

Guia prático

Como utilizar e comunicar (Q)SAR

Versão 3.1 - julho de 2016

ABC

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 o seguinte: <ul style="list-style-type: none"> • Correção de hiperligações danificadas em todo o documento. • Alterações nos «screenshots» (ecrãs) da 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
Versão 3.0	Revisão do guia prático, nomeadamente a estrutura e o conteúdo. A atualização inclui o seguinte: <ul style="list-style-type: none"> • Atualização da informação nas secções 2 e 3. • Aditamento de uma secção (secção 4) com exemplos práticos sobre como avaliar a fiabilidade de previsões de modelos QSAR com alguns programas de modelos QSAR. • Aditamento de um apêndice (Apêndice 1) com exemplos (uma lista não exaustiva) de programas de modelos (Q)SAR disponíveis para cada um dos parâmetros obrigatórios do REACH. 	Março de 2016
Versão 3.1	Revisão da secção 3.4 a fim de refletir as alterações introduzidas pela IUCLID 6.	Julho de 2016

Referência: ECHA-16-B-09-PT
Número catálogo: ED-AE-16-105-PT-N
ISBN: 978-92-9495-206-6
ISSN: 1831-6654
DOI: 10.2823/183839
Data de publicação: julho de 2016
Língua: PT

© Agência Europeia dos Produtos Químicos, 2016
Página de rosto © Agência Europeia dos Produtos Químicos

Todas as perguntas ou observações relacionadas com o presente documento devem ser enviadas (indicando a referência e a data de publicação) através do formulário de pedido de informações. O formulário de pedido de informações pode ser acedido através da página Contactos da ECHA, em <http://echa.europa.eu/contact>

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.

Agência Europeia dos Produtos Químicos

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

Índice

1. INTRODUÇÃO	4
2. INTRODUÇÃO AOS MODELOS (Q)SAR	5
2.1 Definições.....	5
2.2 Caracterização da substância	5
2.3 Resultados experimentais	5
2.4 Condições para a utilização de resultados de (Q)SAR	6
2.5 Estratégia para a utilização de resultados de modelos (Q)SAR.....	6
3. COMO VERIFICAR UMA PREVISÃO QSAR	7
3.1 O modelo (Q)SAR é válido?.....	7
3.2 A substância enquadra-se no domínio de aplicabilidade do modelo (Q)SAR?.....	8
3.3 A previsão é adequada aos fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos?	10
3.4 Como comunicar uma previsão de um modelo (Q)SAR na IUCLID.....	12
4. EXEMPLOS PRÁTICOS	17
4.1 Log Kow (EPI Suite)	17
4.2 Elevada biodegradabilidade (VEGA)	21
4.3 Toxicidade a curto prazo em peixes (ECOSAR)	24
4.4 Toxicidade aguda em roedores (T.E.S.T.)	31
APÊNDICE 1. MODELOS QSAR RELACIONADOS COM PARÂMETROS DO REACH	35
APÊNDICE 2. OUTROS DOCUMENTOS DE ORIENTAÇÃO E LIGAÇÕES	42

1. Introdução

O anexo XI do REACH prevê a possibilidade de adaptação do regime normal de ensaios através da utilização de métodos sem recurso a ensaios, tais como relações (quantitativas) estrutura/atividade [designadas (Q)SAR], caso sejam cumpridas determinadas condições.

O presente guia prático alarga o capítulo sobre os modelos (Q)SAR do guia prático «*How to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration*» (Como utilizar métodos alternativos aos ensaios em animais para cumprir os requisitos de informação para o registo do REACH).

O presente guia apresenta uma descrição de aspetos importante a ter em conta na previsão de propriedades de substâncias através de modelos (Q)SAR, conforme definido no Regulamento REACH (aspetos que a ECHA também tem em conta para avaliar resultados de (Q)SAR). O presente guia prático fornece ainda exemplos úteis de boas práticas de previsão com base em programas de software de (Q)SAR gratuitos e amplamente utilizados.

A secção 2 do presente documento contém informações gerais sobre modelos (Q)SAR e como utilizá-los.

A secção 3 explica as condições que devem ser satisfeitas para utilizar previsões de modelos (Q)SAR ao abrigo do REACH. Os registantes são aconselhados a incluir explicitamente essas considerações nos seus dossiês de registo.

A secção 4 apresenta exemplos práticos baseados em programas de modelos (Q)SAR gratuitos e amplamente utilizados.

O apêndice 1 apresenta exemplos (uma lista não exaustiva) de programas de (Q)SAR disponíveis para cada um dos parâmetros obrigatórios do REACH.

O apêndice 2 contém ligações para outros documentos e ferramentas que fornecem indicações suplementares sobre a utilização de modelos QSAR.

2. Introdução aos modelos (Q)SAR

2.1 Definições

Os modelos de relação estrutura/atividade (SAR) e de relação quantitativa estrutura/atividade (QSAR) - designados coletivamente como (Q)SAR - são modelos teóricos que podem ser utilizados para prever 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.

No presente documento, a substância química para a qual é estimado um parâmetro através de um modelo (Q)SAR é designada como substância-alvo. Noutras fontes, esta substância-alvo pode ser designada como «composto de referência» ou «estrutura de entrada».

2.2 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 as impurezas conhecidas (e os 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 também devem ser identificados. Normalmente, é necessária uma representação estrutural adequada da substância química (SMILES, «ficheiro mol», etc.).

2.3 Resultados experimentais

Em geral, os resultados experimentais (medidos) fiáveis e adequados que possam existir prevalecem sobre os valores estimados para a avaliação dos riscos e para a classificação e rotulagem da substância.

Por conseguinte, antes de utilizar modelos (Q)SAR para prever uma propriedade específica de uma substância, é importante coligir primeiro todas as informações disponíveis sobre a substância. Existem muitas fontes de informação disponíveis para este efeito e que são explicadas pormenorizadamente no [Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Chapter R.3: Information gathering](#) [Guia de orientação sobre requisitos de segurança e avaliação da segurança química - Capítulo R.3: recolha de informações].

Entre essas fontes, importa referir que a [Caixa de ferramentas QSAR](#) da OCDE contém um dos maiores conjuntos de dados disponíveis ao público e fornece informações pormenorizadas sobre a sua utilização.

Além disso, a maioria dos programas informáticos de (Q)SAR indica se o respetivo conjunto de formação¹ contém resultados experimentais para a substância-alvo. Neste caso, o utilizador deve preferir os dados experimentais existentes aos dados previstos, desde que existam indicações suficientes da boa qualidade desses dados experimentais.

2.4 Condições para a utilização de resultados de (Q)SAR

Vários modelos (Q)SAR foram integrados em programas de software muito fáceis de utilizar. Contudo, é necessário ter experiência e um entendimento completo dos modelos Q(SAR) para verificar a sua fiabilidade e adequação.

Podem utilizar-se resultados da aplicação de modelos (Q)SAR, em lugar de ensaios, se forem satisfeitas as seguintes condições estabelecidas no anexo XI, ponto 1.3, do REACH:

- (i) deve utilizar-se um modelo (Q)SAR cuja validade científica tenha sido estabelecida;
- (ii) a substância deve enquadrar-se no domínio de aplicabilidade do modelo (Q)SAR;
- (iii) a previsão deve ser adequada à finalidade regulamentar; e
- (iv) as informações devem ser bem documentadas.

O dossiê de registo deve incluir uma avaliação dos primeiros três pontos acima apresentados quando as propriedades da substância forem previstas através de modelos (Q)SAR.

A secção 3 do presente guia prático fornece informações pormenorizadas sobre a realização desta avaliação.

2.5 Estratégia para a utilização de resultados de modelos (Q)SAR

Em geral, **recomenda-se a utilização de resultados de modelos (Q)SAR como parte de uma abordagem de suficiência de prova** ou como informação de apoio. Por exemplo, as previsões de modelos (Q)SAR podem fundamentar resultados de ensaios que não tenham sido realizados de acordo com as boas práticas laboratoriais ou com as diretrizes aprovadas, caso essas previsões coincidam com os resultados experimentais. Um conjunto de várias previsões de qualidade não confirmada não pode, por si só, fornecer uma adaptação.

Quando são utilizados modelos (Q)SAR, **recomenda-se que o registante execute todos os modelos à sua disposição** para o parâmetro em causa, em especial quando os modelos são independentes entre si (p. ex., os algoritmos são baseados em descritores, alertas estruturais ou conjuntos de formação diferentes). A concordância entre as previsões geradas através de modelos (Q)SAR independentes e válidos do ponto de vista científico reforça a confiança na fiabilidade das previsões.

As previsões que satisfazem apenas algumas das condições especificadas no anexo XI, ponto 1.3, do REACH devem ser rejeitadas ou deve ser apresentada uma justificação para essas previsões, caso se considere que podem ser vantajosas. Se as previsões restantes (válidas e adequadas) apresentarem pequenas diferenças quantitativas, deve ser selecionado o resultado mais conservador para posterior consideração. Se essas previsões restantes apresentarem diferenças quantitativas significativas, o registante deve decidir se essas diferenças são suscetíveis de afetar a avaliação dos riscos (para demonstrar a utilização segura) e/ou a classificação e rotulagem.

¹ Conjunto de dados utilizado para construir o modelo (Q)SAR.

Se o resultado da previsão de um modelo (Q)SAR for um resultado quantitativo, tenha em atenção que **quanto mais próximo de um limiar regulamentar estiver um resultado previsto, mais exata deve ser a previsão**. Por exemplo, se um modelo (Q)SAR prever uma CL₅₀ (para peixes em 96 horas) de 1,2 mg/l, este valor previsto deve ser totalmente fiável para assegurar que a CL₅₀ real da substância não é inferior ao limiar regulamentar de 1 mg/l nos termos do Regulamento CRE. Pelo contrário, se todos os resultados de (Q)SAR (e mesmo os obtidos nos cenários mais desfavoráveis e conservadores) não excederem o limiar de interesse regulamentar, este facto pode fundamentar a dispensa do estudo experimental.

3. Como verificar uma previsão QSAR

3.1 O modelo (Q)SAR é válido?

Conforme indicado no anexo XI, ponto 1.3, do REACH, a validade do modelo Q(SAR) é a primeira condição que deve ser preenchida para a utilização de um resultado obtido através de um modelo (Q)SAR. Para o efeito, a ECHA segue os princípios da OCDE para a validação de modelos (Q)SAR². Existem cinco princípios que determinam se um modelo (Q)SAR deve ser associado a:

1. **Um parâmetro definido:** o modelo deve prever o mesmo parâmetro que seria medido para cumprir os requisitos enumerados nos anexos VII a X do REACH. Por exemplo, as previsões de um modelo que prevê genericamente «mutagenicidade» não podem ser aceites como tal. O modelo deve prever o resultado de um ensaio específico como «positivo», «negativo» ou «ambíguo» num ensaio de mutação bacteriana inversa (ou seja, o teste de Ames exigido no anexo VII, ponto 8.4.1 do REACH). Outro exemplo de um parâmetro demasiado amplo é uma previsão global de um «nível mínimo com efeitos adversos (LOAEL) de toxicidade por dose repetida» a partir de um conjunto de formação de dados LOAEL com base numa diversidade de modos de ação, órgãos-alvo, espécies ou protocolos de ensaio. Este princípio está ligado à adequação das previsões descritas mais adiante no documento.
2. **Um algoritmo inequívoco:** o algoritmo subjacente ao modelo deve estar disponível, a fim de assegurar a transparência e a reprodutibilidade do cálculo. As previsões de um modelo com algoritmo que não esteja disponível (para a ECHA) para verificar a sua funcionalidade e reproduzir as previsões dificilmente poderão ser aceites. Em particular, são necessárias precauções especiais quando são utilizados métodos não transparentes e difíceis de reproduzir para criar o modelo (Q)SAR (p. ex., redes neurais artificiais que utilizam muitos descritores estruturais).
3. **Um domínio de aplicabilidade definido:** o domínio de aplicabilidade e as limitações do modelo devem ser descritos, de modo a permitir a avaliação do domínio de aplicabilidade para a previsão específica (consulte a secção 3.2 do presente documento). Os métodos mais comuns para descrever o domínio de aplicabilidade consistem em ter em conta as gamas dos descritores individuais e a presença de fragmentos estruturais no conjunto de formação. As previsões de um modelo sem informações sobre o domínio de aplicabilidade não podem ser aceites.
4. **Medidas apropriadas de adequação do ajustamento, de solidez e de previsibilidade:** este princípio expressa a necessidade da validação estatística do

² [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2007\)2](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2007)2)

modelo. Os dados estatísticos relativos à validação interna (adequação do ajustamento e solidez) e à validação externa (previsibilidade) devem estar disponíveis. Por exemplo, no caso dos modelos de regressão, os dados estatísticos relativos ao modelo de regressão podem ser indicados através do coeficiente de correlação (R^2), do coeficiente de correlação com validação cruzada (Q^2) (p. ex., através do procedimento *leave-one-out* [exclusão de um elemento]) e do erro-padrão do modelo (s). Refira-se que um valor R^2 inferior a 0,7, um valor Q^2 inferior a 0,5 ou um valor s inferior a 0,3 devem alertar o utilizador do modelo (Q)SAR para o possível fraco desempenho do modelo. A validação externa deve ter sido efetuada através da previsão de compostos de um conjunto exterior, ou seja, não utilizados no desenvolvimento do modelo. Os dados estatísticos da validação externa são úteis para estimar a incerteza associada às previsões.

5. **Um mecanismo de interpretação, se possível:** a fundamentação da ligação causal entre os descritores utilizados no modelo e o parâmetro previsto reforça a confiança na fiabilidade das previsões, p. ex., um modelo SAR de previsão da sensibilização cutânea pode basear-se em alertas estruturais. Se a forma como os alertas estruturais estão associados à sensibilização cutânea for fundamentada (por exemplo, incluem grupos eletrofílicos capazes de se ligarem a proteínas), a confiança na previsão aumenta devido à possibilidade de interpretar o resultado do modelo.

De um modo geral, recomenda-se a inclusão, no dossiê de registo, de uma referência a um modelo bem documentado ou a um formato de comunicação do modelo (Q)SAR [(Q)SAR *model reporting format* (QMRF)]. 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 mais informações sobre o QMRF. A [Base de dados de modelos \(Q\)SAR do CCI](#) (Inventário QMRF) tem como objetivo fornecer informações sobre os modelos (Q)SAR apresentados ao CCI (Centro Comum de Investigação) para revisão pelos pares.

Não existe nem se prevê qualquer processo de adoção formal para os modelos (Q)SAR ao abrigo do REACH. A validade, a aplicabilidade e a adequação dos modelos (Q)SAR são avaliadas individualmente com a previsão gerada para a substância-alvo.

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 dos riscos e se é fornecida documentação adequada e fiável sobre o método aplicado.

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

É importante verificar se a substância-alvo se enquadra no domínio de aplicabilidade (DA) 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. De um modo geral, as previsões fora do domínio de aplicabilidade não são fiáveis e a sua utilização é difícil de justificar. Um método prático para verificar se uma substância se enquadra no domínio de aplicabilidade consiste em verificar os seguintes elementos:

1. **Domínio do descritor:** conforme indicado na secção anterior, o domínio de aplicabilidade de um modelo pode basear-se na gama dos descritores das substâncias químicas incluídas nos conjuntos de formação (p. ex., massa molecular, log Kow, etc.). Assim, se essas gamas tiverem sido descritas, os utilizadores de modelos (Q)SAR devem verificar se a substância-alvo se enquadra nessas gamas. É esperado que os

descritores sigam distribuições normais e, caso existam desvios significativos, estes devem ser explicados. A existência de grupos ou de outras anomalias na distribuição dos dados (relativos às variáveis dependentes, às variáveis independentes ou a ambos os tipos) pode invalidar o modelo e a respetiva previsão.

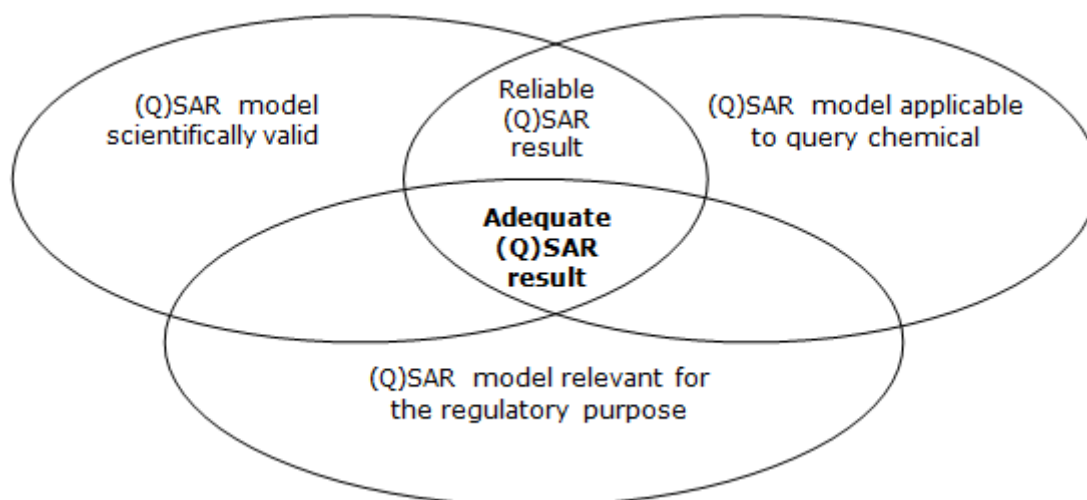
2. **Domínio do fragmento estrutural:** os utilizadores de modelos (Q)SAR devem verificar se as (sub)estruturas (ou seja, grupos funcionais ou fragmentos significativos) da sua substância-alvo estão representadas no conjunto de formação. Além disso, devem também verificar se a sua substância-alvo tem mais instâncias de um determinado fragmento do que o máximo permitido para todos os compostos do conjunto de formação (p. ex., se a substância-alvo possuir três grupos hidroxila e um dos compostos do conjunto não possuir mais do que dois grupos hidroxila, a substância-alvo pode ser considerada como não enquadrada no domínio de aplicabilidade).
3. **Domínios mecanicista e metabólico, se possível:** embora a verificação destes pontos seja complexa, é muito importante para fundamentar a fiabilidade da previsão. Uma abordagem poderia ser a utilização da caixa de ferramentas QSAR da OCDE. No âmbito desta ferramenta, os «*profiling methods*» [métodos de definição de perfis] podem indicar se a substância química apresenta mecanismos de ação relevantes que não são abrangidos pelo modelo (Q)SAR (ou seja, não são abrangidos pelo seu algoritmo/domínio mecanicista), enquanto o método «*Metabolism/Transformations*» [Metabolismo/Transformações] (também disponível no módulo «*Profiling*» [Definição de perfis] da caixa de ferramentas QSAR) pode indicar a presença de metabolitos/produtos de degradação que deve ser tida em conta. A existência de diferenças significativas nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação entre a substância-alvo e as substâncias químicas do conjunto de formação também pode invalidar a previsão de um modelo que, de outra forma, seria válido. Estas considerações não são abordadas explicitamente pelas ferramentas e poderá ser necessário que sejam tidas em conta separadamente do modelo.
4. **Análogos no conjunto de formação:** a existência de análogos estruturais próximos no conjunto de formação aumenta a fiabilidade da previsão. Por conseguinte, se o conjunto de formação estiver disponível e o software não encontrar análogos próximos automaticamente, o utilizador deve procurá-los quer manualmente (para pequenos conjuntos) quer com o apoio de ferramentas informáticas que disponibilizam funcionalidades de pesquisa estrutural.
5. **Exatidão das previsões dos modelos para análogos:** se existirem substâncias idênticas à substância-alvo, nos casos em que os resultados experimentais para o parâmetro em causa são conhecidos (p. ex., análogos nos conjuntos de formação, nos conjuntos de validação ou de outras fontes), o modelo pode ser executado para prever esses análogos e comparar estas previsões com os resultados experimentais (para observar o grau de exatidão do modelo para estas substâncias idênticas).
6. **Considerações relativas a substâncias específicas:** em primeiro lugar, conforme mencionado na secção 2.2, as substâncias UVCB, as substâncias multiconstituintes, os aditivos, as impurezas, os metabolitos e os produtos de degradação devem ser tidos em especial consideração. Em segundo lugar, muitos dos modelos (Q)SAR são desenvolvidos para substâncias químicas orgânicas e não abordam a especificidade de alguns tipos de substâncias químicas, como as substâncias ionizáveis (p. ex., sais, bases e ácidos fracos), substâncias com elevada massa molecular (p. ex., polímeros), substâncias potencialmente hidrolisáveis (p. ex., ésteres, carbamatos), surfatantes (p. ex., cadeias de hidrocarbonetos com cabeça hidrofílica) e isómeros (p. ex., estereoisómeros, tautómeros).

3.3 A previsão é adequada aos fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos?

Para que uma previsão (Q)SAR seja adequada, deve não só ser fiável (ou seja, determinada a partir de um modelo (Q)SAR válido e dentro do respetivo domínio de aplicabilidade), mas também pertinente para a decisão regulamentar.

A adequação da previsão para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos dependerá, em grande medida, dos parâmetros. Poderão ser necessárias informações adicionais para avaliar a adequação da previsão 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-alvo?) e a relevância (é gerada a informação necessária para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos?) devem ser avaliadas para cada previsão individual.

Figura 1: Critérios para a identificação de um modelo (Q)SAR adequado

(Q)SAR model scientifically valid

Reliable (Q)SAR result

Adequate (Q)SAR result

(Q)SAR model relevant for the regulatory purpose

(Q)SAR model applicable to query chemical

Modelo (Q)SAR cientificamente válido

Resultado (Q)SAR fiável

Resultado (Q)SAR adequado

Modelo (Q)SAR relevante para fins regulamentares

Modelo (Q)SAR aplicável à substância química de referência

A classificação e rotulagem e a avaliação dos riscos baseiam-se em requisitos bem definidos no que respeita aos ensaios (e parâmetros), aos limiares e à análise das incertezas.

Assim, os resultados dos modelos (Q)SAR devem ser equivalentes aos resultados obtidos a partir do ensaio experimental exigido.

Seguem-se alguns exemplos de inadequação:

- Ainda não existem modelos (Q)SAR capazes de abranger completamente a complexidade dos parâmetros de nível superior (p. ex., toxicidade por dose repetida ou efeitos tóxicos na reprodução). Até ao momento, a utilização de resultados de modelos (Q)SAR como informação autónoma para estes parâmetros não pode ser aceite. Por exemplo, os ensaios de toxicidade por dose repetida fornecem muitos pontos de dados para efeitos em tecidos específicos (toxicidade para órgãos-alvo específicos) e não é apenas o nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) que é importante. Na realidade, os resultados relativos aos efeitos são necessários para determinar outros ensaios, tais como os ensaios de efeitos tóxicos na reprodução ou a classificação da toxicidade para órgãos-alvo específicos por exposição única/exposição repetida (STOT SE/RE).
- Caso seja necessário um resultado quantitativo (p. ex., para determinar um nível derivado de exposição sem efeitos (DNEL) ou para fins de classificação) e o modelo fornecer apenas previsões qualitativas (p. ex., um resultado negativo ou positivo), provavelmente o modelo não é adequado para os fins a que se destina.
- A incerteza associada a previsões próximas de limiares regulamentares deve ser analisada cuidadosamente. Por exemplo, se a DL50 oral prevista em roedores não exceder o limiar para a classificação, mas o erro-padrão do modelo e/ou o erro da estimativa for maior do que este intervalo, provavelmente a previsão não é adequada.

- Tal como é exigido para um ensaio experimental de mutação bacteriana inversa (teste de Ames), o conjunto de formação do modelo (Q)SAR deve incluir resultados experimentais que abrangem as cinco estirpes bacterianas na presença e na ausência de ativação metabólica (S9). Esta informação deve ser incluída na documentação do modelo e, preferencialmente, também no relatório da previsão.
- Os modelos (Q)SAR para a toxicidade em peixes cujos resultados experimentais para as substâncias químicas do conjunto de formação foram obtidos em ensaios realizados de acordo com a diretriz de ensaio 204 (estudos de 14 dias) da OCDE não podem ser utilizados para prever a toxicidade a longo prazo em peixes porque a duração do ensaio é demasiado curta.
- Os modelos (Q)SAR que preveem os períodos de semidegradação biológica de um composto não podem ser utilizados como um substituto autónomo de um ensaio de simulação, uma vez que não abrangem a necessidade de identificar os produtos de degradação (requisitos do anexo IX, ponto 9.2.3, do REACH).

3.4 Como comunicar uma previsão de um modelo (Q)SAR na IUCLID

Conforme discutido anteriormente nas secções 2.4, 3.1, 3.2 e 3.3, devem ser comunicadas na IUCLID as seguintes informações:

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

Estes três blocos de informação devem ser compilados de acordo com o formato de comunicação do modelo (Q)SAR (QMRF) e com o formato de comunicação da previsão fornecida por um modelo (Q)SAR (QPRF).

Estes formatos estão disponíveis, respetivamente, nos capítulos R.6.1.9.1 e R.6.1.10.1 do [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química](#).

O QMRF é normalmente fornecido pelo desenvolvedor do modelo, enquanto o QPRF é específico da previsão e deve ser preparado pelo registante, utilizando as informações existentes no manual e no relatório do software.

O registo de estudo de parâmetros relativo à previsão de um modelo (Q)SAR deve ser comunicado na IUCLID do modo indicado a seguir.

Bloco «Administrative data» [Dados administrativos]

- O campo «Type of information» [Tipo de informação] indica «(Q)SAR»
- O campo «Adequacy of study» [Adequação do estudo] indica se a estimativa é utilizada como um estudo principal, um estudo de apoio ou numa abordagem de suficiência de prova.
- O campo «Reliability» [Fiabilidade] indica a classificação de fiabilidade, tendo em conta que, normalmente, para as previsões fornecidas por modelos (Q)SAR, a pontuação deve ser, no máximo, 2.

Administrative data ^

Endpoint

partition coefficient	...	Remarks	...
Type of information	(Q)SAR	Other	...
Adequacy of study	weight of evidence	Remarks	...

Robust study summary

Used for classification

Used for SDS

Study period


...

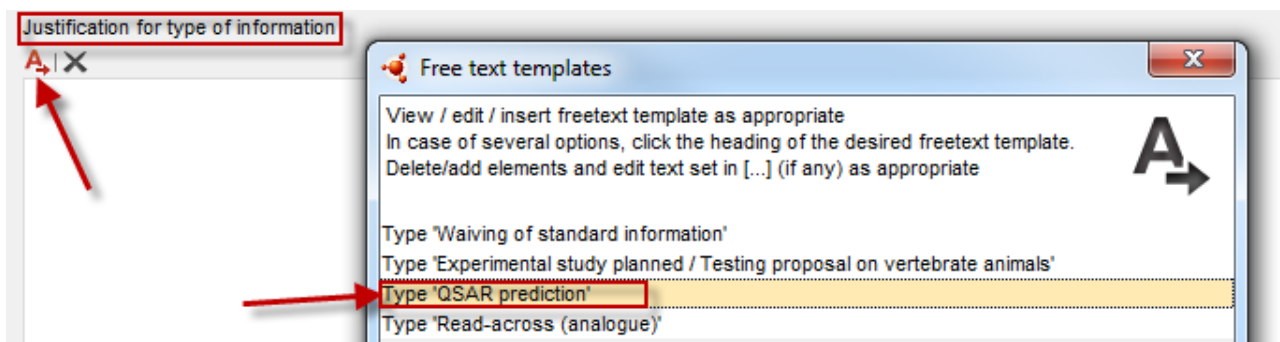
Reliability

2 (reliable with restrictions)

Other

...

- O campo «Justification for type of information» [Justificação para o tipo de informação] pode ser utilizado para comunicar informações equivalentes às enumeradas no QMRF e no QPRF. Para aceder a um modelo de texto livre que o ajuda a preencher este campo, clique no botão  e selecione «Type 'QSAR prediction'» [Tipo de «previsão QSAR»].



- Em alternativa, pode utilizar o campo «Attached justification» [Justificação anexada] para anexar o QMRF e o QPRF.

Attached justification

Attached justification	Reason / purpose
QPRF_constituent1.docx	(Q)SAR prediction reporting (QPRF)
QMRF_modelX.docx / 24.	(Q)SAR model reporting (QMRF)

Bloco «Data source» [Origem dos dados]

- O campo «Title» [Título] é utilizado para indicar o nome e a versão do programa e/ou o título da publicação. O campo «Year» [Ano] deve incluir o ano em que o programa de software foi lançado ou em que o modelo (Q)SAR foi publicado. Além disso, o campo «Bibliographic source» [Fonte bibliográfica] deve fornecer informações sobre o modelo (Q)SAR.
- O campo «Data access» [Acesso a dados] fornece informações sobre a acessibilidade do modelo.

Data source ^

Title	Author	Reference type	Year	Bibliographic source	Testing labo...	Report no.	Compan...	Company s...	Report d...	Remarks
EPI Suite Version 4.11			2012	KOWWIN - Meylan and Howard (19...						

Data access

data published ... Other ... Remarks ...

Bloco «Materials and methods» [Materiais e métodos]

O utilizador deve preencher o campo «Guideline» [Diretriz] (no quadro «Test guideline» [Diretriz de ensaio]) ou o campo «Principles of method if other than guideline» [Princípios do método se for diferente da diretriz].

- No campo «Guideline» [Diretriz], o utilizador pode seleccionar «other guideline» [outra diretriz] e fornecer texto no campo adjacente. Este texto pode, por exemplo, fazer referência ao *Guia de orientações sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.6 - Modelos (Q)SAR e agrupamento de substâncias químicas* ou às diretrizes de ensaio utilizadas para gerar os dados para o conjunto de formação.
- Em alternativa, o utilizador pode fornecer, no campo «Principles of method other than guideline» [Princípios do método se for diferente da diretriz], informações/referências adicionais sobre o modelo (Q)SAR.

Materials and methods ^

Test guideline

Qualifier	Guideline	Version / remarks	Deviations
	other: REACH Guidance on QSARs R.6		

Principles of method if other than guideline

Meylan, W.M and P.H Howard. 1995. Atom/fragment contribution method for estimating ocanol-water partition coefficients. J. Pharm. Sci. 84: 83-92

Bloco «Test materials» [Materiais de ensaio]

- O campo «Test material information» [Informação relativa ao material de ensaio] deve incluir uma ligação para a substância para a qual foi feita a previsão.
- A notação SMILES deve ser indicada no campo «Specific details on test material used for the study» [Informações específicas sobre o material de ensaio utilizado no estudo].

Test material ^

Test material information

4-Methyl-2-hexene

Specific details on test material used for the study

SMILES: CCC(C)C=CC

NOTA: a substância registada pode conter mais do que um constituinte e/ou impurezas. Nesses casos, pode ser útil preparar um registo de estudo de parâmetros individual e um formato de comunicação da previsão fornecida por um modelo (Q)SAR (QPRF) para cada constituinte/impureza, de modo a ser possível abordar cada substância química separadamente (recomendado se os constituintes tiverem propriedades diferentes e, por conseguinte, tiverem de ser aplicados diferentes modelos, avaliações, etc.).

Bloco «Results and discussion» [Resultados e discussão]

- O resultado previsto pelo modelo (Q)SAR deve ser indicado nos campos estruturados do resultado. Tal permite ao utilizador transferir automaticamente informações desses campos do resultado para o relatório de segurança química quando é utilizado o gerador de relatórios da IUCLID. A lista de campos a preencher no bloco «Results and discussion» [Resultados e discussão] variará em função do parâmetro.

Recomendamos, por conseguinte, a consulta do manual *Como preparar dossiês de registo e PPORD* para obter instruções sobre como preencher os resultados.

Results and discussion ^

Partition coefficient

Key result	Type	Partition coefficient	Temp.	pH	Remarks on result
<input type="checkbox"/>	log Pow	3.49			other: / QSAR predicted value

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

Details on results

Any other information on results incl. tables ^

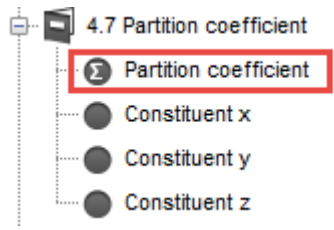
Normal Default font A B I U

KOWWIN predicted that 4-Methyl-2-hexene has a log Kow = 3.49

- Se não for possível preencher todos os campos estruturados do resultado necessários para a aprovação na verificação da integralidade técnica, podem ser utilizados, em alternativa, os campos «Remarks» [Observações] (na parte inferior direita do quadro) ou o campo «Any other information on results incl. tables» [Qualquer outra informação sobre os resultados, incluindo quadros].

Resumo do estudo de parâmetros

Além disso, é aconselhável criar um resumo do estudo de parâmetros sempre que existir mais do que um registo de estudo de parâmetros disponível e apresentar a avaliação geral do parâmetro específico. Tal permitirá a transferência automática desta informação para o relatório de segurança química quando é utilizado o gerador de relatórios da IUCLID.



4. Exemplos práticos

Esta secção descreve como avaliar a fiabilidade das previsões de modelos QSAR. A avaliação depende do software e do parâmetro específico. Os exemplos utilizados nesta secção baseiam-se em programas informáticos gratuitos e amplamente utilizados. O facto de esses programas serem utilizados nestes exemplos não constitui qualquer aprovação por parte da ECHA.

Normalmente, a utilização de modelos QSAR é limitada a especialistas. Estes exemplos práticos têm por objetivo permitir que pessoas com menos experiência utilizem e interpretem QSAR, pelo menos para alguns parâmetros (como nos exemplos seguintes).

Os programas utilizados nos exemplos podem prever diversos parâmetros. No entanto, apenas foi utilizado um parâmetro por programa (correspondente a um requisito do REACH) para cada exemplo. Na maioria dos casos, as previsões do mesmo programa para diferentes parâmetros são comunicadas (e podem ser avaliadas) de uma forma idêntica.

Os quatro parâmetros previstos nos exemplos seguintes são: log Kow, elevada biodegradabilidade, toxicidade a curto prazo em peixes e toxicidade aguda em mamíferos. Estes parâmetros foram selecionados como sendo representativos dos requisitos dos anexos VII ou VIII do REACH para as propriedades físico-químicas, destino ambiental e informação ecotoxicológica e toxicológica.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

a) Introdução

O coeficiente de partição n-octanol/água é um requisito do REACH para todas as substâncias produzidas ou importadas em quantidades superiores a uma tonelada/ano (anexo VII do REACH). É expresso normalmente sob a forma de um valor logarítmico denominado log Kow ou log P.

Estão disponíveis vários modelos QSAR para prever o log Kow. O programa KOWWIN, que faz parte do EPI Suite, é um dos programas mais utilizados. Este programa utiliza um método de «constante de fragmento» para prever o Kow. Os métodos de constante de fragmento dividem a estrutura química em fragmentos estruturais mais pequenos (átomos ou grupos funcionais de maiores dimensões). Cada fragmento é associado a um valor de coeficiente atribuído previamente, denominado constante de fragmento. O valor log Kow previsto é obtido através da adição de todas as constantes de fragmento que aparecem na estrutura química.

À data da elaboração do presente manual, a versão atual do EPI Suite™ era a versão 4.11, a qual foi utilizada para preparar este exemplo.

Ligação para o programa (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>

b) Como verificar a fiabilidade da previsão

Informações relativas ao modelo QSAR	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
Descrição do algoritmo	Disponível na Ajuda do programa KOWWIN ³ , na	Consulte a secção 3.1 do presente guia prático.

³Para aceder à Ajuda do KOWWIN, clique no separador «Help» [Ajuda] na parte superior da janela do KOWWIN.

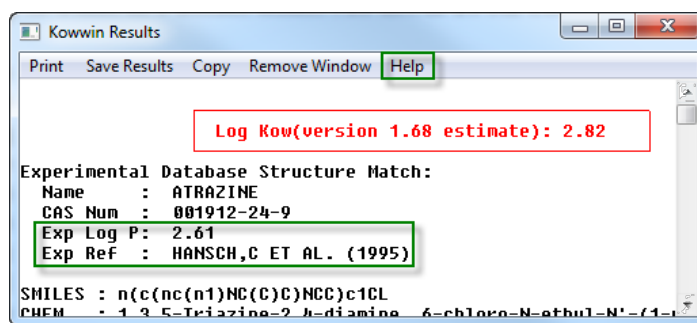
	secção «Methodology» [Metodologia].	
Dados estatísticos (adequação do ajustamento e solidez)	Disponível na Ajuda do programa KOWWIN, na secção «Accuracy & Domain» [Exatidão e Domínio].	Consulte a secção 3.1 do presente guia prático.
Informação relativa ao domínio de aplicabilidade	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
Domínio geral de aplicabilidade (classes químicas abrangidas/não abrangidas pelo modelo)	Disponível na página inicial do EPI Suite (« <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain.</i> ») [O domínio de aplicação previsto são as substâncias químicas orgânicas. Em geral, as substâncias químicas inorgânicas e organometálicas não se enquadram no domínio.] e na Ajuda do KOWWIN, nas secções «Ionisation» [Ionização] e «Zwitterion Considerations» [Considerações sobre o ião dipolar (zwiterião)].	Conforme indicado na secção 3.2, ponto 6, do presente guia prático, deve ser prestada especial atenção a alguns tipos de substâncias químicas. O KOWWIN inclui algumas «corrections» [correções] para substâncias ionizáveis e substâncias que contêm iões dipolares para otimizar a fraca previsibilidade para essas substâncias.
Domínio do descritor	Disponível na Ajuda do programa KOWWIN, na secção «Accuracy & Domain» [Exatidão e Domínio].	O utilizador deve verificar se a substância-alvo se encontra no intervalo de massas moleculares dos compostos do conjunto de formação (ou seja, entre 18 e 720).
Domínio do fragmento estrutural	A janela de resultados do KOWWIN enumera os fragmentos (e os respetivos números) encontrados na substância-alvo. O apêndice D da Ajuda do KOWWIN indica o número máximo de fragmentos que ocorrem em qualquer composto individual do conjunto de formação.	O utilizador deve verificar se o número de cada fragmento encontrado na substância-alvo (coluna «NUM» na janela de resultados do KOWWIN) não excede o número máximo deste fragmento que ocorre em qualquer um dos compostos individuais do conjunto de formação (coluna «Training set/Max» [Conjunto de formação/Máx.] do apêndice da Ajuda do KOWWIN). Notas relativas a subestruturas específicas: - Para algumas subestruturas, o KOWWIN indica fatores de correção. Neste caso, o utilizador deve efetuar a verificação descrita acima para os números de fragmentos. - Para algumas subestruturas, o coeficiente foi estimado (se for este o caso, será indicado sob a forma de uma nota na janela de resultados do

		KOWWIN). Importa ter em atenção que esta estimativa acrescenta incerteza à previsão global.
Conjunto de formação e conjunto de validação	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
	<p>Os conjuntos de formação e de validação podem ser transferidos através de ligações fornecidas na parte interior da secção «Accuracy & Domain» [Exatidão e Domínio] da Ajuda do KOWWIN.</p> <p>A primeira ligação fornece um ficheiro Excel com denominações químicas e valores experimentais e estimados do log Kow: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>A segunda ligação fornece um ficheiro SDF com as mesmas informações que o ficheiro Excel e informações estruturais⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	O utilizador deve verificar se existem análogos próximos nos conjuntos de formação e de validação (manualmente no ficheiro Excel ou automaticamente no ficheiro SDF). Se existirem análogos próximos, o utilizador deve verificar até que ponto foram bem previstos pelo KOWWIN.

c) Informações adicionais relativas ao EPI Suite

- Os ficheiros de Ajuda do EPI Suite não têm exatamente o mesmo índice entre os diversos programas de estimativa (p. ex., entre o KOWWIN, o BIOWIN, etc.). Por conseguinte, o utilizador deve identificar, em cada ficheiro de Ajuda específico, as informações necessárias para verificar a fiabilidade da previsão (tal como para o KOWWIN no quadro acima).
- Vários programas do EPI Suite mostram o resultado experimental da substância-alvo, se esta fizer parte dos conjuntos de formação ou de validação. Por exemplo, o KOWWIN contém uma base de dados com cerca de 13 500 log Kow experimentais e, se estiver disponível um valor log Kow para a substância-alvo, este será apresentado na janela «Results» [Resultados] (ver o retângulo verde na figura abaixo). Neste caso, recomenda-se a comunicação destes dados experimentais e da estimativa do EPI Suite em dois registos de estudo de parâmetros diferentes.

⁴ Estão disponíveis muitas ferramentas que leem ficheiros SDF. Estas ferramentas permitem aos utilizadores visualizar as substâncias químicas, procurar análogos estruturais mais próximos ou procurar subestruturas específicas. Algumas destas ferramentas estão disponíveis gratuitamente (p. ex., Knime ou a caixa de ferramentas QSAR da OCDE).



4.2 Elevada biodegradabilidade (VEGA)

a) Introdução

A elevada biodegradabilidade é um requisito do REACH para todas as substâncias produzidas ou importadas em quantidades superiores a uma tonelada/ano (anexo VII do REACH). O resultado principal de um ensaio de elevada biodegradabilidade é a classificação da substância como «readily biodegradable» [facilmente biodegradável] ou como «not readily biodegradable» [não facilmente biodegradável].

A plataforma VEGA contém vários modelos QSAR para diversos parâmetros. Um desses modelos prevê a elevada biodegradabilidade (modelo desenvolvido pelo *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*). Este modelo é baseado em alertas estruturais.


Estão incluídos quatro conjuntos de subestruturas (ou seja, fragmentos) no modelo, os quais estão classificados como «not readily biodegradable» [não facilmente biodegradável], «possible non-readily biodegradable» [possivelmente não facilmente biodegradável], «readily biodegradable» [facilmente biodegradável] e «possible readily biodegradable» [possivelmente facilmente biodegradável]. Uma substância-alvo é sempre considerada não biodegradável, se for encontrado, pelo menos, um fragmento relacionado com «non-readily biodegradability» [biodegradabilidade não elevada].

À data da elaboração do presente manual, a versão atual do VegaNIC era a versão 1.1.0, a qual foi utilizada para preparar este exemplo.

Ligação para o programa (Q)SAR: <http://www.vega-qsar.eu/>

b) Como verificar a fiabilidade da previsão

Informação sobre o modelo (Q)SAR	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
Descrição do algoritmo	Disponível no <i>Guide to Ready Biodegradability Model</i> (Guia de orientação sobre o modelo de elevada biodegradabilidade) ⁵ (nas secções 1.2, 1.4 e 1.5).	Consulte a secção 3.1 do presente guia prático.
Dados estatísticos (adequação do ajustamento e solidez)	Disponível no <i>Guide to Ready Biodegradability Model</i> (Guia de orientação sobre o modelo de elevada biodegradabilidade) (na secção 1.6).	Consulte a secção 3.1 do presente guia prático.


⁵ Este guia pode ser transferido do programa VEGA, clicando no separador «SELECT» [SELECCIONAR], depois no separador «Environ» [Environ] e depois no ícone de ponto de interrogação  junto a «Ready Biodegradability model (IRFMN)» [Modelo de elevada biodegradabilidade (IRFMN)].

Informação relativa ao domínio de aplicabilidade	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
Domínio geral de aplicabilidade (classes químicas abrangidas/não abrangidas pelo modelo)	Parcialmente disponível no relatório de previsão do Vega.	<p>A apresentação de menos de três «estrelas douradas» na secção 1 do relatório Vega indica que foi detetado, pelo menos, um problema na previsão e que, por conseguinte, a previsão poderá não ser fiável. Neste caso, o utilizador deve investigar o problema cuidadosamente. Importa referir que os problemas são descritos pormenorizadamente na secção 3.2 do relatório VEGA.</p> <p>Além disso, conforme indicado na secção 3.2, ponto 6, do presente guia prático, deve ser prestada especial atenção a alguns tipos de substâncias químicas.</p>
Domínio do descritor	Não aplicável, uma vez que o modelo se baseia apenas em fragmentos/alertas estruturais	<p>O conjunto de formação do modelo baseia-se nos ensaios efetuados em conformidade com a diretriz 301C da OCDE. Algumas substâncias conduziram a resultados não fiáveis, utilizando esta diretriz (p. ex., substâncias pouco hidrossolúveis, voláteis ou absorventes). Por conseguinte, se a substância-alvo tiver baixa hidrossolubilidade, uma pressão de vapor elevada ou um log Koc elevado, o utilizador deve ter em conta que a previsão pode estar errada.</p> <p>Além disso, o utilizador deve verificar se existem análogos próximos no conjunto de formação (em especial se a substância-alvo tiver uma massa molecular elevada).</p>
Domínio do fragmento estrutural	Disponível no <i>Guide to Ready Biodegradability Model</i> (Guia de orientação sobre o modelo de elevada biodegradabilidade) e no relatório de previsão Vega.	<p>Se a substância-alvo não contiver nenhum dos fragmentos enumerados nas secções 1.4 e 1.5 do guia do modelo, a ferramenta não fornece qualquer previsão.</p> <p>Além disso, na secção 3.2 do relatório de previsão Vega, se a «Atom Centred Fragments similarity check» [Verificação da semelhança dos fragmentos centrados nos átomos] fornecer um índice ACF < 1, tal indica que, pelo menos, um fragmento centrado nos átomos da substância-alvo não foi encontrado nos compostos do conjunto de formação (ou raramente está presente). Neste caso, o utilizador deve determinar se estes fragmentos em falta/raros (enumerados na secção 4.1 do relatório, se for caso disso) podem ter impacto na biodegradação.</p>

Conjunto de formação e conjunto de validação	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
	Disponível no ficheiro denominado «Training set (plain text with SMILES)» [Conjunto de formação (texto simples com SMILES)] ⁶	Este ficheiro contém a notação SMILES dos compostos do conjunto de formação e dos compostos do conjunto de ensaio. O relatório VEGA apresenta, na secção 3.1, os compostos mais semelhantes encontrados no conjunto de formação e no conjunto de ensaio. Nesta secção, o utilizador deve verificar se os compostos são muito semelhantes à substância-alvo e se o resultado experimental está de acordo com o resultado previsto.

c) Informações suplementares sobre o VEGA

Se existir um resultado experimental para a substância-alvo no conjunto de formação ou no conjunto de ensaio, estes dados serão apresentados na secção 1 do relatório VEGA. Neste caso, o utilizador deverá procurar informações adicionais sobre este ensaio (p. ex., na caixa de ferramentas QSAR) e comunicar os dados deste ensaio num registo de estudo de parâmetros dedicado apenas a este estudo experimental.

⁶ Este ficheiro pode ser transferido do programa VEGA, clicando no separador «SELECT» [SELECCIONAR], depois no separador «Environ» [Environ] e depois no ícone de ponto de interrogação  junto a «Ready Biodegradability model (IRFMN)» [Modelo de elevada biodegradabilidade (IRFMN)].

4.3 Toxicidade a curto prazo em peixes (ECOSAR)

a) Introdução

A toxicidade a curto prazo em peixes é um requisito do REACH para todas as substâncias produzidas ou importadas em quantidades superiores a 10 toneladas/ano (anexo VIII do REACH). O parâmetro a determinar é o CL50, que é a concentração letal para 50 % dos peixes.

O programa da classe de relações ecológicas estrutura/atividade (ECOSAR) é um conjunto de modelos QSAR que estimam a toxicidade em meio aquático, incluindo a toxicidade a curto prazo em peixes. Muitos dos modelos ECOSAR baseiam-se nas relações entre o log K_{ow} e a toxicidade (CL50 ou CE50) e têm em conta diferentes classes estruturais.

NOTA: no que se refere ao EPI Suite e ao ECOSAR, este é desenvolvido e mantido como um programa autónomo. Mesmo que a última versão do ECOSAR (v.1.11) tenha sido incluída na versão mais recente do EPI Suite (v.4.11), ainda se recomenda a utilização da versão autónoma do programa ECOSAR porque esta tem uma funcionalidade que informa o utilizador, caso esteja disponível um valor experimental para a substância-alvo, enquanto a

Ligação para o programa (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

b) Como verificar a fiabilidade da previsão

Informação sobre o modelo (Q)SAR	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
Descrição do algoritmo	Disponível na Ajuda do ECOSAR ⁷ , na secção «Interpreting QSAR Class Ref Docs» [Interpretação de documentos de referência da classe QSAR] e em cada «QSAR Equation Document» [Documento da equação QSAR] das diversas classes de substâncias químicas.	Consulte a secção 3.1 do presente guia prático.

⁷ Para aceder à Ajuda do ECOSAR, clique no separador «Help» [Ajuda] na parte superior da janela do ECOSAR.

Dados estatísticos (adequação do ajustamento e solidez)	Disponível na Ajuda do ECOSAR, em cada «QSAR equation document» [Documento da equação QSAR] das diversas classes de substâncias químicas.	Consulte a secção 3.1 do presente guia prático. Por exemplo, o utilizador deve verificar se: <ul style="list-style-type: none">- R^2 (ou seja, o coeficiente de correlação ou de determinação) não é muito baixo (p. ex., não inferior a 0,7):- os pontos de dados não são insuficientes. Este ponto é especialmente importante, uma vez que várias classes ECOSAR contêm apenas um ou poucos pontos de dados que possam levar a previsões não fiáveis;- a regressão linear não se baseia em pontos de dados dispersos.
---	---	--

Informação relativa ao domínio de aplicabilidade	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação?
<p>Domínio geral de aplicabilidade (classes químicas abrangidas/não abrangidas pelo modelo)</p>	<p>Disponível na Ajuda do ECOSAR, nas secções «Chemicals that should not be profiled» [Substâncias químicas cujo perfil não deve ser estabelecido], «Surfactants» [Surfatantes] e «Special classes/dyes» ECOSAR [Corantes/classes ECOSAR especiais].</p>	<p>O utilizador deve verificar se a substância química é uma das «cujo perfil não deve ser estabelecido» no ECOSAR ou se deve ser prevista através de uma classe ECOSAR especial.</p> <p>Além disso, importa ter em conta que muitos dos modelos ECOSAR se baseiam em relações entre o log Kow e a toxicidade (CL50 ou CE50) que abordam a ingestão de substâncias químicas durante a fase aquosa.</p> <p>No caso de substâncias muito hidrofóbicas ou muito absorventes, a ingestão através de alimentos também pode ser uma via de exposição importante.</p> <p>Além disso, outras propriedades da substância podem implicar modos de ação específicos (p. ex., a substância é suscetível de ser mais reativa se for aglutinante de proteínas).</p> <p>Por último, importa ter também em conta que algumas classes de substâncias químicas que expressam toxicidade em excesso (em comparação com o modelo de base de toxicidade) ainda não foram incluídas no programa ECOSAR.</p>

Domínio do descritor	Disponível na Ajuda do ECOSAR, em cada «QSAR equation document» [documento da equação QSAR] das diversas classes de substâncias químicas e na janela de resultados do ECOSAR.	<p>O utilizador deve verificar se a massa molecular da substância-alvo não é superior a 1 000. A massa molecular da substância-alvo é indicada na janela de resultados do ECOSAR.</p> <p>Se o log Kow do composto exceder o log Kow máximo do modelo específico da classe (p. ex., para um CL50 de 96 horas para peixes, o log Kow máximo varia entre 2.6 e 8.2 entre os modelos da classe, sendo frequentemente 5) ou se o efeito previsto (p. ex., CL50 de 96 horas para peixes) exceder a hidrossolubilidade do composto, a previsão pode não ser fiável e os dados da toxicidade a longo prazo podem ser mais adequados. A secção c) abaixo contém instruções pormenorizadas sobre a verificação destes pontos.</p>
Domínio do fragmento estrutural	Pode ser determinado a partir de cada «QSAR equation document» [documento da equação QSAR] das diversas classes de substâncias químicas (com exceção das classes especiais «dyes» [corantes] e «surfactants» [surfatantes]).	<p>Cada «QSAR equation document» [documento da equação QSAR] indica o conjunto de formação do modelo específico da classe. Nesses conjuntos de formação, são fornecidos os números CAS e as denominações químicas (se não solicitada a sua confidencialidade [CBI - informações comerciais confidenciais]).</p> <p>Tal obriga a trabalho manual, uma vez que os conjuntos de formação não estão num formato estruturalmente pesquisável.</p> <p>Estão disponíveis programas informáticos⁸ para ajudar o utilizador a determinar as estruturas químicas, se necessário. Além disso, não é possível determinar a totalidade do domínio estrutural do modelo, se existirem informações comerciais confidenciais no conjunto de formação.</p>

⁸ Vários programas informáticos permitem aos utilizadores a determinação da estrutura química a partir do número CAS ou da denominação química. Alguns desses programas estão disponíveis gratuitamente (p. ex., Chempider ou a caixa de ferramentas QSAR da OCDE).

Conjunto de formação e conjunto de validação	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
	<p>Os conjuntos de formação de todos os modelos (exceto as classes especiais de corantes e surfatantes) estão disponíveis no «QSAR equation document» [documento da equação QSAR] de cada classe de substância química.</p> <p>No entanto, alguns dos compostos do conjunto de formação foram mantidos confidenciais.</p> <p>Não existem conjuntos de validação (ensaios) no ECOSAR.⁹</p>	<p>O utilizador deve verificar se existem análogos próximos no conjunto de formação do modelo específico da classe (com base nos números CAS ou nas denominações químicas fornecidos).</p> <p>Se existirem análogos próximos, o utilizador deve comparar os valores previstos e experimentais.</p>

c) Informações suplementares sobre o ECOSAR

- No ECOSAR, todas as previsões (com exceção dos surfatantes e dos corantes) são baseadas no log Kow. Por predefinição, o ECOSAR estima o Kow utilizando o KOWWIN. No entanto, se os utilizadores possuírem um log Kow medido fiável, devem inseri-lo no ecrã de introdução de dados (ver ecrã abaixo). Este valor será tido em conta pelo modelo e reduzirá a incerteza da previsão.

- Se existir no conjunto de formação um resultado experimental para a substância-alvo, estes dados serão apresentados na janela de resultados do ECOSAR (ver «Available Measured Data from ECOSAR Training Set» [Dados medidos disponíveis no conjunto de

CAS No	Organism	Duration	End Pt	Measured mg/L (ppm)	Ecosar Class	Reference
000050-00-0	Fish	96-hr	LC50	24.1	Aldehydes (Mono)	DUL

formação do ECOSAR] na figura abaixo). Neste caso, recomenda-se a comunicação destes dados experimentais e da estimativa do ECOSAR em dois registos de estudo de parâmetros diferentes.

- Se tiver sido atribuído um composto a uma classe específica (p. ex., a classe «Aldehydes, mono» [Aldeídos, mono]), o nível de efeito desta classe deve ser tido em conta e não apenas o nível de efeito da classe «Neutral organics» [Orgânicos neutros] (ou seja, o potencial de toxicidade de base). Em geral, se o programa identificar várias classes, recomenda-se a utilização do nível de efeito mais conservador de qualquer uma destas classes (e ter em conta o potencial efeito sinérgico de toxicidade destas diversas classes).
- Cada um dos «QSAR equation documents» [documentos da equação QSAR] é específico de uma classe e alguns contêm mais informações do que outros nos títulos «APPLICATION» [APLICAÇÃO] e «LIMITATIONS» [LIMITAÇÕES] (ver exemplos abaixo). Por conseguinte, os utilizadores devem ler cuidadosamente o «QSAR equation document» [documento da equação QSAR] da classe/do parâmetro específico para o qual pretendem realizar uma previsão.

APPLICATION:

This SAR may be used to estimate the toxicity of aldehydes (mono) with log Kow values of less than 5.0 and molecular weights less than 1000. Acrolein is about 1400 times more toxic than predicted by this SAR.

LIMITATIONS:

Aliphatic polyamines with greater than 3 aliphatic amines and/or an amine-nitrogen composition of $\geq 25\%$ exhibit excess toxicity based on available CBI data. Insufficient data were available to construct a QSAR, but fish toxicity test data of compounds with 27% amine-nitrogen resulted in LC₅₀ values that were ~100x more toxic than estimations predicted from the aliphatic amine class.

- Conforme indicado no quadro da secção b) (ver domínio do descritor), se o log Kow do composto exceder o log Kow máximo do modelo específico da classe ou se o valor previsto do efeito exceder o valor de hidrossolubilidade do composto, a previsão poderá ser não fiável (consulte a janela de resultados do ECOSAR abaixo).

Ecosar Results

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

Values used to Generate ECOSAR Profile

 Log Kow: 5.252 (EPISuite Kowwin v1.68 Estimate)
 Wat Sol: 0.052 (mg/L, PhysProp DB exp value)

ECOSAR v1.1 Class-specific Estimations

Neutral Organics

ECOSAR Class	Organism	Duration	End Pt	Predicted mg/L (ppm)
Neutral Organics	: Fish	96-hr	LC50	0.140 *
Neutral Organics	: Fish		ChV	0.020

Note: * = asterisk designates: Chemical may not be soluble enough to measure this predicted effect. If the effect level exceeds the water solubility by 10X, typically no effects at saturation (NES) are reported.

Class Specific LogKow Cut-Offs

 If the log Kow of the chemical is greater than the endpoint specific cut-offs presented below, then no effects at saturation are expected for those endpoints.

Neutral Organics:

 Maximum LogKow: 5.0 (Fish 96-hr LC50; Daphnid LC50, Mysid LC50)

- Os valores crónicos da ecotoxicidade (ChV) podem ser previstos com o ECOSAR. No entanto, os utilizadores devem prestar atenção aos pontos seguintes:
 - Os modelos (Q)SAR disponíveis para a previsão destes valores crónicos baseiam-se frequentemente em conjuntos de formação pequenos ou muito pequenos.
 - O valor crónico (ChV) é definido como a média geométrica da concentração sem efeitos observáveis (NOEC) e da concentração mais baixa com efeitos observáveis (LOEC). No entanto, nos termos do REACH, os NOEC são as concentrações com efeitos utilizados para avaliar os dados relativos à toxicidade a longo prazo para os organismos aquáticos. Uma forma de determinar o NOEC é dividir o valor ChV por $\sqrt{2}$.
 - Os rácios agudo-crónico (ACR) são utilizados pelo ECOSAR quando existem dados medidos em falta numa classe. Essas previsões são sinalizadas com um ponto de exclamação (!) na janela de resultados do ECOSAR (ver ecrã abaixo) e devem ser tidas em conta com precaução.

Ecosar Results

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

Phenol Amines	: Fish		ChV	0.565 ?
---------------	--------	--	-----	---------

NOTE: ? = exclamation designates: The toxicity value was estimated through application of acute-to-chronic ratios per methods outlined in the ECOSAR Methodology Document provided in the ECOSAR Help Menu.

4.4 Toxicidade aguda em roedores (T.E.S.T.)

a) Introdução

A toxicidade aguda por via oral é um requisito do REACH para todas as substâncias produzidas ou importadas em quantidades superiores a uma tonelada/ano (anexo VII do REACH). De acordo com as diretrizes de ensaio da OCDE, a espécie de ensaio preferida é o roedor e o parâmetro a determinar é o CL50 (geralmente expresso em mg/kg de massa corporal).

A maior parte dos programas informáticos que preveem a toxicidade aguda por via oral é comercial, com exceção do T.E.S.T. (*Toxicity Estimation Software Tool* [ferramenta de software de estimativa da toxicidade]), que é disponibilizado gratuitamente pela Agência de Proteção do Ambiente (EPA) dos EUA. Esta ferramenta oferece quatro métodos diferentes para prever a toxicidade aguda por via oral em roedores: hierárquico, FDA, vizinho mais próximo e consenso.

O método do consenso prevê a toxicidade através do simples cálculo da média das toxicidades previstas pelos outros três métodos (hierárquico, FDA e vizinho mais próximo).

Este método do consenso deve ser o método preferencial a utilizar, uma vez que obteve os melhores resultados em termos de exatidão e otimização da previsão, em comparação com os outros três métodos. Para verificar a fiabilidade das previsões provenientes deste método do consenso, o utilizador deve avaliar a fiabilidade dos outros três métodos. Por conseguinte, as informações fornecidas no quadro seguinte dizem respeito a todos estes quatro métodos.

À data da elaboração do presente manual, a versão atual do T.E.S.T. é a versão 4.1, a qual foi utilizada para preparar este exemplo.

Ligação para o programa (Q)SAR: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

b) Como verificar a fiabilidade da previsão

Informação sobre o modelo (Q)SAR	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
Descrição do algoritmo	Disponível no guia do utilizador do T.E.S.T. ¹⁰ , nas secções 1.2 e 2.2, com a designação «QSAR methodologies» [Metodologias QSAR].	Os quatro métodos são descritos de uma forma transparente na secção 2.2 do guia do utilizador. Importa notar que nenhum dos métodos envolve interpretações mecanicistas. No que respeita aos métodos hierárquico e FDA, estes baseiam-se em algoritmos de agrupamento e genéticos que conduzem a equações (e descritores) que variam em função da substância-alvo. No que respeita ao método do vizinho mais próximo, a toxicidade prevista é a média da toxicidade das três substâncias químicas mais semelhantes (análogos

¹⁰ Para aceder a este guia do utilizador, clique no separador «Help» [Ajuda] na parte superior da janela do T.E.S.T.

Dados estatísticos (adequação do ajustamento e solidez)	Disponível no guia do utilizador do T.E.S.T., nas secções 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 e 4.4.1.	<p>estruturais) no conjunto de formação.</p> <p>A secção 4.4.1 do guia do utilizador afirma que R^2 é inferior a 0,6 para os métodos hierárquico, FDA e vizinho mais próximo e que $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ é superior a 0,1 para os quatro métodos.</p> <p>Por conseguinte estes métodos não satisfazem as condições para uma capacidade de previsão aceitável, conforme indicado na secção 2.3.1 do guia do utilizador do T.E.S.T.</p> <p>Além disso, é afirmado na secção 4.4.1 do guia do utilizador que <i>"The prediction statistics for this endpoint were not as good as those for the other endpoints. This is not surprising since this endpoint has a higher degree of experimental uncertainty and has been shown to be more difficult to model than other endpoints"</i> [Os dados estatísticos das previsões para este parâmetro não eram tão bons como os dados estatísticos para os outros parâmetros. Este facto não é surpreendente, uma vez que este parâmetro tem um grau de incerteza experimental maior e demonstrou ser mais difícil de modelar do que outros parâmetros].</p>
Informação relativa ao domínio de aplicabilidade	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
Domínio geral de aplicabilidade (classes químicas abrangidas/não abrangidas pelo modelo)	Disponível na secção 3.4 do guia do utilizador do T.E.S.T.	<p>Por exemplo, na secção 3.4, é afirmado que <i>«salts, undefined isomeric mixtures, polymers, or mixtures were removed [from the training set] (sais, misturas isoméricas indefinidas, polímeros ou misturas foram removidos [do conjunto de formação])</i>.</p> <p>Por conseguinte, esses tipos de substâncias não devem ser previstos no T.E.S.T.</p>
Domínio do descritor	Estão disponíveis informações no guia do utilizador do T.E.S.T. (secções 2.1 e 2.2.1, 2.2.2).	<p>No que respeita aos métodos hierárquico e FDA, podem ser utilizados 797 descritores na equação do modelo, dependendo da substância-alvo.</p> <p>Estes modelos apenas fornecem uma previsão se a substância-alvo se enquadrar nos intervalos dos valores dos descritores das substâncias químicas existentes no grupo (para os descritores</p>

		<p>que aparecem no modelo do grupo).</p> <p>No que respeita ao método do vizinho mais próximo, as diferenças dos descritores entre a substância-alvo e os seus análogos estruturais não são tidas em conta pelo T.E.S.T.</p> <p>Para aumentar a confiança nas previsões fornecidas por estes três métodos, o utilizador pode verificar se a substância-alvo se enquadra nos intervalos do log Kow e da massa molecular dos compostos do grupo (ou dos três vizinhos mais próximos).</p>
Domínio do fragmento estrutural	Estão disponíveis informações relacionadas no guia do utilizador do T.E.S.T. (secções 2.2.1 e 2.2.2).	<p>Os métodos hierárquico e FDA apenas fornecem uma previsão se, nos compostos do grupo, contiverem, pelo menos, um exemplo de cada um dos fragmentos existentes na substância-alvo.</p> <p>No que respeita ao método do vizinho mais próximo, as diferenças estruturais entre a substância-alvo e os seus análogos estruturais não são tidas em conta pelo T.E.S.T.</p> <p>Assim, os utilizadores devem verificar visualmente este facto no relatório do T.E.S.T.</p>
Conjunto de formação e conjunto de validação	Onde encontrar esta informação	Como utilizar esta informação
	<p>O relatório dos resultados de cada um dos quatro métodos apresenta as previsões para as substâncias químicas mais semelhantes no conjunto de validação (ou seja, o conjunto da previsão ou o conjunto do ensaio externo), seguidas das previsões para as substâncias químicas mais semelhantes no conjunto de formação.</p> <p>Além disso, os conjuntos de formação e de validação podem ser transferidos sob a forma de ficheiros SDF através da ligação fornecida na parte inferior da página Web seguinte: http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-</p>	<p>No relatório de resultados de cada método, no que respeita às previsões efetuadas sobre os análogos nos conjuntos de validação e de formação, os utilizadores devem verificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • se estes valores estão próximos dos valores experimentais; e • se o erro absoluto médio para estes análogos não é superior ao erro absoluto médio de todo o conjunto (o que seria apresentado sob a forma de uma célula vermelha, em vez de uma célula verde).

c) Informações suplementares sobre o T.E.S.T.

- Se existir no conjunto de formação ou no conjunto de formação um resultado experimental para a substância-alvo (ou seja, o conjunto da previsão ou o conjunto do ensaio externo), estes dados serão apresentados na janela de resultados do T.E.S.T. (consulte a «Note» [Nota] no ecrã abaixo). Para verificar este valor experimental, o utilizador deve clicar no nome da fonte (no exemplo abaixo, em «ChemidPlus»). Neste caso, recomenda-se a comunicação destes dados experimentais e da estimativa do T.E.S.T. em dois registos de estudo de parâmetros diferentes.

Prediction results

Endpoint	Experimental value (CAS= 28785-06-0) Source: ChemidPlus	Predicted value ^a
Oral rat LD ₅₀ -Log10(mol/kg)	1.97	1.92
Oral rat LD ₅₀ mg/kg	1599.21	1762.18

^aNote: the test chemical was present in the external test set.

- Alguns métodos (hierárquico, FDA e contribuição para o grupo) fornecem o «intervalo de previsão» (ou seja, intervalo com 90 % de confiança) no relatório dos resultados. Se utilizar estes métodos, o utilizador deve verificar se este intervalo não se sobrepõe a um limiar regulamentar (p. ex., limiares de persistência, de bioacumulação e de toxicidade (PBT) ou de avaliação dos riscos estabelecidos no Regulamento CRE).

Apêndice 1. Modelos QSAR relacionados com parâmetros do REACH

Os programas informáticos QSAR enumerados neste apêndice são amplamente conhecidos e são indicados para informar os registantes ao abrigo do REACH sobre a disponibilidade de modelos QSAR para cada um dos parâmetros do REACH. No entanto, não constituem uma lista exaustiva de programas disponíveis nem uma lista de modelos QSAR regulamentares validados. Até agora, a maior parte das informações toxicológicas e ecotoxicológicas exigidas nos termos do REACH raramente podem ser obtidas apenas com previsões QSAR.

a. Parâmetros físico-químicos

Parâmetro	Ferramenta informática	Modelos/Módulos	Gratuito ou Comercial
Ponto de fusão/congelamento	EPI Suite (EPA dos EUA)	MPBPVP	Gratuito
Ponto de ebulição	EPI Suite (EPA dos EUA)	MPBPVP	Gratuito
	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Ponto de ebulição normal	Gratuito
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ponto de ebulição/Módulo de pressão de vapor	Comercial
Densidade relativa	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Densidade	Gratuito
Pressão de vapor	EPI Suite (EPA dos EUA)	MPBPVP	Gratuito
	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Pressão de vapor a 25 °C	Gratuito
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ponto de ebulição/Módulo de pressão de vapor	Comercial
Tensão superficial	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Tensão superficial a 25 °C	Gratuito
Hidrossolubilidade	EPI Suite (EPA dos EUA)	WSKOW e WATERNT	Gratuito
	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Hidrossolubilidade a 25 °C	Gratuito
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de solubilidade aquosa	Comercial
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo físico-químico e biofarmacêutico	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Descritores ADMET	Comercial
Coeficiente de partição (log Kow)	EPI Suite (EPA dos EUA)	KOWWIN	Gratuito
	VEGA (IRFMN)	Modelos logP	Gratuito
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo logP	Comercial
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo físico-químico e biofarmacêutico	Comercial
	JChem (ChemAxon)	Extrapolador logP/logD	Comercial
Ponto de inflamação	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Ponto de inflamação	Gratuito
Constante de dissociação	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	pKa da ACD/Labs	Gratuito
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo pKa	Comercial
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo físico-químico e biofarmacêutico	Comercial
	JChem (ChemAxon)	Extrapolador pKa	Comercial
Viscosidade	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Viscosidade a 25 °C	Gratuito

b. Parâmetros de destino e vias ambientais

Parâmetro ¹¹	Ferramenta informática	Modelos/Módulos	Gratuito ou Comercial
Hidrólise	EPI Suite (EPA dos EUA)	HYDROWIN	Gratuito
Elevada biodegradabilidade	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	Modelo de biodegradabilidade não elevada da DTU	Gratuito
	EPI Suite (EPA dos EUA)	BLOWIN e BioHCwin	Gratuito
	VEGA (IRFMN)	Modelos QSAR	Gratuito
	CATALOGIC (LMC)	Vários modelos OCDE 301	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Modelo de biodegradabilidade aeróbica	Comercial
Bioacumulação em espécies aquáticas	Meta-PC (MultiCASE)	Regras de peritos em matéria de biodegradação microbiana aeróbica	Comercial
	EPI Suite (EPA dos EUA)	BCFBAF	Gratuito
	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Fator de bioacumulação	Gratuito
	VEGA (IRFMN)	Modelos CAESAR, Meylan e KNN/comparação por interpolação	Gratuito
	CASE Ultra (MultiCASE)	Conjunto de modelos EcoTox	Comercial
Despistagem da adsorção/dessorção	CATALOGIC (LMC)	Dois modelos BCF de base	Comercial
	EPI Suite (EPA dos EUA)	KOCWIN	Gratuito

11 O requisito do REACH «ensaios de simulação em água, sedimentos e solo e identificação de produtos de degradação» não está enumerado neste quadro porque, tanto quanto é do nosso conhecimento, não existem ferramentas/modelos QSAR disponíveis para este parâmetro.

c. Parâmetros ecotoxicológicos

Parâmetro ¹²	Ferramenta informática	Modelos/Módulos	Gratuito ou Comercial
Toxicidade a curto prazo em peixes	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	Vairão de cabeça grande, CL50, 96 horas, da DTU	Gratuito
	ECOSAR (EPA dos EUA)	Peixes, CL50, 96 horas	Gratuito
	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Vairão de cabeça grande, CL50, 96 horas	Gratuito
	VEGA (IRFMN)	Classificação SarPy/IRFMN e modelo KNN/comparação por interpolação	Gratuito
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo de toxicidade	Comercial
	CASE Ultra (MultiCASE)	Conjunto de modelos EcoTox	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Vairão de cabeça grande, CL50	Comercial
Toxicidade a longo prazo em peixes	ECOSAR (EPA dos EUA)	Peixes, ChV ¹³	Gratuito
Toxicidade a curto prazo em invertebrados aquáticos (daphnia)	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	Daphnia magna CE50 48 horas da DTU	Gratuito
	ECOSAR (EPA dos EUA)	Dafnídeo, CL50, 48 horas	Gratuito
	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Daphnia magna CL50 (48 horas)	Gratuito
	VEGA (DEMETRA)	Daphnia magna CL50 (48 horas)	Gratuito
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo de toxicidade	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Daphnia CE50	Comercial
Toxicidade a longo prazo em invertebrados aquáticos (daphnia)	ECOSAR (EPA dos EUA)	Dafnídeo, ChV ¹¹	Gratuito
Toxicidade para plantas aquáticas (algas)	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	Pseudokirchneriella s. CE50 72 horas da DTU	Gratuito

12 Os seguintes requisitos do REACH não estão enumerados neste quadro porque, tanto quanto é do nosso conhecimento, não existem ferramentas/modelos QSAR disponíveis para estes parâmetros: Toxicidade para organismos aquáticos (ensaio de inibição respiratória em lamas ativadas), Toxicidade a longo prazo para organismos dos sedimentos, Toxicidade a longo prazo para invertebrados terrestres, Toxicidade a curto prazo para plantas terrestres, Toxicidade a longo prazo para plantas terrestres, Toxicidade para microrganismos terrestres, e Toxicidade a longo prazo para as aves.

13 Consulte a secção 4.3 do presente guia prático para mais informações sobre estes valores crónicos.

Parâmetro¹²	Ferramenta informática	Modelos/Módulos	Gratuito ou Comercial
	ECOSAR (EPA dos EUA)	Algas verdes, CE50, 96 horas	Gratuito
Toxicidade a curto prazo em invertebrados terrestres	ECOSAR (EPA dos EUA)	Minhoca, CL50, 14 dias	Gratuito

d. Parâmetros toxicológicos

Parâmetro	Ferramenta informática	Modelos/Módulos	Gratuito ou Comercial
Toxicidade aguda	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	Modelo para a toxicidade aguda em roedores da ACD/Labs	Gratuito
	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	DL50 oral em roedores	Gratuito
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de toxicidade aguda	Comercial
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo de toxicidade	Comercial
	CASE Ultra (MultiCASE)	Conjunto de modelos AcuteTox	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	DL50 oral em roedores e CL50 toxicidade por inalação em roedores	Comercial
Irritação cutânea ou corrosão cutânea	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	Categoria de irritação cutânea	Gratuito
	Caixa de ferramentas QSAR da OCDE	Irritação/corrosão cutânea, Regras de inclusão (e exclusão) da BfR	Gratuito
	ToxTree (JRC)	Irritação/corrosão cutânea	Gratuito
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de irritação	Comercial
	CASE Ultra (MultiCASE)	Conjunto de modelos de toxicidade SkinEye	Comercial
	Derek (Lhasa)	Alertas de irritação (da pele)	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Irritação cutânea	Comercial
Irritação ocular	Caixa de ferramentas QSAR da OCDE	Irritação/corrosão ocular, Regras de inclusão (e exclusão) da BfR	Gratuito
	ToxTree (JRC)	Irritação e corrosão ocular	Gratuito
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de irritação	Comercial
	CASE Ultra (MultiCASE)	Conjunto de modelos de toxicidade SkinEye	Comercial
	Derek (Lhasa)	Alertas de irritação (do olho)	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Irritação ocular	Comercial
Sensibilização cutânea	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	Modelo de dermatite alérgica de contacto	Gratuito
	Caixa de ferramentas QSAR da OCDE	Alertas de ligação de proteínas para a sensibilização cutânea da OASIS	Gratuito
	ToxTree (JRC)	Domínios de reatividade à sensibilização cutânea	Gratuito
	VEGA (IRFMN)	Modelo CAESAR	Gratuito
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de irritação	Comercial
	CASE Ultra (MultiCASE)	Conjunto de modelos de toxicidade SkinEye	Comercial
	Derek (Lhasa)	Sensibilização cutânea	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Sensibilização cutânea	Comercial
	TIMES (LMC)	Sensibilização cutânea com autooxidação	Comercial

Parâmetro	Ferramenta informática	Modelos/Módulos	Gratuito ou Comercial
Toxicidade por dose repetida	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo de toxicidade	Comercial
	CASE Ultra (MultiCASE)	Vários grupos de modelos associados à toxicidade por dose repetida	Comercial
	Derek (Lhasa)	Vários parâmetros associados à toxicidade por dose repetida	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	LOAEL (via oral) crónico em roedores	Comercial
	Leadscope	Vários modelos associados à toxicidade por dose repetida	Comercial
Mutação genética em bactérias <i>in vitro</i> (teste de Ames)	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	Modelos para o teste de Ames	Gratuito
	Caixa de ferramentas QSAR da OCDE	Vários definidores de perfis (alertas) associados a este parâmetro	Gratuito
	T.E.S.T. (EPA dos EUA)	Mutagenicidade	Gratuito
	ToxTree (JRC)	Alertas de mutagenicidade <i>in vitro</i> (teste de Ames) da ISS	Gratuito
	VEGA (IRFMN)	Modelos CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS e KNN/comparação por interpolação	Gratuito
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de genotoxicidade	Comercial
	CASE Ultra (MultiCASE)	Conjuntos de modelos de mutagenicidade bacteriana	Comercial
	Derek and Sarah (Lhasa)	Mutagenicidade <i>in vitro</i>	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Mutagenicidade de Ames	Comercial
	Leadscope	Conjunto de alertas de peritos e Conjunto de toxicidade genética em seres não humanos da Genetox	Comercial
TIMES (LMC)	Mutagenicidade de Ames	Comercial	
Mutagenicidade (outros parâmetros diferentes da mutação de genes <i>in vitro</i> em bactérias)	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	Modelos para parâmetros de genotoxicidade	Gratuito
	Caixa de ferramentas QSAR da OCDE	Vários definidores de perfis (alertas) associados à mutagenicidade	Gratuito
	ToxTree (JRC)	Várias árvores de decisão associadas à mutagenicidade	Gratuito
	CASE Ultra (MultiCASE)	Conjunto de modelos EcoTox	Comercial
	Derek (Lhasa)	Danos cromossómicos <i>in vitro</i>	Comercial
	Leadscope	Conjunto de toxicidade genético em seres não humanos	Comercial
	TIMES (LMC)	Vários modelos associados à mutagenicidade	Comercial
Toxicidade reprodutiva	Base de dados QSAR dinamarquesa (DTU)	Modelos para parâmetros endócrinos e modelo para potencial teratogénico em seres humanos	Gratuito
	VEGA (IRFMN)	Modelos CAESAR e PG	Gratuito
	ADMET Predictor	Módulo de toxicidade	Comercial

Parâmetro	Ferramenta informática	Modelos/Módulos	Gratuito ou Comercial
	(Simulations Plus)		
	CASE Ultra (MultiCASE)	Vários grupos de modelos associados aos efeitos tóxicos na reprodução e no desenvolvimento	Comercial
	Derek (Lhasa)	Vários parâmetros associados aos efeitos tóxicos na reprodução	Comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Potencial de efeitos tóxicos no desenvolvimento	Comercial
	Leadscope	Vários modelos associados aos efeitos tóxicos na reprodução e no desenvolvimento	Comercial
	TIMES (LMC)	Modelos de afinidade de ligação ao androgénio, AHR e estrogénio (recetor)	Comercial

e. Informação sobre a base de dados (Q)SAR dinamarquesa

Foi lançada uma nova versão da base de dados (Q)SAR dinamarquesa em novembro de 2015, que está disponível ao público na ligação seguinte: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Esta base de dados contém previsões de modelos (Q)SAR para propriedades físico-químicas, ecotoxicidade, destino ambiental, ADME (distribuição, metabolismo e excreção) e toxicidade de mais de 600 000 estruturas químicas.

Quando possível, os modelos da Universidade Técnica da Dinamarca e alguns modelos comerciais têm sido modelados nos três sistemas informáticos Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) e SciQSAR. Algumas previsões de modelos da ACD/Labs e da Agência de Proteção do Ambiente dos EUA (EPI Suite e ECOSAR) também foram integrados na base de dados.

No entanto, importa referir que a base de dados não fornece a possibilidade de otimizar as previsões, como é o caso de alguns programas informáticos de origem (p. ex., ECOSAR). Além disso, a base de dados não fornece tantos dados sobre os resultados como os programas informáticos de origem e não é atualizada regularmente. Por conseguinte, sempre que possível, as previsões fornecidas pela base de dados devem ser comparadas com os resultados obtidos através dos próprios programas informáticos de origem.

Um registante ao abrigo do REACH que pretenda indicar, no seu dossiê de registo da IUCLID, uma previsão proveniente da base de dados (Q)SAR dinamarquesa, deve igualmente verificar se o modelo (Q)SAR é válido (comparando os pontos indicados na secção 3.1 do presente guia prático com as informações fornecidas no QMRF do modelo) e deve anexar um QPRF (para cada previsão) ao registo de estudo de parâmetros da IUCLID.

Apêndice 2. Outros documentos de orientação e ligações

a. Documentos de orientação que fornecem informações sobre modelos (Q)SAR

Vários capítulos do [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química](#) fornecem informações úteis:

Capítulo R.4: *Evaluation of available information* [Avaliação de informações disponíveis], com um resumo sobre como utilizar dados não provenientes de ensaios obtidos com a aplicação de modelos (Q)SAR (capítulo R.4.3.2.1 - Dados (Q)SAR).

Capítulo R.6: *(Q)SARs and grouping of chemicals* [(Q)SAR e agrupamento de substâncias químicas], contém uma parte dedicada a metodologias computacionais (capítulo R.6.1 - Orientações sobre (Q)SAR).

Capítulo R.7: *Endpoint specific Guidance* [Orientações específicas sobre parâmetros], oferece ferramentas e abordagens pertinentes para os parâmetros de interesse e específicas para cada parâmetro.

Capítulo R.8: *Characterisation of dose [concentration]-response for human health* [Caracterização de dose [concentração]-resposta para a saúde humana]: identifica, no que respeita à saúde humana, os (Q)SAR disponíveis que podem ser adequados essencialmente para a identificação de perigos, em particular numa abordagem de suficiência de prova.

Capítulo R.10: *Characterisation of dose [concentration]-response for environment* [Caracterização de dose [concentração]-resposta para o ambiente], apresenta várias ferramentas (Q)SAR que podem ser utilizadas para determinar as concentrações previsivelmente sem efeitos (PNEC) (Capítulo R.10.2.2.2 - Abordagens de agrupamento e (Q)SAR).

Capítulo R.11: *PBT Assessment* [Avaliação PBT], refere-se às informações sobre a utilização de dados de degradação e bioacumulação obtidos sem recurso a ensaios para substâncias químicas persistentes, bioacumuláveis e tóxicas (PBT).

b. Outras ligações úteis

Caixa de ferramentas (Q)SAR da OCDE: <http://www.qsartoolbox.org/>

Portal Global da OCDE (eChemPortal):

http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en

Manual *Como preparar dossiês de registo e PPORD*: <http://echa.europa.eu/manuals>

«*Practical guide on how to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration*» [Guia prático sobre como utilizar métodos alternativos aos ensaios em animais para cumprir os requisitos de informação para o registo do REACH]: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

Practical guide for SME managers and REACH coordinators on how How to fulfil your information requirements at tonnages 1-10 tpa and 10-- 100 tpa [Guia prático para gestores de PME e coordenadores do REACH sobre como cumprir os requisitos de informação em tonelagens de 1-10 tpa e de 10-100 tpa]: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

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