
EFEO/IFRA

Orientações relativas à avaliação ambiental de substâncias naturais complexas (NCS)



E.F.E.O.

European Federation of Essential oils

European Federation of Essential Oils - EFEO
Sonninstraße 28, 20097 Hamburgo/Alemanha

Tel.: ++49-40 23 60 16 34

Fax: ++49-40 23 60 16 10/11

E-mail: efeo@wga-hh.de

www.efeo-org.org



International Fragrance Association
Rue du Marché 9, 1204 Genève, Suíça

Tel.: +41 22 780 91 11

Fax: +41 22 431 88 06

www.ifraorg.org

ÍNDICE

PARTE I. INTRODUÇÃO E CONTEXTO	1
I.1. Introdução	1
I.2. Contexto regulamentar	2
I.2.1. Considerações gerais	2
I.2.2. Identificação de substâncias naturais complexas.....	3
I.2.3. Requisitos de informação do REACH	4
I.2.3.1. Informações-padrão exigidas.....	4
I.2.3.2. Informações-padrão relativas às propriedades ecotoxicológicas e de destino ambiental.....	5
I.2.3.3. Avaliação da segurança química (para substâncias > 10 t/a)	6
I.2.3.4. Alternativas aos ensaios	6
I.2.3.5. Orientações práticas	7
I.3. Avaliação dos perigos ambientais.....	7
I.3.1. Classificação e rotulagem	7
I.3.1.1. «Constituintes pertinentes» para fins de classificação.....	8
I.3.1.2. Identificação e avaliação dos dados relevantes disponíveis.....	9
I.3.1.3. Especificações das substâncias multiconstituintes e UVCB para fins de classificação.....	9
I.3.1.4. Abordagens de classificação para substâncias NCS	10
I.3.2. Avaliação PBT/mPmB	10
I.3.2.1. Critérios para a identificação de substâncias PBT e mPmB	10
I.3.2.2. Possível resultado da avaliação PBT	11
I.3.2.3. Constituintes pertinentes para fins de avaliação PBT.....	12
I.3.2.4. Possível necessidade de produzir dados adicionais.....	12
I.3.2.5. Terminologia	13
I.3.2.6. Especificidades para as substâncias UVCB e NCS na avaliação PBT/mPmB.....	14
I.3.2.6.1. «Constituintes pertinentes» para a avaliação PBT de NCS.....	14
I.3.2.6.2. Identificação de «constituintes pertinentes» em substâncias multiconstituintes e UVCB	15
I.3.2.6.3. Identificação de PBT e critérios de avaliação	16
I.4. Abordagens de avaliação para as substâncias UVCB.....	16
I.5. Determinação de PNEC e caracterização dos riscos	17
PARTE II. ABORDAGENS DE AVALIAÇÃO AMBIENTAL PARA NCS.....	19
II.1. Caracterização e considerações específicas sobre as NCS	19
II.2. Abordagens para avaliar NCS.....	20
II.2.1. Estratégias e abordagens de avaliação para as NCS	20
II.2.1.1. A «abordagem dos constituintes conhecidos»	21
II.2.1.2. A «abordagem por bloco» (ou «definição de perfis de fração»)	22
II.2.1.3. A «abordagem da totalidade da substância»	23
II.2.2. Métodos para agrupar blocos de constituintes de NCS	24
II.3. Classificação e rotulagem	27
II.3.1. Classificação baseada em cálculos com dados de constituintes ou blocos de constituintes pertinentes	28
II.3.1.1. Princípio	28
II.3.1.2. Classificação dos constituintes	28
II.3.2. Classificação determinada através da utilização de dados sobre a própria NCS	36

II.3.2.1.	Princípio	36
II.3.2.1.1.	Para a classificação de perigo agudo (curto prazo)	36
II.3.2.1.2.	Para a classificação de perigo a longo prazo	37
II.4.	Produção de dados para a avaliação ambiental	39
II.4.1.	Requisitos de informação nos termos dos anexos VII e VIII do REACH.....	39
II.4.1.1.	A abordagem dos constituintes/«bloco de constituintes»	39
II.4.1.1.1.	Toxicidade em meio aquático.....	39
II.4.1.1.2.	Biodegradação	42
II.4.1.2.	A abordagem da totalidade da substância (ensaio da própria NCS).....	43
II.4.1.2.1.	Toxicidade em meio aquático.....	43
II.4.1.2.1.1.	Princípio e metodologia do método WAF.....	43
II.4.1.2.2.	Biodegradação	45
II.4.1.2.3.	Bioacumulação	46
II.4.1.3.	Produção de dados para outros parâmetros relevantes	47
II.4.1.3.1.	Inibição respiratória em lamas ativadas.....	47
II.4.1.3.2.	Degradação abiótica (hidrólise).....	47
II.4.1.3.3.	Despistagem da adsorção/dessorção.....	48
II.4.2.	Produção de dados através de métodos sem recurso a ensaios ((Q)SAR, comparação por interpolação)	48
II.4.2.1.	(Q)SAR.....	49
II.4.2.2.	Comparação por interpolação	54
II.4.2.2.1.	Abordagem por constituintes.....	55
II.4.2.2.2.	Abordagem da totalidade da substância	58
II.5.	Avaliação das propriedades de persistência, bioacumulação e toxicidade (PBT)	61
II.5.1.	Requisitos gerais	61
II.5.2.	Primeira etapa: Pesquisa.....	61
II.5.2.1.	Persistência	62
II.5.2.2.	Bioacumulação.....	62
II.5.2.3.	Toxicidade	62
II.5.3.	Metodologia de segundo nível.....	63
II.5.3.1.	Persistência	63
II.5.3.2.	Bioacumulação.....	63
II.5.3.3.	Toxicidade	64
II.5.4.	Desenvolvimentos em curso	64
II.6.	Avaliação dos riscos	64
II.6.1.	Abordagens de avaliação dos riscos para as NCS.....	65
II.6.1.1.	Abordagem por constituintes	66
II.6.1.2.	A abordagem por bloco	67
II.6.1.3.	A abordagem da totalidade da substância	67
II.6.2.	Avaliação da exposição (determinação da PEC).....	67
II.6.3.	Avaliação do perigo (determinação da PNEC).....	68
II.6.3.1.	Abordagem por bloco	68
II.6.3.2.	Abordagem por constituinte.....	68
II.6.3.3.	Abordagem da totalidade da substância	68
II.6.4.	Observações finais	68
II.7.	Considerações de natureza económica	69
II.7.1.	Iniciativas europeias.....	70
II.7.2.	Iniciativas nacionais e regionais	70

Descrição geral dos requisitos do REACH e do CRE para a avaliação ambiental das NCS

< 1 t	≥ 1 t			
Classificação e rotulagem ¹⁾	Classificação e rotulagem ²⁾			
<p>Não é necessário produzir dados para fins de classificação.</p> <p>Com base apenas nos dados disponíveis sobre a própria NCS e, se não estiverem disponíveis, sobre os constituintes</p> <p>Por exemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Manual de Rotulagem da IFRA Inventário CRE e/ou classificação harmonizada (anexo VI do CRE) Sítio Web da ECHA <p style="text-align: right; color: blue;">Secção II.3</p>	TOXICIDADE AGUDA	CRÓNICA – EFEITOS ADVERSOS A LONGO PRAZO		
	<p>-> <u>Método de cálculo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> constituintes <ul style="list-style-type: none"> toxicidade medida prevista através de modelos ou de comparação por interpolação) abordagem por bloco previsões de toxicidade das misturas # <p style="text-align: right; color: blue;">Secção II.3.1.2</p> <p>-> <u>Resultados medidos em ensaios no próprio óleo</u></p> <p style="text-align: right; color: blue;">Secção II.3.2.1.1</p>	BIODEGRADAÇÃO	BIOACUMULAÇÃO	TOXICIDADE EM MEIO AQUÁTICO
		<p><u>Se por constituintes (ou abordagem por bloco)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> biodegradação medida prevista por modelos ou por comparação por interpolação <p style="color: blue;">Section II.3.1.2</p> <p><u>Se por óleo essencial (própria NCS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> previsão da biodegradação da própria NCS# medição da biodegradação [§] <p style="text-align: right; color: blue;">Secção II.3.2.1.2</p>	<p>- Previsões de modelos ou medição direta/indireta de log Kow > 4; ou BCF > 500</p> <p style="text-align: right; color: blue;">Secção II.3.1.2 Secção II.3.2.1.2</p>	<p>Semelhante à abordagem da toxicidade aguda, mas: os modelos são menos adequados e os dados medidos para a toxicidade crónica são mais difíceis de produzir (dificuldades técnicas)</p> <p style="text-align: right; color: blue;">Secção II.3.1.2 Secção II.3.2.1.2</p>

modelos da mistura específica disponíveis; § apenas quando os constituintes tenham uma estrutura semelhante

- 1) não são necessárias novas informações
- 2) conjunto de dados exigido nos termos dos anexos VII, VIII ou IX, dependendo da gama de tonelagem
- 3) com base em dados disponíveis e suficiência de prova
- 4) com base em tonelagens e utilizações de óleos essenciais
- 5) para substâncias perigosas

≥ 10 t		
Avaliação da persistência, da bioacumulação e da toxicidade ³⁾	Avaliação da segurança química Avaliação do risco ambiental ⁵⁾: QCR*: PEC/PNEC deve ser < 1	
<ul style="list-style-type: none"> Utilização de dados produzidos nos termos dos anexos VII e VIII do REACH Suficiência de prova e qualquer prova científica sólida nos termos do anexo XIII Para os critérios, consulte o apêndice 2 <p style="text-align: right; color: blue;">Secção II.5</p>	Exposição - Concentração prevista no ambiente (PEC)	Efeitos - Concentração previsivelmente sem efeitos (PNEC)
	<p>PEC ponderado no constituinte</p> <p style="text-align: right; color: blue;">Secção II.6.2</p>	<ul style="list-style-type: none"> Abordagem por constituinte: Abordagem por componente crítico, Identificação do componente principal; Abordagem por bloco Totalidade da substância ** <p style="text-align: right; color: blue;">Secção II.6.3</p>

* Quociente de caracterização dos riscos; **precaução para determinar PNEC

Orientações relativas à avaliação ambiental de substâncias naturais complexas (NCS) para o prazo de registo REACH de 2018

PARTE I. Introdução e contexto

I.1. Introdução

O presente documento tem por objetivo fornecer às empresas afiliadas orientações sobre os requisitos regulamentares para a avaliação ambiental de substâncias naturais complexas («NCS»), nomeadamente para fins de classificação, rotulagem e registo no âmbito do REACH¹, bem como para a avaliação das suas possíveis propriedades PBT (persistentes, bioacumuláveis e tóxicas) e mPmB (muito persistentes e muito bioacumuláveis).

Este documento complementa o *Guia de orientação para a identificação e designação de substâncias* da ECHA (doravante designado o «GUIA SID da ECHA») e as Orientações EFEO/IFRA relativas à identificação de substâncias naturais complexas² (doravante designadas as «Orientações SID NCS»). O documento também atualiza a parte relativa ao ambiente do *Protocol for REACH Registration of Natural Complex Substances* (Protocolo para o registo de substâncias naturais complexas ao abrigo do REACH) (versão 2, de 7 de janeiro de 2009).

As presentes orientações foram preparadas em estreita cooperação com a Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA) e baseiam-se nos guias de orientação da ECHA, que se encontram atualmente em processo de atualização. Por conseguinte, os utilizadores das presentes orientações devem, futuramente, consultar o sítio Web da ECHA (www.echa.europa.eu) para quaisquer orientações atualizadas.

As informações incluídas nas presentes orientações não constituem um aconselhamento jurídico e não vinculam os seus autores. Os utilizadores deste documento são responsáveis por assegurar o cumprimento dos Regulamentos REACH e CRE³ quando registam e colocam substâncias naturais complexas no mercado.

As presentes orientações centram-se nos requisitos para a avaliação de NCS nos termos do REACH, uma vez que a aplicação desses requisitos é extremamente difícil, tendo em conta que, na maioria dos casos, incidem sobre os efeitos potenciais das substâncias multiconstituintes ou das substâncias UVCB⁴ nos ecossistemas de qualquer compartimento

¹ Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de dezembro de 2006, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH), que cria a Agência Europeia dos Produtos Químicos, que altera a Diretiva 1999/45/CE e revoga o Regulamento (CEE) n.º 793/93 do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1488/94 da Comissão, bem como a Diretiva 76/769/CEE do Conselho e as Diretivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE da Comissão.

² *Orientações relativas à identificação e semelhança de substâncias naturais complexas no âmbito dos Regulamentos REACH e CRE da EFEO/IFRA* (<http://efeo-org.org/wp-content/uploads/2015/08/EFEO-IFRA-Guidelines-NCS-SID-REACH-CLP-Version-5-August-2015.pdf>)

³ Regulamento (CE) n.º 1272/2008 relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas

⁴ Substâncias de composição desconhecida ou variável, produtos de reação complexos ou materiais biológicos

ambiental e exigem que o comportamento e o destino ambiental dessas substâncias sejam tidos em conta.

Devido à sua natureza biológica, a composição das NCS pode variar significativamente, desde composições simples de alguns constituintes até substâncias muito complexas com mais de 100 constituintes, que não podem ser totalmente caracterizados. Além disso, os constituintes de uma NCS podem apresentar propriedades físico-químicas diferentes que são relevantes para a sua avaliação ambiental (p. ex., hidrossolubilidade, volatilidade, lipofilia e capacidade de adsorção em partículas e superfícies) e para a sua classificação e rotulagem, que originam vários problemas em matéria de caracterização e realização de ensaios e dificuldades na execução da avaliação ambiental.

Por todos estes motivos, é importante que os registantes saibam, antes de mais, identificar e caracterizar corretamente as suas NCS, o que os ajudará a determinar a tonelagem específica que deve ser utilizada no registo de cada substância caracterizada e, conseqüentemente, o tipo de dados necessários para o registo. As Orientações SID NCS contêm mais informações sobre a identificação destas substâncias e sobre como caracterizar a sua composição.

A primeira parte das presentes orientações apresenta uma síntese dos requisitos regulamentares aplicáveis às NCS, nos termos dos Regulamentos REACH e CRE⁵, que estão associados aos efeitos ambientais dessas substâncias, bem como os conceitos e os métodos que podem ser utilizados para cumprir esses requisitos. Inclui capítulos sobre a recolha e produção de dados ambientais, sobre a avaliação desses dados (incluindo a classificação e rotulagem e a determinação de PNEC), sobre a avaliação PBT/mPmB e, por último, sobre a caracterização dos riscos. Estes capítulos devem ser considerados em conjunto e ser abordados de uma forma holística, ao determinar a estratégia para avaliar os efeitos ambientais das NCS, uma vez que os requisitos aplicáveis numa fase podem influenciar o nível dos dados exigidos noutra fase da avaliação global.

Esta primeira parte também introduz os diversos métodos de avaliação de NCS e de identificação dos seus «constituintes pertinentes».

Contudo, importa notar que a «abordagem da totalidade da substância» referida nas presentes orientações como uma opção para a avaliação de substâncias UVCB ou multiconstituintes pode, na prática, ser difícil de aplicar às NCS para fins de classificação e rotulagem, avaliação PBT/mPmB e avaliação do risco ambiental em geral, incluindo os requisitos aplicáveis aos ensaios. Para mais informações sobre os métodos de avaliação, consulte as secções I.4. e II.2.1. das presentes orientações.

A segunda parte das presentes orientações contém orientações mais pormenorizadas para cada uma destas questões, incluindo exemplos ilustrativos.

I.2. Contexto regulamentar

I.2.1. Considerações gerais

⁵ Regulamento (CE) n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga as Diretivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006.

Um dos princípios básicos do REACH é o de que cabe aos fabricantes, aos importadores e aos utilizadores a jusante garantir que as substâncias que fabricam, colocam no mercado ou utilizam não afetam negativamente a saúde humana nem o ambiente.

No caso dos fabricantes e dos importadores, é exigida a apresentação de um dossiê de registo para todas as substâncias que fabricam ou importam em quantidades iguais ou superiores a uma tonelada por ano. É a tonelagem fabricada ou importada por ano que determinará o nível dos dados que será exigido para efeitos de registo, nos termos dos anexos VI a X do REACH.

As substâncias fabricadas e importadas em quantidades inferiores a uma tonelada por ano apenas estão sujeitas aos requisitos de classificação e rotulagem, nos termos do Regulamento CRE (ou seja, obrigação de autotransparência com base em dados disponíveis relevantes e de notificação dessas informações para inclusão no inventário de classificação e rotulagem). No caso das substâncias fabricadas ou importadas em quantidades superiores a uma tonelada por ano, devem ser tidos em consideração todos os dados disponíveis antes da realização de novos ensaios com vista ao cumprimento das informações-padrão exigidas para cada limite de tonelagem (1 a 10 toneladas, 10 a 100 toneladas, 100 a 1000 toneladas e acima de 1000 toneladas). Em alguns casos, também é possível utilizar adaptações às informações-padrão exigidas.

Quando uma substância é fabricada ou importada em quantidades iguais ou superiores a 10 toneladas por ano, deve também ser realizada uma avaliação da segurança química (CSA), a qual deve ser documentada no dossiê de registo sob a forma de um relatório de segurança química (CSR). As informações de perigo recolhidas ou produzidas no contexto da avaliação da segurança química são utilizadas para fins de classificação e rotulagem, avaliação PBT e determinação dos níveis com ou sem limiar para a saúde humana e para o ambiente.

Só é necessário realizar uma avaliação da exposição e uma caracterização dos riscos no contexto do relatório de segurança química quando o resultado da avaliação do perigo mostrar que a substância é classificada de acordo com determinadas classes de perigo ou é avaliada como substância PBT ou mPmB.

I.2.2. Identificação de substâncias naturais complexas

O Guia SID da ECHA considera, em termos gerais, que as NCS se enquadram na subcategoria «subtipo 3 de UVCB». No entanto, também podem ser caracterizadas como substâncias monoconstituintes ou multiconstituintes⁶, dependendo da sua composição. As Orientações SID NCS contêm mais informações sobre as combinações de nomes para as substâncias naturais complexas.

A caracterização das NCS é baseada na origem botânica, no processo de fabrico e na composição química, mas a composição química é o principal fator determinante para

⁶ As **substâncias monoconstituintes** são definidas como substâncias nas quais está presente um constituinte numa concentração de, pelo menos, 80 % (m/m)

As **substâncias multiconstituintes** são definidas como substâncias compostas por vários constituintes principais presentes em concentrações normalmente superiores ou iguais a 10 % e inferiores a 80 % (m/m)

As **substâncias UVCB** são definidas como substâncias de composição desconhecida ou variável, produtos de reação complexos ou materiais biológicos. Estas substâncias não podem ser suficientemente identificadas pelos parâmetros supra.

decidir se uma determinada NCS pode ser caracterizada como uma substância UVCB, monoconstituente ou multiconstituente.

A caracterização de NCS como substância UVCB, monoconstituente ou multiconstituente irá afetar o tipo de dados exigidos para o dossiê de registo e a capacidade de utilizar métodos sem recurso a ensaios, tais como métodos comparativos por interpolação, agrupamento e/ou a utilização de previsões de modelos (Q)SAR (relação quantitativa estrutura/atividade), em constituintes relevantes conhecidos ou suspeitos, conforme explicado detalhadamente na secção I.2.3.4.

A composição da NCS pode afetar a classificação de perigo da substância nos termos do Regulamento CRE e, por conseguinte, a avaliação PBT e a avaliação do perigo em geral.

De acordo com a secção 4.3.1.1 do Guia SID da ECHA, as informações sobre a composição das substâncias UVCB não devem diferenciar entre constituintes e impurezas, mas a composição química e a identidade dos constituintes devem ser indicadas, se forem conhecidas.

Todos os constituintes conhecidos e todos os constituintes presentes em concentrações não inferiores a 10 % devem ser especificados através de um nome IUPAC e, possivelmente, por um número CAS. As concentrações típicas e os intervalos de concentração também devem ser indicados. Os constituintes desconhecidos devem ser identificados, tanto quanto possível, por uma descrição genérica da sua natureza química.

Quando o mesmo dossiê de registo abrange várias qualidades⁷, os intervalos de composição das várias qualidades também devem ser indicados.

No entanto, a secção 4.3.1.1 do Guia SID da ECHA também estabelece que os constituintes, os aditivos e as impurezas (no caso de substâncias monoconstituente ou multiconstituintes) que sejam relevantes para a classificação e/ou a avaliação PBT da substância devem sempre ser identificados, independentemente da sua concentração⁸.

I.2.3. Requisitos de informação do REACH

O artigo 12.º do REACH especifica as informações a apresentar em função da tonelagem e confirma que devem ser fornecidas «*todas as informações físico-químicas, toxicológicas e ecotoxicológicas relevantes de que o registante disponha*».

I.2.3.1. Informações-padrão exigidas

O artigo 12.º estabelece os requisitos de informação mínimos ou «padrão» que devem ser indicados por limite de tonelagem, enquanto o artigo 23.º introduz os prazos relevantes para as substâncias de integração progressiva, do seguinte modo:

Quadro 1: Informações-padrão exigidas por gama de tonelagem

⁷ Consulte a pergunta 2 da página 7 das Orientações da EFEO/FRA relativas à identificação e semelhança de substâncias naturais complexas, em: <http://efeo-org.org/wp-content/uploads/2015/08/EFEO-IFRA-Guidelines-NCS-SID-REACH-CLP-Version-5-August-2015.pdf>

⁸ Tal resulta i) do Regulamento CRE que, por motivos de praticabilidade, estabelece valores-limite para as substâncias que contenham substâncias perigosas (impurezas, aditivos e constituintes), os quais devem ser considerados para fins de classificação, bem como ii) do anexo XIII do REACH, que estabelece que «[n]o processo de identificação, devem ter-se igualmente em conta as propriedades PBT/mPmB dos constituintes pertinentes da substância e dos produtos de transformação e/ou degradação pertinentes».

Limite de tonelagem	Subgrupos	Informação-padrão exigida
< 1 tonelada		Nenhuma (apenas classificação e rotulagem nos termos do Regulamento CRE)
1 < 10 toneladas	Substâncias de integração progressiva que não cumprem os critérios do anexo III ⁹	Anexo VI do REACH (dados administrativos, identificação da substância, classificação e rotulagem, dados de exposição) + anexo VII, ponto 7, do REACH (informações sobre as propriedades físico-químicas)
	Substâncias de integração progressiva que cumprem os critérios do anexo III	Mesmo que na linha acima + anexo VII do REACH
10 < 100 toneladas		Mesmo que na linha acima + anexo VII do REACH + CSA
100 < 1000 toneladas		Mesmo que na linha acima + anexo IX do REACH
> 1000 toneladas		Mesmo que na linha acima + anexo X do REACH

Por conseguinte, as informações-padrão exigidas nos anexos IX e X não serão normalmente aplicáveis aos dossiês de registo de 2018.

I.2.3.2. Informações-padrão relativas às propriedades ecotoxicológicas e de destino ambiental

Uma vez que as presentes orientações se destinam a apresentações de dossiês de registo até ao prazo de registo REACH de 2018, as informações-padrão exigidas para as propriedades ecotoxicológicas e de destino ambiental para substâncias dos anexos VII e VIII serão aplicáveis e são sintetizadas a seguir¹⁰:

Quadro 2: Informações-padrão exigidas relativas ao ambiente para substâncias dos anexos VII e VIII

Anexo do REACH	Requisitos de informação	VII	VIII
Volume (t/a)		>1	>10

⁹ Critérios para as substâncias registadas entre 1 e 10 toneladas, com referência ao artigo 12.º, n.º 1, alíneas a) e b), do REACH:

a) substâncias que se prevê (i.e., pela aplicação das (Q)SAR ou de outros dados) cumprirem provavelmente os critérios de classificação nas categorias 1A ou 1B das classes de perigo «carcinogenicidade», «mutagenicidade em células germinativas» ou «toxicidade reprodutiva», ou os critérios do anexo XIII;

b) substâncias:

i) de utilização dispersiva ou difusa, nomeadamente quando utilizadas em misturas destinadas ao consumidor final ou incorporadas em artigos destinados ao consumidor final; e

ii) substâncias que se prevê (i.e., pela aplicação das (Q)SAR ou de outros dados) cumprirem provavelmente os critérios de classificação para qualquer classe ou subdivisão de perigo para a saúde ou para o ambiente, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1272/2008 (CRE).

¹⁰ Os requisitos de informação relativos às propriedades físico-químicas não são abrangidos pelo presente documento. No entanto, o coeficiente de partição octanol-água (Log Kow) é relevante como avaliação de despistagem da bioacumulação para fins de classificação e rotulagem ambientais e da avaliação PBT. Assim, na Parte II do presente documento, são analisados métodos, como a utilização da diretriz OCDE 117, para determinar o intervalo do valor log kow para uma NCS. A determinação de outras propriedades físico-químicas (ou seja, pressão de vapor e hidrossolubilidade) foi discutida no Protocolo para o registo de substâncias naturais complexas ao abrigo do REACH (versão 2, de 7 de janeiro de 2009).

Anexo do REACH	Requisitos de informação	VII	VIII
Volume (t/a)		>1	>10
9.1.1	Ensaio de toxicidade a curto prazo em <i>Daphnia</i>	x	x
9.1.2	Estudo de inibição de crescimento em algas	x	x
9.1.3	Ensaio de toxicidade a curto prazo em peixes		x
9.1.4	Estudo de inibição respiratória em lamas ativadas		x
9.2.1.1	Degradação biótica (ensaio de biodegradabilidade elevada)	x	x
9.2.2	Degradação abiótica (hidrólise = f(pH))		x
9.3.1	Estudo de despistagem da adsorção/dessorção		x

I.2.3.3. Avaliação da segurança química (para substâncias > 10 t/a)

Quando as substâncias são fabricadas/importadas em volumes iguais ou superiores a 10 toneladas, é obrigatória a apresentação de uma avaliação da segurança química que inclua 1) uma avaliação do perigo ambiental e 2) uma avaliação PBT/mPmB.

Em geral, conforme descrito no artigo 14.º do REACH, uma avaliação da segurança química é composta pelos seguintes passos:

- Recolha e produção de informações disponíveis e necessárias sobre as propriedades intrínsecas
- Avaliação dos perigos físico-químicos, incluindo classificação
- Avaliação dos perigos para a saúde humana, incluindo a classificação e a determinação de níveis derivados sem efeitos (DNEL) ou de níveis derivados com efeitos mínimos (DMEL)
- Avaliação dos perigos ambientais, incluindo a classificação e a determinação das concentrações previsivelmente sem efeitos (PNEC)
- Avaliação PBT e mPmB.

Só é necessário realizar uma avaliação da exposição e uma caracterização dos riscos no contexto do relatório de segurança química quando o resultado da avaliação do perigo mostrar que a substância é classificada de acordo com qualquer uma das classes de perigo do artigo 14.º, n.º 4¹¹, do REACH, ou é avaliada como substância PBT ou mPmB.

I.2.3.4. Alternativas aos ensaios

As informações-padrão exigidas para o perigo ambiental enumeradas nos anexos VI a X do REACH não têm necessariamente de ser cumpridas através da realização de novos ensaios experimentais. Devem primeiro ser consideradas as informações existentes disponíveis, incluindo a utilização de «abordagens sem realização de ensaios» como os métodos *in vitro*,

¹¹ Classes de perigos mencionadas no artigo 14.º, n.º 4: explosivos (2.1), gases inflamáveis (2.2), aerossóis inflamáveis (2.3), gases oxidantes (2.4), líquidos inflamáveis (2.6), sólidos inflamáveis (2.7), substâncias e misturas autorreativas dos tipos A e B (2.8), líquidos pirofóricos (2.9), sólidos pirofóricos (2.10), substâncias e misturas que, em contacto com a água, libertam gases inflamáveis (2.12), líquidos oxidantes das categorias 1 e 2 (2.13), sólidos oxidantes das categorias 1 e 2 (2.14), peróxidos orgânicos dos tipos A a F (2.15); toxicidade aguda (3.1), corrosão/irritação cutânea (3.2), lesões oculares graves/irritação ocular (3.3), sensibilização respiratória ou cutânea (3.4), mutagenicidade em células germinativas (3.5), carcinogenicidade (3.6), efeitos adversos para a função sexual e a fertilidade ou para o desenvolvimento (3.7), efeitos que não sejam efeitos narcóticos (3.8), STOT RE (3.9), perigo de aspiração (3.10); perigoso para o ambiente aquático (4.1); perigoso para a camada de ozono (5.1)

as previsões (Q)SAR e as abordagens de comparação por interpolação e de agrupamento, bem como adaptações às informações-padrão exigidas nos termos do anexo XI.

Com efeito, a obtenção de novos dados de ecotoxicidade para cumprir os requisitos de informação que incluam a avaliação PBT deve ser considerada apenas como opção de último recurso (anexo VI, quarta etapa, do REACH), em particular quando são envolvidos animais vertebrados, e a utilização de abordagens sem realização de ensaios deve ser utilizada, sempre que possível, para preencher lacunas de dados.¹²

I.2.3.5. Orientações práticas

O capítulo R.7.8.4.1 do *Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química* da ECHA (doravante designado Guia IR/CSA da ECHA) contém orientações práticas sobre como avaliar a relevância das informações disponíveis.

Logo que todos os dados disponíveis tenham sido coligidos, deve ser realizada uma análise das informações em falta, comparando as necessidades de informação identificadas para a substância com as informações disponíveis que são consideradas relevantes e fiáveis.

Se a análise das informações em falta indicar que, provavelmente, não será possível cumprir os requisitos de informações, poderá ser necessário produzir novas informações. No que respeita aos requisitos de informação dos anexos VII ou VIII, quaisquer novos ensaios devem ser realizados em conformidade com o artigo 13.º do REACH. No que respeita às substâncias dos anexos IX ou X, devem ser apresentadas propostas de ensaio à ECHA antes da realização de qualquer ensaio.

A parte B do Guia IR/CSA da ECHA contém estratégias de ensaio integradas (ITS), que fornecem orientações específicas para os parâmetros sobre a forma de recolher e avaliar informações disponíveis e considerar as necessidades de novos dados e estratégias de ensaio. A parte II das presentes orientações também ilustra possíveis abordagens para avaliar informações sobre os perigos para o ambiente aquático e o destino ambiental para as NCS.

I.3. Avaliação dos perigos ambientais

A avaliação dos perigos ambientais consiste numa avaliação de todas as informações disponíveis sobre os perigos para os ecossistemas em qualquer compartimento ambiental (água, ar, sedimento ou solo). Os perigos para os predadores na cadeia alimentar (intoxicação secundária) e os perigos para a atividade microbiológica dos sistemas de tratamento de águas residuais devem ser igualmente abrangidos. Os dados relativos ao destino ambiental (degradabilidade e bioacumulação) também são exigidos.

Os resultados desta avaliação determinarão a classificação e a rotulagem da substância em conformidade com o Regulamento CRE (ver secção I.3.1. abaixo), bem como a determinação da concentração previsivelmente sem efeitos (PNEC) para cada compartimento (ver a secção I.5. abaixo), e deverão ser tidos em conta para a avaliação PBT.

I.3.1. Classificação e rotulagem

¹² Estão disponíveis orientações para a indústria sobre os requisitos relativos às informações e aos métodos de recolha de dados para o registo de NCS utilizadas como ingredientes de fragrâncias no Protocolo para o registo de substâncias naturais complexas ao abrigo do REACH (versão 2, de 7 de janeiro de 2009).

A classificação no âmbito do Regulamento CRE é um processo de duas etapas que exige a identificação de todas as informações relevantes sobre as substâncias e as misturas e a sua subsequente avaliação com vista a uma decisão sobre a classificação e rotulagem em conformidade com os critérios estabelecidos no anexo I do mesmo regulamento.

No que respeita à classificação dos perigos ambientais, os critérios são estabelecidos na secção 4.1.2 (para as substâncias) e na secção 4.1.3 (para as misturas) do anexo I do Regulamento CRE.

A classificação dos perigos ambientais baseia-se nos dados relativos à toxicidade em meio aquático para as substâncias ou misturas e em informações sobre o comportamento de degradação e de bioacumulação. Com efeito, no que respeita aos perigos agudos para o meio aquático, a classificação será baseada apenas nos dados relativos à toxicidade aguda em meio aquático. Contudo, no que respeita aos perigos a longo prazo, a classificação será baseada nos dados sobre a toxicidade crónica em meio aquático e sobre a degradação. Caso não existam informações adequadas sobre a toxicidade crónica, serão utilizados dados relativos à toxicidade aguda em meio aquático e dados relativos ao destino ambiental (incluindo o valor LogK_{ow} quando não existirem dados sobre a bioacumulação) para determinar a classificação conforme indicado no anexo I, quadro 4.1.0, do Regulamento CRE.

Nos termos do Regulamento CRE, não é obrigatório produzir novos dados apenas para fins de classificação. Assim, se não for possível aplicar diretamente os critérios às informações disponíveis identificadas (como pode ser o caso para substâncias < 10 toneladas), a avaliação deve ser realizada com base na ponderação da suficiência de prova por peritos.

I.3.1.1. «Constituintes pertinentes» para fins de classificação

Nos termos do Regulamento CRE, as substâncias que contenham substâncias perigosas identificadas, na forma de impurezas, aditivos ou constituintes individuais, devem ser tidas em conta para fins de classificação, se a concentração da substância perigosa for igual ou superior aos valores-limite aplicáveis definidos no anexo I, secção 1.1.2.2, do mesmo regulamento.

Tal significa que a identificação e avaliação dos dados disponíveis para fins de classificação deve abranger as informações sobre a própria substância, bem como os «constituintes pertinentes» que, nos termos do anexo I, secção 4.1.3.1, do CRE, são «*os classificados em «toxicidade aguda 1» ou «toxicidade crónica 1» e que estão presentes numa concentração igual ou superior a 0,1 % (p/p), bem como os classificados em «toxicidade crónica 2», «toxicidade crónica 3» ou «toxicidade crónica 4» e que estão presentes numa concentração igual ou superior a 1 % (p/p) [...]. Regra geral, no caso das substâncias classificadas em «toxicidade aguda 1» ou «toxicidade crónica 1» a concentração a considerar é (0,1/M) %».*

No caso das substâncias muito tóxicas (toxicidade aquática aguda 1 e/ou toxicidade aquática crónica 1), deverão ser aplicados fatores de multiplicação (fatores-M)¹³ a fim de ter em

¹³ Nos termos do artigo 10.º, n.º 1, do CRE, «*os limites de concentração específicos e os limites de concentração genéricos são limites atribuídos a uma substância que correspondem a um limiar a partir do qual ou acima do qual a presença dessa substância noutra substância, ou numa mistura, enquanto impureza, aditivo ou constituinte individual identificados, implica a classificação da substância ou mistura como perigosa».* O conceito de fatores de multiplicação (fatores-M) foi introduzido no CRE para as substâncias que são muito tóxicas para o ambiente aquático, uma vez que não é possível aplicar limites de concentração específicos a esta classe de perigo, a fim de aumentar a sua ponderação na classificação da

conta o facto de estas substâncias, mesmo em baixas concentrações, poderem contribuir para a classificação da mistura.

1.3.1.2. Identificação e avaliação dos dados relevantes disponíveis

Nos termos do *Guia de orientação sobre a aplicação dos critérios do Regulamento CRE* da ECHA (versão 4.1, junho de 2015) (doravante designado as «Orientações CRE»), os critérios harmonizados para a classificação de substâncias como perigosas para o ambiente aquático centram-se em substâncias simples, mas existem exceções para substâncias complexas, como as substâncias multiconstituintes e UVCB: embora sejam consideradas «substâncias» nos termos do REACH, a abordagem para a sua classificação estabelece que os constituintes pertinentes devem ser tidos em conta e, por conseguinte, podem aplicar-se as regras relativas às «misturas».

Para a classificação das misturas, a identificação das informações pertinentes pode basear-se na própria mistura ou nas substâncias individuais contidas na mistura, dependendo do tipo de informação disponível e das categorias/classes de perigo a considerar.

A avaliação das informações deve basear-se nos dados da própria mistura, se estiverem disponíveis informações válidas, adequadas e fiáveis sobre essa mistura. No entanto, este critério não é aplicável para a avaliação das propriedades de biodegradação e de bioacumulação, na qual devem ser utilizados apenas dados dos constituintes individuais presentes na mistura, em conformidade com o artigo 6.º, n.º 4, do CRE.

A abordagem para a classificação dos perigos para o ambiente aquático é, assim, uma abordagem faseada, que tem conta a disponibilidade das informações relativas à própria mistura e aos seus constituintes.

Contudo, nos termos do anexo I, secção 4.1.3.6.1, do CRE, se não estiverem disponíveis informações adequadas para todos os constituintes pertinentes da mistura, *«a mistura será classificada exclusivamente com base nos componentes conhecidos, mencionando-se no rótulo e na FDS a seguinte frase suplementar: “Contém x % de componentes cujos perigos para o ambiente aquático são desconhecidos”.*»

A abordagem faseada para a classificação das misturas é apresentada no anexo I, secção 4.1.3.2, figura 4.1.2, do CRE e é reproduzida no apêndice 1 do presente documento.

1.3.1.3. Especificações das substâncias multiconstituintes e UVCB para fins de classificação

As substâncias multiconstituintes e UVCB requerem considerações específicas quando se trata de avaliar a adequação dos dados disponíveis para essas substâncias. Com efeito, uma vez que essas substâncias podem não ser dissolvidas em soluções homogéneas, conforme indicado na secção 4.1.3.2.2. das Orientações CRE, relativa a substâncias difíceis de ensaiar, a aplicabilidade de métodos de ensaio normalizados e, por conseguinte, a interpretação dos resultados, pode não ser garantida.

A título de exemplo, no que respeita à toxicidade em meio aquático, as Orientações CRE estabelecem que *«for organics, consideration therefore needs to be given to using the data*

mistura. Assim, os fatores-M devem ser aplicados à concentração das substâncias da mistura classificadas nas categorias «toxicidade aquática aguda 1» e/ou «toxicidade aquática crónica 1» ao classificar a mistura através do método da soma.

derived from the testing of water-accommodated fractions (WAFs) for aquatic toxicity, and the use of such data in the classification scheme» [no caso das substâncias orgânicas, deve ser tida em consideração a utilização dos dados resultantes dos ensaios realizados recorrendo ao método WAF para a toxicidade em meio aquático, bem como a utilização desses dados no sistema de classificação].

A parte II do presente documento contém mais informações sobre os princípios e as metodologias WAF, de acordo com a Monografia n.º 23 da OCDE (2000), ao testar a totalidade da NCS no que respeita à toxicidade em meio aquático.

A parte II contém ainda considerações específicas para a avaliação de outros parâmetros, como a biodegradação e a bioacumulação.

I.3.1.4. Abordagens de classificação para substâncias NCS

A classificação de substâncias NCS é, por conseguinte, um processo muito complexo com regras adaptadas que devem ser aplicadas caso a caso. No entanto, com base no acima exposto, decorre que duas abordagens serão relevantes para a classificação de NCS:

- Classificação baseada em cálculos com dados sobre constituintes ou blocos de constituintes conhecidos, incluindo a utilização de resultados de métodos comparativos por interpolação ou de resultados (Q)SAR validados;
- Classificação baseada em dados da própria NCS.

A parte II do presente documento contém orientações pormenorizadas sobre a aplicação destas abordagens para fins de classificação de NCS, com exemplos práticos que ilustram as possíveis abordagens.

I.3.2. Avaliação PBT/mPmB

As substâncias PBT são substâncias que são persistentes, bioacumuláveis e tóxicas, enquanto as substâncias mPmB são substâncias que são caracterizadas por uma persistência elevada específica combinada com uma tendência elevada para a bioacumulação.

Quando as substâncias são fabricadas/importadas em volumes iguais ou superiores a 10 toneladas, é obrigatória a apresentação de uma avaliação da segurança química que inclua uma avaliação PBT/mPmB. Assim, esta avaliação não será necessária para a maioria das NCS registadas até 2018, uma vez que se encontram na gama de 1 a 10 toneladas.

Quando é necessária, a avaliação PBT/mPmB exige, numa primeira fase, que os dados disponíveis produzidos no contexto da avaliação da segurança química sejam utilizados e comparados com os critérios PBT/mPmB estabelecidos no anexo XIII, ponto 1, do REACH. Se a substância cumprir os critérios PBT/mPmB (ou for considerada uma substância PBT ou mPmB no dossiê de registo), devem ser realizadas uma caracterização das emissões nos termos do anexo I, ponto 4, e uma caracterização dos riscos nos termos do anexo I, ponto 6.5, do REACH.

I.3.2.1. Critérios para a identificação de substâncias PBT e mPmB

Os critérios para a identificação de substâncias PBT e mPmB são estabelecidos no anexo XIII, ponto 1, do REACH e são reproduzidos no anexo 2 do presente documento. São fornecidas informações adicionais na secção II.5. do presente documento.

O anexo XIII do REACH determina que a identificação de substâncias PBT/mPmB deve ser feita com base na ponderação da suficiência da prova por peritos, comparando com os critérios estabelecidos no referido anexo todas as informações relevantes, as quais devem ser utilizadas de uma forma integrada

Tal significa que todas as informações relevantes disponíveis para a identificação de uma substância PBT ou mPmB devem ser consideradas em conjunto, nomeadamente, resultados de monitorização e modelação, dados de ensaios *in vitro* e em animais, informações obtidas através da aplicação de agrupamento e da comparação por interpolação, resultados de (Q)SAR, dados profissionais e estudos epidemiológicos e clínicos.

O anexo XIII do REACH estabelece que «*na ponderação da suficiência da prova consideram-se em conjunto todos os resultados disponíveis, independentemente das conclusões que de cada um se extraíam*».

Nesse caso, deve ser seguida uma abordagem faseada, conforme indicado no anexo XIII, ponto 2:

As informações relevantes disponíveis são primeiro comparadas com os critérios indicados no anexo XIII, ponto 1, e, se a substância cumprir esses critérios ou for considerada como sendo uma substância PBT/mPmB, deve ser realizada uma caracterização das emissões. O resultado da etapa de comparação é sintetizado a seguir.¹⁴

I.3.2.2. Possível resultado da avaliação PBT

Podem ser obtidas três conclusões a partir da etapa de comparação:

- Se a substância não for identificada como PBT/mPmB, a avaliação PBT/mPmB terminará nesta fase.
- Quando as informações disponíveis indicarem que a substância é PBT ou mPmB, a etapa seguinte consistirá na realização de uma caracterização das emissões que descreva todas as fontes de emissões para os diferentes compartimentos ambientais durante todas as atividades realizadas pelo registante e todas as utilizações identificadas. Os resultados da caracterização das emissões serão então utilizados para determinar medidas eficazes, com vista a minimizar as emissões resultantes do fabrico ou das utilizações identificadas para a totalidade do ciclo de vida.
- Se, no entanto, durante a etapa de comparação, os dados disponíveis não permitirem obter uma conclusão sobre as propriedades PBT/mPmB, será necessário produzir informações adicionais (ou apresentar uma proposta de ensaio para os requisitos de informação dos anexos IX e X) até que seja possível chegar a uma conclusão inequívoca¹⁵.

No caso de registos de NCS que devem ser apresentados até ao prazo de 2018, o dossiê técnico conterá apenas informações dos anexos VII e VIII. Nesses casos, o registante deverá utilizar as informações a ter em conta na pesquisa indicadas no anexo XIII, ponto 3.1, do

¹⁴ Consulte igualmente a figura R.11-2 do capítulo R.11 (avaliação PBT/mPmB) do Guia IR/CSA da ECHA (versão 2.0, novembro de 2014), também reproduzida no apêndice 3 das presentes orientações.

¹⁵ A menos que possam ser apresentadas adaptações baseadas na exposição, em conformidade com o anexo XI, ponto 3.2, alíneas b) ou c). Nesse caso, a substância é considerada como sendo «PBT ou mPmB» no dossiê de registo.

REACH (reproduzidas no anexo 3 das presentes orientações) e chegar a uma conclusão com base nessas informações, bem como noutras informações disponíveis numa ponderação da suficiência de prova.

I.3.2.3. Constituintes pertinentes para fins de avaliação PBT

Conforme mencionado na secção I.3.2.1. acima, o anexo XIII do REACH especifica que: «*No processo de identificação, devem ter-se igualmente em conta as propriedades PBT/mPmB dos constituintes pertinentes da substância e dos produtos de transformação e/ou degradação pertinentes*».

O termo «constituintes», conforme descrito no Guia SID da ECHA, «*refere-se a constituintes e impurezas de substâncias bem definidas, constituintes de substâncias UVCB e aditivos de todas as substâncias*».

Não existe nenhuma definição dos termos «constituintes pertinentes», mas o capítulo R.11.4.1. do Guia IR/CSA da ECHA estabelece que «*Constituents, impurities and additives are relevant for the PBT/vPvB assessment when they are present in concentration of $\geq 0.1\%$ (w/w). This limit of 0.1% (w/w) is set based on a well-established practice rooted in a principle recognised in European Union legislation. Individual concentrations $< 0.1\%$ (w/w) normally need not be considered.*» [Os constituintes, as impurezas e os aditivos são pertinentes para a avaliação PBT/mPmB quando estão presentes numa concentração $\geq 0,1\%$ (m/m). Este limite de $0,1\%$ (m/m) é definido tendo por base uma prática corrente alicerçada num princípio reconhecido na legislação da União Europeia. Normalmente, não é necessário ter em consideração as concentrações individuais $< 0,1\%$ (w/w).]

Estabelece ainda que «*regardless of whether substance identification is possible or not, the registrant should carry out a PBT/vPvB assessment for all constituents above 0.1% (w/w)*» [independentemente de a identificação da substância ser ou não possível, o registante deve realizar uma avaliação PBT/mPmB para todos os constituintes presentes numa concentração superior a $0,1\%$ (m/m)]. (Guia IR/CSA da ECHA, capítulo R.11.4.1.). Caso contrário, o registante deve apresentar no relatório de segurança química uma justificação do motivo pelo qual teve em conta determinados constituintes, impurezas ou aditivos presentes numa concentração $\geq 0,1\%$ (m/m) que não são pertinentes para a avaliação PBT.

No entanto, conforme explicado no Guia IR/CSA da ECHA, é permitida alguma flexibilidade no valor-limite «*for the sake of proportionality of assessment efforts and the level of risk being considered*» [por motivos de proporcionalidade no exercício de avaliação e tendo em conta o nível de risco], ou seja, quando o padrão de utilização e as potenciais emissões dos constituintes, impurezas ou aditivos com propriedades PBT/mPmB assim o justifiquem, o valor-limite pode ser aumentado para mais de $0,1\%$, desde que o novo limite não exceda 10% (m/m) da quantidade total de todos os constituintes com propriedades PBT/mPmB e que a quantidade total desses constituintes presentes na substância fabricada/importada não exceda 1 tonelada por ano.¹⁶

I.3.2.4. Possível necessidade de produzir dados adicionais

¹⁶ O limite de $0,1\%$ também pode ser reduzido de acordo com as orientações. Por exemplo, no caso das substâncias muito tóxicas, as informações sobre a toxicidade obtidas para fins de classificação e rotulagem podem ser utilizadas para definir esse limite de concentração inferior para fins de avaliação PBT/mPmB.

Conforme indicado acima, as informações-padrão exigidas para as substâncias produzidas/importadas em quantidades inferiores a 100 toneladas/ano (anexos VII e VIII) podem não ser suficientes para permitir uma avaliação PBT/mPmB e pode ser difícil caracterizar as substâncias complexas num nível que permita a identificação de constituintes pertinentes para a avaliação PBT. Nesse caso, devem ser produzidos dados adicionais para cada propriedade PBT inerente dos constituintes pertinentes para os quais as informações são insuficientes ou não estão disponíveis.

O Guia IR/CSA da ECHA recomenda que devem ser tomadas precauções ao decidir as informações que são necessárias para avaliar as propriedades PBT no que respeita a estudos que envolvam animais vertebrados e que a estratégia determine, quando são necessárias informações para várias propriedades, que a avaliação se centre na potencial propriedade de persistência antes de serem produzidas informações sobre a bioacumulação ou dados de ecotoxicidade, uma vez que a ausência da propriedade de persistência permitirá concluir que a substância não é PBT nem mPmB.

Por conseguinte, se for possível demonstrar que a substância e os seus produtos de degradação não são persistentes, não é necessário avaliar se cumprem as propriedades «B» ou «T». No entanto, os dados relativos à bioacumulação ou à (eco)toxicidade podem ser necessários para a avaliação dos riscos e fazerem parte dos requisitos-padrão de uma gama de tonelagem superior.

As estratégias para avaliar cada uma das propriedades «P», «B» ou «T» das substâncias UVCB devem ser desenvolvidas caso a caso, conforme descrito no Capítulo R.11.4.2.2. do Guia IR/CSA da ECHA.

1.3.2.5. Terminologia

Por último, o Guia IR/CSA da ECHA determina uma terminologia que deve ser aplicada no dossiê de registo para as substâncias sujeitas à avaliação PBT/mPmB, a fim de refletir o seu estatuto PBT com base nos constituintes pertinentes e/ou nos produtos de transformação e degradação. É feita distinção entre:

- **«PBT or vPvB substance:** *A substance having a constituent with PBT or vPvB properties, which is present at a concentration of 80 % or more;»* [**Substância PBT ou mPmB:** *uma substância com um constituinte com propriedades PBT ou mPmB, na qual o constituinte está presente numa concentração de 80 % ou mais*]
- **«Substance containing maximum X % (or X% - Y%) PBTs or vPvBs:** *A substance having one or more constituents or impurities with PBT or vPvB properties in individual amounts equal or above 0.1 % (but less than 80%). The percentage can be a maximum percentage (X) or a range (X-Y), whatever is applicable.»* [**Substância contendo, no máximo, X % (ou X % - Y %) PBT ou mPmB:** *uma substância com um ou vários constituintes ou impurezas com propriedades PBT ou mPmB em quantidades individuais iguais ou superiores a 0,1 % (mas inferiores a 80 %). A percentagem pode ser uma percentagem máxima (X) ou um intervalo (X-Y), consoante aplicável.*]
- **«Substance forming PBTs or vPvBs:** *If any constituent, impurity or additive of a substance degrades or is transformed into substances which fulfil the PBT or vPvB criteria and if these transformation or degradation products are formed in "relevant" amounts. The term "relevant" has been defined for the registrant's substance in*

Section R.11.4.1. For the purpose of the REACH Article 59 process for identification of Substances of Very High Concern, the assessment of what are "relevant" transformation/degradation products may be done case-by-case. The percentage of degradation or transformation products may be indicated as for impurities or constituents with PBT- or vPvB- properties, if applicable constituents with PBT- or vPvB- properties, if applicable (more guidance on degradation/transformation products is given in Section R.11.4.2.2).» [Substância que forma PBT ou mPmB: se qualquer constituinte, impureza ou aditivo de uma substância se degradar ou for transformado em substâncias que cumprem os critérios PBT ou mPmB e se esses produtos de transformação ou degradação forem formados em quantidades «pertinentes». O termo «pertinente» foi definido na secção R.11.4.1. para a substância do registante. Para efeitos do processo de identificação de substâncias que suscitam elevada preocupação, a que se refere o artigo 59.º do REACH, a avaliação do que são produtos de transformação/degradação «pertinentes» deve ser efetuada caso a caso. A percentagem de produtos de degradação ou transformação pode ser indicada da mesma forma que para as impurezas ou os constituintes com propriedades PBT u mPmB, se aplicável (são fornecidas mais orientações sobre produtos de degradação/transformação no capítulo R.11.4.2.2)]

I.3.2.6. Especificidades para as substâncias UVCB e NCS na avaliação PBT/mPmB

Devido à sua natureza, a caracterização das substâncias UVCB para fins da avaliação PBT/mPmB colocou enormes desafios à indústria, tendo sido utilizadas várias abordagens para solucionar problemas na identificação de substâncias UVCB.

I.3.2.6.1. «Constituintes pertinentes» para a avaliação PBT de NCS

Conforme explicado acima, o valor-limite para os «constituintes pertinentes» é, em princípio, 0,1 %, mas, por motivos de proporcionalidade no exercício de avaliação e tendo em conta o nível de risco, este limite pode ser aumentado.

Em termos de avaliação, no caso das substâncias naturais complexas, é impraticável identificar constituintes até 0,1 % m/m. Muitos constituintes, nomeadamente sesquiterpenos, são extremamente difíceis de identificar de forma inequívoca através de análise GCMS (ou seja, idealmente, é necessária uma amostra pura para confirmação por co-injeção) e a quantificação dos constituintes individuais por co-eluição pode ser complicada. Além disso, devido à variação natural da composição química dos produtos botânicos, são necessárias várias análises para definir os intervalos dos constituintes. Por conseguinte, a indústria de fragrâncias aplica normalmente um valor-limite de 1 % para uma identificação inequívoca (em conformidade com os requisitos aplicáveis à identificação de substâncias nos termos dos Regulamentos REACH e CRE). Por vezes, se um constituinte for bem conhecido e estiver referenciado numa biblioteca de espectros analíticos, será indicado se estiver presente numa concentração < 1 %.

Em termos de nível de risco, para uma determinada NCS, os constituintes estão normalmente relacionados em consequência da bioquímica da instalação (ver mais informações na secção II.3.2.). Por conseguinte, espera-se que constituintes não identificados presentes numa concentração < 1 % tenham propriedades PBT idênticas às dos constituintes conhecidos. Assim, é possível aplicar uma abordagem por bloco ou uma abordagem da totalidade da substância para avaliar as propriedades PBT de uma NCS (ver

secção II.5), reduzindo a necessidade de definir um limiar de um constituinte específico para a avaliação.

No entanto, caso seja conhecido que uma NCS contém constituintes específicos suscetíveis de terem propriedades (m)P, (m)B e T, deve ser aplicada a «abordagem do constituinte conhecido», juntamente com o limite de 0,1 % (ver secção I.4.).

1.3.2.6.2. Identificação de «constituintes pertinentes» em substâncias multiconstituintes e UVCB

As substâncias multiconstituintes e UVCB partilham a particularidade de a sua composição poder não permitir uma fácil caracterização dos seus constituintes num nível suficiente para cumprir os requisitos de avaliação PBT/mPmB.

Quando uma NCS é caracterizada como uma substância multiconstituinte, a avaliação deverá, em princípio, ser menos difícil, uma vez que a sua composição é bem definida e todos os constituintes pertinentes, incluindo impurezas e aditivos, devem ser identificados com as suas concentrações aproximadas.¹⁷ Cada constituinte de uma substância multiconstituinte presente em concentrações pertinentes para a avaliação PBT pode, assim, ser comparado com os critérios PBT. Com base na consistência das propriedades dos constituintes de uma substância multiconstituinte, é possível definir blocos que permitam a comparação por interpolação, o agrupamento de substâncias e/ou a utilização de previsões do modelo (Q)SAR para preencher lacunas de dados e/ou produzir novas informações sobre esses constituintes.

No entanto, no caso das substâncias UVCB, uma vez que a sua composição é variável, o número de constituintes é relativamente grande e a percentagem de constituintes desconhecidos pode ser significativa, o Guia IR/CSA da ECHA propõe a utilização de abordagens adaptadas para a identificação e avaliação de substâncias UVCB.

Com efeito, de acordo com a secção 4.3.1.1 do Guia SID da ECHA, a caracterização de substâncias UVCB exige apenas que todos os constituintes presentes em concentrações ≥ 10 % sejam especificados pelo nome IUPAC e, se possível, por um número CAS, e que as concentrações típicas e os intervalos de concentração sejam indicados.

Os «constituintes secundários» não são considerados como impurezas para as substâncias UVCB e os constituintes desconhecidos devem ser identificados, tanto quanto possível, através de uma descrição genérica da sua natureza química. No entanto, os constituintes pertinentes para a classificação e/ou para a avaliação PBT/mPmB também devem ser identificados quando a sua concentração for ≥ 0.1 % (m/m) (mas, conforme explicado na secção 1.3.2.6.1, devido a questões de impraticabilidade específicas das substâncias naturais complexas, a indústria de fragrâncias aplica normalmente um valor-limite de 1 % para a identificação inequívoca).

¹⁷ Importa notar que, em princípio, os constituintes de uma substância multiconstituinte devem ser indicados quando estiverem presentes numa concentração entre 10 % e 80 %. Os componentes presentes em concentrações inferiores são, normalmente, indicados como impurezas. Quando as NCS podem ser caracterizadas como substâncias multiconstituintes, o conceito de impureza não pode ser aplicado e os constituintes presentes em concentrações inferiores a 10 % devem ser indicados no cabeçalho «Constituents» [Constituintes]. No campo «Remarks» [Observações] de cada um desses constituintes, deve ser acrescentada uma explicação para o desvio à regra relativa às substâncias multiconstituintes.

Assim, para ultrapassar os problemas de identificação de constituintes pertinentes em substâncias multiconstituintes e UVCB para fins de classificação e/ou de avaliação PBT, foi introduzido o conceito de «abordagem por fração ou bloco». Esta abordagem permite a avaliação de constituintes conhecidos pelas suas propriedades PBT/mPmB a partir de grupos ou frações de constituintes que partilham propriedades estruturais semelhantes (para abordagens de avaliação de substâncias UVCB, consulte também a secção I.4. abaixo e a parte II do presente documento), quando tal for cientificamente prático de acordo com as orientações.

Esta abordagem exige uma avaliação de todos os dados disponíveis coligidos para a caracterização da composição da substância UVCB, a fim de determinar o tipo de estruturas químicas que podem estar presentes na substância UVCB.

O passo seguinte consistirá em identificar as principais classes (ou blocos) estruturais da fração constituinte desconhecida e em determinar dentro de cada classe, quando possível, as concentrações aproximadas da fração que representam na substância UVCB.

As frações inferiores ao limite pertinente para a classificação e/ou para a avaliação PBT não precisam de ser caracterizadas com base em estruturas representativas (ou seja, inferiores a 1 % para a maioria das NCS do anexo VIII, conforme explicado acima). No entanto, no caso das substâncias UVCB pode ser difícil demonstrar que a concentração da fração de qualquer estrutura representativa está sempre abaixo do limite, uma vez que a sua composição é variável.

I.3.2.6.3. Identificação de PBT e critérios de avaliação

Para a maioria das NCS sujeitas a registo, os requisitos de informação estão relacionados com parâmetros do anexo VIII (< 100 toneladas/ano) e, por conseguinte, os dados disponíveis podem não ser suficientes para decidir de forma inequívoca se a NCS cumpre os critérios PBT/mPmB. Com efeito, para os registos nos termos do anexo VIII, não existem requisitos-padrão para apresentar dados de bioacumulação, estudos em meio aquático a longo prazo ou valores de meia-vida de degradação. Assim, poderá ser necessário ponderar a produção de dados para além dos requisitos aplicáveis à gama de tonelagem, através de abordagens sem ou com realização de ensaios, até que seja possível chegar a uma conclusão. Em alternativa (e conforme indicado acima, na secção I.3.2.2.), o registante pode decidir não realizar a avaliação PBT e considerar a substância como PBT/mPmB. Estes aspetos são abordados em pormenor na parte II das presentes orientações.

Por forma a ultrapassar os problemas relacionados com a avaliação de substâncias UVCB, podem ser previstas várias abordagens de avaliação, conforme indicado na próxima secção.

I.4. Abordagens de avaliação para as substâncias UVCB

Conforme descrito acima, ao avaliar a adequação dos dados ou quando é necessário realizar ensaios para fins de classificação e/ou para determinar a persistência, a bioacumulação e a toxicidade na avaliação PBT/mPmB, os dados relativos à ecotoxicidade e ao comportamento e destino ambiental devem, em princípio, ser tidos em conta para cada constituinte pertinente da substância (consulte as secções I.3.1.1. e I.3.2.3.).

Contudo, esta tarefa pode tornar-se exigente no caso das NCS, uma vez que estas podem conter um número elevado de constituintes, incluindo constituintes desconhecidos. Além

disso, para alguns parâmetros, apenas estão disponíveis dados sobre a totalidade da substância (p. ex., estudos em mamíferos). Por último, os constituintes das NCS podem apresentar propriedades físico-químicas diferentes e colocar problemas e desafios técnicos para a interpretação dos resultados dos parâmetros relativos à toxicidade em meio aquático, à biodegradação, à bioacumulação, ao comportamento de partição e à hidrossolubilidade.

O grupo de peritos PBT da ECHA abordou a questão específica das substâncias UVCB num documento de reflexão (adiante o «documento de reflexão PBT da ECHA» e ainda em processo de revisão¹⁸) e, de acordo com este documento, dependendo do conhecimento da substância, das suas matérias-primas e do processo de fabrico, dos seus constituintes e das respetivas propriedades previstas, podem ser adotadas várias abordagens de avaliação, a saber:

- (1) A «abordagem dos constituintes conhecidos»: esta abordagem pode ser utilizada quando se sabe que uma substância contém constituintes específicos em concentrações pertinentes que são suscetíveis de ter propriedades (m)P, (m)B e T.
- (2) A «abordagem por bloco» (definição de perfis de fração): a substância é dividida em frações/blocos de constituintes estruturalmente semelhantes ou que seguem um padrão de estruturas regular previsível.
- (3) A «abordagem da totalidade da substância»: a substância UVCB é considerada uma única substância química para fins de avaliação e ensaio.

A parte II do presente documento contém informações adicionais e ilustrações sobre a aplicação das abordagens de avaliação às NCS para fins de classificação e avaliação PBT.

I.5. Determinação de PNEC e caracterização dos riscos

No caso das substâncias fabricadas ou importadas em quantidades iguais ou superiores a 10 toneladas por ano, se uma substância mostrar ser perigosa ou PBT/mPmB em resultado de uma avaliação do perigo ou das propriedades PBT, deve ser realizada uma avaliação da exposição e uma caracterização dos riscos.

A avaliação da exposição deve basear-se na criação de cenários de exposição e em estimativas da exposição (concentrações ambientais previstas ou PEC).

Os cenários de exposição devem descrever as condições de fabrico e de utilização, incluindo as condições de funcionamento (CF) e as medidas de gestão dos riscos (MGR) necessárias para demonstrar que os riscos para a saúde humana e para o ambiente são controlados adequadamente.

Durante a fase de caracterização dos riscos, as concentrações ambientais previstas para cada esfera ambiental devem ser comparadas com as PNEC identificadas durante a fase de avaliação do perigo. A caracterização dos riscos deverá ser realizada para cada cenário de exposição abrangido na avaliação da segurança química. O objetivo consiste em demonstrar que, quando as condições do cenário de exposição são aplicadas, os riscos são controlados.

¹⁸ Projeto de documento de reflexão do grupo de peritos PBT da ECHA sobre as abordagens de avaliação para a avaliação de substâncias UVCB e PBT/mPmB - EG_20150710

O risco será considerado como adequadamente controlado ao longo do ciclo de vida da substância, se as estimativas dos níveis de exposição não excedem a PNEC.

No entanto, importa notar que as abordagens de avaliação utilizadas para as NCS, conforme descrito no ponto I.4. acima (ou seja, constituintes principais identificados como principais indicadores/substâncias que determinam os riscos, abordagem por bloco ou a totalidade da substância) podem influenciar a determinação de PNEC para as NCS.

Quando não tiver sido possível determinar PNEC para alguns constituintes, deve ser realizada uma avaliação qualitativa para demonstrar que os efeitos potenciais são evitados ao implementar o cenário de exposição.

É o caso das substâncias PBT/mPmB, em que não é possível avaliar os riscos potenciais a longo prazo destas substâncias e, por conseguinte, não é possível determinar uma PNEC para nenhum compartimento ambiental. Em vez de estimativas da exposição, é necessária uma caracterização das emissões para poder demonstrar que as emissões já são minimizadas pelas medidas de gestão dos riscos aplicadas na instalação e pelas medidas recomendadas aos utilizadores a jusante.

A parte II do presente documento contém uma ilustração das abordagens para a avaliação dos riscos potenciais de NCS identificadas como perigosas.

PARTE II. ABORDAGENS DE AVALIAÇÃO AMBIENTAL PARA NCS

Conforme indicado na parte I do presente documento, a avaliação dos perigos e dos riscos para o ambiente das NCS é uma tarefa difícil que requer uma consideração especial, devido à natureza das NCS e à necessidade de avaliar as propriedades físico-químicas, de destino e de ecotoxicidade de todos os constituintes da substância.

Podem ser utilizadas metodologias diferentes para caracterizar e avaliar NCS, de modo a cumprir os requisitos dos Regulamentos REACH e CRE. As NCS podem ser avaliadas:

- através da avaliação de constituintes específicos (a «abordagem dos constituintes específicos»); ou
- com base em frações/bloco de constituintes (a «abordagem por bloco»); ou
- com base em informações sobre a própria NCS (a «abordagem da totalidade da substância»).

As secções seguintes das presentes orientações discutem estas abordagens de avaliação e apresentam ilustrações e exemplos sobre como as aplicar ao realizar a avaliação ambiental e a classificação e rotulagem de NCS.

II.1. Caracterização e considerações específicas sobre as NCS

Conforme mencionado na parte 1, o Guia SID da ECHA considera, em termos gerais, que as NCS se enquadram na subcategoria «subtipo 3 de UVCB». No entanto, também podem ser caracterizadas como substâncias monoconstituintes ou multiconstituintes, dependendo da sua composição.

De um modo geral, as NCS são compostas por um grande número de constituintes, dos quais alguns são conhecidos e podem ser caracterizados. No entanto, existem situações em que os constituintes são desconhecidos ou caracterizados de modo insuficiente.

Tal como indicado no Guia SID NCS, as substâncias multiconstituintes são tratadas como «substâncias bem definidas» que contêm alguns constituintes em concentrações entre 10 % e 80 %. As orientações da ECHA determinam que os restantes constituintes presentes em concentrações entre 1 % e 10 % devem ser identificados como «impurezas». Anteriormente, ao abrigo da ELINCS (Lista Europeia das Substâncias Químicas Notificadas), os constituintes com concentrações entre 1 % e 10 % apenas eram notificados se tivessem uma contribuição significativa para a classificação global da substância. Muitas NCS que suscitam preocupação para a EFEO/IFRA enquadram-se na categoria de multiconstituintes e, por conseguinte, são substâncias «bem definidas».

Além disso, os constituintes desconhecidos das substâncias UVCB devem ser identificados, tanto quanto possível, por uma descrição genérica da sua natureza química. No caso dos constituintes de substâncias UVCB com interesse para a indústria de fragrâncias, estes descritores genéricos são, normalmente, «monoterpeno» e «sesquiterpeno», modificados pelos descritores funcionais «hidrocarboneto», «álcool», «cetona», etc.

As estruturas terpenoides podem ser subdivididas em acíclicas, monocíclicas, bicíclicas, etc. Os padrões de fragmentação do íon molecular por espectrometria de massas permitem frequentemente este nível de descrição, mesmo quando não é possível deduzir uma estrutura molecular exata. Com este método, as NCS podem ser caracterizadas como uma «mistura» de substâncias conhecidas e um ou mais blocos genéricos de terpenos.

Esta estrutura natural de blocos limita muitos dos seus parâmetros físicos, tais como a pressão de vapor, a hidrossolubilidade, o coeficiente de partição octanol-água, etc., a um intervalo relativamente estreito, permitindo que as NCS sejam tratadas como quase-substâncias com propriedades suficientemente idênticas às substâncias conhecidas, funcionando como substâncias substitutas para fins de avaliação dos riscos.

Por exemplo, o destino final destas quase-substâncias pode ser previsto por analogia com substâncias conhecidas cujas vias de biodegradação são normalmente bem conhecidas [Marmulla, 2014], [Mikami, 1988], [Alvarez, 1999].

Numa «perspetiva comercial», uma «NCS bem definida», seja uma substância multiconstituinte ou uma UVCB, é uma NCS que cumpre as normas analíticas e de composição estabelecidas pelo comité técnico ISO/TC 54 ou por outros órgãos quase-oficiais.

O comité técnico ISO/TC 54 publicou 100 normas aplicáveis aos óleos essenciais e outras NCS disponíveis no mercado mundial, encontrando-se em diferentes fases de desenvolvimento outras 10 normas. Para cada NCS, as definições-padrão variam para os seguintes parâmetros que têm contrapartes no anexo VI, ponto 2, do REACH:

- Aspeto
- Cor
- Odor
- Densidade
- Índice refrativo
- Índice de acidez
- Cromatogramas de gás típicos (suporte polar e não polar)
- Ponto de inflamação

Além dos cromatogramas, as normas incluem geralmente um quadro com os intervalos de concentração dos principais constituintes determinados como sendo importantes para a uniformidade sensorial e física.

As concentrações mínimas que suscitam preocupação podem chegar a 0,1 %, mas, normalmente, a concentração mínima média de uma substância com perfil definido é ≥ 1 %. Importa notar que nem todas as substâncias presentes em concentrações iguais ou superiores a 1 % nas NCS estão incluídas na especificação; a soma dos valores médios para os constituintes enumerados excede normalmente 80 %.

II.2. Abordagens para avaliar NCS

II.2.1. Estratégias e abordagens de avaliação para as NCS

Ao avaliar os efeitos ambientais das NCS no âmbito do REACH, nomeadamente para fins de classificação e rotulagem, a escolha da abordagem dependerá de vários fatores, tais como o conhecimento dos constituintes e/ou das frações na totalidade da substância, as diferenças nas propriedades entre eles e a capacidade para os caracterizar.

De igual modo, as limitações técnicas dos ensaios e a viabilidade para produzir novos dados influenciará a escolha da abordagem. Em alguns casos, a estratégia exigirá uma abordagem faseada, começando com uma abordagem e melhorando a avaliando através da utilização ou combinação de outras abordagens para diferentes constituintes ou grupos de constituintes.

As secções II.2.1.1 a II. 2.1.3 seguintes descrevem as diversas abordagens que podem ser utilizadas para avaliar as NCS quanto aos seus efeitos ambientais e para fins de classificação e rotulagem. As três abordagens descritas foram propostas pelo grupo de peritos PBT da ECHA para responder a questões específicas das substâncias UVCB no documento de reflexão PBT da ECHA. No entanto, podem igualmente ser aplicáveis a substâncias multiconstituintes complexas e para dar resposta a outros requisitos de avaliações ambientais, tais como a classificação e rotulagem e a avaliação dos riscos. As vantagens e as desvantagens da utilização de cada uma destas abordagens são também sintetizadas a seguir:

II.2.1.1. A «abordagem dos constituintes conhecidos»

A «abordagem dos constituintes conhecidos» pode ser aplicada quando uma substância está bem caracterizada e/ou é conhecida por conter constituintes específicos que são pertinentes para a classificação e para a avaliação PBT/mPmB quando são suspeitas, com base em informações de despistagem, de representar o pior cenário das propriedades (m)P, (m)B e T.

A abordagem também pode ser utilizada se os constituintes específicos puderem ser isolados ou fabricados separadamente para fins de ensaio ou se existirem dados disponíveis suficientes para todos os constituintes individuais. Vários constituintes presentes nas NCS têm utilizações semelhantes por si próprios e têm de ser ou serão registados como substâncias para fragrâncias nos termos do REACH (p. ex., os constituintes realçados a negrito no apêndice 4). A avaliação de despistagem é baseada nos constituintes individuais conhecidos, utilizando dados disponíveis sobre esse constituinte (ou em substâncias com comparação por interpolação, caso se justifique).

De modo idêntico à abordagem por fração/bloco, não é necessário realizar ensaios para todos os constituintes identificados. Se, para a avaliação PBT/mPmB, pelo menos, um dos constituintes pertinentes cumprir a combinação das propriedades P, B e T ou mP e mB, deve concluir-se que toda a substância multiconstituinte complexa/substância UVCB contém constituintes PBT/mPmB.

Os prós e os contras da «abordagem dos constituintes conhecidos» são sintetizados abaixo:

Prós	Contras
<ul style="list-style-type: none">Os ensaios reais são realizados numa substância mais pura e, assim, os ensaios são	<ul style="list-style-type: none">Exige maior capacidade de análise para caracterizar a totalidade da substância no

Prós	Contras
<p>mais fáceis de realizar e interpretar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser a única opção cientificamente defensável para substâncias com diversos constituintes conhecidos. • Os constituintes conhecidos podem já ser conhecidos pelas suas propriedades e, assim, o exercício de avaliação pode ser reduzido. 	<p>início da avaliação PBT do que a abordagem da totalidade da substância</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pode exigir a produção de materiais específicos para fins de ensaio. • Pode exigir mais do que um ensaio para cada parâmetro, o que pode suscitar questões no que respeita aos ensaios em vertebrados (p. ex., para ensaios de bioacumulação ou de toxicidade em mamíferos). • Exige uma demonstração de que qualquer constituinte representativo da fração escolhida para fins de ensaio é um pior cenário razoável.

II.2.1.2. A «abordagem por bloco» (ou «definição de perfis de fração»)

Na abordagem por fração/bloco, os constituintes que são estruturalmente semelhantes ou que seguem um padrão de estruturas regular previsível são agrupados em frações, que são normalmente consideradas como se fossem constituintes únicos.

O documento de reflexão PBT da ECHA descreve vários métodos para aplicar a abordagem por fração/bloco na avaliação PBT para cada uma das propriedades «P», «B», «T», mas a abordagem também é aplicável para fins de classificação e rotulagem e para a totalidade da avaliação ambiental. De um modo geral:

- (1) A substância é dividida em frações que contêm constituintes idênticos com base em descritores estruturais. A avaliação e/ou o ensaio são realizados na própria fração, não nos constituintes individuais (ou substitutos). Nesta fração, as propriedades podem ser muito semelhantes ou seguir um padrão regular relacionado com a variação dos descritores estruturais.
- (2) A substância é dividida em frações que contêm constituintes que se espera que tenham o mesmo comportamento de degradação (p. ex., com base em dados de elevada biodegradabilidade).
- (3) O «método do bloco de hidrocarbonetos»: este método foi desenvolvido para substâncias petrolíferas e é aplicado quando a substância multiconstituinte complexa/substância UVCB pode ser dividida em frações que contenham constituintes muito semelhantes no que respeita às propriedades em avaliação. Em cada uma das frações, são selecionados um ou vários constituintes ou constituintes substitutos representativos das substâncias químicas para fins de ensaio e avaliação.

Na secção II.2.2. abaixo, é descrito um método para agrupar frações/blocos pertinentes de constituintes de NCS.

Por conseguinte, pode ser adotada uma abordagem faseada para a avaliação e otimização da estratégia de ensaio na avaliação ambiental, nomeadamente para fins de classificação e rotulagem, para que não seja necessário realizar ensaios em todas as frações.

Assim, deve ser dada prioridade às frações que constituem os piores cenários.

Os prós e os contras da «abordagem por bloco» são sintetizados a seguir:

Prós	Contras
<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação mais específica e refinada em comparação com a abordagem da totalidade da substância. • A avaliação fracionada de uma substância química complexa permite uma definição mais eficiente dos objetivos do ensaio. • Pode ser a única opção prática para algumas substâncias UVCB muito complexas. • Constitui uma opção de aperfeiçoamento, caso a abordagem dos «constituintes conhecidos» não seja viável. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exige maior capacidade de análise para caracterizar a totalidade da substância no início da avaliação ambiental do que a abordagem da totalidade da substância. • Pode exigir a produção de materiais específicos para fins de ensaio. • Pode exigir mais do que um ensaio para cada parâmetro, o que pode suscitar questões no que respeita aos ensaios em vertebrados (p. ex., para ensaios de bioacumulação ou de toxicidade em mamíferos). • Exige uma demonstração de que qualquer constituinte representativo da fração escolhida para fins de ensaio é um pior cenário razoável. • Pode dar origem a uma sobrevalorização do parâmetro.

II.2.1.3. A «abordagem da totalidade da substância»

Quando se prevê que todos os constituintes tenham propriedades semelhantes, podem ser aplicados métodos de ensaio normalizados (Guia IR/CSA da ECHA, capítulo R.7b, relativo à toxicidade em meio aquático); neste caso, a NCS pode ser considerada como uma única substância química para fins de avaliação e ensaio.

No entanto, mesmo nos casos em que a NCS é composta por constituintes com propriedades dissemelhantes, a utilização da abordagem da totalidade da substância ainda pode ser aplicável (Monografia n.º 23 da OCDE, 2000; Guia IR/CSA da ECHA, capítulo R.7b relativo à toxicidade em meio aquático; Documento de reflexão PBT da ECHA). Nestes casos, a interpretação dos resultados deve ser efetuada com precaução.

Em qualquer dos casos, quando for utilizada a abordagem da totalidade da substância, deve ser apresentada uma justificação da escolha e da aplicabilidade da abordagem.

Os prós e os contras da «abordagem da totalidade da substância» são sintetizados a seguir:

Prós	Contras
<ul style="list-style-type: none"> • Os dados relativos à totalidade da substância podem ser mais pertinentes do ponto de vista ecológico. • A utilização do método WAF («<i>water accommodated fraction</i>», fração dissolvida da água) para a realização do ensaio de toxicidade em meio aquático é bem descrita. • Pode ser a única opção, caso a análise adequada da substância de ensaio não seja viável. • Não é necessário fornecer dados sobre cada constituinte (dos quais alguns não estariam disponíveis numa forma pura ou facilmente isolada/preparada). • Requisitos reduzidos de produção de dados (incluindo ensaios com vertebrados). 	<ul style="list-style-type: none"> • Os resultados dos ensaios podem não fornecer informações sobre o comportamento e as propriedades dos constituintes individuais. • Os dados disponíveis do ensaio da totalidade da substância podem ser difíceis de interpretar (quer devido a questões de natureza físico-química quer porque a composição dos elementos de ensaio pode variar). • Alguns ensaios da totalidade da substância podem não ser viáveis (p. ex., se as propriedades físico-químicas dos constituintes variarem significativamente).

Por último, o documento de reflexão PBT da ECHA estabelece que também é possível aplicar uma combinação de uma ou mais das três abordagens acima descritas, bem como aplicar abordagens diferentes nas diferentes fases da avaliação, p. ex., se as informações e o conhecimento da substância aumentarem durante a avaliação.

II.2.2. Métodos para agrupar blocos de constituintes de NCS

Os óleos essenciais e os extratos naturais utilizados na indústria de fragrâncias são normalmente compostos por monoterpenos e sesquiterpenos. Também podem estar presentes algumas pequenas moléculas orgânicas. O apêndice 4 das presentes orientações contém uma lista ilustrativa de constituintes presentes em NCS de fragrâncias.

Nas NCS, os constituintes terpenoides estão frequentemente relacionados em consequência da bioquímica da instalação. Tal fornece uma oportunidade para agrupar constituintes relacionados e tratar cada «bloco» como uma única substância. Em cada bloco de constituintes, podem ser utilizados dados de um ou de alguns constituintes para representar a totalidade do bloco, evitando assim a necessidade de produzir dados para todos os constituintes conhecidos presentes numa NCS. No caso de NCS complexas para as quais não seja viável a identificação inequívoca de todos os constituintes, poderá ser possível incluir constituintes não identificados num bloco de constituintes estruturalmente semelhantes. Por exemplo, os sesquiterpenos são extremamente difíceis de identificar de forma inequívoca quando estão presentes numa mistura complexa. Idealmente, é necessária uma amostra pura para confirmação por co-injeção cromatográfica.

Além disso, o isolamento é frequentemente inviável e/ou impraticável para constituintes presentes em baixas concentrações. No entanto, em consequência da bioquímica da instalação, os terpenoides desconhecidos são normalmente relacionados com constituintes

conhecidos num determinado óleo essencial e, assim, podem ser incluídos num bloco de constituintes adequado para fins de avaliação.

Cada bloco de constituintes deve ser agrupado com base na semelhança no que respeita às propriedades em avaliação. Para a avaliação ambiental, as propriedades essenciais são a toxicidade em meio aquático, o potencial de bioacumulação e a biodegradação. Trata-se de requisitos de parâmetros de informação ambiental para o REACH e influenciam o resultado da classificação dos perigos, os cálculos PEC/PNEC e a avaliação PBT.

A toxicidade em meio aquático é determinada pelo modo de ação tóxica que, por sua vez, depende da funcionalidade química presente. Por exemplo, as moléculas orgânicas neutras como os álcoois, as cetonas, os éteres e os hidrocarbonetos atuam através de um mecanismo simples de narcose não polar, enquanto um modo de ação específico pode ser associado a substâncias químicas mais reativas, como os aldeídos ou os compostos carbonílicos alfa-beta insaturados que possuem a capacidade de se ligarem a proteínas. A lipofilia (tal como modelada por log Kow) também é conhecida por ser um determinante da toxicidade em organismos aquáticos. Normalmente, numa dada classe de modo de ação, é observável uma tendência de aumento da toxicidade em meio aquático com o aumento do log Kow até um valor-limite de aproximadamente 5,0-6,4 [EPA, 2012].

O potencial de bioacumulação é normalmente analisado utilizando o coeficiente de partição octanol/água. A relação entre o log Kow de uma substância orgânica e a sua bioconcentração, medida pelo fator de bioconcentração (BCF) em peixes, encontra apoio significativo na literatura científica para as substâncias químicas que apresentam bioacumulação por difusão passiva e não são biotransformadas. A capacidade dos peixes para metabolizarem uma substância em constituintes mais polares dá origem a valores BCF mais baixos. A capacidade de metabolismo dependerá da estrutura química da substância.

A biodegradação é a transformação por microrganismos através de reações enzimáticas. Assim, a capacidade de uma substância para se biodegradar depende da sua estrutura química. A presença de determinados grupos funcionais, tais como grupos éster que podem ser facilmente clivados, terá um efeito positivo na biodegradabilidade da estrutura. O esqueleto de carbono é particularmente importante, uma vez que o grau de ramificação, a posição dos grupos alquila e o número de anéis podem impedir a ocorrência de mecanismos comuns e vias de biodegradação.

As propriedades estruturais e físico-químicas essenciais acima indicadas que são pertinentes para a ecotoxicidade e para o destino ambiental são sintetizadas no quadro 3.

Quadro 3: Propriedades estruturais e físico-químicas essenciais que são relevantes para a ecotoxicidade e para o destino ambiental

Parâmetro	Propriedades químicas		
	Esqueleto de carbono	Grupo funcional	Log Kow
Toxicidade em meio aquático		✓	✓
Bioacumulação	Pode ser importante para a biotransformação		✓

Biodegradabilidade	✓	✓	
---------------------------	---	---	--

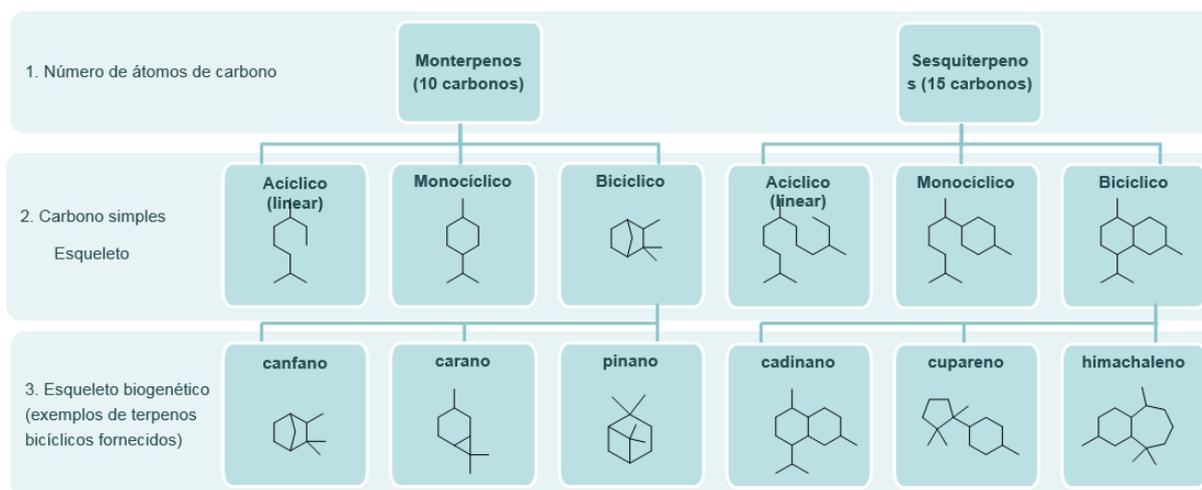
Tradicionalmente, os terpenos têm sido classificados através do reconhecimento de um padrão «isopreno» no seu esqueleto de carbono. O número dessas unidades C5 significativas num composto deu origem a um sistema de classificação primária simples (quadro 4).

Quadro 4: Sistema de classificação primária para os terpenos

Denominação	N.º de unidades de isopreno	Nº de átomos de carbono
Hemiterpenoides	1	5
Monoterpenoides	2	10
Sesquiterpenoides	3	15
Diterpenoides	4	20
Etc.		

A organização do esqueleto de carbono do isoprenilo em cada classe primária dá origem a várias classes secundárias ou subclasses (figura 1). Por exemplo, o esqueleto de carbono pode ser classificado simplesmente com base no facto de ser acíclico, monocíclico, bicíclico ou tricíclico. Caso seja necessária uma maior subcategorização, podem ser utilizados esqueletos ou biogénicas. Ao longo dos anos, à medida que o conhecimento da química dos terpenos evoluiu, foram propostos vários sistemas de nomenclatura ou de classificação biogénica. Os mais conhecidos são os de Devon e Scott (1972), Roberts (1981) e Fraga (2013).

Figura 1: Sistema de classificação por níveis para os esqueletos de terpeno



Um sistema de classificação de terpenos conforme descrito acima, em conjunto com a funcionalidade química, pode fornecer uma abordagem adequada para agrupar blocos de constituintes de NCS para fins de avaliação ambiental. O tamanho da molécula (ou seja, número de unidades de isopreno/número de átomos de carbono) e a presença de grupos funcionais polares determinarão a lipofilia (log Kow) de cada constituinte (quadro 5), o que, conforme mencionado anteriormente, é um determinante importante para a toxicidade em meio aquático e para a bioacumulação. A funcionalidade química é importante para atribuir o modo de ação da toxicidade em meio aquático, enquanto o esqueleto de carbono é essencial para a biodegradação.

Quadro 5. Critérios para o agrupamento de terpenoides

Bloco de constituintes	Critérios de agrupamento		Intervalo log Kow
	Número de átomos de carbono	Funcionalidades químicas	
1	Monoterpeno	Hidrocarboneto	3,9-5,7
2	Monoterpeno	Oxigenado	2,6-4,4
3	Sesquiterpeno	Hidrocarboneto	5,7-7,0
4	Sesquiterpeno	Oxigenado	3,4-5,6

As correlações entre os fragmentos do espectro de massa e /ou os índices de retenção cromatográfica podem constituir uma forma alternativa de agrupamento de terpenoides, em particular quando não é possível identificar a estrutura dos constituintes de forma inequívoca.

Se uma NCS em avaliação também contiver alguns constituintes não terpenoides, estes podem ser considerados como constituintes simples individuais ou, se for caso disso, agrupados em famílias estruturalmente relacionadas, tais como aldeídos alifáticos lineares, ésteres benzílicos ou fenóis.

II.3. Classificação e rotulagem

Conforme descrito na secção I.3.1.4 das presentes orientações, a classificação das NCS pode basear-se em dados sobre a própria NCS ou em cálculos efetuados com dados de constituintes ou blocos de constituintes conhecidos.

Importa notar que os dados obtidos a partir da utilização de métodos sem recurso a ensaios também podem ser utilizados para determinar a classificação, conforme indicado na secção 4.1.1.2.2 do anexo I do Regulamento CRE, desde que cumpram os requisitos especificados no anexo XI, ponto 1, do REACH (consulte a secção II.4.2. acima).

II.3.1. Classificação baseada em cálculos com dados de constituintes ou blocos de constituintes pertinentes

II.3.1.1. Princípio

Conforme indicado na secção I.3.1.4., a classificação é baseada na classificação e na percentagem de cada constituinte ou bloco de constituintes pertinente da NCS.

II.3.1.2. Classificação dos constituintes

A classificação dos constituintes pode basear-se na respetiva classificação já existente ou em dados disponíveis para esses constituintes quando a classificação puder ser determinada:

(a) Utilizando classificações já existentes dos constituintes

A classificação dos constituintes pode ser obtida a partir de fontes como, por exemplo, o manual de rotulagem da IFRA/IOFI (ver o apêndice 5), o inventário de classificação e rotulagem (disponível em: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>) ou o dossiê do REACH da substância disponível no sítio Web de divulgação da ECHA.

Se um constituinte pertinente tiver uma classificação harmonizada de acordo com o anexo VI do Regulamento CRE, esta classificação deve ser utilizada pelo fabricante, importador ou utilizador a jusante. Na ausência de uma classificação harmonizada, quando a classificação fornecida pelas diversas fontes para a mesma substância for diferente, a fiabilidade de cada classificação disponível deve ser cuidadosamente avaliada. Deve ser dada preferência à classificação mais fiável e pertinente.

Exemplos:

Substância: 1,8-cineol - CAS: 470-82-6	
Fontes	Classificação para os perigos ambientais nos termos do Regulamento CRE
Manual de rotulagem da FRA/IOFI 2014	Não classificada
Inventário de C&R	12 entradas: - Uma com 782 notificantes (correspondente à classificação da apresentação conjunta do registo REACH): não classificada - Uma com 1 notificante: classificada como «aquatic chronic 3», com

	uma indicação de que uma impureza ou um aditivo afetam a classificação notificada
Dossiê do REACH (sítio Web de divulgação da ECHA)	Não classificada

O cineol não é classificado como perigoso para o ambiente aquático de acordo com o seu dossiê de registo REACH, 11 entradas (correspondentes a 1190 notificantes) no inventário de classificação e rotulagem e no manual de rotulagem da IFRA. Apenas um notificante do inventário de classificação e rotulagem classificou o cineol como perigoso para o ambiente aquático, mas não foram fornecidos dados de apoio para confirmar esta classificação. Em conclusão, o cineol pode ser considerado como não classificado como perigoso para o ambiente aquático.

Substância: linalol - CAS: 78-70-6	
Fontes	Classificação para os perigos ambientais nos termos do Regulamento CRE
Manual de rotulagem da FRA/IOFI 2014	Não classificada
Inventário de C&R	25 entradas: <ul style="list-style-type: none"> - Uma com 1245 notificantes (correspondente à classificação da apresentação conjunta do registo REACH): não classificada - 1 entrada com um notificante: Aquatic Chronic 2 - 1 entrada com um notificante: Aquatic Chronic 3
Dossiê do REACH (sítio Web de divulgação da ECHA)	Não classificada

O linalol não é classificado como perigoso para o ambiente aquático de acordo com o seu dossiê de registo REACH, 23 entradas (correspondentes a 1714 notificantes) no inventário de classificação e rotulagem e no manual de rotulagem da IFRA/IOFI. Apenas dois notificantes do inventário de classificação e rotulagem classificaram o linalol como perigoso para o ambiente aquático, mas não foram fornecidos dados de apoio para confirmar esta classificação. Em conclusão, o linalol pode ser considerado como não classificado como perigoso para o ambiente aquático.

(b) Classificação de acordo com os dados disponíveis sobre os constituintes pertinentes

A classificação pode ser obtida a partir dos dados disponíveis sobre os constituintes pertinentes e aplicando os critérios de classificação para as substâncias, conforme especificado no anexo I, secção 4.1.2, do Regulamento CRE.

- Para a classificação de perigo agudo (curto prazo):

Será identificada a toxicidade aguda em meio aquático disponível para cada constituinte e para cada nível trófico (peixes, crustáceos, algas).

Conforme estipulado no Regulamento CRE, para definir a categoria de perigo adequada, usam-se os valores disponíveis mais baixos entre os diferentes níveis tróficos, em conformidade com o quadro 4.1.0.

- Para a classificação de perigo a longo prazo:

Se estiverem disponíveis dados de toxicidade crónica para os constituintes pertinentes, estes devem ser utilizados prioritariamente.

Na ausência de dados de toxicidade crónica, os perigos para o meio aquático a longo prazo serão avaliados considerando também os dados do destino ambiental (degradabilidade e bioacumulação).

A classificação de cada constituinte basear-se-á nos dados de toxicidade aguda, na degradabilidade e no coeficiente de partição octanol/água (log Kow) ou no fator de bioconcentração (BCF) (consulte a secção 4.1.2 e o anexo I, quadro 4.1.0 do Regulamento CRE).

**Exemplo: «Óleo essencial de tomilho (contendo timol), tipo espanhol»
(CE: 284-535-7, CAS: 84929-51-1)**

Composição:

(NF ISO 14715 – Novembro de 1999)

Constituintes	CAS#	CE	% mín	% máx
timol	89-83-8	201-944-8	37	55
para-cimeno	99-87-6	202-796-7	14	28
gama-terpineno	99-85-4		4	11
linalol	78-70-6	201-134-4	3	6,5
carvacrol	499-75-2		0,50	5,50
mirceno	123-35-3	204-622-5	1	2,8
alfa-terpineno	99-86-5		0,9	2,6
alfa-pineno	80-56-8	201-291-9	0,5	2,5

Constituintes	CAS#	CE	% mín	% máx
terpineno-1- ol-4	562-74-3		0,1	2,5
beta-cariofileno	87-44-5		0,50	2,00
éter metílico de carvacrol	6379-73-3	228-959-2	0,10	1,50
α -tujeno	3917-48-4		0,2	1,5
hidrato de trans-sabineno	15537-55-0		vestígios	0,5

O óleo de tomilho (contendo timol), tipo espanhol, é composto maioritariamente por álcoois monoterpénos e hidrocarbonetos monoterpénos. De um modo geral, mais de 90 % dos constituintes do óleo essencial da substância podem ser identificados analiticamente (os constituintes a negrito são os que estão presentes numa concentração mínima superior a 1 % no óleo).

Dados disponíveis (toxicidade em meio aquático, biodegradação e bioacumulação)

Não estão disponíveis dados de ensaio válidos para a substância como um todo. Em consequência, a classificação é considerada baseada nos constituintes individuais, utilizando o método da soma (ver a tabela seguinte).

- Toxicidade em meio aquático

Foram obtidas informações sobre a toxicidade em meio aquático para todos os constituintes pertinentes. No entanto, não estavam facilmente disponíveis para todos os constituintes: alguns dados pertencem a uma empresa privada; outros, em especial para constituintes secundários, como o éter metílico de carvacrol, o alfa-tujeno ou o hidrato de trans-sabineno, foram obtidos através de previsões QSAR, uma vez que não havia outra opção disponível.

- Biodegradação

Estavam disponíveis resultados de dados de ensaios de elevada biodegradação para os constituintes principais.

No caso dos constituintes secundários, foram realizadas comparações por interpolação que permitiram que os dados de biodegradação disponíveis para o carvacrol e o sabineno fossem utilizados para o éter metílico de carvacrol e para o α -tujeno/hidrato de trans-sabineno, respetivamente. Para uma explicação pormenorizada da abordagem de método comparativo por interpolação, consulte a secção II.4.2.2.

- Bioacumulação:

Apenas estava disponível um valor BCF determinado experimentalmente para um constituinte. Foram obtidos coeficientes de partição octanol/água para todos os constituintes. No caso dos constituintes com um log Kow próximo do valor-limite de 4, foram também calculados fatores de bioconcentração através de modelos QSAR. As

previsões QSAR produziram resultados da mesma ordem de magnitude. Por conseguinte, podemos considerar, sem muita incerteza, que estes valores BCF previstos são pertinentes para avaliar a capacidade de bioacumulação dos constituintes relacionados. No caso do éter metílico de carvacrol ($\log K_{ow}$ 4,08), os valores BCF previstos são inferiores ao valor-limite de 500.

A utilização de QSAR e as condições que devem ser satisfeitas são discutidas na secção II.4.2.1.

Dados disponíveis:

Constituintes	CL 50 Agudo peixes (mg/L)	CE 50 <i>Daphnia</i> (mg/L)	CE 50 Algas (mg/l)	Fonte	Degradabilidade ¹⁹	Fonte	Log Kow	Fonte	BCF (kg/L peso húmido)	Fonte
timol	4,7	3,2	nenhuns dados	A	inerentemente biodegradável (94,6 % 5d ; 302B)	A	3,30	A		
para-cimeno	48	6,5	4	b";b",b*	rapidamente degradável (> 60 % em 301F mas falhou a janela 10d)	C	4,50	C		
gama-terpineno		> limite de solubilidade #		b#	não rapidamente degradável (29 % 28d, 48 % 70d (301F); 61 % 70d (302C))	C	4,75	d		
linalol	27,8	59	88,3	A	rapidamente degradável (64,2%, 28 d; 301D)	A	2,84	A		
carvacrol	10,8760	4,0920	7,9260	d*	rapidamente degradável	b#	2,50	b#		
mirreno	> limite de solubilidade ^a	> limite de solubilidade ^a	> limite de solubilidade ^a	A	rapidamente degradável (76 % em 28 d; 301D)	A	4,17	A	262 621-733	d" d**
alfa-terpineno		> limite de solubilidade # comparação por interpolação a partir do constituente gama- terpineno			não rapidamente degradável (40 % 28d, 62 % 60d (301F))	C	4,75 5,3	d c		
alfa-pineno	> limite de solubilidade ^a	> limite de solubilidade ^a	> limite de solubilidade ^a		rapidamente degradável (> 60 % em 301B mas falhou a janela 10d)	A	4,48	A	1248	A
terpineno-1- ol-4		6,3		b*	rapidamente degradável	B	3,33	d		
beta-cariofileno		> limite de solubilidade #		B	rapidamente degradável	b#	6,30	d		
éter metílico de carvacrol	1,8390	1,2650	2,0820	d*	rapidamente degradável (comparação por interpolação a partir do constituinte carvacrol)	b# d#	4,08	d	228 392-395	d" d**
α-tujeno	0,6620	0,4730	0,9080	d*	rapidamente degradável (comparação por interpolação a partir do sabineno (CAS: 3387-41-5))	b#	4,48	d#	420 1137-1237	d" d**
hidrato de trans-sabineno	10,7370	6,8070	7,9970	d*	rapidamente degradável (comparação por interpolação a partir do sabineno (CAS: 3387-41-5))	b# d#	3,19	d#		

a: Sítio Web de divulgação da ECHA

¹⁹ Os critérios do Regulamento CRE para a biodegradabilidade utilizam a expressão «rapidamente degradável». Consulte a secção 4.1.2.9.5 do Regulamento CRE.

b: Base de dados RIFM, disponível para membros, dados pertencentes à RIFM * ou empresa-membro # ou publicação~

c: dados proprietários

d: QSAR, ECOSAR* ou OASIS# ou BCFWIN através de equação " ou BCFWIN BCF modelo Arnot incluindo estimativas da taxa de biotransformação, dependendo do nível trófico peixes **

Para cada constituinte, foi verificado se existia uma classificação harmonizada para os perigos de toxicidade aguda e crónica no anexo VI do Regulamento CRE. Apenas o timol foi identificado como tendo uma classificação harmonizada para o perigo de toxicidade crónica: aquatic chronic 2.

Para os restantes constituintes, com base nas informações recolhidas acima, cada constituinte foi classificado para os perigos em meio aquático agudo e a longo prazo, conforme ilustrado no quadro seguinte.

Classificação dos constituintes para os perigos agudo e crónico:

Constituintes	% máx (usada no método da soma)	CL50 mais baixo	Classificação aquática aguda	Fator-M para a classificação aguda	Classificação aquática crónica	Fator-M para a classificação crónica	Fundamentação da classificação do constituinte
timol	55	3,20	Não classificada		Chronic 2		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda Classificação harmonizada como Chronic 2
para-cimeno	28	4,00	Não classificada		Chronic 2		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda CE/CL50 mais baixo entre 1 e 10 mg/l e log Kow > 4 → Chronic 2
gama-terpineno	11	> limite de solubilidade #	Não classificada		Chronic 4		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda CE/CL50 > limite solubilidade, log Kow > 4 e não rapidamente degradável → pode suscitar preocupação → cumprir os critérios para chronic 4, conforme definido no quadro 4.10 do anexo I do CRE
linalol	6,5	27,80	Não classificada		Não classificada		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda log Kow < 4 e rapidamente degradável → não classificada para a toxicidade crónica
carvacrol	5,50	4,09	Não classificada		Não classificada		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda log Kow < 4 e rapidamente degradável → não classificada para a toxicidade crónica
mirreno	2,8	> limite de solubilidade a	Não classificada		Não classificada		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda log Kow próximo do valor-limite. BCF obtido através de valores-limite QSAR 262-733 → valor-limite potencial para bioacumulação. Contudo, CE/CL50 > limite de solubilidade e rapidamente biodegradável → não classificada quanto à toxicidade crónica
alfa-terpineno	2,6	> limite de solubilidade # comparação por interpolação a partir do constituinte gama-terpineno	Não classificada		Chronic 4		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda CE/CL50 > limite solubilidade, log Kow > 4 e não rapidamente degradável → pode suscitar preocupação → cumprir os critérios para chronic 4, conforme definido no quadro 4.10 do anexo I do CRE
alfa-pineno	2,5	> limite de	Não classificada		Não classificada		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda

Constituintes	% máx (usada no método da soma)	CL50 mais baixo	Classificação aquática aguda	Fator-M para a classificação aguda	Classificação aquática crónica	Fator-M para a classificação crónica	Fundamentação da classificação do constituinte
		solubilidade a					CE50/CL50 > limite de solubilidade, BCF > 500, log Kow > 4 e rapidamente degradável → não classificada quanto à toxicidade crónica
terpineno-1- ol-4	2,5	6,30	Não classificada		Não classificada		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda log Kow < 4 e rapidamente degradável → não classificada para a toxicidade crónica
beta-cariofileno	2,00	> limite de solubilidade #	Não classificada		Não classificada		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda CE50 > limite de solubilidade, log Kow > 4 e rapidamente degradável → não classificada quanto à toxicidade crónica
éter metílico de carvacrol	1,50	1,27	Não classificada		Não classificada		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda log Kow obtido através de QSAR próximo do valor-limite. BCF obtido através de QSAR < 500 → baixo potencial de bioacumulação e rapidamente degradável → Não classificada quanto à toxicidade crónica
α-tujeno	1,5	0,47	Acute 1	1,00	Chronic 1	1,00	CL50 < 1 mg/L → classificada como Acute 1 CE/CL50 mais baixo < 1 mg/l e log Kow > 4 → chronic 1
hidrato de trans-sabineno	0,5	6,81	Não classificada		Não classificada		CL50 > 1 mg/L → não classificada para a toxicidade aguda log Kow < 4 e rapidamente degradável → não classificada quanto à toxicidade crónica

Classificação para o perigo de toxicidade aguda:

Apenas um constituinte, α -tujeno, cumpre os requisitos de perigo de toxicidade aguda ($CE/CL50 < 1 \text{ mg/L}$).

De acordo com o método da soma, classificar quanto ao perigo agudo se: $\Sigma (\text{Acute } 1 \times M) \geq 25 \%$

Utilizando a classificação dos constituintes do óleo essencial: $(1,5 \times 1) = 1.5 \%$ (que é $< 25 \%$).

Por conseguinte, a substância não é classificada para o perigo agudo em meio aquático.

Classificação para o perigo de toxicidade crónica:

De acordo com o método da soma,

Passo 1: Classificar como Chronic 1 se: $\Sigma (\text{Chronic } 1 \times M) \geq 25 \%$ (se não, ir para o Passo 2).

Passo 2: Classificar como Chronic 2 se: $\Sigma (10 \times \text{Chronic } 1 \times M) + \Sigma (\text{Chronic } 2) \geq 25 \%$ (se não, ir para o Passo 3).

Passo 3: Classificar como Chronic 3 se: $\Sigma (100 \times \text{Chronic } 1 \times M) + \Sigma (10 \times \text{Chronic } 2) + \Sigma (\text{Chronic } 3) \geq 25 \%$ (se não, ir para o Passo 4).

Passo 4: Classificar como Chronic 4 se: $\Sigma (\text{Chronic } 1) + \Sigma (\text{Chronic } 2) + \Sigma (\text{Chronic } 3) + \Sigma (\text{Chronic } 4) \geq 25 \%$

Utilizando a classificação dos constituintes do óleo essencial:

Passo 1: $(1,5 \% \times 1) = 1,5 \%$ (que é $< 25 \% \rightarrow$ Passo 2).

Passo 2: $(10 \times 1,5 \% \times 1) + 28 \% + 55 \% = 98 \%$ (que é $> 25 \%$).

Por conseguinte, **a substância cumpre os critérios para chronic 2.**

II.3.2. Classificação determinada através da utilização de dados sobre a própria NCS

II.3.2.1. Princípio

II.3.2.1.1. Para a classificação de perigo agudo (curto prazo)

Conforme indicado acima, na secção I.3.1., não é obrigatório, nos termos do Regulamento CRE, produzir novos dados para fins de classificação. A classificação deve basear-se nas informações disponíveis (dados medidos ou previsões).

Contudo, poderá ser necessário produzir dados relativos à toxicidade aguda para cumprir os requisitos do REACH. Esses dados podem ser obtidos através da realização de um ensaio na própria NCS, desde que sejam cumpridas as condições descritas na secção II.4.1.2. O resultado baseado no nível de carga letal (L(L)E50, é depois comparado com os critérios relativos à toxicidade aguda, de acordo com o quadro 4.10 do Regulamento CRE. Se estiverem disponíveis dados de toxicidade adequados para os constituintes ou os

representantes de um bloco de constituintes pertinentes, a toxicidade aguda C(L)E50 da NCS pode ser calculada utilizando a fórmula de aditividade do constituinte (ver secção II.4.1.1.).

Para avaliar o perigo agudo em meio aquático (curto prazo), é utilizado o menor efeito agudo C(E)L50 entre os níveis tróficos disponíveis.

II.3.2.1.2. *Para a classificação de perigo a longo prazo*

Se estiverem disponíveis resultados de ensaios de toxicidade crónica em meio aquático para a NCS, estes serão utilizados prioritariamente e a classificação será efetuada em conformidade com o quadro 4.1.0 do Regulamento CRE. Se estiverem disponíveis dados de toxicidade crónica adequados para os constituintes ou os representantes de um bloco de constituintes pertinentes, o NOEC da NCS pode ser calculado utilizando as fórmulas de aditividade utilizadas para a classificação de perigo a longo prazo.

Para a maioria dos óleos essenciais e dos seus constituintes, é provável que não estejam disponíveis dados de ensaios da toxicidade crónica. Neste caso, podem ser considerados os dados da toxicidade crónica relativos à totalidade da substância, combinados com os dados de biodegradabilidade e de bioacumulação para os constituintes individuais. Por exemplo, se todos os constituintes forem rapidamente degradáveis e o log Kow for inferior a 4, a NCS não será classificada para os perigos a longo prazo.

O ensaio de biodegradabilidade de uma NCS como uma substância no seu todo apenas seria aplicável em casos muito específicos (ou seja, no caso de constituintes estruturalmente semelhantes com comprimentos de cadeia, grau e/ou local de ramificação ou estereoisómeros semelhantes), uma vez que os ensaios de biodegradação se destinam a ensaios de substâncias puras. Se a NCS ensaiada, composta por constituintes estruturalmente semelhantes, atingir um nível de biodegradação superior a 60 % num ensaio de despistagem de rápida degradabilidade, será considerada como sendo rapidamente (bio)degradável e, conseqüentemente, rapidamente degradável no ambiente.

Se for realizado um ensaio numa substância complexa e estiver previsto que ocorrerá uma biodegradação sequencial dos constituintes individuais, então não deverá ser aplicada a janela de 10 dias para interpretar os resultados do ensaio. No entanto, deve avaliar-se caso a caso se o ensaio de biodegradabilidade nessas substâncias produziria informações úteis sobre a sua biodegradabilidade enquanto tal, ou seja, sobre a degradabilidade de todos os seus constituintes, ou se, em vez disso, é necessária uma investigação da degradabilidade de constituintes individuais da substância complexa cuidadosamente selecionados (OCDE, 2006).

<http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9730001e.pdf?expires=1463646549&id=id&accname=guest&checksum=FCF1DC897E65F54F374868A11DF06296>

Além disso, no caso de uma degradação próxima do valor-limite, em que alguns dos constituintes são rapidamente degradáveis e outros não, é necessária uma avaliação mais exaustiva da degradabilidade dos constituintes individuais presentes na substância complexa. Por exemplo, nos casos em que a NCS contém apenas um ou poucos constituintes pertinentes que não são rapidamente biodegradáveis e/ou têm um log Kow > 4, as propriedades de biodegradação e de bioacumulação devem ser objeto de uma investigação mais profunda, de modo a obter conclusões sobre a classificação com base nos dados sobre

a própria NCS (ver as secções II.4.1.2.2 e II.4.1.2.3 para uma descrição mais pormenorizada da avaliação das propriedades de destino ambiental).

II.4. Produção de dados para a avaliação ambiental

II.4.1. Requisitos de informação nos termos dos anexos VII e VIII do REACH

Conforme descrito na secção I.2.3.2. das presentes orientações, o conjunto de informações-padrão exigidas em matéria de (eco)toxicologia e destino ambiental para substâncias dos anexos VII e VIII inclui dados de toxicidade em meio aquático a curto prazo (*Daphnia*, algas, peixes) e um estudo de inibição respiratória em algas ativadas, bem como estudos de degradação (biótica e abiótica) e um estudo de despistagem da adsorção/dessorção. Além disso, são necessários dados sobre as propriedades físico-químicas (pressão de vapor, hidrossolubilidade e coeficiente de partição octanol/água) a fim de realizar a avaliação dos perigos ambientais.

No entanto, no que respeita aos ensaios em animais vertebrados, ou seja, estudos de toxicidade em peixes, deve ser considerada primeiro a utilização de métodos alternativos aos ensaios, bem como de todos os dados disponíveis. Em particular, deverão ser utilizadas «abordagens sem recurso a ensaios» para preencher lacunas de dados. Os ensaios em animais vertebrados só podem ser realizados como último recurso.

II.4.1.1. A abordagem dos constituintes/«bloco de constituintes»

II.4.1.1.1. Toxicidade em meio aquático

Princípio

Se estiverem disponíveis dados de toxicidade adequados para os constituintes ou os representantes de um bloco de constituintes pertinentes, a toxicidade em meio aquático da NCS pode ser calculada utilizando a fórmula de aditividade do constituinte que é aplicada normalmente às misturas de substâncias.

São necessários cálculos de aditividade separados para cada parâmetro agudo:

- Toxicidade para *Daphnia*
- Inibição do crescimento em algas
- Toxicidade em peixes (se a tonelagem de material fabricada ou importada exceder 10 toneladas/por ano)

Estão a ser disponibilizados métodos que preveem a toxicidade das misturas, tendo em conta o comportamento de partição relativo dos constituintes, e que podem ser úteis na avaliação da toxicidade aguda das misturas nas NCS.

Fórmula de aditividade dos componentes para a toxicidade aguda:

$$\frac{\sum C_i}{L(E)C_{50m}} = \sum_n \frac{C_i}{L(E)C_{50i}}$$

- C_i = concentração do componente i (% ponderação)
- $C(E)L_{50i}$ = (mg/l) CL_{50} ou CE_{50} para o componente i
- η = número de componentes, com i compreendido entre 1 e n;
- $C(E)L_{50m}$ = $C(E)L_{50}$ da parte da mistura com dados de ensaio

Importa notar que a fórmula de aditividade dos componentes pressupõe que todos os constituintes se dissolverão totalmente e contribuirão para a toxicidade global da mistura.

Dados sobre os constituintes

Quando estão disponíveis, deve ser dada preferência aos dados medidos fiáveis.

a) No entanto, os dados provenientes de (Q)SAR ou de métodos comparativos também podem ser utilizados, conforme descrito na secção II.4.2.

Prós e contras da abordagem:

Prós	Contras
<ul style="list-style-type: none"> • Utiliza os dados existentes sobre os constituintes ou os representantes de um bloco de constituintes. • É coerente com a abordagem dos constituintes para a avaliação PBT/mPmB. • Mais flexível para a aplicação de pressupostos de pior cenário quando a composição da substância é incerta e/ou variável. • Evita a realização de ensaios na substância. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conduz frequentemente a uma sobreavaliação da toxicidade em meio aquático da NCS. • Disponibilidade de dados para alguns constituintes • Incerteza do resultado quando são utilizados dados sobre os constituintes baseados em QSAR. • Os efeitos sinérgicos ou antagónicos e outros efeitos da mistura são ignorados. • Exige capacidade analítica para identificar os constituintes principais. • Questões em matéria de partilha de dados/abordagem dispendiosa se forem tidos em conta muitos constituintes. • Comunicação e tratamento dos dados • Não tem em conta os efeitos dos constituintes desconhecidos.

Quando deve ser utilizada esta abordagem:

- Composição da NCS bem definida
- Número razoável de constituintes
- Estão disponíveis dados para a maioria dos constituintes
- Utilizar como primeiro passo
- Limitação para ser utilizado para a toxicidade crónica em meio aquático

Exemplo: «Óleo essencial de tomilho (contendo timol), tipo espanhol»

CE: 284-535-7, CAS: 84929-51-1

Constituintes	CL 50 Agudo peixes (mg/L)	CE 50 <i>Daphnia</i> (mg/L)	CE 50 Algas (mg/l)	% mín	% máx
timol	4,7	3,2	nenhuns dados	37	55
para-cimeno	48	6,5	4	14	28
gama-terpineno		> limite de solubilidade #		4	11
linalol	27,8	59	88,3	3	6,5
carvacrol	10,8760	4,0920	7,9260	0,50	5,50
mirceno	> limite de solubilidade ^a	> limite de solubilidade ^a	> limite de solubilidade ^a	1	2,8
alfa-terpineno		> limite de solubilidade # comparação por interpolação a partir do constituinte gama-terpineno		0,9	2,6
alfa-pineno	> limite de solubilidade ^a	> limite de solubilidade ^a	> limite de solubilidade ^a	0,5	2,5
terpineno-1- ol-4		6,3		0,1	2,5
beta-cariofileno		> limite de solubilidade #		0,5	2
éter metílico de carvacrol	1,839	1,265	2,082	0,1	1,5
α-tujeno	0,662	0,473	0,908	0,2	1,5
hidrato de trans-sabineno	10,737	6,807	7,997	vestígios	0,5

A fórmula de aditividade pode ser aplicada a cada nível trófico, utilizando o limite superior do intervalo fornecido como percentagem para cada constituinte. Quando não estão disponíveis dados para um constituinte, a percentagem deste constituinte não é tida em consideração na fórmula de aditividade.

Agudo peixes CL50 =

$$(55+28+6,5+5,5+1,5+1,5+0,5)/(55/4,7+28/48+6,5/27,8+5,5/10,8760+1,5/1,8390+1,5/0,6620+0,5/10,7370) = \underline{6,0979 \text{ mg/L}}$$

Daphnia CE50 =

$$(55+28+6,5+5,5+2,5+1,5+1,5+0,5)/(55/3,2+28/6,5+6,5/59+5,5/4,0920+2,5/6,3000+1,5/1,2650+1,5/0,4730+0,5/6,8070) = \underline{3,5975 \text{ mg/L}}$$

Algas CE50 =

$$(28+6,5+5,5+1,5+1,5+0,5)/(28/4,000+6,5/88,3+5,5/7,9260+1,5/2,0820+1,5/0,9080+0,5/7,9970) = \underline{4,2637 \text{ mg/L}}$$

II.4.1.1.2. Biodegradação

O pressuposto é que se os constituintes pertinentes da NCS são facilmente biodegradáveis, a própria NCS pode ser considerada como facilmente biodegradável e, conseqüentemente, rapidamente degradável para fins de classificação.

II.4.1.2. A abordagem da totalidade da substância (ensaio da própria NCS)

Quando é necessário produzir informações através de ensaios na própria NCS, é importante selecionar um elemento de ensaio que seja representativo das qualidades da NCS abrangidas pelo dossiê de registo do REACH (consulte o Guia SID NCS para mais informações sobre as qualidades de uma NCS num dossiê de registo).

Importa ainda notar que a seleção da abordagem da totalidade da substância para ensaiar substâncias NCS/multiconstituintes exigirá uma justificação que demonstre que a abordagem é aplicável e apropriada para produzir dados adequados para os fins da avaliação ambiental.

II.4.1.2.1. Toxicidade em meio aquático

Os ensaios de toxicidade em meio aquático da própria NCS (abordagem da totalidade da substância) podem ser preferenciais ou a única opção quando a composição da NCS não é inteiramente conhecida e/ou quando não estão disponíveis dados suficientes sobre os constituintes para avaliar a NCS como um todo. Os ensaios de toxicidade em meio aquático de substâncias multiconstituintes dependerão das propriedades físico-químicas (em especial a hidrossolubilidade) dos constituintes. São possíveis várias situações:

- todos os constituintes são totalmente solúveis: métodos de ensaio descritos para substâncias hidrossolúveis;
- todos os constituintes são altamente insolúveis em água ou não é provável que os constituintes atravessem as membranas biológicas (ou seja, quando MW > 700, log P > 6, diâmetro > 17 Å, p. ex., em Dimitrov *et al.* 2003);
- uma vez que as NCS contêm frequentemente constituintes com diferente solubilidade, o ensaio da NCS recorrendo ao método WAF pode ser considerado nos termos dos princípios enumerados na Monografia n.º 23 da OCDE (2000).

Nos casos em que os constituintes possuem propriedades individuais específicas (p. ex., degradabilidade, volatilidade, etc.), devem ser efetuados passos adicionais para controlar possíveis perdas.

II.4.1.2.1.1. Princípio e metodologia do método WAF

Uma WAF é definida como uma fração aquosa que contém a fração dissolvida e/ou suspensa e/ou emulsionada da NCS. O método utilizado para preparar a WAF deve ser integralmente descrito no relatório do ensaio Monografia n.º 23 da OCDE (2000) e CONCAWE, 1992), com uma demonstração da obtenção do equilíbrio e da sua estabilidade composicional (ou global) ao longo do tempo.

Preparação de meios de ensaio representativos - Ao preparar os meios de ensaio, vários fatores podem afetar a composição da fase aquosa:

(a) a taxa de agitação, que irá determinar se o equilíbrio é atingido. Uma agitação demasiado vigorosa pode originar a formação de uma emulsão, com as micelas a provocarem efeitos físicos nas algas e nas Daphnia, que não refletem a toxicidade intrínseca dos constituintes dissolvidos.

(b) o tempo de mistura: o aumento da duração do tempo de mistura aumentará a probabilidade de atingir o equilíbrio, mas também aumentará as perdas de constituintes que sejam voláteis ou propensos à oxidação. Assim, recomenda-se que o tempo de mistura seja suficiente para atingir o equilíbrio.

A fim de assegurar que os organismos utilizados no ensaio são expostos a meios de ensaio claros, podem ser aplicadas técnicas de separação como a centrifugação ou a filtração (menos recomendada) para remover a substância de ensaio não dissolvida do meio de ensaio.

Conforme indicado em Betton (1997) e na Monografia n.º 23 da OCDE (2000), ao testar uma mistura complexa formada por constituintes pouco solúveis, devem ser aplicadas WAF preparadas individualmente, em vez de diluições em série de uma solução de reserva (como é prática comum para substâncias químicas simples hidrossolúveis). Tal deve-se ao facto de a composição da fase aquosa se alterar em função da taxa de carga. Este aspeto está refletido no quadro 6 abaixo, que mostra que a concentração do constituinte menos solúvel não varia quando a taxa de carga da NCS aumenta.

Quadro 6: Composição da fase aquosa de acordo com a carga da NCS para constituintes solúveis e pouco solúveis

taxa de carga da NCS (mg/L)	Concentração do constituinte A presente em 10 % na NCS (com 1 mg/L de solubilidade)	Concentração do constituinte B presente em 10 % na NCS (com 1000 mg/L de solubilidade)
10	1,0	1,0
100	1,0	10
1000	1,0	100

Adaptado de Betton (1997).

Os dados de ensaio obtidos com recurso ao método WAF aplicam-se às NCS como entidade e a exposição é normalmente expressa como a «taxa de carga», em vez de concentrações medidas. O efeito agudo ou nível de carga letal (tipicamente expresso como L(L)E50) é comparável aos valores C(E)L50 determinados para substâncias puras ensaiadas dentro do respetivo intervalo de solubilidade. Por conseguinte, este valor pode ser utilizado diretamente para fins de classificação. No entanto, é questionável se deve ser utilizado para determinar um PNEC para a avaliação do risco ambiental, uma vez que a partição no ambiente tornará inútil a comparação com um PEC.

Deve ser realizada uma determinação analítica para confirmar as concentrações da exposição. Uma vez que as NCS são geralmente compostas por vários constituintes, é evidente que nem todos os constituintes pertinentes podem ser analisados. Além disso, é provável que a composição evolua com o tempo e dependa da taxa de carga e da solubilidade de cada constituinte.

A fim de solucionar esta situação, podem ser utilizados dois métodos:

- (a) analisar o teor de carbono orgânico total (COT) dissolvido na fase aquosa. Essa análise fornecerá um valor integrado da concentração da exposição e será utilizada como um marcador. Os resultados ecotoxicológicos serão fornecidos sob a forma de LR ou LE50.

- (b) quantificar, pelo menos, um representante pertinente constituinte da NCS como um marcador. Os valores ecotoxicológicos serão também expressos sob a forma de LR ou (L)E50 e não serão baseados na concentração medida do constituinte marcador.

De acordo com o Guia de orientação sobre a aplicação dos critérios do Regulamento CRE (versão 4.1, de junho de 2015), a validade dos resultados do método WAF depende da demonstração de que «*the tested organisms have been exposed to the toxic components of the mixture in proportion to the composition of the mixture*» [os organismos utilizados no ensaio foram expostos aos componentes tóxicos da mistura em proporção com a composição da mistura] e de que apenas nesses casos os resultados do método WAF serão utilizados para fins de classificação. Contudo, importa recordar que, por definição, uma preparação WAF reflete as concentrações dissolvidas em equilíbrio dos constituintes da mistura a uma dada taxa de carga e que, para as misturas complexas com pouca hidrossolubilidade, os rácios produto/água podem exceder as hidrossolubilidades de alguns constituintes sempre que a concentração dos constituintes menos solúveis varie com o tempo. Por conseguinte, seria difícil manter a proporção de constituintes entre a preparação WAF e a NCS original. Em consequência, um ensaio com recurso ao método WAF realizado em conformidade com a Monografia n.º 23 da OCDE (2000) e para o qual foi mantida a exposição durante a duração do ensaio seria considerado válido para fins de classificação.

Quando devem ser utilizadas preparações WAF

- Quando a NCS é composta por constituintes com propriedades físico-químicas diferentes, em especial constituintes com pouca solubilidade.
- Quando a NCS é composta por um número significativo de constituintes desconhecidos (ver acima).
- Quando a NCS é composta por muitos constituintes para os quais não existem dados ou os dados existentes não são fiáveis.
- Como último recurso, para produzir dados significativos para fins de classificação.
- Para apoiar/otimizar o resultado de outras abordagens.

Prós e contras do ensaio WAF

Prós	Contras
<ul style="list-style-type: none"> • Tem em conta os possíveis efeitos da mistura. • A taxa de carga para o ensaio WAF pode ser utilizada diretamente para fins de classificação e rotulagem. • Abordagem mais pertinente do ponto de vista ecológico que reflete o comportamento dos diversos constituintes no ambiente aquático (tem em conta a toxicidade dos constituintes solúveis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Os métodos de preparação da solução de ensaio podem ser difíceis para algumas NCS. • Os resultados podem ser difíceis de utilizar para fins da avaliação do risco ambiental²⁰.

II.4.1.2.2. Biodegradação

²⁰ Avaliação do risco ambiental.

Os ensaios de elevada biodegradabilidade foram desenvolvidos para substâncias individuais e medem a biodegradação final como uma função do CO₂ libertado ou do O₂ consumido. Se forem aplicados a uma NCS, estes ensaios normalizados não fornecem informações sobre a biodegradabilidade dos constituintes individuais.

Embora estes ensaios se destinem a substâncias químicas puras, por vezes é importante examinar a elevada biodegradabilidade das misturas de substâncias químicas estruturalmente semelhantes, como óleos e substâncias tensoativas (OCDE, 2006). As Diretrizes da OCDE estabelecem que se uma substância for composta por «*constituents with different chain-lengths, degree and/or site of branching or stereo-isomers, even in their most purified commercial forms*» and «*it is anticipated that a sequential biodegradation of the individual structures is taking place, then the 10-day window should not be applied to interpret the results of the test.*» [constituintes com comprimentos de cadeia, grau e/ou local de ramificação ou estereoisómeros diferentes, mesmo nas suas formas comerciais mais purificadas e se estiver previsto que ocorrerá uma biodegradação sequencial das estruturas individuais, a janela de 10 dias não deve ser aplicada para interpretar os resultados do ensaio]. Algumas NCS podem também ser consideradas como compostas por constituintes estruturalmente semelhantes suscetíveis de terem um potencial de degradação semelhante. Nesses casos, a própria NCS pode ser ensaiada através de um ensaio normalizado de elevada biodegradabilidade adequado. Quando a composição da NCS não é totalmente conhecida e, por conseguinte, não existem dados disponíveis suficientes sobre os constituintes, o ensaio da própria NCS pode ser a única opção.

Os ensaios de despistagem de elevada biodegradabilidade mais adequados para uma NCS de fragrâncias são os concebidos para substâncias pouco solúveis e voláteis, p. ex., OCDE 301C, 301D, 301F, 310. A percentagem de carbono ou de oxigénio na NCS deve ser determinada (por exemplo, através de análise elementar) para o cálculo, respetivamente, da produção teórica máxima de CO₂ (ThCO₂, exigido pelo ensaio OCDE 310) ou da carência teórica de oxigénio (ThOD, exigido pelos ensaios OCDE 301C, 301D e 301F). A janela de 10 dias pode ser dispensada para uma substância complexa multiconstituinte com constituintes estruturalmente semelhantes e ser aplicado apenas o nível de aprovação de 60 % a 28 dias para uma classificação de elevada biodegradabilidade (OCDE, 2006).

Se a NCS cumprir os critérios de ensaio de elevada biodegradabilidade mais rigorosos (nota: não é necessário cumprir a janela de 10 dias para as substâncias com constituintes estruturalmente semelhantes), a substância pode ser considerada rapidamente degradável para fins de classificação e rotulagem e pode concluir-se que os constituintes subjacentes que integram a NCS não devem ser persistentes no que respeita à avaliação PBT. Para fins de avaliação dos riscos ambientais, podem ser necessários dados sobre os constituintes principais ou sobre as estruturas representativas.

II.4.1.2.3. Bioacumulação

Para este parâmetro, os critérios de classificação baseiam-se no fator de bioconcentração (BCF) ou no coeficiente de partição octanol/água (log K_{ow}), caso não estejam disponíveis dados relativos ao fator de bioconcentração.

No entanto, as Orientações CRE estabelecem que «*Complex substances contain a range of individual substances which can have a great variation in their physico-chemical and toxicological properties. It is generally not recommended to estimate an average or weighted*

BCF value. It is preferable to identify one or more representative constituents for further consideration.» [As substâncias complexas contêm um conjunto de substâncias individuais cujas propriedades físico-químicas e toxicológicas podem variar significativamente. De um modo geral, não é recomendável estimar um valor BCF médio ou ponderado. É preferível identificar um ou vários constituintes representativos para serem tidos em consideração.]

Com base no acima exposto, o coeficiente de partição determinado para a totalidade da substância para muitas NCS não será significativo devido ao número de substâncias individuais que podem estar presentes e, de um modo geral, não é recomendável estimar um valor log Kow médio ou ponderado.

Em vez disso, deve ser indicado um intervalo a partir de valores calculados ou medidos dos constituintes ou através de uma técnica de medição do log Kow para multiconstituintes, como a técnica HPLC (OCDE 117). A avaliação da bioacumulação através do valor log Kow é, claramente, um rápido procedimento de despistagem para determinar se uma substância é lipofílica, em que o octanol é considerado um substituto dos lípidos.

Quando é necessária uma avaliação mais precisa do potencial de bioacumulação, os peixes, enquanto organismos vivos nos quais ocorrem processos complexos, devem ser considerados como um segundo nível.

Contudo, devido às dificuldades técnicas em ensaiar misturas complexas com um ensaio de bioconcentração em peixes (OCDE 305), pode acontecer frequentemente que não existam dados BCF experimentais e seja autorizada a utilização de modelos informáticos que possam tratar processos toxicocinéticos importantes como os processos ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) (p. ex., Nichols *et al* 2009). No que respeita ao log Kow, os valores BCF otimizados devem ser indicados sob a forma de um intervalo.

II.4.1.3. Produção de dados para outros parâmetros relevantes

II.4.1.3.1. Inibição respiratória em lamas ativadas

Os dados deste ensaio são utilizados para determinar PNEC para utilização numa avaliação dos riscos ambientais (ou seja, exigidos para substâncias do anexo VIII classificadas como perigosas). O ensaio pode ser dispensado, se:

- uma substância for facilmente biodegradável e as concentrações ambientais previstas (PEC) forem inferiores à concentração aplicada no ensaio
- existirem fatores atenuantes, tais como uma solubilidade muito baixa que limitaria a exposição.

Em teoria, o ensaio é tecnicamente viável para misturas complexas e pouco hidrossolúveis. No entanto, dependendo da abordagem que será utilizada para a avaliação dos riscos de uma NCS, serão necessários dados para os constituintes principais ou blocos de constituintes relacionados selecionados.

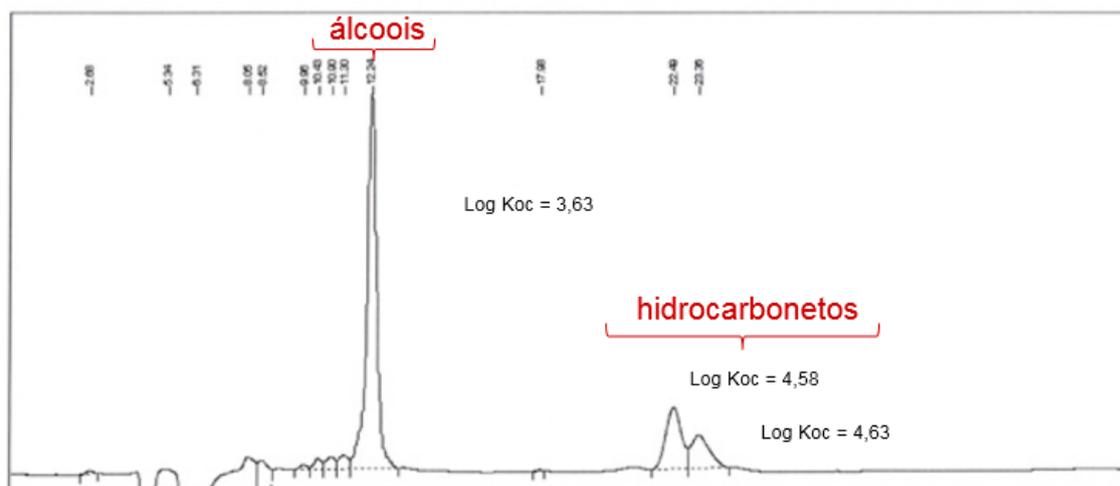
II.4.1.3.2. Degradação abiótica (hidrólise)

É obrigatória para substâncias em quantidades superiores a 10 toneladas que não sejam rapidamente degradáveis. Além disso, importa notar que muitos dos óleos essenciais utilizados em perfumaria são obtidos por destilação a vapor e, por conseguinte, os seus componentes podem ser considerados hidroliticamente estáveis. Este ensaio não está adaptado para misturas complexas, devido a problemas de monitorização analítica. Assim, é preferível uma abordagem dos constituintes.

II.4.1.3.3. *Despistagem da adsorção/dessorção*

Estas informações são necessárias para fins de avaliação dos riscos ambientais (substâncias do anexo VIII que são classificadas como perigosas). O método de estimativa HPLC (OCDE 121) pode ser aplicado às misturas e pode ser utilizado para obter dados para blocos de constituintes relacionados (figura 2). Utilizando modelos QSAR bem estabelecidos, é possível estimar dados alternativos para constituintes adequados selecionados para a avaliação dos riscos ambientais da NCS.

Figura 2: Cromatograma HPLC para a determinação do valor Koc de óleo essencial composto por hidrocarbonetos sesquiterpenos e alcóois sesquiterpenos.



II.4.2. **Produção de dados através de métodos sem recurso a ensaios ((Q)SAR, comparação por interpolação)**

Se, em resultado da análise das informações disponíveis, existirem lacunas de dados para cumprir os requisitos do REACH (ou seja, não estão disponíveis resultados de ensaio fiáveis para a NCS em causa ou constituintes individuais/grupos de constituintes), deve recorrer-se a pareceres de peritos nestes casos específicos, bem como à utilização de ferramentas de previsão baseadas em modelos *in silico* e/ou de dados de materiais relacionados com uma estrutura muito semelhante.

Em geral, é possível obter dados não provenientes de ensaios através de:

- Relações quantitativas estrutura/atividade (QSAR); e
- Métodos comparativos por interpolação, utilizando uma abordagem analógica ou uma abordagem por categorias.

Os capítulos R.6.1 (QSAR) e R.6.2 do Guia IR/CSA da ECHA contêm orientações gerais sobre a utilização destas abordagens (desenvolvimento de categorias químicas e comparação por interpolação a partir de substâncias análogas). O desenvolvimento e a aplicação de todos os

tipos de métodos sem recurso a ensaios baseiam-se no *princípio da semelhança*, ou seja, na hipótese de que compostos semelhantes devem ter atividades biológicas semelhantes.

Estes métodos podem ser utilizados para a avaliação da toxicidade em meio aquático, da biodegradação e da bioacumulação, caso forneçam dados relevantes e fiáveis sobre a substância química em causa. Os capítulos seguintes do Guia IR/CSA da ECHA contêm orientações específicas sobre a utilização de métodos sem recurso a ensaios para estes parâmetros: capítulo R.7b, relativo à toxicidade em meio aquático e à biodegradação, e capítulo R.7c, relativo à bioacumulação em meio aquático.

Nas secções seguintes, é apresentada uma breve descrição da utilização das abordagens acima referidas, com especificações sobre a forma como devem ser aplicadas à avaliação de NCS e dos seus constituintes. Por exemplo, podem não estar disponíveis dados experimentais sobre muitos constituintes ou grupos de constituintes de NCS. Essas lacunas de dados podem ser preenchidas através da utilização de modelos QSAR, quando aplicável, e/ou métodos comparativos por interpolação a partir de um constituinte estruturalmente relacionado para o qual estejam disponíveis dados experimentais fiáveis. De igual modo, pode ser adequado utilizar métodos comparativos por interpolação na «abordagem da totalidade da substância», se a NCS em avaliação for muito semelhante, em termos da sua composição química, a uma NCS para a qual estejam disponíveis dados relevantes fiáveis. As abordagens QSAR e de agrupamento também podem ser utilizadas para identificar blocos de constituintes com propriedades previstas semelhantes, permitindo a utilização subsequente da abordagem por bloco na avaliação da NCS caso estejam disponíveis dados experimentais para um ou alguns dos constituintes do bloco.

II.4.2.1. (Q)SAR

Os modelos SAR e QSAR, coletivamente denominados (Q)SAR, são modelos teóricos que podem ser utilizados para prever, de forma qualitativa ou quantitativa, as propriedades físico-químicas, biológicas (por exemplo, toxicológicas) e de destino ambiental dos compostos, a partir do conhecimento da sua estrutura química.

Utilização de (Q)SAR

Os Regulamentos REACH e CRE mencionam os (Q)SAR como metodologias a ter em conta na ponderação da suficiência de prova e na apreciação por peritos para chegar a conclusões sobre propriedades perigosas em situações em que não estão disponíveis dados válidos provenientes de ensaios. O Guia IR/CSA da ECHA, capítulo R.6.1 (2008), discute a utilização regulamentar de QSAR com base na experiência e abrange a utilização para a avaliação dos riscos (R.6.1.4.1), a classificação e rotulagem (R.6.1.4.2) e a avaliação PBT (mPmB) (R.6.1.4.3). A utilização de QSAR na classificação da UE é ilustrada pela utilização de valores log Kow previstos na classificação do perigo em meio aquático a longo prazo (bioacumulação). O capítulo R.6.1.4.2 do guia cima também afirma que «*when valid test data on the preferred predictor of bioaccumulation (fish BCF) are not available, the BCF value can be calculated by using a QSAR or by using a decision rule based on the (experimental or calculated) log Kow value, provided that the QSAR is considered valid for the chemical in question*» [quando não estão disponíveis dados de ensaio válidos sobre o extrapolador preferencial da bioacumulação (BCF peixes), o valor BCF pode ser calculado utilizando um QSAR ou uma regra de decisão baseada no valor log Kow (experimental ou calculado), desde que o QSAR seja considerado válido para a substância química em questão].

Além disso, os dados obtidos a partir de métodos sem recurso a ensaios podem ser utilizados diretamente para determinar a classificação conforme indicado no anexo I, secção 4.1.1.2.2, do Regulamento CRE. Esta abordagem já era possível ao abrigo da anterior legislação, nos termos do anexo VI, ponto 1.6.1, da Diretiva 67/548/CEE, que estabelece que os dados necessários para a classificação e rotulagem podem ser obtidos a partir de várias fontes, nomeadamente de resultados de relações estrutura-atividade validadas.

Tal foi ilustrado especificamente para a classificação do perigo em meio aquático a longo prazo (bioacumulação) numa diretriz da OCDE (2007), pela qual, na ausência de valores log Kow medidos e BCF experimental em peixes, as previsões QSAR para o log Kow podem ser calculadas através de um QSAR válido (consulte a secção II.4.2.1 relativa aos QSAR).

A utilização de valores BCF experimentais origina normalmente uma classificação menos conservadora, em comparação com a utilização apenas do log P para avaliar a bioacumulação (OCDE, 2007). Este facto não constitui surpresa, uma vez que muitos compostos orgânicos são transformados biologicamente nos peixes e isso reflete-se em modelos Q(S)AR, como a mais recente versão do modelo Arnot-Gobas e do modelo OASIS BCF, que também contribuem para processos ADME (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) que ocorrem em organismos vivos, bem como outros fatores de atenuação relacionados (tamanho molecular, hidrossolubilidade, ionização, etc.).

No que respeita à utilização de (Q)SAR, o anexo XI do REACH contém a seguinte redação:

Os resultados da aplicação de modelos válidos qualitativos ou quantitativos da relação estrutura-atividade — (Q)SAR — podem indicar a presença ou ausência de uma determinada propriedade perigosa. Podem utilizar-se resultados da aplicação de modelos (Q)SAR, em lugar de ensaios, se forem satisfeitas as seguintes condições:

- *se os resultados provierem da aplicação de um modelo (Q)SAR validado cientificamente,*
- *se a substância se enquadrar no domínio de aplicabilidade do modelo (Q)SAR,*
- *se os resultados se adequarem aos fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação de riscos, e*
- *se for fornecida documentação adequada e fidedigna sobre o método aplicado.*

Esta redação sublinha o princípio de que as informações produzidas por (Q)SAR podem ser utilizadas em substituição de dados experimentais, desde que seja satisfeito um conjunto de condições. A fim de estabelecer a validade científica, o modelo QSAR deve cumprir os princípios da OCDE:

- um parâmetro definido;
- um algoritmo inequívoco;
- um domínio de aplicabilidade definido;
- medidas adequadas para avaliar a solidez e a previsibilidade;
- uma interpretação mecanicista, se possível.

Para assegurar a transparência, o parâmetro deve ser claramente definido, uma vez que, para um determinado parâmetro, podem estar disponíveis diversos protocolos experimentais para criar o modelo. O Guia IR/CSA da ECHA, quadro R.7.8-1, contém aspetos específicos dos critérios de validade da OCDE sobre a toxicidade em meio aquático. A título de exemplo, é aqui assumido um parâmetro claramente definido se o modelo QSAR for

baseado em dados experimentais com a) um parâmetro biológico individual medido (p. ex., a mortalidade de uma determinada espécie de peixes), b) condições de exposição comparáveis (p. ex., duração da exposição, mesma idade dos organismos de ensaio) e c) um parâmetro individual determinado estatisticamente (p. ex., CL50).

O domínio de aplicabilidade do (Q)SAR deve ser definido, de modo a verificar se a previsão para a substância química em causa será suficientemente fiável.

Em resumo, a evolução da fiabilidade de um resultado obtido sem recurso a ensaio inclui dois passos:

1. Avaliação da validade do modelo ou do sistema especializado
2. Avaliação da fiabilidade do resultado de uma previsão

Ambas as avaliações devem ser indicadas em pormenor. São fornecidos modelos, os denominados formatos de comunicação do modelo QSAR (QMRF) e formatos de comunicação da previsão fornecida por um modelo QSAR (QPRF), no Guia IR/CSA da ECHA, capítulos R.6.1.9 e R.6.1.10, respetivamente.

De acordo com o capítulo R.6.1 do mesmo guia, «*in the ideal situation, (Q)SAR results can be used on their own for regulatory purposes if they are considered relevant, reliable and adequate for the purpose, and if they are documented in an appropriate manner. In practice, there may be uncertainty in one or more of these aspects, but this does not preclude the use of the (Q)SAR estimate in the context of a Weight of Evidence approach*» [Na situação ideal, os resultados (Q)SAR podem ser utilizados isoladamente para fins regulamentares, se forem considerados relevantes, fiáveis e adequados para o fim a que se destinam e se forem documentados de forma adequada. Na prática, pode existir incerteza num ou mais destes aspetos, mas tal não impede a utilização da estimativa (Q)SAR no contexto de uma abordagem de suficiência de prova].

É possível utilizar uma abordagem analógica/por categorias e modelos QSAR para o mesmo parâmetro, em que a estimativa (Q)SAR pode permitir a identificação da estrutura e do modo de ação e a identificação de uma substância análoga fundamentará a abordagem.

Para a utilização de QSAR na avaliação de constituintes de substâncias UVCB e de substâncias multiconstituintes, aplica-se o mesmo princípio da utilização de QSAR na avaliação de substâncias monoconstituintes.

Foi desenvolvida uma vasta gama de ferramentas informáticas comerciais e disponíveis ao público que são adequadas para o desenvolvimento e aplicação de (Q)SAR. A seguir, é apresentada uma lista indicativa das ferramentas mais relevantes para a avaliação ambiental:

Exemplos de ferramentas:

Disponíveis ao público (gratuitas):

- A caixa de ferramentas da OCDE pode ser utilizada para apoiar a previsão de parâmetros físico-químicos ou ecotoxicológicos ou para criar um grupo para comparação por interpolação. Estão disponíveis vários documentos de orientação em <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/guidancedocumentsandreportsrelatedtoqsars.htm>, incluindo um documento

de orientação específico sobre estratégias de agrupamento de substâncias químicas com vista ao preenchimento de lacunas de dados para avaliar parâmetros de toxicidade aguda em meio aquático («Strategies for grouping chemicals to fill data gaps to assess acute aquatic toxicity endpoints») (OCDE, 2013)

- Toxicity Estimation Software Tool (TEST) (toxicidade aguda, BCF) – disponível em <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>
- VEGA/Caesar (ecotoxicidade, BCF) – disponível em <http://www.vega-qsar.eu/>
- EPIsuite (toxicidade em meio aquático utilizando ECOSAR, BCF utilizando BCFBAF, biodegradação utilizando BIOWIN, propriedades físico-químicas), disponível em <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>

Ferramentas disponíveis comercialmente (para aquisição) ²¹:

- CATALOGIC (biodegradação, BCF, toxicidade em meio aquático) – disponível na OASIS – LMC (<http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity.aspx>)
- iSafeRat (propriedades físico-químicas, toxicidade em meio aquático) – disponível na Kreatis (<http://www.kreatis.eu/en/qsars-products-services.php?endpoint=0>)

Importa notar que as ferramentas CATALOGIC e iSafeRat dispõem de um submódulo que permite determinar, respetivamente, a biodegradação e a toxicidade em meio aquático de uma mistura.

O Guia IR/CSA da ECHA, capítulo R.10, contém exemplos de modelos QSAR e uma descrição de programas de previsão da toxicidade em meio aquático. Existem vários modelos para a toxicidade aguda em meio aquático. No entanto, os modelos QSAR para a toxicidade crónica disponíveis atualmente são raros e, por conseguinte, a disponibilidade de resultados QSAR fiáveis também será rara (Guia IR/CSA da ECHA, R.7.8.5.3, nota de rodapé 9). Os modelos desenvolvidos para prever a biodegradação são indicados no Guia IR/CSA da ECHA, capítulo R.7.9.3.1. Os resultados combinados dos três modelos de estimativa gratuitos disponíveis, BIOWIN 2, 6 e 3 da EPI suite, fazem parte dos critérios de despistagem de PBT para a identificação preliminar de substâncias com potencial de persistência (ver igualmente o quadro 9, secção II.5.1). Os modelos QSAR BCF são discutidos no Guia IR/CSA da ECHA, capítulo R.7.10.3.2.

Estão disponíveis mais informações sobre modelos QSAR disponíveis no relatório ECETOC «(Q)SAR: *Evaluation of the commercially available software for human health and environmental endpoints with respect to chemical management application.*» (Avaliação do software comercialmente disponível para parâmetros relativos à saúde humana e ao ambiente, no que respeita a aplicações de gestão de substâncias químicas). Relatório Técnico n.º 89, p. 164 (2003).

Um elemento essencial para a avaliação da fiabilidade de uma previsão QSAR é saber se a substância química se enquadra ou não no domínio de aplicabilidade (espaço de previsão) do modelo. A importância deste aspeto é ilustrada num estudo recente sobre a avaliação da persistência de sesquiterpenos cíclicos (Jenner *et al*, 2011). A biodegradação de 11

²¹ A lista seguinte baseia-se em informações disponíveis para os autores das presentes orientações à data da sua elaboração. É possível que sejam comercializadas outras ferramentas

sesquiterpenos foi prevista utilizando as ferramentas BIOWIN, BioHCwin e CATALOGIC e comparada com resultados experimentais.

A título de exemplo, os resultados para os modelos BIOWIN 2 e CATALOGIC BOD Kinetic 301F são sintetizados no quadro 7 abaixo. A comparação das previsões de biodegradação obtidas através do modelo BIOWIN 2 com os resultados medidos revela que o BIOWIN 2 é um fraco modelo de previsão da biodegradabilidade dos sesquiterpenos. Pelo contrário, o modelo CATALOGIC 301F é capaz de prever corretamente os resultados em 10 das 11 substâncias. Tal está provavelmente relacionado com o facto de o conjunto de formação do CATALOGIC 301F conter um maior número de substâncias com estruturas semelhantes.

Quadro 7: Exemplos de domínios de aplicabilidade

Sesquiterpeno	Previsões do modelo não linear BIOWIN v4.10 BIOWIN 2#	Modelo CATALOGIC v5.10.8 BOD kinetic 301F			Resultado experimental da OCDE 301F % BOD (28d)	Convergência da previsão OASIS e da biodegradação medida
		Domínio estrutural	Domínio metabólico	Previsão % BOD (28d)		
α -Bisabolol	0,13 (não FB)	DENTRO	DENTRO	70 (FB)	73 (FB)	SIM
α -Cedreno	0,03 (não FB)	DENTRO	DENTRO	66 (FB)	78 (FB)	SIM
Cedrol	0,01 (não FB)	DENTRO	DENTRO	72 (FB)	88 (FB)	SIM
α -Humuleno	0,17 (não FB)	FORA	DENTRO	60 (FB)	64 (FB)	SIM
(-)-Tujopseno	0,01 (não FB)	FORA	DENTRO	57 (não FB)	36 (não FB)	SIM
α -Cadineno	0,53 (não FB)	FORA	FORA	16 (não FB)	50 (não FB)	SIM*
α -Gurjuneno	0,17 (não FB)	FORA	FORA	0 (não FB)	43 (não FB)	SIM*
Longifoleno	0,03 (não FB)	FORA	FORA	0 (não FB)	50 (não FB)	SIM*
Himacalenos	0,17 (não FB)	FORA	FORA	8 (não FB)	38 (não FB)	SIM*
Germacreno D	0,53 (não FB)	FORA	FORA	43 (não FB)	19 (não FB)	SIM*
β -Cariofileno	0,17 (não FB)	FORA	FORA	42 (não FB)	70 (FB)	NÃO

de Jenner et al 2011

FB: Facilmente biodegradável de acordo com os critérios da OCDE 301.

*Esta análise também ilustra o facto de no modelo, mesmo que as estruturas não se enquadrem em ambos os domínios de aplicabilidade estrutural e/ou metabólico, as previsões de não facilmente biodegradável parecerem ser apoiadas pelos resultados medidos. Mas, claramente, existirão casos (p. ex., β -Cariofileno) em que os resultados experimentais refutarão as previsões.

No caso dos modelos BIOWIN, o domínio estrutural pode ser determinado manualmente, verificando se a substância química contém subestruturas desconhecidas para o modelo. O modelo BIOWIN2 contém apenas um fragmento utilizado na previsão dos sesquiterpenos estudados, o que significa que, para alguns sesquiterpenos, apenas foi utilizada a massa molecular na previsão, e que, para outros, foi incluído um máximo de três dos 15 átomos de carbono sesquiterpeno nas estimativas de biodegradabilidade. Em resumo, o domínio do modelo BIOWIN 2 é inadequado para os sesquiterpenos.

O α -Bisabolol, o α -cedreno e o cedrol pertencem a todos os constituintes do domínio de aplicabilidade do modelo CATALOGIC 301F e, para estas três substâncias, a percentagem de biodegradação prevista está muito próxima dos valores observados (nota: o critério de validade do ensaio de elevada biodegradabilidade OCDE 301 para a diferença entre repetições é < 20 %). Conforme esperado, são observadas diferenças maiores para os sesquiterpenos que não se enquadram no domínio do modelo. Tal demonstra claramente que a substância química em questão tem de se enquadrar no domínio de aplicabilidade de um QSAR para que o resultado da previsão seja fiável.

II.4.2.2. Comparação por interpolação

O anexo XI do REACH oferece a possibilidade de avaliar as substâncias químicas agrupando-as em categorias, em vez de avaliar cada substância química isoladamente. As técnicas utilizadas para agrupar substâncias químicas são referidas como abordagem por categorias ou abordagem analógica, enquanto a comparação por interpolação é uma técnica de preenchimento de lacunas de dados nos termos do REACH. A abordagem analógica é utilizada para um número limitado de substâncias químicas em que as tendências das propriedades não são aparentes, enquanto a abordagem por categorias se refere a situações em que é utilizada a comparação por interpolação entre várias substâncias que têm semelhanças estruturais. As semelhanças podem basear-se no seguinte: grupo funcional comum (p. ex., aldeído, epóxido, éster, ião metálico específico); constituintes ou classes químicas comuns, números de átomos de carbono semelhantes (o que é frequentemente o caso das substâncias UVCB; uma alteração progressiva e constante em toda a categoria (p. ex., uma categoria de comprimento de cadeia), observada, muitas vezes, nas propriedades físico-químicas (p. ex., intervalo do ponto de ebulição); a probabilidade de precursores e/ou produtos de degradação comuns, através de processos físicos ou biológicos, que resultem em substâncias químicas estruturalmente semelhantes (p. ex., a abordagem da via metabólica para examinar substâncias químicas relacionadas, como ácidos/ésteres/sais).

A semelhança estrutural entre as substâncias de origem e alvo é um pré-requisito, mas não é suficiente. É necessário fornecer uma hipótese de comparação por interpolação, bem como uma justificação científica abrangente e documentação exaustiva para a utilização do método comparativo por interpolação. As informações devem ser fornecidas de uma forma estruturada, reconhecendo os aspetos positivos da comparação por interpolação, bem como identificar possíveis lacunas. Para esse efeito, uma vez que a comparação por interpolação e o agrupamento são abordagens alternativas muito comuns para o preenchimento de lacunas de dados nos termos do REACH, a ECHA desenvolveu uma ferramenta interna para a avaliação sistemática de previsões baseadas em métodos comparativos por interpolação, o quadro de avaliação do método comparativo por interpolação (RAAF), que foi publicado em 2015. O RAAF é um quadro para uma avaliação consistente e estruturada das abordagens de agrupamento e de comparação por interpolação, nos termos do REACH, para substâncias monoconstituintes. As especificações para substâncias multiconstituintes e UVCB ainda estão em desenvolvimento. O Guia IR/CSA da ECHA, capítulo R.6 (2008), fornece orientações sobre o agrupamento de substâncias químicas. Em 2012, a ECHA publicou um Guia prático 6 sobre como comunicar métodos comparativos e categorias (ECHA, 2012).

Os métodos comparativos por interpolação implicam a utilização de informação relevante de substâncias análogas (informação da substância de «origem») para prever propriedades da(s) substância(s) «alvo» em causa.

Uma vez que as NCS são uma mistura de constituintes, o método comparativo por interpolação pode ser potencialmente aplicado ao nível dos constituintes de uma NCS ou da própria NCS. Este processo será exequível para as substâncias bem definidas (monoconstituintes ou multiconstituintes). Para as substâncias do tipo UVCB, no entanto, uma vez que as substâncias de origem e alvo devem ser identificadas de forma inequívoca, a aplicabilidade de métodos comparativos às NCS não é tão fácil.

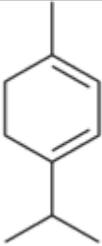
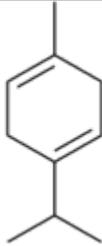
II.4.2.2.1. Abordagem por constituintes

O RAAF para substâncias monoconstituíntes (2015) descreve os princípios em que se baseia a comparação por interpolação. Assim, espera-se que, sendo seguidas essas indicações, a sua aceitabilidade aumente. A avaliação segue os seguintes passos:

- (i) Avaliação preparatória: as condições prévias para o cumprimento dizem respeito a) à identidade da substância registada (ou constituinte), a qual deve ser inequívoca tanto para a substância-alvo como para a substância de origem, e b) à documentação do método comparativo por interpolação, que deve conter uma justificação exaustiva suficiente para permitir a avaliação científica.
- (ii) Descrição e seleção de cenários, que permitam distinguir a abordagem analógica ou por categorias. Por conseguinte, a base da hipótese da comparação por interpolação é identificada para determinar o cenário correto. A hipótese pode basear-se no pressuposto de que a) as substâncias de origem e alvo sofrem (bio)transformações em compostos comuns ou de que b) compostos diferentes têm o mesmo tipo de efeitos.
- (iii) Durante a avaliação científica, é efetuada uma avaliação da adequação e da solidez científica das informações fornecidas no dossiê. Existem várias opções de avaliação possíveis: aceitabilidade da abordagem de acordo com um grau de confiança elevado/médio/apenas suficiente, não aceitável no formato atual ou não aceitável.

Exemplo: Comparação por interpolação para a toxicidade em meio aquático, em que o alfa-terpineno é a substância-alvo e o gama-terpineno é a substância de origem

- (i) Pré-avaliação: Identidade e documentação da substância

IDENTIDADE DA SUBSTÂNCIA	SUBSTÂNCIA-ALVO	SUBSTÂNCIA DE ORIGEM
	alfa-terpineno	gama-terpineno
	1-Isopropil-4-metil-1,3-ciclohexadieno	4-Metil-1-(1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno
	CAS <u>99-86-5</u>	CAS <u>99-86-4</u>
		
MW	136.24 C10H16	136.24 C10H16
SMILES	CC1=CC=C(C(C)C)CC1	CC1=CCC(C(C)C)=CC1
	<u>Previsões semelhantes</u>	
Vp (mm Hg, 25 °C)	1,66	
Log P	4,75 KOWIN v1.67 4,25 (Ref. corresp. base de dados exper.: Griffin,S et al. (1999))	
Hidrossolubilidade (mg/L)	5,915 WSKOW v1.41	
Toxicidade em meio aquático medida	sem efeitos no limite de solubilidade	sem efeitos no limite de solubilidade em ensaio agudo em <i>Daphnia</i> (Base de dados RIFM,



		Symrise 2000)
--	--	---------------

(ii) Descrição do cenário

A comparação por interpolação do parâmetro de toxicidade a curto prazo em invertebrados aquáticos é apoiada pela abordagem analógica, na qual é utilizada uma substância **gama-terpineno** de origem para fornecer informações sobre uma substância **alfa-terpineno** alvo.

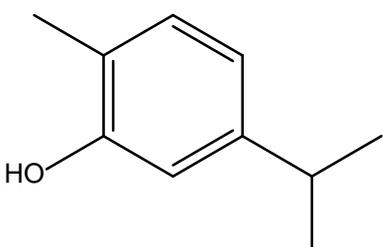
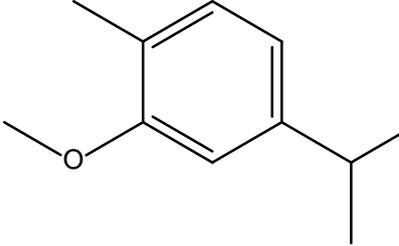
A comparação por interpolação entre o alfa-terpineno e o gama-terpineno baseia-se na hipótese de que a substância química alvo (alfa-terpineno) terá um perfil ecotoxicológico semelhante ao do gama-terpineno (a substância química de origem). Tal deve-se à sua estrutura semelhante, mesma base de hidrocarbonetos, mesmos grupos na mesma posição, mesmo ciclo C6, com o mesmo número de ligações duplas. A única diferença é uma ligação dupla numa posição diferente. Não se prevê que tal tenha impacto na toxicidade em meio aquático.

Os dados medidos disponíveis sobre a ecotoxicidade para a substância de origem (alfa-terpineno) revelam que não existem efeitos ao nível da solubilidade. Uma vez que se prevê que as propriedades físico-químicas das substâncias de origem e alvo sejam semelhantes, é muito provável que a inexistência de efeitos ao nível da solubilidade do alfa-terpeno seja um pressuposto razoável.

A lacuna de dados sobre a toxicidade a curto prazo em invertebrados aquáticos para o alfa-terpineno pode ser preenchida como sem efeitos no limite de solubilidade.

Exemplo: Comparação por interpolação da biodegradabilidade, em que o carvacrol é a substância-alvo e o éter metílico de carvacrol é a substância de origem

(i) Pré-avaliação: Identidade e documentação da substância

	SUBSTÂNCIA DE ORIGEM	SUBSTÂNCIA-ALVO
IDENTIDADE DA SUBSTÂNCIA	carvacrol 5-Isopropil-2-metilfenol	éter metílico de carvacrol 5-Isopropil-2-metilfenol - metoximetano (1:1)
	N.º CAS 499-75-2	N.º CAS 6379-73-3
	 carvacrol	 carvacrol methyl ether
SMILES	<chem>Cc1ccc(cc1O)C(C)C</chem>	<chem>CC(C1=CC=C(C)C(OC)=C1)C</chem>
MW	150,218	164,244
Vp	0,0232 MPBPWIN v1.42	0,00476 MPBPWIN v1.42
HS (mg/l)	301,1 WSKOW v1.41 920,37 a partir de fragmentos 1250 (Ref. corresp. base de dados exper.: YALKOWSKY e DANNENFELSER (1992))	84,26 WSKOW v1.41 301,17 a partir de fragmentos
logP	3,52 KOWIN v1.67	4,06 KOWIN v1.67

	3,49 (Ref. corresp. base de dados exper.: Griffin,S et al. (1999))	
Biodegradabilidade OASIS CATALOGIC v5.11.17 Kinetic 301F v.13.v.16	82 % previstos (84 % dos fragmentos centrados nos átomos estão previstos corretamente)	84% previstos (86% dos fragmentos centrados nos átomos estão previstos corretamente)
BIOWIN v4.10	BIOWIN 1: 0,9012 BIOWIN 2: 0,9497	BIOWIN 1: 0,9492 BIOWIN 2: 0,9650
Biodegradabilidade medida	87 % após 28 dias (301F, janela de 10 dias cumprida) (Givaudan 2010)	Os dados de biodegradabilidade medidos em análogo apoiam as previsões de que o éter metílico de carvacrol é facilmente biodegradável

(ii) Descrição do cenário

A comparação por interpolação do parâmetro de biodegradação é apoiada pela abordagem analógica, na qual é utilizada uma substância **carvacrol** de origem para fornecer informações sobre uma substância **éter metílico de carvacrol** alvo.

A substância química alvo (éter metílico de carvacrol) e a substância de origem (carvacrol) têm semelhanças estruturais comuns. Ambas têm uma base de hidrocarbonetos semelhante, o mesmo ciclo C6, os mesmos grupos (metilo e isopropilo) na mesma posição, com o mesmo número e posição de ligações duplas. A única diferença é que uma das funções (na mesma posição) é um álcool na substância de origem e um grupo metoxi na substância-alvo (éter metílico de carvacrol).

As diferenças ligeiras nas propriedades físico-químicas para os parâmetros relevantes devem-se à presença de metilo adicional, que aumenta o valor log P em 0,5 unidades logarítmicas e reduz a hidrossolubilidade. Esta redução da solubilidade é tal que não irá afetar a biodisponibilidade para as bactérias. A comparação por interpolação entre o carvacrol e o éter metílico de carvacrol baseia-se na hipótese de que a substância química alvo (éter metílico de carvacrol) terá um perfil de biodegradação semelhante ao do carvacrol (a substância química de origem). O apêndice 6 descreve as vias de biodegradação previstas através do modelo CATALOGIC 301F.

Os resultados de um ensaio de elevada biodegradabilidade (OCDE 301 F) na substância de origem (carvacrol) mostram que foi observada uma biodegradação de 87 % após 28 dias e que foram cumpridos os critérios relativos à janela de 10 dias. Assim, pode concluir-se que a substância alvo (éter metílico de carvacrol) também é facilmente biodegradável. Esta conclusão é ainda suportada pelo resultado de dois modelos de biodegradação diferentes (BIOWIN e CATALOGIC), que convergem na previsão de que ambas as substâncias se degradam em mais de 60 % após 28 dias (ver Quadro 7 acima).

II.4.2.2.2. Abordagem da totalidade da substância

A utilização da comparação por interpolação para a própria NCS, sobretudo para o tipo 3 de UVCB, é muito importante, uma vez que a origem botânica, o processo de fabrico, etc., são fatores que influenciam a sua composição química e é claramente impraticável realizar ensaios num único lote produzido. A comparação por interpolação deve ser aplicável a NCS com composições semelhantes. No entanto, a base para a aplicação da comparação por

interpolação (identificação inequívoca das substâncias de origem e alvo) está em contradição com a natureza das NCS com composição variável.

Conforme indicado, as *Orientações EFEO/IFRA relativas à identificação e semelhança de substâncias naturais complexas no âmbito dos Regulamentos REACH e CRE (2015)* reconhecem que não existe uma definição de composição semelhante e propõem a utilização da definição de «mistura semelhante» da Agência dos EUA para as substâncias tóxicas e o registo de doenças (ATSDR): «*mixtures having the same chemicals but in slightly different proportions or having most but not all chemicals in common and in highly similar proportions*» [misturas compostas pelas mesmas substâncias químicas, mas em proporções ligeiramente diferentes ou contendo a maioria, mas não todas as substâncias químicas em comum, e em proporções muito idênticas]. Nesses casos, a comparação por interpolação dos resultados do ensaio e a classificação podem ser justificadas.

O exemplo hipotético abaixo mostra que, em princípio, deve ser possível comparar por interpolação o resultado genérico do ensaio de uma NCS, desde que os constituintes principais sejam os mesmos e que a sua presença na NCS se encontre num intervalo aceitável (p. ex., 20-30 %). Torna-se claro que a aceitação da variabilidade num intervalo não é direta e que não é possível aplicar uma regra simples, devendo ser efetuada uma avaliação caso a caso da composição global e da natureza dos constituintes principais.

Quadro 8: Exemplo de comparação por interpolação

		NCS DE ORIGEM	NCS ALVO
		Óleo essencial de tomilho (contendo timol), tipo espanhol <i>Thymus spp</i>	Outro tipo de óleo de tomilho, <i>Thymus</i>
Constituintes	CAS#	% mín - % máx	intervalos aceitáveis
timol	<u>89-83-8</u>	37-55	20-70
para-cimeno	99-87-6	14-28	10-30
gama-terpineno	99-85-4	4-11	Vestígios-20
linalol	78-70-6	3-6,5	Inexistente
carvacrol	<u>499-75-2</u>	0,50-5,5	Vestígios-10
mirceno	123-35-3	1-2,8	Vestígios-5
alfa-terpineno	99-86-5	0,9-2,6	Vestígios-5
alfa-pineno	80-56-8	0,5-2,5	Vestígios-5
terpineno-1- ol-4	562-74-3	0,1-2,5	Vestígios-5
beta-cariofileno	87-44-5	0,50-2,00	Vestígios-5
éter metílico de carvacrol	6379-73-3	0,10-1,50	Vestígios-5
α-tujeno	<u>2867-05-2</u>	0,2-1,50	Vestígios-5
hidrato de trans-sabineno	15537-55-0	Vestígios-0,5	Vestígios-5

Exemplos de ferramentas para fins de comparação por interpolação:

- A base de dados RIFM – disponível <http://www.rifm.org/rifm-science-database.php>
- Caixa de ferramentas da OCDE – disponível em <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/guidancedocumentsandreportsrelatedtoqsars.htm>
- Sistema químico-informático LRI AMBIT – disponível em <http://ambit.sourceforge.net/>

Estão disponíveis referências a outras leituras úteis sobre a aplicação de métodos comparativos por interpolação no relatório técnico da ECETOC «*Category approaches, read-across, (Q)SAR*» (Abordagens por categorias, métodos comparativos por interpolação, (Q)SAR)). Relatório Técnico nº 116 (2012).

Observações finais

A comparação por interpolação é uma técnica poderosa para o preenchimento de lacunas de dados sobre NCS, que é especialmente aplicável ao nível dos constituintes individuais. A sua aplicação não é tão simples nos casos de comparação por interpolação entre várias NCS quando, por definição, a composição e as gamas de cada constituinte são variáveis. Por conseguinte, são necessárias precauções e deve ser fornecida argumentação científica e documentação suficiente para aumentar a sua aceitabilidade.

II.5. Avaliação das propriedades de persistência, bioacumulação e toxicidade (PBT)

II.5.1. Requisitos gerais

Conforme mencionado na secção I.3.2 acima, são utilizadas três linhas de elementos de prova para identificar PBT, a saber, persistência (P), bioacumulação (B) e toxicidade (T). Os critérios de verificação e avaliação das propriedades PBT indicados no anexo XIII do REACH são reproduzidos no apêndice 3 das presentes orientações e sintetizados novamente no quadro 9 abaixo. A revisão do anexo XIII no Regulamento 253/2011 permite a utilização de informações adicionais, desde que a sua adequação e fiabilidade possam ser razoavelmente demonstradas. Tal inclui a utilização de (Q)SAR válidos, dados *in vitro*, informações provenientes de estudos em mamíferos, etc.

Quadro 9: Critérios para a categorização de compostos como P, B, T nos termos do REACH

	Persistência (P)				Bioacumulação (B)	Toxicidade (T)	
Critérios de verificação	Modelo BLOWIN	2	3	6	Resultado: BLOWIN 2 e 3 OU BLOWIN 2 e 6	log Kow > 4,5	CL50, CE50, ou CER50 agudo ≤ 0,1 mg/l.
	Potencial	< 0,5	< 2,2	< 0,5			
	Próxima do valor-limite	< 0,5	< 2,7	< 0,5			
Critérios definitivos (Meia-vida de persistência em dias)	Água doce $t_{1/2} > 40$ (vP > 60)				BCF > 2000 em espécies aquáticas (vB > 5000)	Ambiental: NOEC crónica < 0,01 mg/L Saúde humana: Cancerígena Cat. 1A/B, Mutagénica Cat. 1A/B, Tóxica para a reprodução Cat. 1A, 1B ou 2, ou outro dado de toxicidade.	
	Água do mar: $t_{1/2} > 60$						
	Sedimento marinho: $t_{1/2} > 180$						
	Sedimento de água doce: $t_{1/2} > 120$ (vP > 180)						
	Solo: $t_{1/2} > 120$ (vP > 180)						

II.5.2. Primeira etapa: Pesquisa

A pesquisa de informações envolve a utilização de dados facilmente disponíveis, normalmente informações de parâmetros dos anexos VII e VIII. Pode ser utilizada para indicar se a substância pode ter propriedades PBT ou mPmB e se são necessárias informações suplementares para concluir com segurança se os critérios PBT/mPmB são cumpridos ou não.

No caso das NCS e dos seus constituintes, é provável que apenas estejam disponíveis dados de pesquisa. Trata-se, normalmente, de informações sobre a elevada biodegradabilidade (P), o log Kow (B) e a toxicidade aguda em meio aquático (T). Importa notar que, frequentemente, não é possível produzir dados para a própria NCS que correspondam

numericamente aos critérios do anexo XIII, ou seja, valores de meia-vida de degradação ou valores BCF, uma vez que a sua natureza complexa não permite a realização de ensaios.

Além disso, nesta fase de pesquisa, uma opção possível consiste na produção de novas informações através de métodos sem recurso a ensaios (previsões (Q)SAR válidas, comparações por interpolação) para os constituintes pertinentes ou estruturas representativas desses blocos que suscitam preocupação (consulte a secção II.4.2 para mais informações).

II.5.2.1. Persistência

Embora a avaliação PBT de misturas deva ter em consideração as informações relativas a constituintes individuais ou blocos de constituintes, poderá ser adequado utilizar dados de ensaio para a própria NCS. A primeira etapa das estratégias propostas para a avaliação P de substâncias UVCB (Guia IR/CSA, capítulo R.11.4.2.2, ECHA2014b e IRC2014) determina que, se a substância UVCB for constituída por estruturas homólogas e for demonstrado que cumpre o mais rigoroso critério de ensaio de elevada biodegradabilidade (> 60 % em 28 dias), pode concluir-se que não é esperado que os constituintes subjacentes que integram as substâncias complexas sejam persistentes. Também podem ser utilizados ensaios de muito elevada biodegradabilidade (p. ex., prolongados até 60 dias) e ensaios específicos sobre a biodegradabilidade inerente para concluir que uma substância não é persistente (Guia IR/CSA, capítulo R.7.9.4.1 ECHA 2014a; quadro R.11-4 ECHA 2014b). Assim, se uma NCS for aprovada num ensaio de elevada ou muito elevada biodegradabilidade e for composta por constituintes que se espera terem um potencial de biodegradação semelhante, pode concluir-se que todos os constituintes subjacentes (e, desse modo, a própria NCS) não são P ou mP. Por outro lado, tal significa que a substância não cumpre os critérios PBT ou mPmB.

Para estruturas não homólogas, a apreciação deve ser efetuada caso a caso, dependendo da composição relativa e da esperada degradabilidade dos constituintes individuais.

A secção II.4.2. apresenta exemplos de formas como a combinação de métodos e dados sem recurso a ensaios pode ser utilizada para avaliar a persistência de NCS.

II.5.2.2. Bioacumulação

A primeira fase da avaliação de bioacumulação pode incluir uma técnica de medição do log Kow de multiconstituintes, como a técnica HPLC (OCDE 117). Se todos os picos no cromatograma HPLC tiverem um log Kow < 4,5, pode concluir-se que os constituintes subjacentes que integram a NCS não são B ou mB e que esses constituintes (e, desse modo, a própria NCS) não cumprem os critérios PBT ou mPmB. Em alternativa, pode ser utilizado o log Kow dos constituintes individuais conhecidos (medidos ou estimados através de QSAR). Além disso, a produção, nesta fase, de novas informações através de previsões (Q)SAR válidas para os constituintes pertinentes ou estruturas representativas desses blocos é uma opção. Os modelos específicos de avaliação da bioacumulação incluem o modelo BCFBAD do conjunto de modelos EPISuite e os modelos BCF Baseline na CATALOGIC.

II.5.2.3. Toxicidade

Existem dados de toxicidade a curto prazo em meio aquático para um número significativo de constituintes existentes nas NCS, uma vez que muitos são utilizados isoladamente como substâncias de fragrâncias. Não há exemplos em que o C(L)E50 seja < 0,01 mg/L (o critério T

de análise do REACH para que uma substância seja considerada definitivamente T) e há muito poucos com um valor $< 0,1$ mg/L (critério de análise para possível toxicidade). Por conseguinte, de um modo geral, não se espera que os constituintes de uma NCS cumpram os critérios T para a toxicidade em meio aquático. No entanto, para os constituintes ou blocos de constituintes que tenham sido analisados como potencialmente P e B, poderão ser necessárias mais informações sobre a toxicidade para concluir a avaliação PBT.

Na ausência de dados sobre os constituintes, os dados sobre a toxicidade em meio aquático produzidos através do método WAF (ver secção II.4.1.2.1.) também podem ser adequados para a avaliação do parâmetro T numa avaliação PBT.

A secção II.4.2. apresenta exemplos de formas como a combinação de métodos e dados sem recurso a ensaios pode ser utilizada para avaliar a toxicidade de NCS.

II.5.3. Metodologia de segundo nível

Quando uma substância é considerada como sendo potencialmente PBT/mPmB com base em critérios de análise, é necessária uma avaliação de segundo nível. A análise de segundo nível prossegue com a produção de novas informações para os constituintes pertinentes, para as estruturas representativas desses blocos que suscitam preocupação, ou para a totalidade da substância.

II.5.3.1. Persistência

Um estudo recente sobre a avaliação da persistência de sesquiterpenos cíclicos (Jenner *et al*, 2011) é importante para as NCS. A maioria dos sesquiterpenos têm um $\log Kow > 4,5$ e são identificados como potencialmente bioacumuláveis de acordo com os critérios de análise. Assim, as informações relativas à sua biodegradabilidade são importantes para a avaliação PBT/mPmB dos óleos essenciais. Em dez famílias diferentes caracterizadas pelo seu esqueleto de carbono, foram selecionados onze sesquiterpenos cíclicos que se encontram frequentemente nos óleos essenciais. Concluiu-se que os modelos (Q)SAR existentes têm uma utilização limitada porque muitos sesquiterpenos não se enquadravam no domínio estrutural dos modelos. Além disso, os esqueletos de carbono dos sesquiterpenos contêm fragmentos estruturais, como átomos de carbono quaternários e sistemas de anéis fundidos ou ligados, que estão normalmente associados a biodegradabilidade reduzida. No entanto, os resultados experimentais indicados neste artigo mostraram que vários sesquiterpenos com uma estrutura diferente estão biodegradados, sugerindo que existe na natureza uma grande comunidade microbiana que provoca a degradação dos terpenos.

II.5.3.2. Bioacumulação

A revisão do anexo XIII fornece uma abordagem de suficiência de prova para a avaliação da bioacumulação que pode incluir ensaios sem recurso a animais. Além da análise baseada no $\log Kow$ e da disponibilidade de métodos comparativos por interpolação para blocos ou constituintes individuais, esses ensaios podem incluir a utilização de modelos (Q)SAR, dados *in vitro* sobre a bioacumulação em meio aquático, métodos *in vitro*, como os ensaios da fração S9 de fígado de peixe e de hepatócitos primários, e os processos de extração biomimética (p. ex., SPME, SPMD).

Em último caso, se for necessária uma conclusão definitiva para constituintes específicos, pode ser considerada a realização de um ensaio OCDE 305.

II.5.3.3. Toxicidade

Estão disponíveis menos dados sobre a toxicidade crónica, mas, novamente, tanto quanto é do nosso conhecimento, nenhuma substância de fragrâncias conhecida cumpriu o critério definitivo de toxicidade em meio aquático de um NOEC a longo prazo ou o valor $CE_{10} < 0,01$ mg/L. Assim, não é esperado que a grande maioria dos constituintes de NCS cumpra o critério de toxicidade em meio aquático numa avaliação PBT. Devem também ser analisados outros dados de toxicidade crónica (ou seja, STOT RE1 ou STOT RE2, nos termos do Regulamento CRE) e dados de toxicidade CMR (ver mais informações sobre o processo de avaliação PBT/mPmB no apêndice 3).

Novamente, quando as conclusões com base nos resultados da abordagem da totalidade da substância são «não PBT», a avaliação deve incluir uma justificação sólida do motivo pelo qual todos os constituintes são suficientemente semelhantes para apoiar essa conclusão.

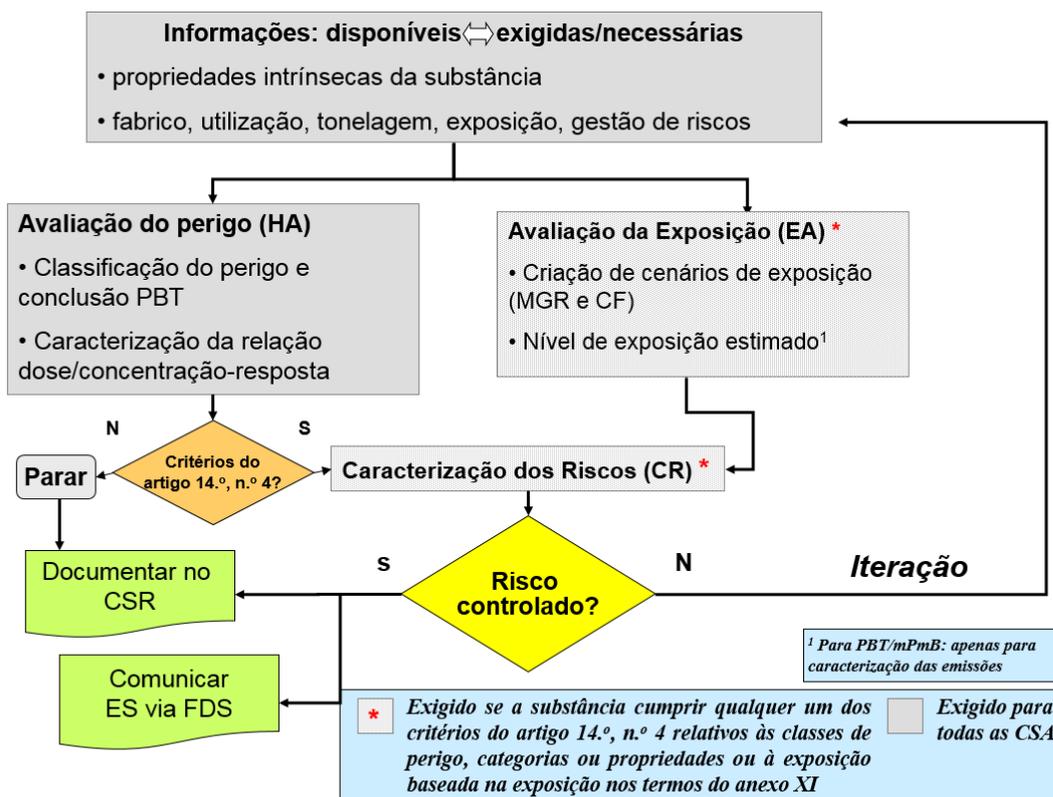
II.5.4. Desenvolvimentos em curso

Por último, importa notar que o documento de reflexão PBT da ECHA desenvolvido no âmbito das atividades do grupo de peritos PBT da ECHA levará, provavelmente, à revisão dos guias de orientação da ECHA, num futuro próximo.

II.6. Avaliação dos riscos

Nos termos do REACH, é obrigatória a realização de uma avaliação dos riscos ambientais, no âmbito da avaliação da segurança química, para substâncias em quantidades iguais ou superiores a 10 toneladas por ano, se a substância for classificada de acordo com qualquer uma das categorias ou classes de perigo do artigo 14.º, n.º 4, do REACH, ou for avaliada como sendo uma substância PBT ou mPmB. O processo da avaliação dos riscos ambientais inclui três passos: avaliação do perigo, avaliação da exposição e caracterização dos riscos. Se a caracterização dos riscos mostrar que os riscos não estão controlados, é necessária uma iteração da avaliação da segurança química. Essa iteração pode ser efetuada através da produção de informações mais exatas sobre a exposição e/ou o perigo ou da introdução de novas medidas de gestão dos riscos.

Figura 3. Descrição do processo da avaliação da segurança química (obtida do Guia IR/CSA, Parte A, da ECHA)



A ECHA fornece orientações sobre a realização da avaliação da exposição ambiental no contexto do REACH (Guia IR/CSA, capítulo R.16, ECHA 2016) e a determinação de PNEC (concentrações previsivelmente sem efeitos) para os diferentes compartimentos ambientais (Guia IR/CSA, capítulo R.10, ECHA 2008). O guia de orientação aplica-se às substâncias isoladas e não inclui opções para abordagens que não possam ser aplicadas a uma mistura complexa, como uma NCS, quando o destino e a distribuição ambiental puderem ser diferentes para diferentes constituintes/grupos de constituintes das NCS.

As informações produzidas sobre as NCS no âmbito do presente guia de orientação, destinadas aos registantes, identificaram vários pontos-chave relativos à composição da substância que são importantes na seleção de abordagens para a exposição e a caracterização dos efeitos.

II.6.1. Abordagens de avaliação dos riscos para as NCS

No caso das NCS bem caracterizadas, com dados disponíveis para os constituintes (ou análogos de constituintes) e/ou blocos, poderá ser adequada uma abordagem constituinte a constituinte ou uma abordagem de avaliação do bloco (ou alguma combinação).

No caso das NCS menos bem caracterizadas, uma abordagem híbrida (por constituinte, bloco ou totalidade da substância) pode constituir a melhor forma de caracterizar o risco ambiental de uma substância. Certamente, cada material pode apresentar circunstâncias únicas, o que resulta numa abordagem «caso a caso».

Cada NCS deverá ser avaliada, utilizando as informações e as ferramentas disponíveis que sejam adequadas para que os registantes conheçam a composição dos materiais e a disponibilidade dos dados pertinentes.

Importa notar que a utilização da abordagem da aditividade no contexto da avaliação da toxicidade não implica a consideração de efeitos sinérgicos ou antagônicos, uma vez que, na maioria dos casos, pode ser considerada uma abordagem de pior cenário. Conforme já foi notado, e com raras exceções, as NCS são maioritariamente compostas por hidrocarbonetos de terpeno e sesquiterpeno, álcoois e ésteres que apresentam modos de ação de narcose.

II.6.1.1. Abordagem por constituintes

Por exemplo, numa «abordagem por constituintes», cada constituinte seria avaliado individualmente: o perigo do constituinte x, a exposição do constituinte x e o risco do constituinte x. O risco da substância é depois avaliado, assumindo a aditividade do risco ou com base no pior cenário.

Foram propostas abordagens para identificar as substâncias numa mistura que contribuem mais para o potencial perigo e risco da mistura. Essas abordagens foram desenvolvidas para comunicar informações sobre a utilização segura de misturas aos utilizadores a jusante. As misturas neste contexto são «formulações/preparações», na aceção do REACH. As abordagens desenvolvidas para identificar substâncias com base no risco podem ser adequadas para identificar os constituintes de uma NCS nos quais se pode basear uma avaliação adequada do risco ambiental.

A metodologia DPP+, baseada na Diretiva relativa às preparações perigosas (DPP), desenvolvida pelo CEFIC, pela qual a substância principal era baseada em frases de risco (CEFIC 2009 e 2010). Esta metodologia foi atualizada pela metodologia LCID (Identificação do componente principal) (CEFIC, 2016), que é utilizada para determinar as condições de funcionamento e as medidas de gestão dos riscos adequadas a fim de determinar as informações relativas à utilização segura da mistura, e pode ser utilizada para a avaliação do risco ambiental de NCS. A metodologia do componente principal pode ser utilizada apenas para as substâncias presentes em misturas classificadas como perigosas em concentrações acima dos limites de concentração definidos no artigo 14.º, n.º 2, do REACH.

A ECHA está a desenvolver a abordagem através de componentes críticos (ACC) para avaliar os constituintes críticos com base em PNEC. O método ACC irá determinar a(s) substância(s) que determina(m) os riscos (SDR) para uma mistura, processando todas as substâncias perigosas com um valor PNEC e presentes na mistura numa concentração superior ao valor-limite mais rigoroso com base no rótulo CRE da substância.

II.6.1.2. A abordagem por bloco

A abordagem de avaliação por bloco seria utilizada para os grupos de constituintes com destino ambiental e propriedades de toxicidade semelhantes. Por exemplo, um óleo essencial composto por álcoois de sesquiterpenos e hidrocarbonetos de sesquiterpenos pode ser considerado como dois blocos de constituintes com base na sua hidrossolubilidade e nas suas propriedades de adsorção (ver também a figura 2, secção II.4.1.3.3). É possível seleccionar um constituinte (ou uma estrutura relacionada) para representar cada bloco e os dados obtidos necessários para realizar a avaliação dos riscos (p. ex., PNEC, biodegradabilidade, propriedades de adsorção como o log Kow, Log Koc). Os volumes avaliados na avaliação dos riscos podem basear-se na percentagem m/m típica de cada bloco de constituintes presente na NCS.

II.6.1.3. A abordagem da totalidade da substância

No caso de uma NCS composta por constituintes que se espera que tenham propriedades ambientais, de destino e de ecotoxicidade semelhantes, pode ser adequada uma abordagem da totalidade da substância.

Além disso, para as NCS complexas que não são bem caracterizadas ou cujos constituintes abrangem uma vasta gama de propriedades físico-químicas, a abordagem da totalidade da substância pode ser uma opção adequada ou fornecer informações complementares para outras abordagens.

II.6.2. Avaliação da exposição (determinação da PEC)

Constituintes diferentes têm propriedades diferentes e, por conseguinte, comportamentos diferentes no ambiente. Assim, é preferível avaliar a exposição de cada constituinte (ou do bloco de constituintes homogêneos) individualmente. Por exemplo, a taxa de eliminação na estação de tratamento de águas residuais (ETAR) é determinada para cada constituinte/bloco de constituintes homogêneos com base na informação sobre a biodegradação de cada constituinte/bloco de constituintes. A taxa de eliminação na ETAR é necessária para calcular a concentração prevista no ambiente para cada constituinte/bloco de constituintes. A fração do constituinte/bloco de constituintes na substância deve ser tida em consideração ao calcular a PEC individual: p. ex., se forem libertadas 10 toneladas de uma substância que contenha 50 % de um constituinte, apenas são libertadas 5 toneladas desse constituinte. Outros parâmetros específicos para cada constituinte/bloco de constituintes são igualmente necessários para calcular a distribuição de cada constituinte/bloco de constituintes no ambiente: p. ex., hidrossolubilidade, log Kow, pressão de vapor. Cada PEC está associada a uma PNEC e é possível calcular quocientes de caracterização dos riscos (QCR) para cada constituinte/bloco de constituintes. O QCR para a substância pode ser calculado como a soma dos QCR de todos os constituintes/blocos de constituintes.

Constituinte 1 (50 %): Facilmente biodegradável	Taxa de eliminação em TAR: 1 h ⁻¹ → Fração do const 1: 0,5	→ PEC 1	→ QCR < 1	} QCR _{substância} = QCR < 1 + QCR 2 + QCR 3 + QCR 4 + QCR 5
Constituinte 2 (30%): Inerentemente biodegradável	Taxa de eliminação em TAR: 0,1 h ⁻¹ → Fração do const 2: 0,3	→ PEC 2	→ QCR < 2	
Constituinte 3 (10%): Facilmente biodegradável	Taxa de eliminação em TAR: 1 h ⁻¹ → Fração do const 3: 0,1	→ PEC 3	→ QCR < 3	
Constituinte 4 (5%): Facilmente biodegradável	Taxa de eliminação em TAR: 1 h ⁻¹ → Fração do const 4: 0,05	→ PEC 4	→ QCR < 4	
Constituinte 5 (5%): Não facilmente degradável	Taxa de eliminação em TAR: 0 h ⁻¹ → Fração do const 5: 0,05	→ PEC 5	→ QCR < 5	

II.6.3. Avaliação do perigo (determinação da PNEC)

II.6.3.1. Abordagem por bloco

No caso dos blocos de constituintes de substâncias com estrutura e propriedades físico-químicas semelhantes, podem ser aplicados métodos QSAR utilizando um cenário de pior caso (ou seja, log Kow mais elevado) ou, caso estejam disponíveis dados sobre os membros do bloco, pode ser utilizado o valor mais baixo para um parâmetro de toxicidade em meio aquático (NOEC, CE50, CL50) e são aplicados fatores de avaliação adequados para determinar a PNEC. Depois, estes valores são comparados com a respectiva PEC, conforme indicado acima, para determinar o QCR global.

II.6.3.2. Abordagem por constituinte

As PNEC dos constituintes individuais são determinadas da mesma forma que para compostos distintos. São utilizados dados QSAR ou dados medidos para os constituintes e são aplicados fatores de avaliação adequados para determinar a PNEC. Depois, estes valores são comparados com a respectiva PEC, conforme indicado acima, para determinar o QCR global.

II.6.3.3. Abordagem da totalidade da substância

Devido à complexidade da avaliação das NCS e à natureza «caso a caso» desta avaliação, poderá também ser adequada a utilização de uma abordagem da totalidade da substância para a avaliação PNEC. Esta abordagem pode fornecer dados de confirmação ou complementares para a abordagem por constituinte ou para a abordagem por bloco (ou ambas). Além disso, uma PNEC determinada a partir de um método WAF pode ser mais realista do ponto de vista ambiental; no entanto, tal pode depender da complexidade da NCS e do grau de caracterização da substância.

II.6.4. Observações finais

Não foi apresentada uma metodologia definitiva para a avaliação dos riscos de uma NCS no presente documento. O setor da indústria e a comunidade reguladora notaram que, devido à complexidade e à caracterização destas substâncias, essa avaliação dos riscos pode ser um processo realizado «caso a caso». As três abordagens diferentes aqui apresentadas (e as diversas combinações dessas abordagens) podem resultar em diferentes PEC e PNEC. O registante deve apresentar uma justificação da adequação das suas decisões para

determinar os valores PEC e PNEC indicados e o motivo pelo qual estes são suficientemente conservadores.

II.7. Considerações de natureza económica

Além das taxas de registo, a preparação do dossiê (incluindo os dados exigidos pelo REACH) tem um impacto financeiro que, em alguns casos, nomeadamente para as micro, pequenas e médias empresas, pode ser impossível de suportar.

A fim de ajudar todos os potenciais registantes a cumprir os requisitos do REACH, foram lançadas várias iniciativas a nível europeu e podem ser consideradas iniciativas suplementares a nível nacional ou regional.

II.7.1. Iniciativas europeias

A Comissão Europeia adotou um novo Regulamento de Execução nos termos do REACH, publicado no Jornal Oficial em 6 de janeiro de 2016, a fim de clarificar as disposições relativas à apresentação conjunta de dados e à partilha de dados, antes do prazo de registo de 2018.

As novas regras, aplicáveis desde 26 de janeiro de 2016, especificam o que se entende por «justo, transparente e não discriminatório» no que respeita à **partilha dos custos dos dados** no Regulamento REACH. O Regulamento estabelece regras para assegurar que os potenciais registantes que integrem um Fórum de intercâmbio de informações sobre uma substância (FIIS) têm o direito de solicitar uma discriminação dos custos administrativos e dos estudos que formam o preço para o registo conjunto. Os registantes só são obrigados a partilhar os custos relativos aos dados que têm de apresentar à Agência. Não têm de pagar dados que não sejam abrangidos pelos requisitos da sua gama de tonelagem. Estão disponíveis conselhos práticos no sítio Web da ECHA.

A obrigatoriedade da apresentação conjunta dos dados por todos os registantes da mesma substância (**uma substância, um registo**) também foi reforçada a fim de evitar a duplicação de ensaios e assegurar que os custos do registo são partilhados de forma adequada. A ECHA terá um papel mais importante na tarefa de fazer com que as empresas apresentem um registo conjunto quando existem vários registantes da mesma substância. Desde 26 de janeiro de 2016, o REACH-IT já não permite registos não incluídos nas apresentações conjuntas. Os guias de orientação relacionados e outros materiais de apoio serão atualizados para refletir as alterações.

II.7.2. Iniciativas nacionais e regionais

Em conformidade com o REACH, os Estados-Membros criaram Serviços de Assistência Nacionais que disponibilizam serviços nas línguas locais e têm um bom conhecimento das condições nacionais.

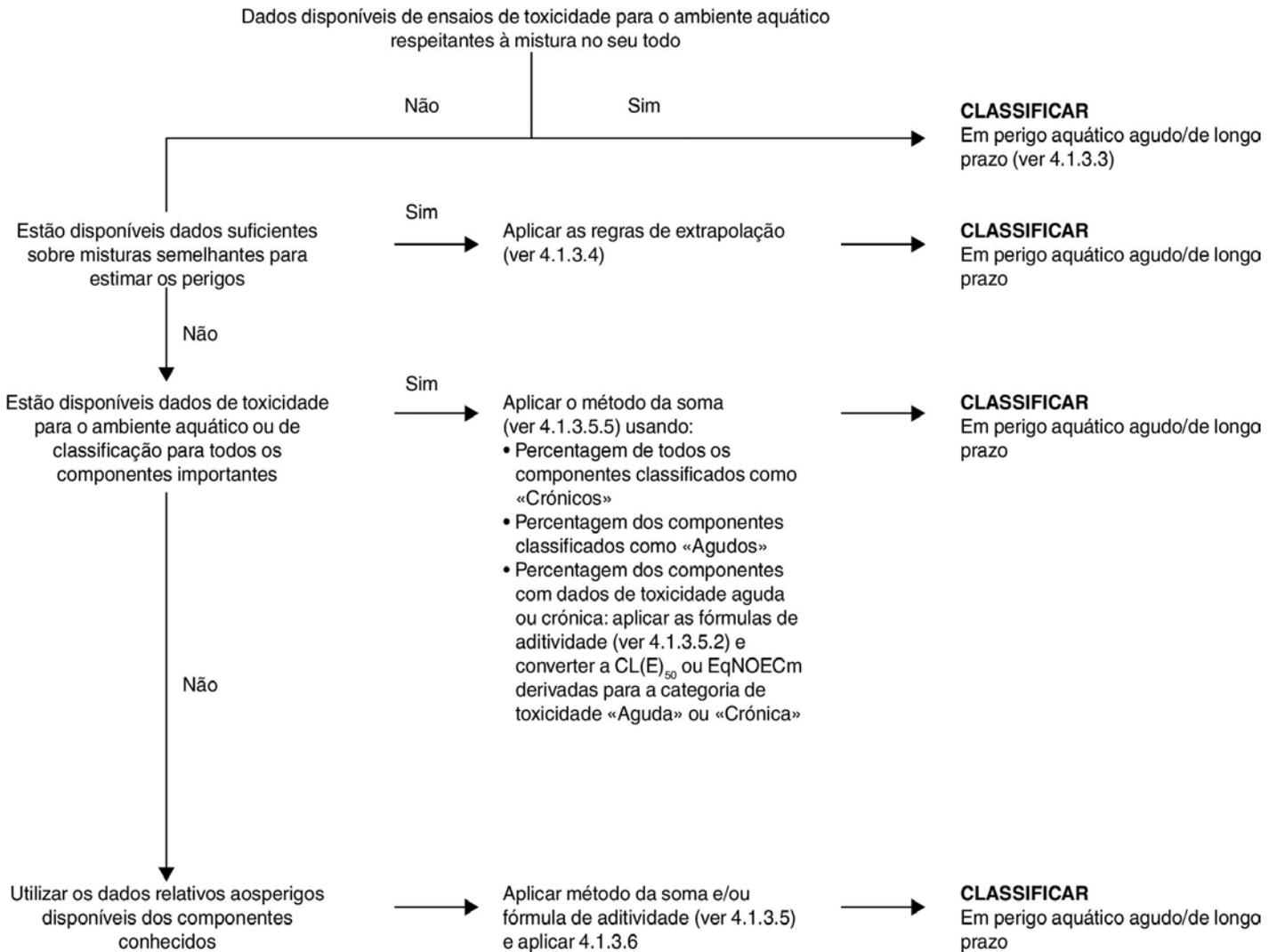
Também é possível obter apoio através das autoridades competentes. É, por exemplo, o caso da França, onde foi criado um comité interministerial. Este comité foi nomeado para facilitar a interpretação e a aplicação do Regulamento Europeu às substâncias naturais complexas (neste caso, óleos essenciais).

Desde que estejam conformes com as regras de concorrência europeias, podem ser tidas em consideração determinadas formas de apoio financeiro a nível nacional ou regional. As autoridades nacionais ou regionais têm a possibilidade de apoiar financeiramente uma empresa até um montante de 200 000 € durante um período de três anos, caso sejam respeitadas as condições do Regulamento da Comissão em matéria de *auxílios de minimis*²².

²² Regulamento (UE) n.º 1407/2013 da Comissão, de 18 de dezembro de 2013, relativo à aplicação dos artigos 107.º e 108.º do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia aos auxílios de minimis. JO L 352 p. 1, 24.12.2013.

Apêndices

Apêndice 1 – Abordagem faseada para a classificação de substâncias e misturas



Apêndice 2 – Critérios para a identificação de substâncias PBT e mPmB

Propriedade	Critérios PBT	Critérios mPmB
Persistência	<p>Uma substância cumpre o critério de persistência (P) em qualquer das seguintes situações:</p> <p>(a) Meia-vida de degradação na água do mar superior a 60 dias;</p> <p>(b) Meia-vida de degradação em água doce ou de estuários superior a 40 dias;</p> <p>(c) Meia-vida de degradação em sedimentos marinhos superior a 180 dias;</p> <p>(d) Meia-vida de degradação em sedimentos de água doce ou de estuários superior a 120 dias;</p> <p>(e) Meia-vida de degradação no solo superior a 120 dias.</p>	<p>Uma substância cumpre o critério para ser considerada «muito persistente» (mP) em qualquer das seguintes situações:</p> <p>(a) Meia-vida de degradação na água do mar, doce ou de estuários superior a 60 dias;</p> <p>(b) Meia-vida de degradação em sedimentos marinhos, de água doce ou de estuários superior a 180 dias;</p> <p>(c) Meia-vida de degradação no solo superior a 180 dias.</p>
Bioacumulação	<p>Uma substância cumpre o critério de bioacumulação (B) se o fator de bioconcentração em espécies aquáticas for superior a 2000.</p>	<p>Uma substância cumpre o critério para ser considerada «muito bioacumulável» (mB) se o fator de bioconcentração em espécies aquáticas for superior a 5000.</p>
Toxicidade	<p>Uma substância cumpre o critério de toxicidade (T) em qualquer das seguintes situações:</p> <p>(a) Concentração sem efeitos observados a longo prazo (NOEC) ou EC10 em organismos marinhos ou de água doce inferior a 0,01 mg/l;</p> <p>(b) Satisfaz os critérios para ser classificada de cancerígena (categoria 1A ou 1B), mutagénica em células germinativas (categoria 1A ou 1B) ou tóxica para a reprodução (categoria 1A, 1B ou 2) de acordo com o Regulamento (CE) n.º 1272/2008;</p> <p>(c) Existem outras provas de toxicidade crónica, dado que a substância satisfaz os critérios para ser classificada de tóxica para órgãos-alvo específicos após exposição repetida (STOT RE, categoria 1 ou 2) de acordo com o Regulamento (CE) n.º 1272/2008.</p>	-

* CE10 preferencial em relação ao NOEC (ver explicação pormenorizada na secção [R.11.4.1.3](#)). Apenas podem ser utilizados dados sobre a toxicidade a longo prazo/crónica em meio aquático para a comparação com o critério de toxicidade em meio aquático.

Apêndice 3 – Descrição dos processos de avaliação PBT/mPmB

Informações a ter em conta para pesquisa e avaliação das propriedades PBT/mPmB

Anexo XIII. Secção 3.1 - Informações a ter em conta nas pesquisas

As informações a seguir indicadas devem ser tidas em conta na pesquisa de propriedades de persistência, muita persistência, bioacumulação, muita bioacumulação e toxicidade nos casos referidos no ponto 2.1, segundo parágrafo, ou podem ser utilizadas na pesquisa dessas mesmas propriedades para efeitos do ponto 2.2:

3.1.1. Indício de propriedades de persistência ou muita persistência:

(a) Resultados de ensaios de elevada biodegradabilidade, em conformidade com o anexo VII, ponto 9.2.1.1;

(b) Resultados de outros ensaios de pesquisa (ensaio melhorado de biodegradabilidade elevada, ensaios de biodegradabilidade intrínseca, etc.);

(c) Resultados obtidos de modelos (Q)SAR de biodegradação, em conformidade com o anexo XI, ponto 1.3;

(d) Outros dados, desde que as suas adequação e fiabilidade possam ser demonstradas com razoabilidade.

3.1.2. Indício de propriedades de bioacumulação ou muita bioacumulação:

(a) Coeficiente de partição octanol/água, determinado experimentalmente, em conformidade com o anexo VII, ponto 7.8, ou estimado por meio de um modelo (Q)SAR, em conformidade com o anexo XI, ponto 1.3;

(b) Outros dados, desde que as suas adequação e fiabilidade possam ser demonstradas com razoabilidade.

3.1.3. Indício de propriedades de toxicidade

(a) Toxicidade a curto prazo em meio aquático, em conformidade com o anexo VII, ponto 9.1, e o anexo VIII, ponto 9.1.3;

(b) Outros dados, desde que as suas adequação e fiabilidade possam ser demonstradas com razoabilidade.

Anexo I.3.2. Informações a ter em conta nas avaliações

Na avaliação de propriedades de persistência, muita persistência, bioacumulação, muita bioacumulação e toxicidade deve aplicar-se uma abordagem de ponderação da suficiência da prova que tenha em conta as seguintes informações:

3.2.1. Avaliação de propriedades de persistência ou muita persistência:

(a) Resultados de simulação da degradação em águas de superfície;

(b) Resultados de simulação da degradação no solo;

(c) Resultados de simulação da degradação em sedimentos;

(d) Outros dados, por exemplo provenientes de estudos de campo ou de estudos de monitorização,

desde que as suas adequação e fiabilidade possam ser demonstradas com razoabilidade.

3.2.2. Avaliação de propriedades de bioacumulação ou muita bioacumulação:

(a) Resultados de um estudo de bioconcentração ou bioacumulação em espécies aquáticas;

(b) Outros dados sobre o potencial de bioacumulação, desde que as suas adequação e fiabilidade possam ser demonstradas com razoabilidade, por exemplo:

- resultados de um estudo de bioacumulação em espécies terrestres,*
- dados da análise científica de fluidos ou tecidos humanos, tais como sangue, leite ou gordura,*
- deteção de níveis elevados em biota, em especial em espécies em perigo ou em populações vulneráveis, comparativamente aos níveis no seu meio envolvente,*
- resultados de um estudo de toxicidade crónica em animais,*
- avaliação do comportamento toxicocinético da substância;*

(c) Dados sobre a capacidade de bioamplificação da substância na cadeia alimentar, se possível expressa por fatores de bioamplificação ou fatores de amplificação na cadeia trófica.

3.2.3. Avaliação de propriedades de toxicidade:

(a) Resultados de ensaios de toxicidade a longo prazo em invertebrados, em conformidade com o anexo IX, ponto 9.1.5;

(b) Resultados de ensaios de toxicidade a longo prazo em peixes, em conformidade com o anexo IX, ponto 9.1.6;

(c) Resultados de estudos de inibição do crescimento em plantas aquáticas, em conformidade com o anexo VII, ponto 9.1.2;

(d) Cumprimento, pela substância, dos critérios de atribuição das seguintes classificações, de acordo com o Regulamento (CE) n. o 1272/2008: cancerígeno, categorias 1A ou 1B (advertências de perigo atribuídas: H350 ou H350i); mutagénico das células germinativas, categorias 1A ou 1B (advertência de perigo atribuída: H340); tóxico para a reprodução, categorias 1A, 1B e/ou 2 (advertências de perigo atribuídas: H360, H360F, H360D, H360FD, H360Fd, H360fD, H361, H361f, H361d ou H361fd); tóxico para órgãos-alvo específicos após dose repetida, categorias 1 ou 2 (advertências de perigo atribuídas: H372 ou H373);

(e) Resultados de ensaios de toxicidade a longo prazo para as aves ou de efeitos tóxicos na reprodução das aves, em conformidade com o anexo X, ponto 9.6.1;

(f) Outros dados, desde que as suas adequação e fiabilidade possam ser demonstradas com razoabilidade.

Capítulo R.11: Avaliação PBT/mPmB

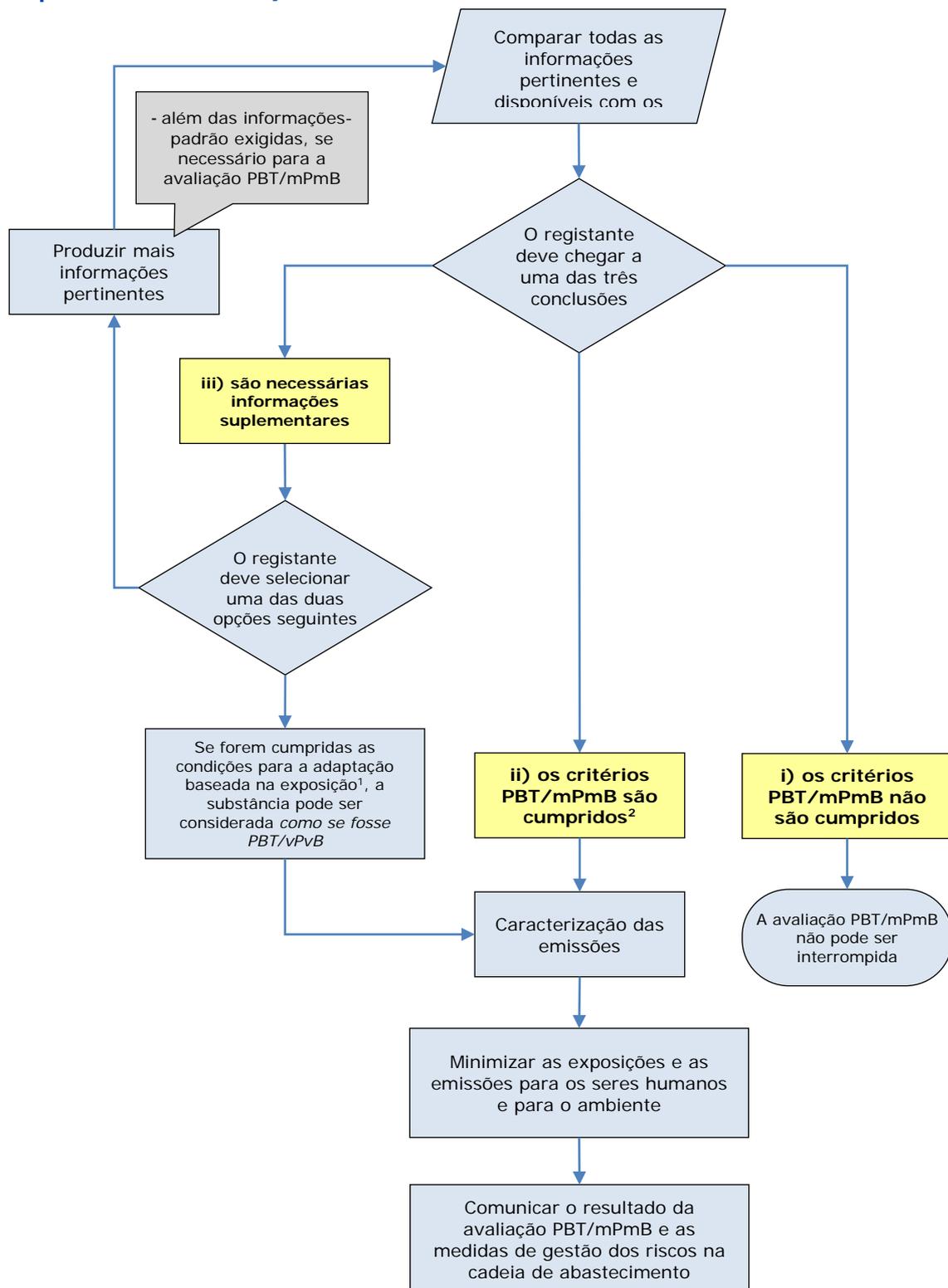


Figura R.11—1: Descrição do processo de avaliação PBT/mPmB para o registante.

Os constituintes, impurezas, aditivos e produtos de degradação/transformação relevantes também devem ser incluídos neste processo.

Apêndice 4 – Lista ilustrativa de constituintes em NCS de fragrâncias

Adaptação do apêndice 2 do Protocolo NCS, 2009. Os constituintes enumerados estão presentes numa concentração igual ou superior a 1 % em substâncias naturais complexas que foram identificadas pela EFEO/IFRA em 2008 como substâncias com registo obrigatório nos termos do REACH

Os constituintes a negrito também estão disponíveis como ingredientes individuais de fragrâncias e serão registados nos termos do REACH

CAS	N.º CE	Denominação
98-86-2	202-708-7	Acetofenona
		Acifileno
1195-32-0		Alfa-para-dimetilestireno
4180-23-8	224-052-0	Anetole – trans
		Aromadandreno
65-85-0	200-618-2	Ácido benzoico
140-11-4	205-399-7	Acetato de benzilo
120-51-4	204-402-9	Benzoato de benzilo
118-58-1	204-262-9	Salicilato de benzilo
17699-05-7	241-702-9	Alfa-bergamoteno
495-61-4		Beta-bisaboleno
507-70-0	208-080-0	Borneol laevo
5655-61-8	227-101-4	Acetato de bornilo laevo
		Beta-bourboneno
		Bulneseno
22451-73-6		Bulnesol
483-76-1		Delta-cadineno
		Alfa-calacoreno
79-92-5	201-234-8	Camfeno
76-22-2	200-945-0	Cânfora
13466-78-9	236-719-3	Careno delta-3
6485-40-1	229-352-5	Carvona I
87-44-5	201-746-1	Beta-cariofileno
1139-30-6	214-519-7	Epóxido de cariofileno
469-61-4	207-418-4	Alfa-cedreno
546-28-1	208-898-8	Beta-cedreno
77-53-2	201-035-6	Cedrol
470-82-6	207-431-5	Cineole 1,8
5392-40-5	226-394-6	Citral (Neral + geranial)
103-54-8	203-121-9	Acetato de cinamilo

CAS	N.º CE	Denominação
106-23-0	203-376-6	Citronelal
7540-51-4	231-415-7	Citronelol- I
105-85-1	203-338-9	Formato de citronelilo
		Éter etílico de coniferilo-trans
		Alfa-copaeno
122-03-2	204-516-9	Aldeído cumínico
16982-00-6	241-061-5	Cupareno
5989-27-5	227-813-5	d-Limoneno
5524-05-0	226-872-4	Dihidrocarvona
33880-83-0	251-713-0	Beta-elemeno
		Elemicina
639-99-6	211-360-5	Elemol
1209-71-8		Epi-gama Eudesmol
140-67-0	205-427-8	Estragole (Me.Chavicol)
97-53-0	202-589-1	Eugenol
93-28-7	202-235-6	Acetato de eugenil
502-61-4	207-948-6	Alfa-farneseno (todos os trans)
4602-84-0	225-004-1	Farnesol (E)-(E)
29548-30-9	249-689-1	Acetato de farnesil (E)-(E)
		Foeniculina- trans
106-24-1	203-377-1	Geraniol
105-87-3	203-341-5	Acetato de geranilo
106-29-6	203-381-3	Butirato de geranilo
105-86-2	203-339-4	Formato de geranilo
7785-33-3	232-078-9	Tiglato de geranilo
		Germacreno D
		Guaiadieno-6-9
		Alfa-guaieno
6753-98-6	229-816-7	Alfa-humuleno
489-86-1	207-702-8	Guaiol
491-07-6	207-727-4	Isomentona
89-79-2	201-940-6	Isopulegol
		Isovalencenol
		Khusimol
58461-27-1	261-264-2	Lavandulol
25905-14-0	247-327-7	Acetato de lavandulilo

CAS	N.º CE	Denominação
21747-46-6	244-565-3	Ledeno (Viridifloreno)
		Ledol
78-70-6	201-134-4	Linalol
115-95-7	204-116-4	Acetato de linalilo
494-90-6	207-795-5	Mentofurano
2216-51-5	218-690-9	Mentol laevo
10458-14-7	233-944-9	Mentona
2623-23-6	220-076-0	Acetato de mentilo
93-58-3	202-259-7	Benzoato de metilo
409-02-9	206-990-2	Metil-heptenona
93-16-3	202-224-6	Isoeugenol de metilo
		Muurolol T
123-35-3	204-622-5	Beta-mirceno
607-91-0	210-149-6	Miristicina
515-00-4	208-193-5	Mirtenol
20747-49-3		Neomentol
13877-91-3	237-641-2	Beta-ocimena (cis + tr.)
589-98-0	209-667-4	Octanol-3
106-68-3	203-423-0	Octanona-3
104-93-8	203-253-7	Éter metílico de para-cresol
99-87-6	202-796-7	Para-cimeno
		Paramentadienal-1,3,7
		Paramentadienal-1,4,7
		Alfa-patchuleno
514-51-2	208-182-5	Beta-patchuleno
		Gama-patchuleno
5986-55-0	227-807-2	Álcool de patchuli
23963-70-4		Felandral
55719-85-2	259-774-5	Tiglato de fenietilo
80-56-8	201-291-9	Alfa-pineno
127-91-3	204-872-5	Beta-pineno
547-61-5	208-927-4	Pinocarveol-trans
89-81-6	201-942-7	Piperitona
		Pogostol
		Pogostona
1191-16-8	214-730-4	Acetato de prenilo

CAS	N.º CE	Denominação
15932-80-6	240-070-1	Pulegona
3033-23-6 16409-43-1	221-217-9 240-457-5	Óxidos de rosa
3387-41-5	222-212-4	Sabineno
17699-16-0 15537-55-0	241-703-4 239-584-9	Hidrato de sabineno (cis e trans)
94-59-7	202-345-4	Safrol
		Santeno
		Seicheleno
99-86-5	202-795-1	Alfa-terpineno
99-85-4	202-794-6	Gama-terpineno
562-74-3	209-235-5	Terpineno-1- ol-4
98-55-5	202-680-6	Alfa-terpineol
586-62-9	209-578-0	Terpinoleno
2867-05-2	220-686-7	Alfa-tujeno
470-40-6	207-426-8	Tijopseno (Widdrene)
508-32-7	208-083-7	Triciclono
2408-37-9	219-309-9	Trimetil-2,2,6 ciclohexanona
121-33-5	204-465-2	Vanilina
		Vanililmetilcetona
473-67-6	207-470-8	Verbenol
		Beta-vetiveneno
15764-04-2	239-855-1	Alfa-vetivona
18444-79-6		Beta-vetivona
552-02-3	209-003-3	Viridiflorol
		Widdrol
16203-25-1	240-332-5	Ácido zizanoico

Apêndice 5 - Manual de Rotulagem da IFRA

O denominado Manual de Rotulagem da IFRA-IOFI é um documento conjunto publicado pela IFRA e pela IOFI²³ que contém informações de classificação e rotulagem para substâncias utilizadas pelo setor dos aromas e fragrâncias.

As informações incluídas neste manual de rotulagem visam fornecer orientações às empresas que pretendam obter uma classificação e rotulagem coerentes em matéria de perigo para as substâncias do setor dos aromas e fragrâncias.

Além disso, o manual de rotulagem funciona como um meio para assegurar uma abordagem idêntica no setor dos aromas e fragrâncias durante o processo de classificação, bem como uma referência de convenção suplementar e interpretação especializada para substâncias específicas. O benefício desta atividade consiste em fornecer uma única classificação global de todos os materiais de aromas e fragrâncias para evitar diferenças regionais à medida que as normas GHS são progressivamente implementadas a nível mundial.

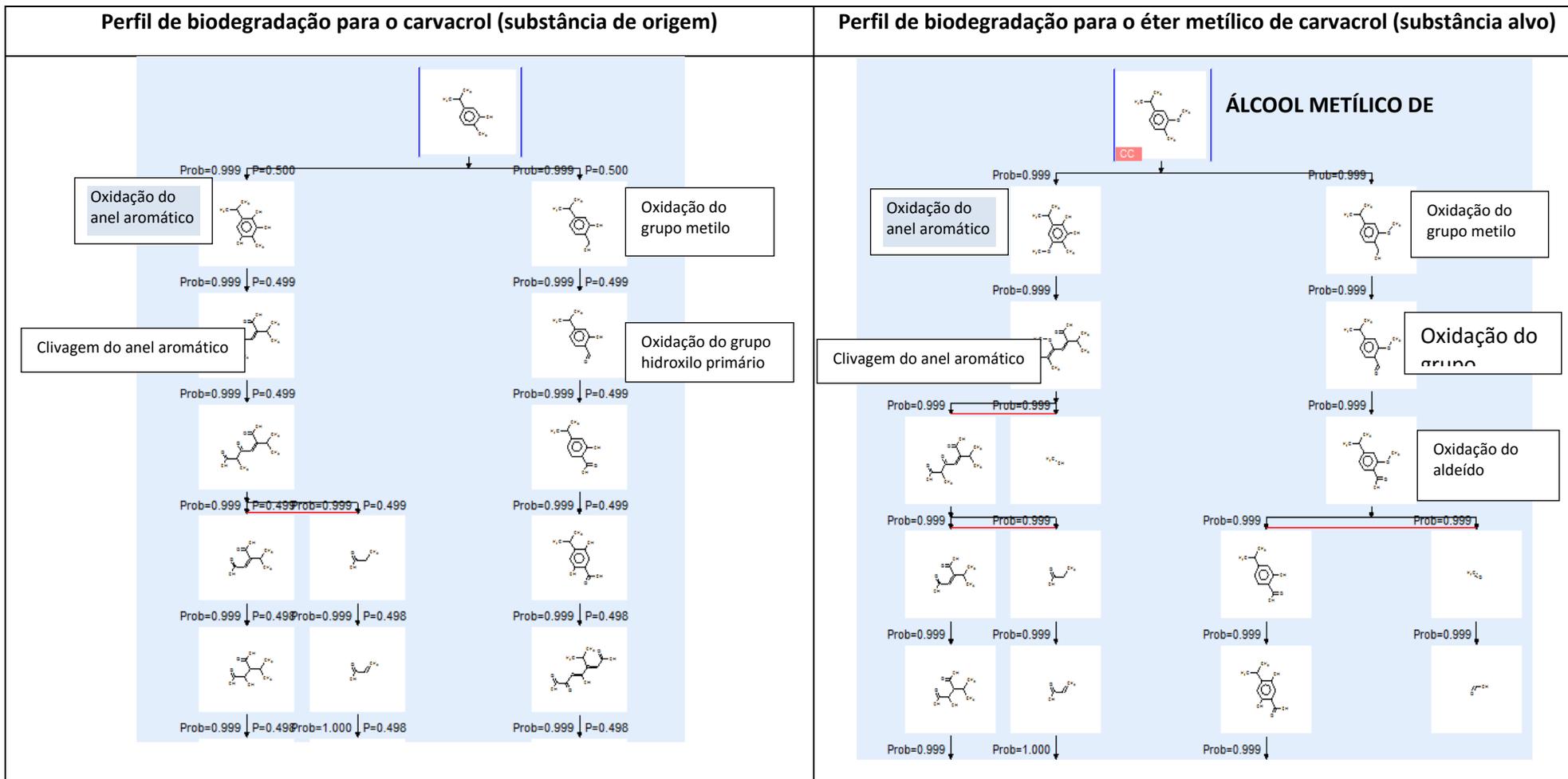
O manual de rotulagem é preparado pelo Grupo de Trabalho GHS da IFRA-IOFI com representação a nível mundial, incluindo o Brasil, a Europa, os Estados Unidos e o Japão. O grupo de trabalho avalia as informações de perigo conhecidas sobre as substâncias utilizadas pelo setor, sugere classificações de perigo e disponibiliza o manual de rotulagem anualmente.

O grupo de trabalho é constituído por participantes do setor que, em grupo, são responsáveis pela apresentação de classificações com base na sua especialização profissional. As substâncias que devem ser classificadas como perigosas, bem como as que não são classificáveis com base no conhecimento atual, são incluídas no manual de rotulagem.

²³ *International Organization of the Flavor Industry* (Organização internacional da indústria de aromatizantes)

Apêndice 6 - Tabelas de transformação propostas pelo OASIS Catalogic v5.11.17 Kinetic 301F v.13.v.16 para a substância de origem (carvacrol) e a substância-alvo (éter metílico de carvacrol)

As vias metabólicas mostram que as duas substâncias partilham as mesmas reações catabólicas, em que cada reação tem uma probabilidade de ocorrência de 0,99. O exemplo seguinte ilustra a via de biodegradação previsível utilizando o simulador de metabolismo do CATALOGIC, cuja versão mais recente foi desenvolvida com base em reações de biotransformação conhecidas e publicadas. Todas as reações são referenciadas com o modelo. Estão disponíveis outras reações de biodegradação em <http://eawag-bbd.ethz.ch/>.



Referências

1. Adams T., Salvito D. (2007). Approaches to Chemical Categorization: *An Illustrative Example of Approaches Used by the Fragrance Industry*, setembro de 2006, em *A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chemical Categories and Read Across*, editado por Andrew Worth e Grace Patlewicz. Instituto IHCP da Direção-Geral do Centro Comum de Investigação da Comissão Europeia

 2. Alvarez, F., Shaul, G., Radha Krishna, E., Perrin, D. & Rahman, M. (1999). *Fate of terpene compounds in activated sludge wastewater treatment systems*. *Journal of the Air & Waste Management Assoc.*, 49:6, 734 – 739, DOI:10.1080/10473289.1999.10463838

 3. Betton, CI (1997). *Oils and Hydrocarbons. Handbook of Ecotoxicology*. Capítulo 10 .Ed. P.Calow. Blackwell Science. pp 708-749

 4. Bonnomet Vincent (2015). *How to assess NCS (Natural Complex Substances) under REACH? - Reunião da ECHA com o Setor dos Óleos Essenciais (28 de agosto de 2015)*

 5. CEFIC (2009). *REACH: Exposure scenarios for preparations. Methodology for the identification of substances that represent the dominant risks to human health and/or the environment and the drivers for risk management measures*

 6. CEFIC (2010). *REACH Practical Guide on Exposure Assessment and Communication in the Supply Chains Part III: Mixtures under REACH* [http://www.cefic.org/Documents/IndustrySupport/REACH Practical Guide Part III Mixtures FINAL CEFIC.pdf](http://www.cefic.org/Documents/IndustrySupport/REACH_Practical_Guide_Part_III_Mixtures_FINAL_CEFIC.pdf)

 7. CEFIC (2016). *REACH Practical Guide on Safe Use Information for Mixtures under REACH*. <http://www.cefic.org/Documents/IndustrySupport/REACH-Implementation/Guidance-and-Tools/REACH-Practical-Guide-on-Safe-Use-Information-for-Mixtures-under-REACH-The-LCID-Methodology.pdf>

 8. CRE (2013). *Guidance on the application of the CLP criteria*. Versão 4 (páginas 515, 551 e 552)

 9. Devon, T. K., Scott, A. I. (1972). *Handbook of Naturally Occurring Compounds*, Volume II, Terpenes. Academic Press, Inc. Nova Iorque e Londres.

 10. Dimitrov SD, Dimitrova NC, Walker JD, Veith GD, Mekenyan O (2003). *Bioconcentration potential predictions based on molecular attributes - An early warning approach for chemicals found in humans, birds and fish and wildlife*. *QSAR Comb Sci* 22: 58-68

 11. ECHA (2008). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals*

 12. ECHA (2008) *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment*

 13. ECHA (2012). *Guia prático 6 – Como comunicar métodos comparativos e categorias*
-

14. ECHA (2014) *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.7b: Endpoint specific guidance*
15. ECHA (2014) *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.7c: Endpoint specific guidance*
16. ECHA (2015). Quadro de avaliação do método comparativo por interpolação (RAAF), maio de 2015
17. ECHA (2016). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment version 3.0*
18. ECHA (2016). *Guidance on Information requirements and chemical safety assessment – Chapter R7b: specific endpoints, R7.8. Aquatic toxicity*
19. EFEO/IFRA (2009). *Protocol for REACH Registration of Natural Complex Substances* (versão 2, 7 de janeiro de 2009)
20. EPA (2012). *Ecological Structure-Activity Relationship Program (ECOSAR). Methodology Document v a.aa*, disponível em <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-program-ecosar-methodology-document>
21. Fraga B. M. (2013). *Natural Product Reports*, p. ex. 2013, 30, 1226, DOI: 10.1039/c3np70047j.
22. grupo de trabalho e *modus operandi* IFRA/IOFI GHS
23. Jenner, K.J., Kreutzer, G., Racine, P. (2011). *Persistency Assessment and Aerobic Biodegradation of Selected Cyclic Sesquiterpenes Present in Essential Oils. Environ Toxicol Chem*, 30(5), 1096-1108.
24. Marmulla, R. e Harder, J. (2014). *Microbial monoterpene transformations – a review. Frontiers in Microbiology* 5, 1 – 14. Doi: 10.3389/fmicb.2014.00346
25. Mikami, Y. (1988). *Microbial conversion of terpenoids, Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 5, 271 – 320
26. Nichols JW, Bonnell M, Dimitrov SD, Escher BI, Han X, Kramer NI. (2009). *Bioaccumulation Assessment Using Predictive Approaches. Integrated Environmental Assessment and Management - Volume 5, Edição 4*, páginas 577–597, outubro de 2009
27. OECD (2000). *Guidance Document on aquatic toxicity testing of difficult substances and mixtures. OECD series on Testing and Assessment*, número 23, da OCDE). ENV/JM/MOMO(200)6. pp.53.
28. OECD (2006). *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Revised Introduction To The OECD Guidelines For Testing Of Chemicals, Section 3 Part I: Principles And Strategies Related To The Testing Of Degradation Of Organic Chemicals*
29. OECD (2007). *Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries*

of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models in the Assessment of New and Existing Chemicals. ENV/JM/MOMO(2006)25

30. OECD (2012). *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure*.
-
31. OECD (2013). *QSAR Toolbox, User manual, Strategies for grouping chemicals to fill data gaps to assess acute aquatic toxicity endpoints, Versão 1.1*
-
32. OECD (2015). *Fundamental And Guiding Principles For (Q)SAR Analysis Of Chemical Carcinogens with Mechanistic Considerations. ENV/JM/MONO(2015)46*
-
33. Roberts J. S. *Terpenoids and Steroids. Specialist Periodical Reports*, e.g. Vol 10, 1981, DOI: 10.1039/9781847557094.
-



E.F.E.O.

European Federation of Essential oils

European Federation of Essential Oils - EFEO
Sonninstraße 28, 20097 Hamburgo/Alemanha

Tel.: ++49-40 23 60 16 34

Fax: ++49-40 23 60 16 10/11

E-mail: efeo@wga-hh.de

www.efeo-org.org



International Fragrance Association
Rue du Marché 9, 1204 Genève, Suíça

Tel.: +41 22 780 91 11

Fax: +41 22 431 88 06

www.ifraorg.org