Guia Prático 5

Como comunicar (Q)SAR



Versão	Alterações	Data
Versão 1.0	Primeira versão.	Março de 2010
Versão 2.0	Revisão do guia prático, nomeadamente a estrutura e o conteúdo. A atualização inclui as seguintes adaptações: • Correção de hiperligações danificadas em todo o documento. • Alterações nos «screenshots» (ecrãs) do IUCLID, com melhoria dos textos associados para maior clareza. • Atualização da secção 2 «Introdução aos modelos (Q)SAR» para incluir uma abordagem às ferramentas desenvolvidas em projetos de investigação e desenvolvimento.	Dezembro de 2012

Guia Prático 5 – Como comunicar (Q)SAR

Referência: ECHA-10-B-10.1-PT
ISBN-13: 978-92-9217-004-2
ISSN: 1831-6727
Data de publicação: Dezembro de 2012
Idioma: PT

© Agência Europeia dos Produtos Químicos, 2012

Capa © 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).

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/contact

Agência Europeia dos Produtos Químicos

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

Índice

1. Introdução 5

2. Introdução aos modelos (Q)SAR 6

2.1 Caracterização da substância 6

2.2 Modelos (Q)SAR 6

2.3 Avaliação global de adequação e comunicação 6

3. Perguntas sobre como aplicar e comunicar (Q)SAR nos termos do Regulamento REACH 8

3.1 Que documentos de orientação devo consultar? 8

3.2 O modelo (Q)SAR é válido? 8

3.3 A substância enquadra-se no domínio de aplicabilidade do modelo (Q)SAR? 9

3.4 A previsão do modelo é adequada para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos? 9

3.5 Como comunico uma previsão fornecida por um modelo (Q)SAR na IUCLID 5? 10

4. Informações adicionais 16

1. Introdução

O Regulamento (CE) n.º 1907/2006 relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição de substâncias químicas (doravante designado REACH) prevê a utilização de métodos sem recurso a ensaios como modelos de Relações (Quantitativas) Estrutura/Atividade (modelos (Q)SAR), grupos de substâncias e métodos comparativos por interpolação para adaptação do regime normal de ensaios. Mais especificamente, o considerando 47 do REACH determina os objetivos do regulamento relativamente a evitar-se ensaios desnecessários em animais vertebrados:

> «[…] *é necessário substituir, reduzir ou aperfeiçoar os ensaios em animais vertebrados. A aplicação do presente regulamento deverá basear-se na utilização, sempre que possível, de métodos de ensaio alternativos, aptos para a avaliação dos perigos dos produtos químicos para a saúde e o ambiente. A utilização de animais deverá ser evitada mediante recurso a métodos alternativos validados pela Comissão ou por organismos internacionais, ou reconhecidos pela Comissão ou a Agência como apropriados para cumprir os requisitos de informação ao abrigo do presente regulamento.*»

Estes métodos e outras fontes de dados têm de ser explorados antes de se considerar a realização de ensaios em animais vertebrados. Este guia prático apresenta uma descrição geral de aspetos importantes da previsão de propriedades de substâncias através de modelos (Q)SAR, conforme definido no Regulamento REACH. Estão disponíveis informações mais pormenorizadas nos documentos de orientação (ver capítulo 3.1).

A informação fornecida neste guia prático não descreve os requisitos para receber aprovação na verificação de integralidade técnica que é ilustrada no Manual de Apresentação de Dados n.º 5 (Como preencher um dossiê técnico para registos e notificações PPORD).

2. Introdução aos modelos (Q)SAR

A utilização de modelos (Q)SAR com software é bastante simples. Contudo, é necessário ter experiência e um entendimento completo dos modelos (Q)SAR para avaliar se as previsões são fiáveis e adequadas para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos e, por conseguinte, se podem ser utilizadas como alternativa aos ensaios.

Os registantes devem utilizar cuidadosamente os instrumentos desenvolvidos em projetos de investigação e desenvolvimento e outras técnicas inovadoras para a previsão de propriedades e a dispensa de dados, uma vez que estes métodos não são necessariamente adequados como instrumentos de regulação para efeitos dos regulamentos REACH e CRE. Os registantes devem ter em conta as limitações dessas previsões, que dependerão do modelo específico utilizado e tendem a ser aplicáveis caso a caso. Contudo, é possível que os métodos de previsão não normalizados e inovadores sirvam para criar um quadro completo das propriedades da substância como parte de uma abordagem de suficiência de prova ou parte de uma Estratégia de Ensaio Integrada (EEI), mesmo se as propriedades não puderem ser previstas adequadamente para efeitos dos regulamentos REACH e CRE se a técnica for utilizada isoladamente.

2.1 Caracterização da substância

A estrutura química das substâncias deve ser bem definida, em conformidade com o Guia de orientação para a identificação e designação de substâncias no âmbito dos Regulamentos REACH e CRE. Devem ser identificados todos os constituintes individuais de substâncias multiconstituintes. A composição das substâncias bem definidas deve também incluir impurezas conhecidas (e aditivos, se for o caso). No caso de substâncias UVCB (substâncias de composição desconhecida ou variável, produtos de reação complexos ou materiais biológicos), é necessária a apreciação por peritos para decidir se podem ser identificadas estruturas representativas para a substância. Os produtos estáveis resultantes de transformação devem ser identificados. Normalmente, é necessária uma representação estrutural adequada para a substância química (SMILES, «ficheiro mol», etc.). Deve ter-se em conta a estereoquímica, se necessário.

2.2 Modelos (Q)SAR

Os modelos SAR e QSAR, coletivamente denominados (Q)SAR, são modelos teóricos que podem ser utilizados para prever, de forma quantitativa ou qualitativa, as propriedades físico-químicas, biológicas (por exemplo, parâmetro (eco)toxicológico) e de destino ambiental dos compostos, a partir do conhecimento da sua estrutura química. Uma relação estrutura/atividade (SAR) é uma relação qualitativa que relaciona uma (sub)estrutura com a presença ou ausência de uma propriedade ou atividade com interesse. Um modelo QSAR é um modelo matemático que relaciona um ou mais parâmetros quantitativos, derivados da estrutura química, com uma medida quantitativa de uma propriedade ou atividade. Para prever uma propriedade de uma substância química, deve avaliar-se a validade do modelo (Q)SAR selecionado, e verificar se a substância química se enquadra no domínio de aplicabilidade para produzir uma previsão fiável.

2.3 Avaliação global de adequação e comunicação

A fim de obter uma previsão fiável e adequada da presença ou ausência de uma propriedade de uma substância química e cumprir os requisitos de informação nos termos do Regulamento REACH, os resultados da aplicação de modelos (Q)SAR devem satisfazer as condições enumeradas no anexo XI, ponto, 1.3, do REACH: i) deve utilizar-se um modelo (Q)SAR cuja validade científica tenha sido estabelecida e ii) a substância deve enquadrar-se no domínio de aplicabilidade do modelo (Q)SAR, iii) a previsão deverá ser adequada para a finalidade regulamentar, e iv) as informações devem ser bem documentadas. O dossiê de registo deve

incluir uma avaliação dos primeiros três pontos acima se as propriedades da substância forem previstas utilizando modelos (Q)SAR. Caso não exista informação suficiente para abordar todos estes pontos, a previsão poderá ser utilizada como parte de uma abordagem de suficiência de prova ou como informação de apoio. Quanto mais aproximado for o resultado de um ponto de decisão regulamentar (por exemplo, classificação de uma substância como perigosa *versus* não classificação), mais precisas devem ser as previsões ou mais pormenorizada a justificação. As consequências de uma decisão errada baseada em propriedades previstas indicarão o nível de incerteza aceitável para a previsão.

3. Perguntas sobre como aplicar e comunicar (Q)SAR nos termos do Regulamento REACH

3.1 Que documentos de orientação devo consultar?

Um resumo sobre como utilizar dados não provenientes de ensaios, obtidos com a aplicação de modelos (Q)SAR, está disponível no capítulo R.4.3.2.1 do Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química (Dados (Q)SAR):
Capítulo R.4: Avaliação das informações disponíveis

Uma parte dedicada a metodologias computacionais está disponível no capítulo R.6.1 do Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química (Orientações sobre (Q)SAR):
Capítulo R.6: Modelos (Q)SAR e agrupamento de substâncias químicas

As ferramentas e abordagens pertinentes para os parâmetros de interesse são disponibilizadas em cada uma das orientações específicas sobre parâmetros incluídas no capítulo R.7 do Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química:
Capítulo R.7: Orientações específicas sobre parâmetros

No que respeita à saúde humana, os modelos (Q)SAR disponíveis podem ser adequados principalmente para a identificação de perigos, em especial numa abordagem de suficiência de prova, tal como descrito no capítulo R.8 do Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química:
Capítulo R.8: Caracterização da dose [concentração]-resposta para a saúde humana

As várias ferramentas (Q)SAR que poderão ser utilizadas para determinar as concentrações previsivelmente sem efeitos (PNEC) para o ambiente estão enumeradas no capítulo R.10.2.2.2 do Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química (abordagens (Q)SAR e de agrupamento):
Capítulo R.10: Caracterização da dose [concentração]-resposta para o ambiente

Informações sobre a utilização de dados de degradação e bioacumulação obtidos sem recurso a ensaios para substâncias químicas persistentes, bioacumuláveis e tóxicas (PBT) estão disponíveis no capítulo R.11 do Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química:
Capítulo R.11: Avaliação PBT

3.2 O modelo (Q)SAR é válido?

A validade dos modelos (Q)SAR para fins regulamentares é caracterizada e documentada de acordo com os cinco princípios acordados da OCDE, como descrito no capítulo R.6.1 relativo às orientações sobre (Q)SAR:

1. O modelo (Q)SAR deve ser associado a um parâmetro definido.
2. O modelo (Q)SAR deve ser expresso sob a forma de um algoritmo inequívoco.
3. O modelo (Q)SAR deve ser associado a um domínio de aplicabilidade definido.
4. O modelo (Q)SAR deve ser associado a um desempenho adequado do modelo (a «adequação» estatística, solidez e previsibilidade do modelo).
5. O modelo (Q)SAR deve ser associado a uma interpretação mecanicista da saúde humana e dos parâmetros ecotoxicológicos, se possível.

A inclusão no dossiê de uma referência a um modelo bem documentado ou a um formato de comunicação do modelo (Q)SAR («(Q)SAR Model Reporting Format» (QMRF)), será benéfica para quem apresenta o dossiê e é altamente recomendada. Consulte o Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, capítulo R.6: Modelos (Q)SAR e agrupamento de substâncias químicas (R.6.1.9.1) para obter informações mais pormenorizadas sobre como gerar o QMRF. Tenha em atenção que a base de dados de modelos (Q)SAR (QMDB) do CCI (Centro Comum de Investigação) se destina a fornecer informação sobre modelos (Q)SAR apresentados ao CCI para revisão pelos pares (http://qsardb.jrc.it/qmrf/search_catalogs.jsp).

Não se prevê qualquer processo de adoção formal para os modelos (Q)SAR. A validade, a aplicabilidade e a adequação dos modelos (Q)SAR para fins regulamentares serão avaliadas caso a caso.

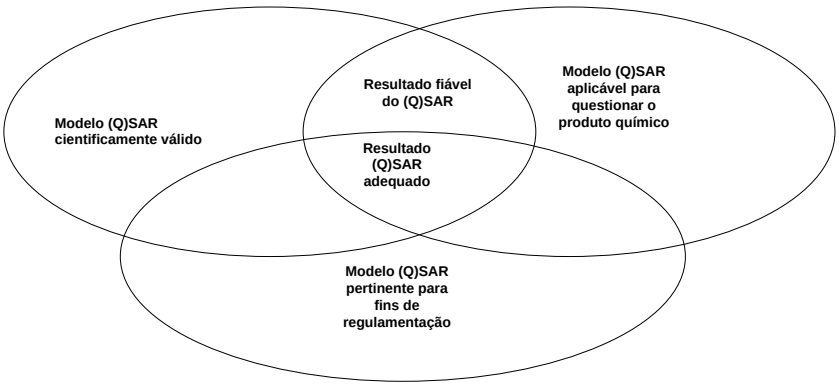
NOTA: Um modelo (Q)SAR válido não produz necessariamente uma previsão válida. É necessário avaliar se a substância se enquadra no domínio de aplicabilidade do modelo (Q)SAR, se os resultados são adequados para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação de riscos, e se é fornecida documentação adequada e fiável sobre o método aplicado.

3.3 A substância enquadra-se no domínio de aplicabilidade do modelo (Q)SAR?

Para obter uma previsão fiável, é importante verificar se a substância química em questão se enquadra no domínio de aplicabilidade do modelo. O conceito de domínio de aplicabilidade foi introduzido para avaliar a probabilidade de uma substância química estar abrangida pelo conjunto de formação do modelo (Q)SAR, e está associado à fiabilidade da previsão. A aplicabilidade de um modelo pode, por exemplo, basear-se nas (sub)estruturas presentes nas moléculas e/ou numa gama de descritores moleculares ou valores de previsão. O domínio de aplicabilidade também pode definir-se através de substâncias químicas (ou seus metabolitos/produtos de degradação) que tenham os mesmos mecanismos de reação: por exemplo, tipos de reatividade ou interação com biomoléculas. Por vezes, não é a própria substância química que reage com as biomoléculas mas os seus metabolitos/produtos de degradação. Por conseguinte, também é importante investigar as vias metabólicas/de degradação e a reatividade dos metabolitos/produtos de degradação. Para mais informações, consulte o Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, capítulo R.6: Modelos (Q)SAR e agrupamento de substâncias químicas (R.6.1.5.3).

3.4 A previsão do modelo é adequada para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos?

Para que uma previsão (Q)SAR seja adequada, não só deve ser fiável, mas também pertinente para a decisão regulamentar. A adequação da previsão do modelo para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação de riscos dependerá em grande medida dos parâmetros. Poderão ser necessárias informações adicionais para avaliar a previsão obtida relativamente à adequação no contexto de uma decisão regulamentar. Por conseguinte, a validade (estão cumpridos os cinco princípios da OCDE sobre a validade científica de um modelo?), a aplicabilidade (podem esperar-se previsões fiáveis se o modelo for aplicado à substância em questão?) e a relevância (é gerada a informação necessária para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação de riscos?) devem ser avaliadas para cada previsão individual.



3.5 Como comunico uma previsão fornecida por um modelo (Q)SAR na IUCLID 5?

Para comunicar uma previsão fornecida por um modelo (Q)SAR na IUCLID 5, devem ser fornecidas as seguintes informações:

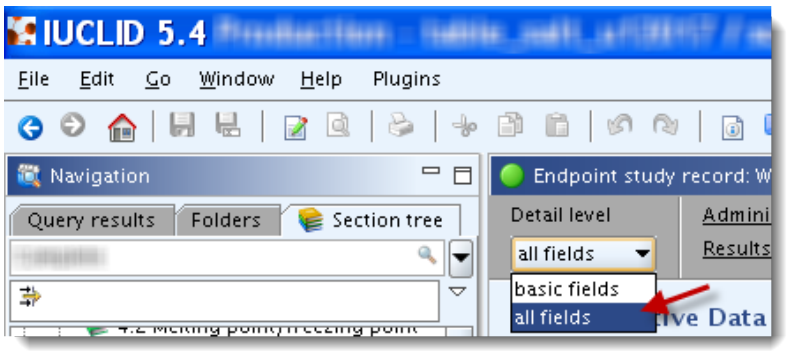
1. Informação sobre a validade do modelo (Q)SAR;
2. Verificação de que a substância se enquadra no domínio de aplicabilidade do modelo (Q)SAR;
3. Avaliação da adequação dos resultados para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos.

As informações sobre estes três pontos devem ser compiladas de acordo com o Formato de Comunicação da Previsão fornecida por um modelo (Q)SAR [«(Q)SAR Prediction Reporting Format» (QPRF)]. Consulte o Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, capítulo R.6: Modelos (Q)SAR e agrupamento de substâncias químicas (R.6.1.10.1) para obter mais informações sobre o QPRF.

Nota: a substância para a qual o registo está a ser feito pode conter mais do que um constituinte e/ou impurezas. Nesses casos, pode ser útil preparar um registo de estudo do parâmetro individual para cada constituinte/impureza para se poder abordar cada substância química separadamente (recomendado se os componentes tiverem propriedades diferentes e, por conseguinte, tiverem de ser aplicados modelos diferentes, avaliações, etc.).

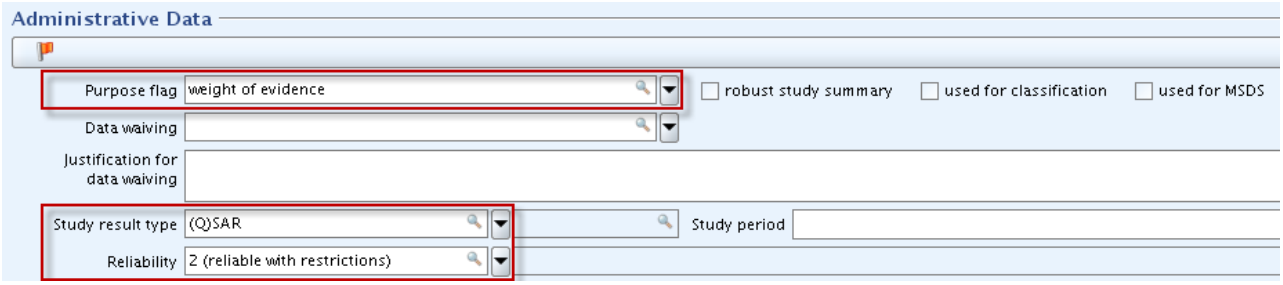
As informações devem ser comunicadas nos registos de estudo do parâmetro da IUCLID 5 do seguinte modo:

Selecione «all fields» [todos os campos] no menu pendente «Detail level» [Nível de pormenor].



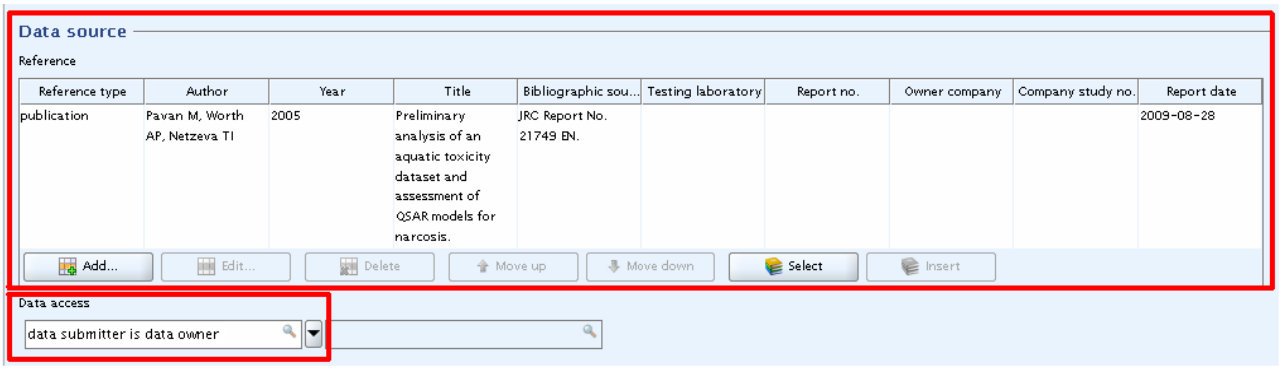
Bloco «Administrative data» [Dados administrativos]

- O campo «Purpose flag» [sinalizador de finalidade] indica se a estimativa é utilizada como um estudo principal, uma abordagem de suficiência de prova, ou como informação de apoio
- O campo «Study result type» [Tipo de resultado do estudo] indica «(Q)SAR»
- O campo «Reliability» [Fiabilidade] indica a pontuação de fiabilidade, mas tenha em atenção que, normalmente, para as previsões fornecidas por modelos (Q)SAR a pontuação deve ser, no máximo, 2.



Bloco «Data source» [Origem de dados]

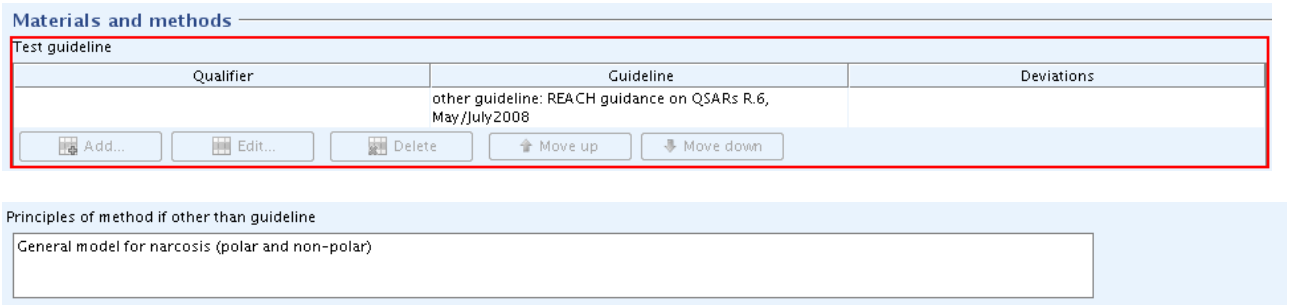
- O campo «Reference type» [Tipo de referência] indica se a referência é uma publicação, um ficheiro de ajuda de um software, um modelo interno da empresa, etc.
- Os campos «Author» [Autor] **e** «Year» [Ano] utilizam-se para incluir dados sobre quem desenvolveu o modelo e o ano em que foi desenvolvido/publicado. Além disso, o campo «Title» [Título] indica o nome do software e sua versão e/ou publicação, e o campo «Bibliographic source» [Fonte bibliográfica] fornece informação sobre de onde pode ser extraído o modelo.
- O campo «Data access» [Acesso a dados] fornece informação sobre a acessibilidade da previsão.



Bloco «Materials and methods» [Materiais e métodos]

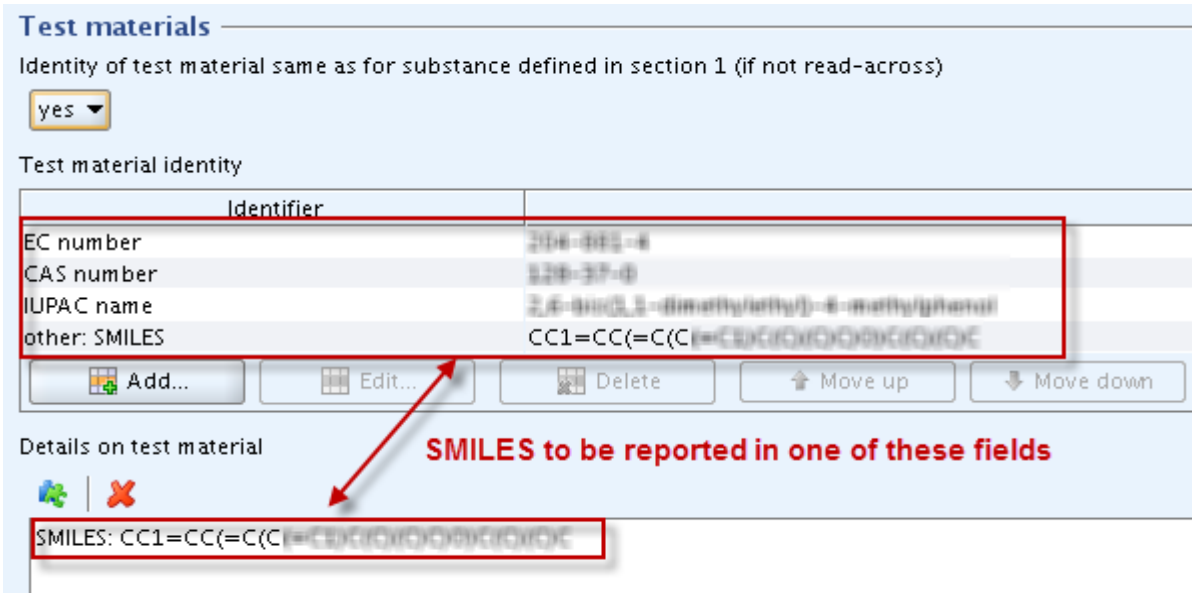
- Certifique-se de que o campo «Test guideline» [Diretriz de ensaio] está preenchido, por exemplo «other guideline» [outra diretriz], mais o texto no campo adjacente. Pode citar-se o documento de orientação do REACH sobre a validação dos modelos (Q)SAR ou as diretrizes de ensaio utilizadas na obtenção dos dados para o conjunto de formação.

- O campo «Principles of method other than guideline» [Princípios do método se for diferente da diretriz] utiliza-se para incluir o nome do modelo.



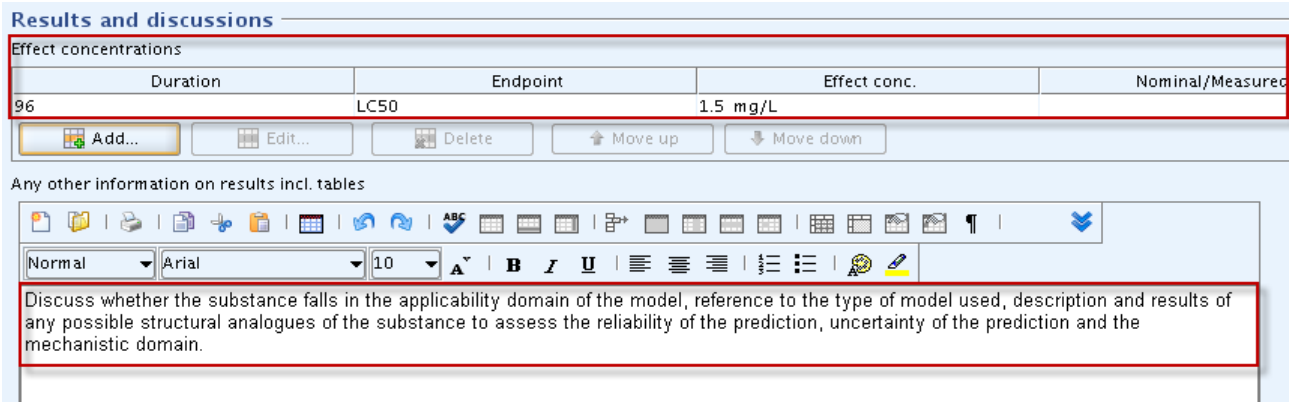
Bloco «Test materials» [Materiais de ensaio]

- Selecione «yes» [sim] no menu pendente «Test material same as for substance defined in section 1 (if not read-across)» [Mesmo material de ensaio utilizado para a substância definida na secção 1 (se não for por método comparativo por interpolação)], se o modelo (Q)SAR for aplicado à substância como comunicado na secção 1.1 do dossiê da IUCLID 5. Se a previsão fornecida pelo modelo (Q)SAR se referir a um constituinte da substância, selecione «no» [não] e indique a identidade do componente em «Test material identity» [Identidade do material utilizado no ensaio].
- O campo «Test material identity» [Identidade do material utilizado no ensaio] utiliza-se para incluir informação sobre a substância para a qual foi feita a previsão. Tenha em atenção que a substância para a qual está a ser feito o registo pode conter mais do que um constituinte. Convém preparar, para cada constituinte individual, um registo de estudo do parâmetro individual a fim de identificar cada substância química separadamente.
- A notação SMILES deve ser comunicada no quadro «Test material identity» [Identidade do material utilizado no ensaio] ou no campo «Details on test material» [Informações sobre o material utilizado no ensaio].
- As informações confidenciais podem ser inseridas no campo «Confidential details on test material» [Informações confidenciais sobre o material utilizado no ensaio].



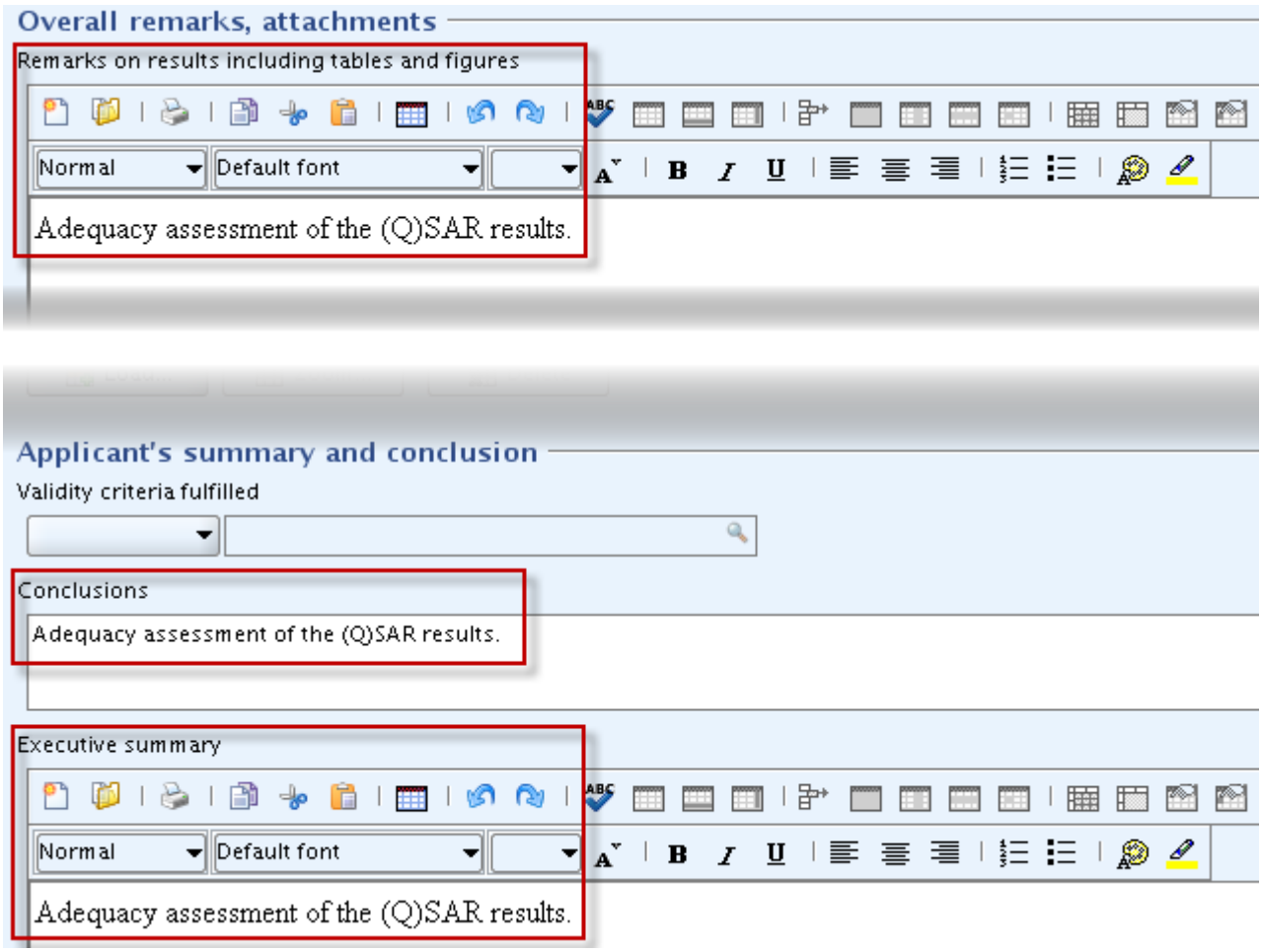
Bloco «Results and discussion» [Resultados e discussão]

- Num caso normal, solicita-se que forneça resultados nos campos de resultados previstos. Tal permitir-lhe-á transferir automaticamente informações destes campos de resultados para o CSR (Relatório de Segurança Química) quando utiliza o plug-in CRS da IUCLID 5. A lista de campos a ser preenchida no bloco «Results and discussion» [Resultados e discussão] variará em função do parâmetro. Recomendamos, por conseguinte, que consulte o Manual de Apresentação de Dados n.º 5 «Como preencher um dossiê técnico para registos e notificações PPORD» para obter instruções sobre como preencher os resultados.
- O campo «Details on results» [Informações sobre os resultados] ou o campo «Any other information on results incl. tables» [Qualquer outra informação sobre os resultados, incluindo tabelas] utiliza-se para incluir a descrição do tipo do modelo, o modelo do domínio de aplicabilidade, o seu domínio mecanicista (para parâmetros de toxicidade e de ecotoxicidade, se possível). Também deve ser comunicada neste campo a discussão sobre a validade do modelo, sobre se a substância é abrangida pelo domínio de aplicabilidade ou sobre a fiabilidade/incerteza da previsão.



Bloco «Overall remarks, attachments» [Observações gerais, anexos] e/ou «Applicant's summary and conclusions» [Resumo e conclusões do requerente]

- O resultado da avaliação de adequação para uma finalidade regulamentar (avaliação de riscos, classificação e rotulagem, análise PBT) deve ser comunicado em «Overall remarks» [Observações gerais], «Conclusion» [Conclusão] e/ou «Executive summary» [Síntese].



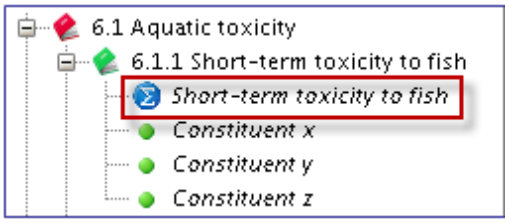
Recomenda-se ainda que o QPRF e o QMRF sejam anexados no campo «Attached background material» [Material de apoio anexado]. Estes formatos estão disponíveis, respetivamente, nos capítulos R.6.1.10 e R.6.1.9 do Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química em: http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r6_en.pdf



O «ficheiro mol» utilizado para produzir a previsão (Q)SAR também poderá ser anexado no campo «Attached background material» [Material de apoio anexado].

Resumo de estudo de parâmetro

Convém ainda criar um resumo de estudo de parâmetro sempre que existir mais do que um registo de estudo de parâmetro e apresentar a avaliação geral sobre o parâmetro específico. Tal permitirá a transferência automática desta informação para o CSR quando utiliza o plug-in CRS da IUCLID 5.


6.1 Aquatic toxicity
6.1.1 Short-term toxicity to fish
Short-term toxicity to fish
Constituent x
Constituent y
Constituent z

4. Informações adicionais

- Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment
- Caixa de Ferramentas da Aplicação (Q)SAR http://www.oecd.org/chemicalsafety/testingofchemicals/oecdquantitativestructure-activityrelationshipsprojectqsars.htm
- Categorias da OCDE http://webnet.oecd.org/hpv/ui/ChemGroup.aspx
- Portal Global da OCDE (eChemPortal) http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en
- Manual de Apresentação de Dados n.º 5 «Como preencher um dossiê técnico para registos e notificações PPORD» http://echa.europa.eu/documents/10162/13653/dsm5_tech_dossier_en.pdf
- Manual do Utilizador Final da IUCLID 5 http://iuclid.echa.europa.eu/index.php?fuseaction=home.documentation&type=public

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