

*Guia prático 2:*

# Como comunicar a suficiência de prova



## AVISO LEGAL

A informação contida neste guia prático não constitui conselho legal e não representa, necessariamente, em termos legais, a posição oficial da Agência Europeia dos Produtos Químicos. A Agência Europeia dos Produtos Químicos não aceita qualquer responsabilidade relativamente ao conteúdo deste documento.

## 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.

### ***Guia prático 2: Como comunicar a suficiência de prova***

**Referência:** ECHA-10-B-05-EN  
**ISBN-13:** 978-92-9217-038-7  
**ISSN:** 1831-6654  
**Data de publicação:** 24/03/2010  
**Língua:** PT

© Agência Europeia dos Produtos Químicos, 2010

Capa © Agência Europeia dos Produtos Químicos

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 ao departamento de comunicação da ECHA ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Este documento estará disponível nas seguintes 22 línguas:

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

Se tiver questões ou comentários relacionados com este documento, utilize o formulário de pedido de informações para os enviar (cite a referência e a data de publicação). O formulário de pedido de informações está disponível na secção de Contacto da ECHA, no seguinte endereço: [http://echa.europa.eu/about/contact\\_en.asp](http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp)

### **Agência Europeia dos Produtos Químicos**

Endereço postal: P.O. Box 400, FI-00121 Helsínquia, Finlândia  
Endereço para visitantes: Annankatu 10, Helsínquia, Finlândia

# ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO .....	1
2.	ASPECTOS ESSENCIAIS A COMPREENDER.....	2
2.1.	O que é suficiência de prova?.....	2
2.2.	Base jurídica para utilizar a suficiência de prova nos termos do regulamento REACH.....	2
2.3.	Por que é vantajoso o conceito de suficiência de prova? .....	3
3.	FACTORES QUE CONTRIBUEM PARA A SUFICIÊNCIA DE PROVA.....	4
3.1.	Fiabilidade, adequação, relevância e quantidade .....	4
4.	ETAPAS A SEGUIR PARA A CONSTRUÇÃO DE UM CASO DE SUFICIÊNCIA DE PROVA.....	5
4.1.	Coligir todas as informações pertinentes.....	5
4.1.1.	Informações provenientes de manuais e bases de dados .....	5
4.1.2.	Estudos existentes – dados anteriores.....	6
4.1.3.	Método comparativo .....	7
4.1.4.	(Q)SAR .....	7
4.1.5.	Métodos de ensaio <i>in vitro</i> e desenvolvidos recentemente .....	7
4.1.6.	Dados humanos históricos .....	8
4.2.	Avaliar o pacote global para chegar a uma conclusão acerca de um parâmetro.....	8
4.2.1.	Peso cumulativo: «repositório» de informação .....	8
4.2.2.	Como lidar com resultados de estudo contraditórios .....	9
4.2.3.	Apreciação por peritos .....	9
4.3.	Como apresentar na IUCLID .....	10
5.	SUFICIÊNCIA DE PROVA NA PRÁTICA .....	14
5.1.	Elementos principais da suficiência de prova.....	14
5.2.	Experiências com dossiês de registo .....	14
5.3.	Estudo de Caso 1: aplicação adequada de uma abordagem da suficiência de prova....	15
5.4.	Estudo de Caso 2: aplicação inadequada de uma abordagem da suficiência de prova .....	19
6.	CONCLUSÃO .....	21

<b>INFORMAÇÃO ADICIONAL .....</b>	<b>22</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>23</b>

# 1 INTRODUÇÃO

Este guia introduz o conceito de suficiência de prova e explica como este pode ser utilizado para chegar a uma conclusão sobre a propriedade de uma substância. Fornece uma ilustração prática, passo a passo, sobre como preparar um pacote da suficiência da prova de acordo com o Anexo XI 1.2. para cumprir os requisitos de informação da Coluna 1 dos Anexos VII a X do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 (REACH).

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

Este guia é resultado da campanha de promoção e sensibilização para o FIIS. Destina-se aos registantes, para os ajudar a considerar e a aplicar esta abordagem para (quando possível) utilizar a suficiência de prova para cumprir os seus requisitos nos termos do Regulamento REACH e, assim, evitar ensaios desnecessários em animais.

## 2. ASPECTOS ESSENCIAIS A COMPREENDER

### 2.1. O que é suficiência de prova?

O termo «suficiência de prova» não constitui nem um termo cientificamente bem definido nem um conceito formalizado acordado, caracterizado por ferramentas e procedimentos definidos (Weed, 2005). Uma abordagem baseada em provas envolve uma avaliação dos valores/pesos relativos de diferentes informações disponíveis que foram recolhidas e compiladas em etapas anteriores. Para este fim, é necessário atribuir um valor a cada elemento de informação. Estes pesos/valores podem ser atribuídos de um modo *objectivo* utilizando um procedimento formalizado ou recorrendo à apreciação por peritos. O peso atribuído à prova disponível será influenciado por factores como a qualidade dos dados, a consistência dos resultados, a natureza e gravidade dos efeitos, a relevância das informações para um determinado parâmetro regulador.

Uma definição de suficiência de prova é: «o processo que consiste em considerar os pontos fortes e os pontos fracos de várias informações para atingir e apoiar uma conclusão relativa a uma propriedade da substância.»

No âmbito da legislação do REACH, a denominada abordagem da suficiência de prova é uma componente do processo decisório sobre as propriedades da substância e, portanto, uma parte importante da avaliação de segurança química. No texto legal, a utilização da abordagem da suficiência de prova está prevista no Anexo XI como uma opção para cumprir os requisitos de informação dos Anexos VII a X.

O modo como a suficiência de prova é implementado depende do caso. É influenciado pela relação entre a quantidade de informação necessária e a importância da decisão a ser tomada, bem como pela probabilidade e consequências de a decisão baseada naquela informação estar errada. É importante documentar e comunicar como a abordagem baseada em provas foi utilizada de uma forma segura, consistente e transparente. Se se apresentar uma justificação para mostrar que tais dados descrevem adequadamente o parâmetro relevante do REACH, podem não ser necessárias mais informações adicionais sobre aquele parâmetro específico.

A suficiência de prova está intrinsecamente associada ao *desenvolvimento de Estratégias de Ensaio Integradas (ITS)*, na medida em que a prova disponível pode ajudar a determinar as possíveis etapas de ensaio subsequentes.

### 2.2. Base jurídica para utilizar a suficiência de prova nos termos do regulamento REACH

A utilização da suficiência de prova é mencionada no Regulamento REACH enquanto opção no Anexo XI para cumprir os requisitos de informação (anexos VII-X).

## REGRAS GERAIS DE ADAPTAÇÃO DO REGIME NORMAL DE ENSAIOS ESTABELECIDO NOS ANEXOS VII A X

### ENSAIOS APARENTEMENTE DESNECESSÁRIOS DO PONTO DE VISTA CIENTÍFICO:

#### «1.2. *Suficiência de prova*

*A informação proveniente de diversas fontes independentes, conducente à presunção/conclusão de que uma substância tem ou não tem uma determinada propriedade perigosa, pode ter peso comprovativo suficiente, apesar de a informação proveniente de cada fonte isoladamente ser considerada insuficiente para sustentar tal asserção.*

*A utilização de métodos de ensaio recentemente desenvolvidos, ainda não incluídos nos métodos de ensaio referidos no n.º 3 do artigo 13.º, ou de um método de ensaio internacional que a Comissão ou a Agência reconheçam como sendo equivalente, pode permitir comprovar suficientemente que a substância tem ou não tem uma determinada propriedade perigosa.*

*Se a presença ou ausência de uma determinada propriedade perigosa estiver suficientemente comprovada:*

- serão dispensados mais ensaios em vertebrados, relativos a essa propriedade,*
- poderão ser dispensados outros ensaios, não efectuados em vertebrados.*

*Será sempre necessário fornecer documentação adequada e fiável.»*

Este texto do REACH salienta a base jurídica subjacente à possibilidade de se utilizar um caso de suficiência de prova para cumprir os requisitos de informação. É feita referência específica à utilização de informação proveniente de diversas fontes, sendo que a informação proveniente de cada fonte isoladamente pode ser considerada insuficiente. Quando existir peso comprovativo suficiente, poderão ser dispensados outros ensaios em animais.

### **2.3. Por que é vantajoso o conceito de suficiência de prova?**

O conceito de *suficiência de prova* possibilita a oportunidade de utilizar informações/estudos menos fiáveis quando são agrupados com outra informação. É útil no desenvolvimento de uma Estratégia de Ensaio Integrada. Se a informação for considerada útil, então poderão não ser necessários outros ensaios.

## 3. FACTORES QUE CONTRIBUEM PARA A SUFICIÊNCIA DE PROVA

### 3.1. Fiabilidade, adequação, relevância e quantidade

Os critérios de pontuação da prova são os relativos à sua fiabilidade, relevância e adequação (consulte Orientação sobre requisitos de informação e avaliação de segurança química, capítulo R.4).

A **fiabilidade** mede-se mediante a qualidade do estudo, o método utilizado, a comunicação dos resultados e a conclusão. Klimisch *et al* (1997) definiram-na como «avaliação da qualidade inerente de um relatório de ensaio ou publicação relativamente à metodologia de preferência uniformizada e o modo como o procedimento experimental e os resultados são descritos para comprovar a clareza e a plausibilidade dos resultados.»

Para comunicar a fiabilidade utiliza-se o sistema de pontuação desenvolvido por Klimisch:

- 1 = fiável sem restrições,
- 2 = fiável com restrições,
- 3 = não fiável
- 4 = não atribuível.

Outros exemplos de ferramentas para identificar a qualidade incluem os critérios de Hill para a avaliação da causalidade em dados epidemiológicos (Hill 1965), a classificação de produtos químicos relativamente ao potencial endócrino (Calabrese *et al*, 1997) e a avaliação de risco ecológico (Menzie *et al*, 1996).

A **relevância** tem a ver com a adequação dos dados e dos ensaios para a identificação de um perigo específico ou para a caracterização dos riscos. Alguns exemplos de questões a serem consideradas aquando da avaliação da relevância incluem:

- relevância do material utilizado no ensaio: deve ser equivalente à identidade da substância considerada,
- relevância do método e das condições de ensaio: não devem ser muito diferentes das directrizes de ensaio aprovadas internacionalmente, a substância deve estar dentro do domínio de aplicabilidade do método, etc.
- relevância do parâmetro: os efeitos investigados num estudo devem estar claramente relacionados com a toxicidade da substância (por exemplo, os efeitos físicos e os efeitos devido a factores de complicação não são pertinentes)
- relevância de métodos alternativos: por exemplo, ao utilizar relações quantitativas estrutura/actividade – (Q)SAR –, o método comparativo, categorias ou abordagens *in vitro*, deve verificar-se se estes métodos são aplicáveis à substância (por exemplo, domínio de aplicabilidade dos modelos (Q)SAR, consistência da categoria, relevância dos efeitos *in vitro*).

A **adequação** é essencialmente a utilidade de informação para fins de avaliação dos riscos e do perigo. Os dados disponíveis devem permitir que sejam tomadas decisões



claras sobre se a substância cumpre os critérios de classificação e permitir inferir valores adequados de DNEL/PNEC para a Avaliação dos Riscos.

A **quantidade** também é um critério a ser considerado na avaliação da força da prova. O peso comprovativo global recorre a vários estudos/informações – quanto mais, melhor – em particular se se detectarem informações contraditórias.

## 4. ETAPAS A SEGUIR PARA A CONSTRUÇÃO DE UM CASO DE SUFICIÊNCIA DE PROVA

### 4.1. Coligir todas as informações pertinentes

Para construir um caso de suficiência de prova, o registante deve coligir todas as informações, a partir de todas as fontes possíveis, incluindo: pesquisa bibliográfica, método comparativo de análogos/homólogos químicos, previsões de (Q)SAR, dados de estudos existentes, estudos *in vitro*, dados epidemiológicos/experiência humana, etc. Como princípio geral, quanto mais informação, melhor.

De acordo com o REACH, os registantes têm a obrigação de coligir todas as informações pertinentes sobre as propriedades físico-químicas e os efeitos (eco)toxicológicos da substância.

As fontes seguintes podem fornecer informações úteis:

- literatura de manuais
- bases de dados
- método comparativo
- relações quantitativas estrutura/actividade – (Q)SAR
- estudos de fiabilidade (2), 3 e 4 de acordo com a pontuação de Klimisch
- métodos de ensaio desenvolvidos recentemente
- Estudos epidemiológicos e outros dados humanos

O registante tem a obrigação para verificar se tem o direito de utilizar estes dados para fins de registo, em conformidade com o artigo 10.º do REACH (consulte também a Orientação REACH sobre Partilha dos Dados).

#### 4.1.1. Informações provenientes de manuais e bases de dados

No caso de produtos químicos bem estudados pode ser aceitável utilizar valores para parâmetros físico-químicos, toxicológicos e ecotoxicológicos obtidos dos dados “revistos por pares”. É adequado atribuir a estas fontes de dados revistos por pares um código de fiabilidade de (2), «válido com restrições», ao considerar a fiabilidade, dado que se assume que se consultou uma variedade de fontes de dados, que se avaliaram a metodologia de ensaio e a identidade da substância de ensaio e que se seleccionou um valor fiável e representativo para o parâmetro. Deve declarar-se na introdução do

manual se se efectuou esse processo de revisão, ou deve incluir-se essa indicação na informação resumida para uma base de dados em linha.

Os livros de referência úteis e as compilações de dados que contenham dados físico-químicos semelhantes revistos por pares são indicados na Orientação sobre requisitos de informação e avaliação de segurança química, Capítulo R7a, Tabela R.7.1-2 Fontes de dados físico-químicos.

As base de dados em linha, como as disponíveis no eChemPortal da OCDE em

<http://webnet3.oecd.org/echemportal/Home.aspx>

são fontes de dados úteis, particularmente se fornecerem uma referência para o valor que foi seleccionado. Porque estas fontes das bases de dados normalmente são fontes de dados secundárias, a fonte de dados original deve ser verificada e referenciada, em vez de se citar directamente a base de dados (ou a fonte de dados secundária sem a recuperar). As bases de dados como estas são recursos valiosos que devem utilizar-se principalmente como uma fonte para incidir onde os dados estão disponíveis.

Quando se utilizam dados provenientes apenas de fontes secundárias, é essencial construir uma abordagem da suficiência de prova para estabelecer que um valor adequado foi seleccionado para o parâmetro em questão. Normalmente, não é aceitável utilizar uma única fonte secundária, revista por pares, sem mais provas que a apoiem. O dossiê técnico deve apresentar valores provenientes de múltiplas fontes de dados autorizadas, para além de dados de apoio, como dados de fabrico, previsões de QSAR fiáveis e/ou dados de fontes que podem não ter sido revistas por pares. Pode atribuir-se aos valores das propriedades físico-químicas provenientes de fichas de dados sobre segurança de materiais (FDSM) e de todos os outros dados técnicos da empresa apenas uma taxa de fiabilidade (4), não atribuível, excepto se se fornecerem informações pormenorizadas, como a metodologia experimental e a substância utilizada no ensaio, para permitir a preparação de um resumo (circunstanciado) de estudo e uma avaliação independente da fiabilidade do estudo.

Deve salientar-se que é difícil retirar conclusões gerais relativas à fiabilidade de cada fonte de dados para um parâmetro individual, e os revisores devem envidar todos os esforços para assegurar que a identidade da substância utilizada no ensaio, o método de ensaio e o resultado sejam fiáveis.

#### **4.1.2. Estudos existentes – dados anteriores**

Não há nenhuma definição para um «estudo anterior» mas pode estabelecer-se uma distinção entre estudos que foram executados em conformidade com os princípios de boas práticas de laboratório (BPL) previstos pela Directiva 2004/10/CE e estudos que foram executados antes do estabelecimento do esquema de BPL (1987). A fiabilidade de estudos de que não cumpram as BPL deve ser avaliadas caso a caso, com base no sistema de pontuação desenvolvido por Klimisch, e dependerá em grande medida da qualidade do relatório de estudo. Pode efectuar-se outra distinção entre estudos executados de acordo com o Regulamento da Comissão ou as directrizes da OCDE mais recentes e os estudos executados de acordo com versões anteriores das directrizes. A equivalência para a nova directriz deve ser considerada numa base de caso a caso.

No ponto 1.1 do Anexo XI, a utilização de dados existentes pode ser considerada como uma justificação válida de que proceder a ensaios é cientificamente injustificado quando se cumprem as condições estipuladas.

Os dados de estudos anteriores que não foram executados de acordo com as directrizes de ensaio actuais podem ser menos fiáveis ou pertinentes visto que a directriz ou o método seguido pode já não estar de acordo com os mais recentes, em particular, a comunicação e a garantia de qualidade podem ser aspectos um pouco em falta. Por esta razão, a fiabilidade desses estudos pode ser inferior e, por conseguinte, fazer com que sejam inadequados para serem considerados estudos principais. Todavia, podem ser adequados para uma abordagem da suficiência de prova ou como estudos de apoio.

Para permitir que a ECHA avalie estes dados não normalizados, o registante deve fornecer a maior quantidade possível de documentação, que deverá incluir uma descrição detalhada do estudo, o respectivo método de ensaio e o material utilizado no ensaio, quaisquer desvios ou anomalias, etc.

Se não existir informação suficiente para documentar um Resumo Circunstanciado de Estudo completo na IUCLID, será melhor apresentar o estudo como um estudo de apoio.

#### **4.1.3. Método comparativo**

Num contexto de suficiência de prova, deve ter-se em consideração o método comparativo a partir de um produto químico análogo ou da categoria química (consulte Orientação sobre requisitos de informação e avaliação de segurança química, capítulo R.6 e o Guia Prático 6: Como comunicar métodos comparativos e categorias).

#### **4.1.4. (Q)SAR**

Uma previsão válida de relações quantitativas estrutura/actividade – (Q)SAR – pode ser uma prova adicional a ter em consideração numa abordagem da suficiência de prova. Encontra-se disponível orientação adicional relativamente à utilização de dados (Q)SAR na ECHA (consulte Orientação sobre requisitos de informação e avaliação de segurança química, capítulo R.6 e o Guia Prático 5: Como comunicar (Q)SAR).

Um exemplo da utilização de modelos (Q)SAR numa abordagem da suficiência de prova é o critério de despistagem para identificar a persistência de substâncias (P e vP). Podem utilizar-se os resultados combinados dos três modelos de estimativa livremente disponíveis BIOWIN™ 2, 6 e 3 no software EPI suite (US-EPA 2000) para determinar se é provável que o critério P seja cumprido. Encontram-se disponíveis mais informações sobre a abordagem na Tabela R. 11-2 e na página 23 da Orientação sobre requisitos de informação e avaliação de segurança química: Capítulo R.11: Avaliação PBT.

#### **4.1.5. Métodos de ensaio *in vitro* e desenvolvidos recentemente**

Os ensaios *in vitro* podem ser uma fonte de prova no âmbito de um caso de suficiência de prova. Fornecem-se mais pormenores sobre a utilização de ensaios *in vitro* no «Guia Prático 1: Como comunicar dados *in vitro*».

O ponto 1.2 do Anexo XI do REACH menciona que os métodos de ensaio desenvolvidos recentemente, ainda não incluídos nos métodos de ensaio referidos no n.º 3 do artigo 13.º, e que ainda podem estar na fase pré-validada, poderiam ser considerados no âmbito de uma abordagem da suficiência de prova.

#### **4.1.6. Dados humanos históricos**

De acordo com o ponto 1.1.3 do Anexo XI podem utilizar-se dados humanos históricos para justificar que os ensaios são cientificamente injustificados quando se cumprem as condições estipuladas.

Os dados epidemiológicos e outra experiência de exposição humana, como envenenamento acidental ou exposição profissional, estudos clínicos ou relatórios de casos, podem ser úteis para serem incluídos numa abordagem da suficiência de prova. Fornecer-se-á documentação adequada e fiável relativamente aos critérios do ponto 1.1.3 do Anexo XI para avaliar a adequação dos dados.

## **4.2. Avaliar o pacote global para chegar a uma conclusão acerca de um parâmetro**

### **4.2.1. Peso cumulativo: «repositório» de informação**

Os dados disponíveis, que individualmente podem não ser adequados por si só para se qualificarem como estudos principais, podem contudo fornecer informação suficiente quando utilizados em combinação com outros estudos, ou seja, para permitir fazer uma análise de suficiência de prova.

Alguns exemplos de estudos que são inadequados para se qualificarem como estudos principais incluem:

- ensaios problemáticos: quando não se pode determinar uma estimativa razoável da concentração de exposição, então deve considerar-se o resultado do ensaio com precaução, excepto como parte de uma abordagem da suficiência de prova;
- estudos de fiabilidade (2), 3 e 4 de acordo com a pontuação de Klimisch ;
- estudos conduzidos de acordo com directrizes não normalizadas.

Com o peso cumulativo de informação, pode ser possível cumprir um requisito específico de informação do REACH.

Podem existir vários estudos disponíveis relativamente à mesma substância utilizada no ensaio para o mesmo parâmetro, que não são considerados completamente fiáveis. Contudo, quando utilizados colectivamente, os resultados do estudo podem indicar um efeito com aproximadamente a mesma concentração e tempo. Nestes casos, poderia haver justificação para utilizar todos os estudos colectivamente para chegar a uma conclusão acerca de um parâmetro específico.

### **Exemplos:**

1) Os dados válidos de toxicidade em peixes só estão disponíveis para um regime de exposição curto (por exemplo 24h). Poderão estar disponíveis ensaios com mais de 96h, que não podem ser considerados fiáveis (por exemplo, por causa da fraca documentação), mas que fornecem informação que indica que o efeito principal ocorre nas primeiras 24h. Neste caso, poderá utilizar-se o valor de 24h.

2) Os dados de toxicidade estão disponíveis para vários pontos temporais a partir de um ensaio de 72h. Neste caso, a curva tempo-efeito pode permitir a extrapolação do valor de 96h.

Ao avaliar dados existentes, é comum que todas as informações do estudo não estejam disponíveis para avaliar completamente, ao pormenor, todas as considerações acima. Contudo, o estudo pode ser de boa qualidade, o que poderia resultar em ser considerado para ser utilizado como parte de uma abordagem da suficiência de prova. Nestas circunstâncias, as informações principais devem estar disponíveis para dar alguma fiabilidade de que os dados subjacentes são de boa qualidade. Onde tais circunstâncias existem, é essencial saber que se efectuou o ensaio de acordo com as directrizes de ensaio normalizadas. Deve comunicar-se o método de estudo. Para além disso, as informações principais também devem ser fornecidas no dossiê técnico (fornece-se orientação adicional no Ponto 8 da Orientação sobre o registo). São elas: 1) identificação da substância utilizada no ensaio, 2) pureza da amostra, 3) espécie utilizada no ensaio e 4) duração de ensaio.

#### **4.2.2. Como lidar com resultados de estudo contraditórios**

Deve utilizar-se uma abordagem da suficiência de prova quando vários estudos que estão disponíveis dão resultados contraditórios. O peso atribuído a cada estudo dependerá do caso e do método de ensaio, da qualidade dos dados e do parâmetro sob consideração. Por exemplo, o ensaio de biodegradabilidade elevada é conhecido por ser um método de ensaio rigoroso. Se tiver seis estudos de fraca qualidade que demonstrem que uma substância não tem uma biodegradabilidade elevada e um estudo de boa qualidade que utiliza um método de ensaio recomendado no REACH, indicando uma biodegradabilidade elevada, normalmente aplicar-se-á uma conclusão de biodegradabilidade elevada, dado o rigor deste método de ensaio.

#### **4.2.3. Apreciação por peritos**

A apreciação por peritos é essencial na construção e avaliação do pacote da suficiência de prova. Por exemplo, o recurso à apreciação científica válida é importante ao considerar a fiabilidade, a relevância e adequação, para integrar e comparar diferentes informações e atribuir um peso a cada dado. A pessoa que fornece esta apreciação científica tem de ter experiência relativamente ao(s) parâmetro(s) pertinente(s) e métodos de estudo. O perito precisará de avaliar a fiabilidade, a relevância, a adequação dos dados disponíveis e julgar se a prova combinada é suficiente para chegar a uma conclusão sobre as propriedades ou os potenciais efeitos da substância. No processo de avaliação de toda a informação disponível de acordo com a Etapa 1 do Anexo VI do Regulamento REACH, os dados provenientes de fontes diferentes dos ensaios, que abordam especificamente um parâmetro e descritos no Anexo VII-X, podem aplicar-se na suficiência de prova. Nos casos em que os dados do ensaio, de

acordo com os requisitos do REACH, podem não estar disponíveis ou não permitem uma conclusão sólida, a utilização de outras informações (provenientes de fontes diferentes dos ensaios, que abordam especificamente um parâmetro, fornecem informações valiosas) e o recurso à apreciação por peritos podem permitir chegar a uma conclusão.

Para que esta apreciação por peritos seja transparente e compreensível é essencial que todas as informações utilizadas, todos os passos levados a cabo no processo de avaliação e todas as conclusões sejam completamente documentados e justificados no dossiê técnico.

### **Exemplo de apreciação por peritos**

Segue-se um exemplo de uma conclusão com o recurso à apreciação por peritos de uma abordagem da suficiência de prova para a irritação ocular *in vivo* no coelho:

- Avaliação de estudos existentes em animais (ensaios *in vivo*): a irritação cutânea aguda no rato e no coelho foi negativa; o estudo LLNA no rato indicou ser um sensibilizante cutâneo potencial
- Outros dados disponíveis (de fichas de dados de segurança, base de dados e pesquisa da Internet) indicaram irritação cutânea negativa, irritação ocular positiva e sensibilização cutânea
- Análise de SAR (utilizando DEREK<sup>1</sup>): nenhum alerta estrutural para irritação ocular;
- Irritação ocular *in vitro* – negativa
- Incidente isolado de exposição humana – positivo
- Propriedades físico-químicas – instáveis hidroliticamente

Após a avaliação da prova, concluiu-se que a substância tem o potencial de causar irritação ocular em seres humanos, pelo que não foram considerados necessários ensaios adicionais à irritação ocular *in vivo*.

### **4.3. Como apresentar na IUCLID**

Tendo realizado as etapas precedentes, a próxima etapa na utilização da suficiência de prova para cumprir o requisito de informação para um parâmetro é apresentar o caso de suficiência de prova no ponto do parâmetro do dossiê da IUCLID 5. Para cada prova, o registante deve criar registos de estudo do parâmetro individual. Deve sinalizar cada registo como «suficiência de prova» e, então, fornecer a informação sob a forma de resumos circunstanciados de estudos (= mesmos campos como para um estudo principal). Isto também é aconselhável para dossiês de 1-10 toneladas, embora não seja declarado no texto legal.

É necessário preencher cada registo de estudo do parâmetro apresentado como parte de uma suficiência de prova, de acordo as regras de Verificação da Integralidade Técnica (TCC), caso contrário não passará na TCC (consulte o Manual 5 para

---

1 Estimativa Dedutiva de Risco a partir do Conhecimento Existente, um programa informático que faz previsões com base na análise da estrutura química sobre se um produto químico é tóxico nos seres humanos, noutros mamíferos e em bactérias.

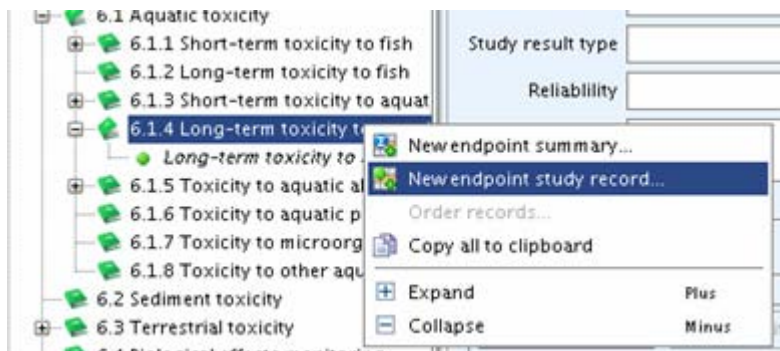


Apresentação de Dados «Como preencher um dossiê técnico para registos e notificações de PPORD», versão 2.2).

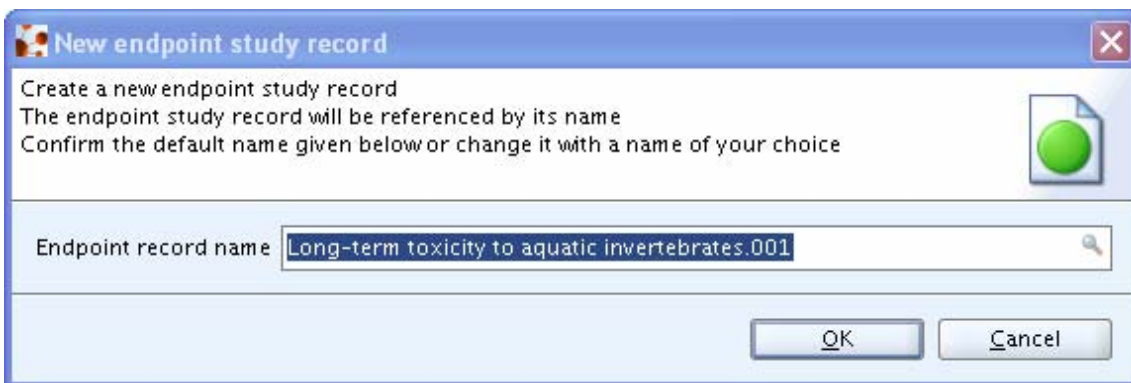
Se o nível de documentação disponível para um estudo que pretende incluir numa abordagem da suficiência de prova for insuficiente para cumprir os requisitos de um resumo circunstanciado de estudo, pode ter em consideração preparar um resumo de estudo que contenha os pormenores que tem e sinalizá-lo como um estudo de apoio em vez de suficiência de prova. (Note que não é suficiente a apresentação apenas de estudos de apoio para um parâmetro). Em alternativa, quando mesmo os campos mínimos da IUCLID requeridos para um resumo de estudo normalizado (consulte o Manual do Utilizador Final da IUCLID) não puderam ser preenchidos, o registante pode seleccionar o «purpose flag» (sinalizador de finalidade) como suficiência de prova, e seleccionar «Data waiving» (Dispensa de dados) como: estudo cientificamente injustificado. O registante neste caso tem de preencher a «Justification for Data waiving» (Justificação para Dispensa de dados): por exemplo, «the information does not come from a test report, and the minimum fields required cannot be filled in» (a informação não é proveniente de um relatório de ensaio e não é possível preencher os campos mínimos requeridos). Os outros campos nos blocos «administrative data» (dados administrativos) (como «study result type» (tipo de resultado do estudo) e «reliability» (fiabilidade)), «data source» (fonte de dados), «materials and methods» (materiais e métodos) e «results and discussion» (resultados e debate) devem ser preenchidos o mais possível.

Para mais informações, consulte o Ponto 4.4.3, página 47-50, do Manual 5 para Apresentação de Dados «Como preencher um dossiê técnico para registos e notificações de PPORD» (versão 2.2).

Para criar um registo de estudo do parâmetro, consulte a árvore do ponto da substância e clique no ponto do parâmetro correspondente. Clique com o botão direito do rato e seleccione «New endpoint study record» (Novo registo de estudo do parâmetro).

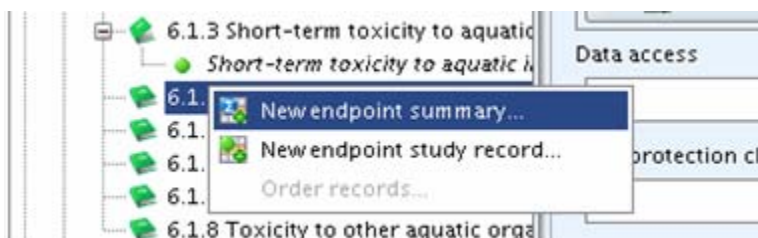


Introduza o nome de registo do parâmetro e seleccione «ok».



Selecione o sinalizador de finalidade como «suficiência de prova» e selecione «all fields» (todos os campos) no Indicador de nível de pormenor na barra de menu e assinala «robust study summary» (resumo circunstanciado de estudo). Após preencher todos os campos necessários para o resumo circunstanciado de estudo, guarde-os e continue para criar um registo de estudo do parâmetro para o próximo estudo/fonte de informação que compõe o caso de suficiência de prova. Continue a criar registos de estudo dos parâmetros para cada prova que apoia o pacote para o parâmetro. Se não for possível preencher todos os campos exigidos para o resumo circunstanciado de estudo, selecione o sinalizador de finalidade para indicar um «supporting study» (estudo de apoio) em vez de suficiência de prova ou selecione o sinalizador de finalidade como «weight of evidence» (suficiência de prova) e «Data waiving: study not scientifically justified» (Dispensa de dados: estudo cientificamente injustificado) com uma justificação de apoio.

Por último, crie um «Endpoint study summary» (resumo de estudo do parâmetro) para fornecer uma avaliação de toda a informação global fornecida nos registos de estudo dos parâmetros diferentes sinalizada como «weight of evidence» (suficiência de prova) e forneça pormenores na justificação para chegar a uma conclusão a partir desta prova.



O registante deve utilizar a informação disponível nos registos de estudo dos parâmetros para o caso de suficiência de prova. Deve documentar-se bem e todos os estudos devem ser debatidos para justificar a conclusão final.

Fornece-se orientação sobre como preencher tecnicamente os resumos dos parâmetros na secção E do Manual do Utilizador Final da IUCLID, na orientação de «registo do resumo do parâmetro» específica para cada parâmetro. Deve ter-se em conta que as informações incluídas no resumo do parâmetro na IUCLID 5 podem ser extraídas automaticamente para secções específicas do Relatório de Segurança Química (RSQ) utilizando o plug-in do RSQ.



Deve preencher-se o campo «Key value for chemical safety assessment» (Valor principal para avaliação de segurança química) pelo menos para aqueles parâmetros que são utilizados como parâmetros de pertinentes pela Avaliação de Segurança Química.

The screenshot displays a software interface for chemical safety assessment. On the left is a navigation tree with categories like '0 Related Information', '1 General Information', '2 Classification and Labelling', '3 Manufacture, use and exposure', and '4 Physical and chemical properties'. Under '4 Physical and chemical properties', '4.8 Water solubility' is selected and highlighted with a red box. The main window title is 'Endpoint summary: Water solubility'. Below the title bar, there are tabs for 'Administrative Data', 'Short description of key information', 'Key value for chemical safety assessment', and 'Discussion'. The 'Key value for chemical safety assessment' tab is active and highlighted with a red box. It contains a text input field with '0.1', a unit dropdown set to 'mg/L', and a temperature input field set to '20 °C'. A red checkmark is visible to the right of the temperature field. Below this, the 'Discussion' tab is active, showing a text editor with a rich text toolbar. The text in the editor reads: 'An experimentally derived value is available on a surrogate material. However, this value is considered to be high and unrealistic for a relatively high molecular weight hydrocarbon substance such as the one referred to in this dossier. Accurate measurements of the water solubility of high molecular weight hydrocarbons are notoriously difficult. QSAR values predict values 8 -9 orders of magnitude lower. The solubility of this substance is predicted to be in the range he 0.1 -1.0 picogrammes/litre. Even the starting materials have water solubilities predicted to be well below 0.1mg/l. Bearing this in mind, it can be concluded that the substance is highly insoluble in water (water solubility 0.1mg/l)'. A red checkmark is visible at the end of the text. At the bottom of the interface, there is a section for 'Attached document(s)' with buttons for 'Add...', 'Edit...', 'Delete', 'Move up', and 'Move down'.

## 5. SUFICIÊNCIA DE PROVA NA PRÁTICA

Esta secção visa fazer uma recapitulação e possibilitar um maior entendimento sobre aquilo que a ECHA em particular espera dos registantes que utilizam a abordagem da suficiência de prova e reflectir sobre as nossas experiências até ao momento.

### 5.1. Elementos principais da suficiência de prova

Alguns dos aspectos principais que a ECHA espera dos registantes:

- Que apresentem correctamente o pacote da suficiência de prova no dossiê, criando registos de estudo do parâmetro individual para cada prova. Estes devem estar «completos» de acordo com as regras da Verificação da Integralidade Técnica (TCC), ou seja, cumprir os requisitos de um resumo circunstanciado de estudo, caso contrário há hipótese que o dossiê não passe na Verificação da Integralidade Técnica (TCC). O registante também deve preparar um resumo de estudo do parâmetro, no qual se resumem os resultados para o parâmetro, bem como a justificação para a conclusão a que o registante chegou.
- Que sejam fornecidos dados suficientes para cada parte da suficiência de prova, para permitir à ECHA avaliar a prova global, e que a informação combinada permita efectuar uma apreciação racional às propriedades físico-químicas, ecotoxicológicas e toxicológicas (perigosas) de uma substância.
- Que a apreciação do registante seja claramente documentada e comunicada para permitir à ECHA avaliar a prova global de um modo imparcial.

### 5.2. Experiências com dossiês de registo

Com base na nossa experiência relativamente à utilização da suficiência de prova até agora, constatamos que os registantes não se apoiam de forma adequada nesta abordagem para utilizar da melhor forma várias fontes menores de informação existente.

Alguns registantes apenas apresentam um registo de estudo do parâmetro para o seu caso de suficiência de prova. A ECHA só aceita uma abordagem da suficiência de prova se a mesma for corroborada por vários registos de estudo do parâmetro, bem como com a documentação apropriada sobre as diversas fontes de suficiência de prova.

Regra geral, o nível de pormenor fornecido pelos registantes é insuficiente para apoiar a prova apresentada. Portanto, é impossível, em muitos casos, a ECHA avaliar as conclusões do registante.

Os registantes com frequência sinalizam incorrectamente um registo de estudo do parâmetro como «weight of evidence» (suficiência de prova) em vez de «Data Waiving»

(Dispensa de dados), para explicar que o ensaio não tem de ser realizado com base na coluna 2 dos Anexos VII-X. Em particular, quando se pode recorrer a argumentos significativos para justificar a não execução de ensaio com base na falta de exposição, os registantes não devem sinalizar o registo de estudo do parâmetro como «suficiência de prova», mas sim indicar uma dispensa de dados, seleccionando o motivo «exposure considerations» (considerações de exposição). Devem, posteriormente, fornecer justificação quantitativa adequada com base no(s) cenário(s) de exposição desenvolvido(s) no Relatório de Segurança Química (RSQ).

### 5.3. Estudo de Caso 1: aplicação adequada de uma abordagem da suficiência de prova

O estudo de caso abaixo ilustra uma situação em que a ECHA considerou que se aplicou a abordagem da suficiência de prova com êxito.

Mais concretamente, esta ilustração baseia-se em dois registos de estudo do parâmetro que são apresentados para o parâmetro de hidrossolubilidade, bem como num resumo de estudo do parâmetro de acompanhamento.

O primeiro registo de estudo do parâmetro (a) é um resultado experimental para uma substância relacionada estruturalmente (método comparativo), o sinalizador de finalidade é suficiência de prova, é assinalada a caixa do resumo circunstanciado de estudo e seleccionado o campo de pormenor «all fields» (todos os campos). Neste caso, preencheram-se todos os campos pertinentes que têm de ser preenchidos para um resumo circunstanciado de estudo (RCE), inclusive a interpretação e a conclusão do registante. Um registante pode também pretender anexar um documento de apoio ou comunicar o registo do resumo do parâmetro.

The screenshot displays the 'Endpoint study record: Water solubility.001' in the ECHA REACH registration system. The interface is divided into several sections:

- Navigation:** A tree view on the left shows the hierarchy of data points, with '4.8 Water solubility' and its sub-entry 'Water solubility.001' highlighted.
- Administrative Data:** This section contains key study information:
  - Purpose flag:** 'weight of evidence' (indicated as 'Weight of evidence flagged').
  - Data waiving:** A dropdown menu.
  - Study result type:** 'read-across from supporting substance' (checked).
  - Reliability:** '2 (reliable with restrictions)' (checked).
  - Rationale for reliability:** 'Read across from experimental result for a structural analogue. OECD Guideline followed. However some difficulties in getting consistent and low water solubility substance' (checked).
- Data source:** A table listing the source of the data:
 

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic source	Testing laboratory	Report no.	Owner company	Completed
study report	House A	2005	Water Solubility Assessment of xx		wyz, Laboratory, Finland	05-14	XYO plastics	✓
- Data access:** 'data submitter is data owner' (checked).
- Data protection claimed:** 'yes, but willing to share' (checked).

**Test materials**

Test material equivalent to submission substance identity  
no ✓

Test material identity

Identifier	Identity
CAS name	22222-XX-X ✓

**Details on test material**

Name of test material (as cited in study report): nyrs12  
Molecular formula (if other than submission substance): Cx/CY polyxxx ✓  
Molecular weight (if other than submission substance): xxx

**Confidential details on test material**

**Details on methods**

Water purity: ASTM type 1 ultra pure.  
Analysis conducted by xxx Laboratories Ltd. Measured TOC by method E23478 - combustion IR. Specifications: Blank <0.30mg/l, spike range from 80-130% (result of 113%), Duplicate 7.5. ✓

Any other information on materials and methods incl. tables

O registo de estudo do parâmetro (b) destinou-se a uma previsão de (Q)SAR. Novamente, seleccionou-se o sinalizador de finalidade para ser suficiência de prova e preencheram-se todos os campos requeridos para um resumo circunstanciado de estudo.

Endpoint study record: Water solubility\_002

Detail level: Administrative Data | Data source | Materials and methods

all fields

**Administrative Data**

Purpose flag: weight of evidence ✓  Robust study summary  used for classification

Data waiving:

Justification for data waiving:

Study result type: (Q)SAR ✓

Reliability: 2 (reliable with restrictions) ✓

Rationale for reliability: Model considered reliable by OECD ✓

**Data source**

Reference: ✓

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic s...	Testing laborat...	Report no.	Owner company	Company stud
other: QSAR Model xxx	US EPA	2001	EPI Suite v3.11	http://epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm				

**Data access**

data published: ✓

**Data protection claimed**

## Materials and methods

### Test guideline

Qualifier	Guideline	Deviations		
Add...	Edit...	Delete	Move up	Move down

### Type of method

other:

### Principles of method if other than guideline

QSAR using WSKOWIN v1.41. QSAR method is appropriate because this substance is sufficiently insoluble that reliable experimental measurement is exceedingly difficult.

### GLP compliance

no

### Test materials

#### Test material equivalent to submission substance identity

yes

#### Test material identity

Identifier	Identity			
CAS number	<input type="text" value="XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX"/>			
Add...	Edit...	Delete	Move up	Move down

#### Details on test material

Model run with following SMILES code structure to represent test material   
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Criou-se o Resumo de Parâmetro para abranger os resultados principais dos registos de estudo do parâmetro individual. Aqui o registante pôde documentar adicionalmente como determinou esta propriedade específica para a substância a partir da suficiência de prova.

The screenshot displays a software interface for managing parameter endpoint summaries. On the left is a navigation tree with categories like '0 Related Information', '1 General Information', and '4 Physical and chemical properties'. Under '4.8 Water solubility', 'Water solubility' is selected and highlighted with a red box. The main content area is titled 'Endpoint summary: Water solubility' and is divided into sections: 'Administrative Data', 'Short description of key information', 'Key value for chemical safety assessment', and 'Discussion'. The 'Key value for chemical safety assessment' section contains a form with 'Water solubility' set to '0.1 mg/L' at '20 °C', with a red checkmark. The 'Discussion' section contains a text box with a detailed explanation of the value's derivation and a red checkmark. At the bottom, there are buttons for 'Add...', 'Edit...', 'Delete', 'Move up', and 'Move down' under the heading 'Attached document(s)'.

Endpoint summary: Water solubility

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

all fields Discussion

Administrative Data

Short description of key information

Surrogate material: experimental value 7mg/l ✓  
QSAR: Insoluble<0.1mg/l

Key value for chemical safety assessment

Water solubility 0.1 mg/L at the temperature of 20 °C ✓

Discussion

Normal Default font

An experimentally derived value is available on a surrogate material. However, this value is considered to be high and unrealistic for a relatively high molecular weight hydrocarbon substance such as the one referred to in this dossier. Accurate measurements of the water solubility of high molecular weight hydrocarbons are notoriously difficult. QSAR values predict values 8-9 orders of magnitude lower. The solubility of this substance is predicted to be in the range of 0.1-1.0 picogrammes/litre. Even the starting materials have water solubilities predicted to be well below 0.1mg/l. Bearing this in mind, it can be concluded that the substance is highly insoluble in water (water solubility 0.1mg/l) ✓

Attached document(s)

Add... Edit... Delete Move up Move down

## 5.4. Estudo de Caso 2: aplicação inadequada de uma abordagem da suficiência de prova

O estudo de caso abaixo ilustra uma situação em que a ECHA considerou que não se aplicou a abordagem da suficiência de prova com êxito. Tenha em atenção que nem todas as imagens do ecrã da IUCLID estão apresentados aqui, pois muitos dos campos ficaram em branco.

Este foi um registo do estudo do parâmetro exclusivo sinalizado como suficiência de prova que apresenta um estudo experimental Klimisch 4.

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint study record titled "Acute toxicity: inhalation.001". The left sidebar shows a navigation tree with categories from 0 to 13, including "Acute Toxicity" (7.2) and "Acute toxicity: inhalation" (7.2.2). The main window is divided into sections: "Administrative Data", "Data source", and "Materials and methods".

**Administrative Data:**

- Purpose flag:** weight of evidence (highlighted with a red callout: "Only one endpoint study record for the weight of evidence!")
- EU: REACH:** (highlighted with a red callout: "Flagged as Weight of Evidence")
- Study result type:** experimental result
- Reliability:** 4 (not assignable) (highlighted with a red callout: "Reliability of 4!")
- Rationale for reliability:** Only a summary available

**Data source:**

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic s...	Testing laborat...	Report no.	Owner company	Company study...	Report date
study report	Dr. L. Oppooluuytt.	1980	Four hour acute dust inhalation toxicity study in rats of xxx				name of comp		

**Data access:** data submitter has Letter of Access

**Data protection claimed:**

**Cross-reference to same study:**

**Materials and methods**

Test type

Limit test

Test guideline

Qualifier	Guideline	Deviations
equivalent or similar to	OECD Guideline 403 (Acute Inhalation Toxicity)	yes

Principles of method if other than guideline

CLP compliance

**Test materials**

Test material equivalent to submission substance identity

Test material identity

Identifier	Identity

Details on test material

Isto não foi suficiente para fazer uma avaliação e não seria satisfatório para cumprir os requisitos de informação. Neste caso, o registante correria um risco elevado de que lhe fosse pedido para executar o ensaio no âmbito das condições impostas pela ECHA. Portanto, é importante que o registante construa um pacote de provas mais completo, baseando-se em fontes adicionais de informação, e que documente melhor as provas e a justificação na conclusão do parâmetro.



## 6. CONCLUSÃO

A suficiência de prova é uma abordagem útil para cumprir os requisitos de informação e para evitar ensaios desnecessários. Utiliza toda a informação disponível e considera todas as provas possíveis para um parâmetro. Em primeiro lugar, isto implica recolher toda a informação disponível – quanto mais informação, melhor. A etapa seguinte requer a apreciação por peritos – avaliar a informação recolhida e considerar se se pode ser construir um caso de suficiência de prova. Deve utilizar-se a perícia sobre o parâmetro em questão. Cada caso é diferente. O peso não será sempre suficiente para evitar mais ensaios mas, pelo menos, poderá ajudar a seleccionar o ensaio mais satisfatório (ou seja, estratégia de ensaio integrada).

Antes da publicação deste guia, a suficiência de prova foi aplicada sobretudo de forma incorrecta ou inadequada. A ECHA continuará a controlar as referências a esta abordagem e espera que os registantes que a aplicam apresentem as diferentes provas na IUCLID com um nível suficiente de pormenor e documentação. É essencial que a documentação e a argumentação sejam claras e transparentes para permitir que a ECHA avalie as linhas de prova.

## INFORMAÇÃO ADICIONAL

- **Orientação REACH** sobre requisitos de informação e avaliação de segurança química  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm?time=1259066690](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm?time=1259066690)

Em particular:

- Volume 1: Parte B: Avaliação dos Perigos
  - Volume 3: Capítulo R.4 Avaliação das informações disponíveis
  - Volume 4: Capítulo R.7a Orientação específica do parâmetro para propriedades físico-químicas e saúde humana
  - Volume 5: Capítulo R.7b Orientação específica do parâmetro para o ambiente
  - Volume 6: Capítulo R.7c Orientação específica do parâmetro
- **Apresentação de Webinar** - Suficiência de Prova - Sítio Web da ECHA  
[http://www.echa.europa.eu/news/webinars\\_presentations\\_en.asp](http://www.echa.europa.eu/news/webinars_presentations_en.asp)
  - **Manual 5 para Apresentação de Dados:** Como preencher um dossiê técnico para registos e notificações de PPORD (versão 2.2) – Sítio Web da ECHA  
[http://echa.europa.eu/doc/reachit/compl\\_tech\\_dossier\\_manual.pdf](http://echa.europa.eu/doc/reachit/compl_tech_dossier_manual.pdf)
  - **Manual de investigação da OCDE de produtos químicos produzidos em grandes quantidades Capítulo 3 Avaliação de Dados**  
<http://www.oecd.org/dataoecd/60/46/1947501.pdf>
  - **Guias Práticos da ECHA** sobre requisitos de informação: publicar-se-ão seis documentos de guia práticos sobre os requisitos de informação no sítio Web da ECHA até ao final de Março de 2010.
  - **Orientação sobre o Registo**  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/registration\\_en.pdf?vers=28%2008%2009](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/registration_en.pdf?vers=28%2008%2009)
  - **Orientação e apoio da IUCLID: Manual do Utilizador Final**  
<http://iuclid.echa.europa.eu/index.php?fuseaction=home.documentation&type=public>

## REFERÊNCIAS

### **Manual do Utilizador Final da IUCLID**

<http://iuclid.echa.europa.eu/index.php?fuseaction=home.documentation&type=public>

**Manual 5 para Apresentação de Dados:** Como preencher um dossiê técnico para registos e notificações de PPORD (versão 2.2)

[http://echa.europa.eu/doc/reachit/compl\\_tech\\_dossier\\_manual.pdf](http://echa.europa.eu/doc/reachit/compl_tech_dossier_manual.pdf)

**Orientação REACH** sobre requisitos de informação e avaliação de segurança química  
Volume 3: Capítulo R.4 Avaliação das informações disponíveis

[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm?time=1259066690](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm?time=1259066690)

**Orientação REACH** Volume 4 Capítulo R7a, Tabela R.7.1-2 Fontes de dados físico-químicos

[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm?time=1259066690](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm?time=1259066690)

**Regulamento** (CE) N.º 1907/2006

(REACH) [http://echa.europa.eu/legislation/reach\\_legislation\\_en.asp](http://echa.europa.eu/legislation/reach_legislation_en.asp)

**Orientação REACH** sobre Partilha dos Dados

[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/data\\_sharing\\_en.pdf](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/data_sharing_en.pdf)

**Guias Práticos da ECHA** sobre requisitos de informação

publicar-se-ão seis documentos de guia práticos sobre os requisitos de informação no sítio Web da ECHA até ao final de Março de 2010.

Weed, Douglas L., Weight of Evidence: A Review of Concept and Methods. Risk Analysis, Vol. 25, N.º 6, pp. 1545-1557, Dezembro de 2005

Hill, A. B. (1965). The environment and disease: Association or causation? Journal of the Royal Society of Medicine, 58, 295-300

Edward J. Calabrese, Edward J. Stanek, Robert C. James & Stephen M. Roberts;  
Soil Ingestion: A Concern for Acute Toxicity in Children. Environmental Health Perspectives Volume 105, Número 12, pp. 1354-1358, Dezembro de 1997

Menzie CA, Henning MH, Cura J, Finkelstein K, Gentile J, Maughan J, Mitchell D, Petron S, Potocki B, Svirsky S, Tyler P. Special report of the Massachusetts weight-of-evidence workgroup: A weight-of-evidence approach for evaluating ecological risks. Hum Ecol Risk Assess 1996; 2(2):277-304.

Klimisch, H.-J., Andreae, M., Tillmann, U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 25, 1-5.

OECD 2004 ENV/JM/TG 2004 26 Rev 1 OECD Guideline for Testing of Chemicals: Principles and strategies related to the testing of Degradation of Organic Chemicals

**European Chemicals Agency**

P.O. Box 400 FI-00121 Helsinki

<http://echa.europa.eu>