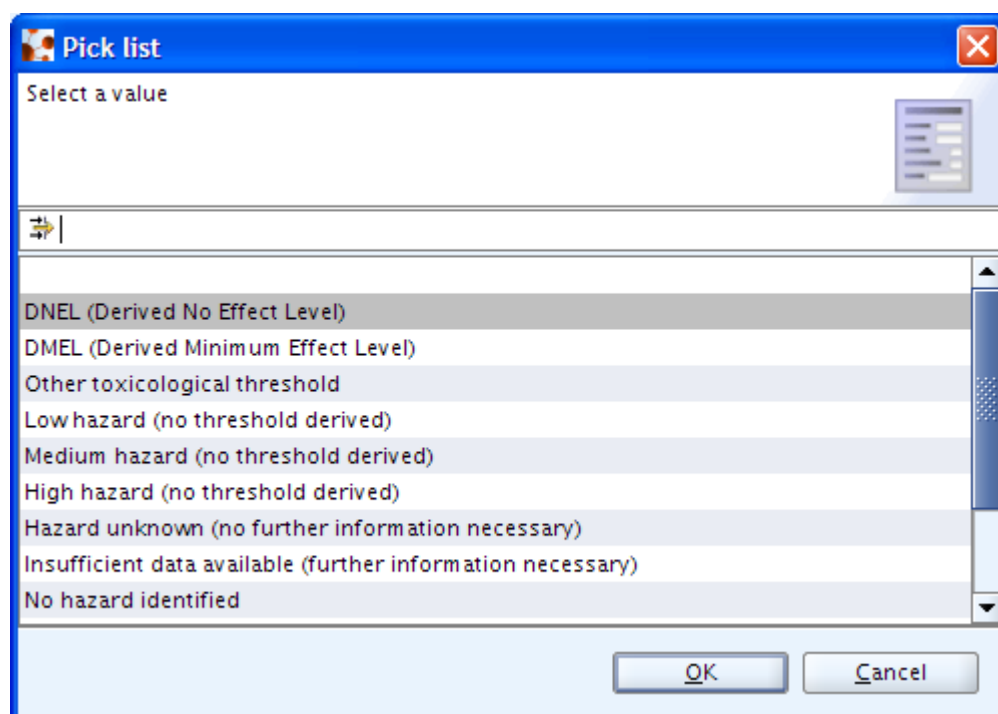
Importa referir que a classificação em si é indicada na secção 2.

5. DOS RESUMOS DE PARÂMETROS PARA O RESUMO DA INFORMAÇÃO TOXICOLÓGICA

No resumo da rubrica «Toxicological information» [Informação toxicológica] da secção 7 da IUCLID, todas as informações relativas aos resumos de parâmetros são reunidas a fim de determinar as conclusões para todos os parâmetros. Estas conclusões dizem respeito aos perigos para os grupos-alvo específicos (trabalhadores e população em geral), às vias de exposição (oral, inalatória, cutânea, ocular) e aos tipos de efeitos (agudos, crónicos, locais, sistémicos). As conclusões incluem:

- Derivação de **DNEL ou DMEL** a partir dos descritores de dose que suscitam a maior preocupação (normalmente o NOAEL/LOAEL menor) por via de exposição e tipo de efeito.
- Determinação de uma descrição qualitativa do nível e tipo de perigo (**perigo reduzido, médio ou elevado**) para efeitos com limiar, como a irritação e a sensibilização, caso não existam descritores de dose disponíveis. Esta disposição aplica-se também aos efeitos sem limiar para os quais não é possível derivar um DMEL (por exemplo, mutagenicidade).
- A indicação «**no hazard identified**» [nenhum perigo identificado] para uma via de exposição e tipo de efeito, caso não tenham sido observados efeitos adversos na dose limite nos estudos comunicados.
- Declarações relacionadas com a conclusão de que a informação disponível não fundamenta a conclusão sobre os perigos da substância para uma determinada via de exposição ou um determinado tipo de efeito. Tal pode incluir dois casos de avaliação:
 - **perigo desconhecido (não são necessárias mais informações)**: deve ser justificado, por exemplo, ensaios impossíveis do ponto de vista técnico e a avaliação da exposição descreve as condições de utilização em que a exposição é evitada
 - **dados disponíveis insuficientes (são necessárias mais informações)**: por exemplo, ensaios propostos.

Figura 23: Lista de opções da IUCLID para a conclusão sobre a avaliação do perigo

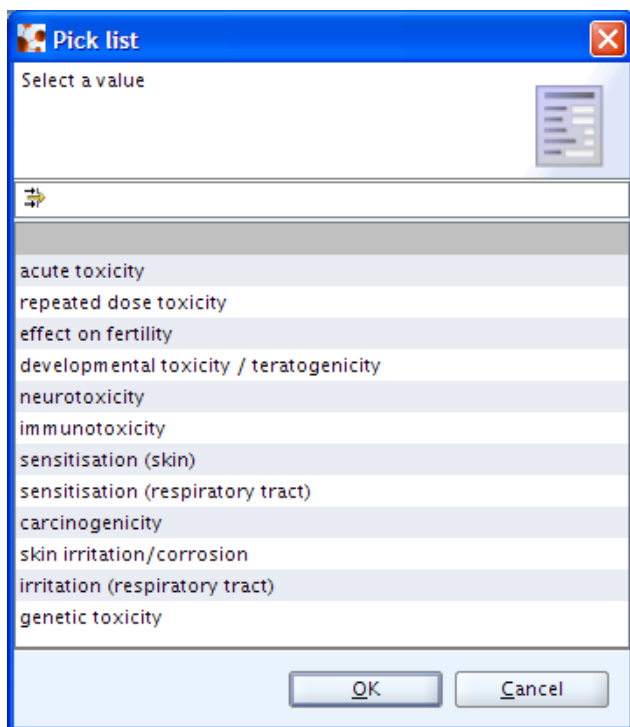


5.1 Parâmetro mais sensível

Podem existir casos em que estão disponíveis conclusões quantitativas e qualitativas sobre os parâmetros de perigo para a mesma via (e tipo de efeito). A seleção do parâmetro mais sensível poderá não ser óbvia. Para garantir a consistência entre a avaliação do perigo e a avaliação da exposição (incluindo as medidas de gestão de risco), o avaliador deve apresentar uma fundamentação transparente que indique se a gestão dos riscos deve ser dirigida pela conclusão qualitativa sobre o perigo ou pela conclusão quantitativa sobre o perigo.

Segue-se um exemplo da lista de opções disponível na IUCLID:

Figura 24: Lista de opções da IUCLID para o parâmetro mais sensível



5.2 Derivação de DNEL

O DNEL (nível derivado de exposição sem efeitos) é o nível de exposição a uma substância acima do qual as pessoas não devem ser expostas. O risco para os seres humanos pode ser considerado como adequadamente controlado se os níveis de exposição previstos não excederem o DNEL adequado. Estão disponíveis orientações sobre a derivação de DNEL no **«Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, capítulo R.8: Caracterização da dose [concentração]-resposta para a saúde humana»**.

Esta secção apresenta recomendações e exemplos sobre como comunicar os DNEL na maior parte dos casos (descriptor de dose identificado em estudos de toxicidade por dose repetida ou de efeitos tóxicos para a reprodução). Não aborda especificamente os seguintes casos:

- Comunicação de DNEL com base em dados humanos
- Derivação de DNEL para a toxicidade sistémica aguda
- Derivação de DNEL cutâneos locais

5.2.1 Parâmetros que contribuem para a derivação de DNEL

De acordo com o Guia de orientação R.8, espera-se que os DNEL seguintes sejam derivados numa avaliação do perigo (por defeito), exceto se a indisponibilidade de um DNEL for justificada. O quadro seguinte apresenta uma descrição geral dos potenciais DNEL a determinar:

Quadro 1: DNEL que pode ser necessário derivar

Padrão de exposição	Trabalhador	População em geral
Aguda – via inalatória, efeitos sistêmicos	X	X
Aguda – via cutânea, efeitos locais	X	X
Aguda – via inalatória, efeitos locais	X	X
Longa duração – via cutânea, efeitos sistêmicos	X	X
Longa duração – via inalatória, efeitos sistêmicos	X	X
Longa duração – via oral, efeitos sistêmicos	Não relevante	X
Longa duração – via cutânea, efeitos locais	X	X
Longa duração – via inalatória, efeitos locais	X	X

Os DNEL relativos a efeitos sistêmicos são expressos em mg/kg por massa para as vias cutânea e oral. Para as vias inalatórias, os efeitos (sistêmicos e locais) são expressos em mg/m³.

No que respeita à toxicidade por dose repetida e aos efeitos tóxicos na reprodução, espera-se que seja possível derivar um DNEL caso sejam cumpridos os requisitos de informação constantes dos anexos VIII a XI. Se não forem observados efeitos adversos na dose limite para qualquer um destes parâmetros, pode ser escolhida a opção «No hazard identified» [Nenhum perigo identificado].

Se forem observados efeitos respiratórios locais no estudo de toxicidade por dose repetida para a via inalatória, deve ser derivado um DNEL local.

No que respeita à carcinogenicidade, a determinação de um DMEL é esperada caso os efeitos adversos não tenham limiar (cancerígenos genotóxicos). Para os efeitos com limiares (cancerígenos não genotóxicos), devem ser derivados DNEL.

Para a toxicidade genética, normalmente não é possível derivar um DNEL.

Para a toxicidade aguda (sistémica), pode ser possível, apenas em alguns casos, derivar um DNEL a partir de estudos de efeitos agudos.

5.2.2 Descrição geral da informação sobre DNEL a comunicar na IUCLID

Por forma a assegurar a transparência na derivação de DNEL, a IUCLID permite a comunicação de um conjunto de informações juntamente com os DNEL relativos a cada via de exposição e tipo de efeito. Essas informações incluem:

- Uma lista de opções para o método de derivação do DNEL e um campo de texto livre para a justificação, caso exista um desvio do método estabelecido nas orientações da ECHA;
- Um valor para o fator de avaliação global, valores para os fatores de avaliação específicos e campos de texto livre para a justificação dos fatores de avaliação aplicados;

- Valores para o ponto inicial do descritor de dose (após a extrapolação via-a-via, se aplicável; ver a secção 5.2.3.1) e um campo de texto livre para explicações sobre a extrapolação via-a-via;
- Um campo de texto livre para outras justificações e observações.

Figura 25: Exemplo de um resumo toxicológico da IUCLID («Toxicological information» [Informação toxicológica]) para a derivação de DNEL

The screenshot displays the 'Endpoint summary: Toxicological information' for 'Workers - Hazard via inhalation route'. The interface is organized into several sections:

- Systemic effects:** This section is currently empty.
- Long term exposure:**
 - Hazard assessment conclusion:** DNEL (Derived No Effect Level)
 - Value:** 24.7
 - Units:** mg/m³
 - Most sensitive endpoint:** repeated dose toxicity
 - Route of original study:** Oral
- DN(M)EL related information:**
 - DNEL derivation method:** ECHA REACH Guidance
 - Overall assessment factor (AF):** 25
 - Dose descriptor starting point (after route to route extrapolation):** NOAEC
 - Value:** 617
 - Units:** mg/m³
 - Justification for route to route extrapolation:** No route-to-route-extrapolation needed
 - AF for dose response relationship:** 1
 - AF for differences in duration of exposure:** 2
 - AF for interspecies differences (allometric scaling):** 1
 - AF for other interspecies differences:** 2.5
 - AF for intraspecies differences:** 5
 - AF for the quality of the whole database:** 1

5.2.3 Método de derivação do DNEL

Se for utilizado um método diferente do utilizado nos guias de orientação do REACH publicados pela ECHA, essa utilização deve ser justificada na secção: «Justification and comments» [Justificação e observações].

5.2.3.1 Ponto inicial do descritor de dose

A derivação do DNEL para um parâmetro é efetuada a partir do descritor de dose que suscita a maior preocupação. Poderá ser necessário modificar o descritor de dose original para determinar o ponto inicial correto para uma via para a qual não foi efetuado qualquer estudo (extrapolação via-a-via). Esta abordagem pode ser utilizada para derivar DNEL inalatórios/cutâneos sistêmicos de longa duração a partir do NOAEL de um estudo oral. A extrapolação via-a-via não é aplicável para efeitos locais.

A extrapolação via-a-via baseia-se normalmente nas equações apresentadas no quadro 2.

Quadro 2: Equações mais utilizadas para extrapolação via-a-via

População em geral	via oral para via inalatória	$N(L)OAEC \text{ via inalatória} = N(L)OAEL \text{ via oral} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inal.}})$
	via oral para via cutânea	$N(L)OAEC \text{ via cutânea} = (N(L)OAEL \text{ via oral} * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{cutânea}}))$
	via inalatória para via oral	$NOAEL \text{ via oral} = N(L)OAEC \text{ via inalatória} / ((1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inal.}}))$
	via inalatória para via cutânea	$NOAEL \text{ via oral} = N(L)OAEC \text{ via inalatória} / ((1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{\text{cutânea}}/ABS_{\text{inal.}}))$
Trabalhadores	via oral para via inalatória	$N(L)OAEC \text{ via inalatória} = N(L)OAEL \text{ via oral} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * 0,67 * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inal.}})$

via oral para via cutânea	$N(L)OAEC \text{ via cutânea} = (N(L)OAEL \text{ via oral} * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{cutânea}}))$
---------------------------	---

via inalatória para via cutânea	$N(L)OAEL \text{ via cutânea} = N(L)OAEC \text{ via inalatória} / ((1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * 0,67 * (ABS_{\text{cutânea}}/ABS_{\text{inal.}}))$
---------------------------------	--

ABS = taxa de absorção

Exemplo prático: O NOAEL de um estudo oral de 90 dias é 700 mg/kg peso/dia →

Para a NOAEC por via inalatória para trabalhadores: $NOAEC_{\text{corr}} = NOAEL_{\text{oral}} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{\text{oral-roedor}}/ABS_{\text{inal-humano}}) * (6,7 \text{ m}^3 (8\text{h})/10 \text{ m}^3 (8\text{h})) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) * 0,67 = \mathbf{617 \text{ mg/m}^3}$

Pressupõe-se que a taxa de absorção oral é igual a 50 % da taxa de absorção por inalação. $ABS_{\text{oral/roedor}}$ = taxa de absorção oral em roedores, $ABS_{\text{inal./humano}}$ = taxa de absorção por inalação em seres humanos.

Para a NOAEC por via inalatória para a população em geral: $NOAEC_{\text{corr}} = NOAEL_{\text{oral}} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{\text{oral-roedor}}/ABS_{\text{inal-humano}}) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) = \mathbf{304 \text{ mg/m}^3}$

Pressupõe-se que a taxa de absorção oral é igual a 50 % da taxa de absorção por inalação. $ABS_{\text{oral/roedor}}$ = taxa de absorção oral em roedores, $ABS_{\text{inal./humano}}$ = taxa de absorção por inalação em seres humanos.

Justificação da extrapolação via-a-via

A justificação é necessária em casos excepcionais, por exemplo, quando o descritor de dose específico de uma via está disponível (por exemplo, a NOAEC de um estudo de 90 dias por via inalatória está disponível para o DNEL por via inalatória) mas o registante opta por utilizar a extrapolação via-a-via, ou quando não é escolhido o descritor de dose que origina o DNEL mais baixo.

5.2.4 Comunicação dos fatores de avaliação

Deve ser aplicado um conjunto de fatores de avaliação para converter o descritor de dose num DNEL. Para obter uma explicação sobre a origem desses fatores de avaliação, consulte o Guia de orientação R.8 da ECHA. O quadro 3 abaixo apresenta um resumo dos fatores de avaliação predefinidos baseados na metodologia da ECHA.

Quadro 3: Fatores de avaliação predefinidos para a derivação do DNEL

Tipo de fator de avaliação		Valor predefinido Efeitos sistêmicos	Valor predefinido Efeitos locais
Entre espécies	Diferenças no ritmo metabólico/massa corporal	Escala alométrica ¹	-
	Diferenças restantes	2,5	2,5
Dentro da mesma espécie	Trabalhador	5	5
	População em geral	10	10
Duração da exposição	Subaguda a crónica	6	6
	Subcrónica a crónica	2	2
Dose-resposta	Ponto inicial LOAEL/LOAEC	≥3	≥3

Ponto inicial NOAEL/NOAEC	≥1	≥1
---------------------------	----	----

NOTA: Normalmente, a escala alométrica não é utilizada na derivação do DNEL por via inalatória. Nesse caso, pressupõe-se que as diferenças na alometria são compensadas pelas diferenças no ritmo da respiração.

A explicação que se segue apresenta recomendações sobre os diferentes tipos de fatores de avaliação:

- Para ter em conta as diferenças entre espécies, na maior parte dos casos (exceções: DNEL para efeitos por inalação e para efeitos locais por inalação) devem ser utilizados fatores de avaliação para a escala alométrica e para a diferença restante. O fator de avaliação relacionado com a escala alométrica depende da espécie utilizada no ensaio. Normalmente, a escala alométrica do DNEL não é utilizada para a via inalatória.
- Para ter em conta as variações dentro da mesma espécie (entre seres humanos), o fator de avaliação para o DNEL para trabalhadores é 5 e, para a população em geral, é 10.
- A duração da exposição de um ensaio do qual é obtido o descritor de dose tem como resultado um fator de avaliação de 2 ou 6.
- Caso seja utilizado um LOAEL/LOAEC como ponto inicial para a derivação do DNEL, deve ser utilizado um fator de avaliação de, pelo menos, 3. Contudo, se os efeitos adversos observados com este nível de dose forem graves, deve ser utilizado um fator de avaliação superior.
- Caso seja utilizado um NOAEL/NOAEC como ponto inicial para a derivação do DNEL, o fator de avaliação predefinido para este parâmetro é 1. Contudo, se o efeito observado num nível de dose superior (LOAEL/LOAEC) for grave, deve ser utilizado um fator de avaliação superior. Além disso, podem ser utilizados outros fatores de avaliação, por exemplo, para comparação por interpolação.
- O fator de avaliação global é o produto de todos os fatores de avaliação (ver exemplo abaixo).

Exemplo prático: A base para o DNEL é um NOAEL por via oral (700 mg/kg peso/dia) de um estudo oral de 90 dias (subcrónico) em roedores. A NOAEC_{corr} para a via inalatória para trabalhadores é de 617 mg/m³ e, para a população em geral, é de 304 mg/m³ (para a

¹ Roedor: 4, rato: 7, hamster: 5, cobaia: 3, coelho: 2,4, macaco: 2, cão: 1,4

extrapolação via-a-via, ver acima).

Os quadros 4a e 4b exemplificam os fatores de avaliação a aplicar de acordo com a metodologia da ECHA:

Quadro 4a: Exemplos da utilização de fatores de avaliação na derivação de DNEL (trabalhadores)

Via e tipo de efeito	Trabalhadores
Via inalatória Sistémico de longa duração	FA para a diferença na duração da exposição: 2 (<i>o DNEL é baseado num estudo de 90 dias</i>) FA para outras diferenças entre espécies (escala alométrica não utilizada para a via inalatória): 2,5 FA para diferenças dentro da mesma espécie: 5 (para trabalhadores) Fator de avaliação global: $2 \times 2,5 \times 5 = 25$ O DNEL é: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$
Via cutânea Sistémico de longa duração	FA para a diferença na duração da exposição: 2 (<i>baseado num estudo de 90 dias</i>) FA para diferenças entre espécies: 4 (roedor) FA para outras diferenças entre espécies: 2,5 FA para diferenças dentro da mesma espécie: 5 (para trabalhadores) Fator de avaliação global: $2 \times 4 \times 2,5 \times 5 = 100$ O DNEL é: $700 \text{ mg/kg peso/dia} / 100 = 7 \text{ mg/kg peso/dia}$
Via oral Sistémico de longa duração	Não relevante

Quadro 4b: Exemplos da utilização de fatores de avaliação na derivação de DNEL (consumidores)

Via e tipo de efeito	População em geral
Via inalatória Sistêmico de longa duração	FA para a diferença na duração da exposição: 2 (<i>o DNEL é baseado num estudo de 90 dias</i>) FA para outras diferenças entre espécies (escala alométrica não utilizada para a via inalatória): 2,5 FA para diferenças dentro da mesma espécie: 10 (para a população em geral) Fator de avaliação global: $2 \times 2,5 \times 10 = 50$ O DNEL é: $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3$
Via cutânea Sistêmico de longa duração	FA para a diferença na duração da exposição: 2 (<i>baseado num estudo de 90 dias</i>) FA para diferenças entre espécies: 4 (roedor) FA para outras diferenças entre espécies: 2,5 FA para diferenças dentro da mesma espécie: 10 (<i>para pop. geral</i>) Fator de avaliação global: $2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200$ O DNEL é: $700 \text{ mg/kg peso/dia} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg peso/dia}$
Via oral Sistêmico de longa duração	FA para a diferença na duração da exposição: 2 (<i>baseado num estudo oral de 90 dias</i>) FA para diferenças entre espécies: 4 (roedor) FA para outras diferenças entre espécies: 2,5 FA para diferenças dentro da mesma espécie: 10 (<i>pop. geral</i>) FA para as incertezas restantes: Fator de avaliação global: $2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200$ O DNEL é: $700 \text{ mg/kg peso/dia} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg peso/dia}$

6. DO RESUMO TOXICOLÓGICO PARA A AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO E DOS RISCOS

A secção seguinte explica resumidamente a forma como as conclusões da avaliação do perigo, que são comunicadas na secção 7 da IUCLID, afetam o âmbito da avaliação da exposição e o tipo de caracterização dos riscos.

6.1 Descrição geral dos tipos de avaliação da segurança química

Se forem identificados perigos para qualquer um dos parâmetros toxicológicos, é necessário definir um cenário de exposição. Dependendo das conclusões da avaliação do perigo, podem distinguir-se três tipos de caracterização dos riscos e respetiva estimativa da exposição.

O quadro 5 sintetiza os elementos dos três tipos de avaliação da segurança. A informação correspondente relativa à exposição e ao risco deve ser comunicada nos capítulos 9 e 10 do relatório de segurança química (CSR).

Quadro 5: Tipos de avaliação da segurança

Tipo de caracterização dos riscos	Cenário de exposição (condições de utilização)	Estimativa da exposição	Caracterização dos riscos
Quantitativa	Sim	Sim	RCR < 1
Semi-quantitativa	Sim	Sim	exposição < limiar + argumentos adicionais para justificar que a exposição é suficientemente baixa
Qualitativa	Sim	pode ser necessária para demonstrar a minimização	a estratégia de controlo corresponde ao perigo

O quadro 6 diferencia vários casos de avaliação principal para os três tipos de avaliação.

Quadro 6: Conclusão sobre o tipo de avaliação do perigo e o tipo de caracterização dos riscos correspondente

Tipo de conclusão sobre o perigo comunicado na IUCLID	Tipo de caracterização dos riscos relacionado
DNEL (nível derivado de exposição sem efeitos)	Quantitativa
DMEL (nível derivado de exposição com efeitos mínimos)	Semi-quantitativa
Outro limiar toxicológico	Semi-quantitativa
Perigo reduzido (nenhum limiar derivado)	Qualitativa
Perigo médio (nenhum limiar derivado)	Qualitativa
Perigo elevado (nenhum limiar derivado)	Qualitativa
Perigo desconhecido (não são necessárias mais informações)	Qualitativa
Dados disponíveis insuficientes: mais informações necessárias	Qualitativa - proposta de ensaio
Nenhum perigo identificado	Não é necessário
Nenhum DNEL necessário; exposição de curta duração controlada por condições a longo prazo	Não é necessário

6.2 Nenhuma caracterização dos riscos necessária

Com base nos resumos dos parâmetros relevantes, pode concluir-se que não foram identificados perigos para uma via de exposição e tipo de efeito específicos e, assim, não é necessária qualquer avaliação da exposição. Por exemplo, no que respeita à toxicidade sistêmica aguda, todas as informações disponíveis sugerem que não são observados efeitos adversos nos ensaios pertinentes. Por conseguinte, não é necessária qualquer avaliação específica da exposição máxima.

O mesmo resultado pode aplicar-se aos casos em que são observados efeitos locais após exposição de curta duração e estão também disponíveis os DNEL relativos a efeitos locais após exposição de longa duração (ou repetida). Nesses casos, pressupõe-se que os efeitos agudos são evitados se a exposição se mantiver abaixo dos DNEL de longa duração. Assim, não é necessária qualquer caracterização dos riscos para os efeitos locais de curta duração.

6.3 Caracterização quantitativa dos riscos

Sempre que possa ser derivado um DNEL, é necessário indicar uma caracterização quantitativa dos riscos na avaliação da segurança química (CSA). Com base nas condições descritas nos cenários de exposição, devem ser determinadas as estimativas de exposição correspondentes para as vias de exposição pertinentes. Essas estimativas devem depois ser comparadas com os DNEL. Poderá ser necessário determinar os valores da exposição para i) a exposição única ou a exposição máxima (se pertinente) ou ii) para a exposição de longa duração (por exemplo, exposição média diária). O controlo dos riscos é demonstrado se o rácio de caracterização dos riscos for inferior a 1.

6.4 Caracterização semi-quantitativa dos riscos

Sempre que for derivado um DMEL em vez de um DNEL, é necessário indicar uma caracterização semi-quantitativa dos riscos na avaliação da segurança química. Com base nas condições descritas nos cenários de exposição, as estimativas de exposição correspondentes devem ser determinadas e comparadas com o DMEL. A demonstração do controlo dos riscos contém dois elementos: i) a exposição prevista é inferior ao DMEL, e ii) são apresentados argumentos adicionais de que as medidas de controlo descritas nos cenários de exposição são adequadas para minimizar a exposição.

O mesmo tipo de caracterização dos riscos aplica-se se tiverem sido derivados outros limiares toxicológicos, por exemplos, DNEL na via a) do anexo XI.3 (adaptação baseada na exposição). Nesses casos, é também necessária uma comparação com a exposição prevista, juntamente com uma fundamentação caso a caso de que a exposição é suficientemente baixa para demonstrar o controlo dos riscos.

6.5 Caracterização qualitativa dos riscos

Sempre que não esteja disponível nenhum limiar quantitativo, deve ser indicada uma caracterização qualitativa dos riscos na avaliação da segurança química. Essa caracterização consiste na fundamentação de que as condições operacionais e as medidas de gestão dos riscos descritas nos cenários de exposição são suficientes para evitar a probabilidade de ocorrência dos efeitos. Podem ser necessárias estimativas da exposição para demonstrar o nível de exposição que é esperado nas condições descritas no cenário de exposição.

Podem ser distinguidas três situações de avaliação principal:

- A substância cumpre os critérios para ser classificada para os efeitos locais e, com base na classificação, o nível de perigo e a correspondente estratégia de controlo da exposição

podem ser determinados com base no «Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química» (Parte E, Quadro E-3.1) da ECHA.

- As informações disponíveis são insuficientes para estabelecer uma conclusão sobre os perigos. Contudo, não são necessárias informações suplementares sobre as propriedades da substância, uma vez que não é provável a ocorrência de exposição se forem aplicadas as condições indicadas nos cenários de exposição. Este tipo de avaliação é aplicado, por exemplo:
 - se os requisitos de informação forem adaptados em conformidade com o anexo XI.3 (vias b e c), ou
 - se a exposição através da via inalatória for considerada inexistente devido à baixa pressão de vapor da substância ou à ausência de poeiras nas condições de utilização.
- São necessárias informações suplementares para a avaliação do perigo e são propostos ensaios. Espera-se que as medidas preliminares descritas nos cenários de exposição permitam um controlo suficiente da exposição na ausência de resultados dos ensaios propostos. Tal deve ser justificado na caracterização dos riscos.

AGÊNCIA EUROPEIA DOS PRODUTOS QUÍMICOS
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSÍNQUIA, FINLÂNDIA
ECHA.EUROPA.EU