

CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE PERIGOS DE PRODUTOS QUÍMICOS

VERSÃO:

01/2002

DATA:

12/09/02

Esta norma entrará em vigor 12 meses após a sua publicação.

Sumário:

Prefácio

Introdução

1. Objetivo
- 1.1 Abrangência
2. Referências normativas
3. Definições
4. Requisitos para classificação de perigos de Produto Químico
- 4.1 Apresentação de Critérios
- 4.1.1 Para substâncias puras
- 4.1.2 Para misturas
- 4.2 Métodos de Teste e Qualidade dos Dados Obtidos.
- 4.3 Produtos Químicos Previamente Classificados.
- 4.4 Substâncias e Misturas que apresentam Problemas Especiais.
- 4.5 Animais de Teste .
- 4.6. Julgamento por Especialistas.
- 4.7 Evidências em Seres Humanos.
- 4.8. Peso das Evidências.
- 4.9. Limites de Corte.
- 4.10. Efeitos Sinérgico ou Antagônico.
5. Determinação das propriedades perigosas das preparações.
- 5.1 Avaliação dos perigos para à saúde.
- 5.2 Avaliação dos perigos para o ambiente.
- 5.3 Avaliação dos riscos Físicos.

ANEXOS

- ANEXO A:
- A1 Sistema unificado para a classificação de substâncias que causam toxicidade aguda
 - A2 Sistema unificado para a classificação de Misturas que

	causam toxicidade aguda
ANEXO B:	B1 Sistema unificado para classificação de produtos químicos que causam irritação/corrosão da pele B2 Sistema unificado para classificação de Misturas que causam irritação/corrosão da pele e olhos
ANEXO C:	Sistema unificado de classificação de produtos químicos que causam irritação/corrosão dos olhos
ANEXO D:	D1 Sistema unificado para classificação de produtos químicos que causam sensibilização respiratória ou da pele D2 Sistema unificado para classificação de Misturas que causam sensibilização respiratória ou da pele
ANEXO E:	E1 Sistema unificado para classificação de produtos químicos que causam mutações em células mãe E2 Sistema unificado para classificação de Misturas que causam mutações em células mãe
ANEXO F:	F1 Sistema unificado para classificação de produtos químicos que causam câncer F2 Sistema unificado para classificação de Misturas que causam câncer
ANEXO G:	G1 Sistema unificado para classificação de produtos químicos que causam toxicidade reprodutiva G2 Sistema unificado para classificação de Misturas que causam toxicidade reprodutiva
ANEXO H:	H1 Sistema unificado para classificação de produtos químicos que causam toxicidade específica sistêmica/em órgão alvo, após uma única exposição H2 Sistema unificado para classificação de Misturas que causam toxicidade específica sistêmica/em órgão alvo
ANEXO I:	Sistema unificado para classificação de produtos químicos que causam toxicidade específica sistêmica/em órgão alvo, após exposição repetida
ANEXO J:	J1 Sistema unificado para classificação de produtos químicos que representam riscos ao ambiente aquático J2 Sistema unificado para classificação de Misturas que representam riscos ao ambiente aquático
ANEXO K:	Apresentação Esquemática dos sistemas unificados integrados de classificação de riscos para substâncias químicas.
ANEXO L:	Documento de orientação sobre o uso do sistema unificado para classificação de produtos químicos que são perigosos para o ambiente aquático. (OECD-Documento de orientação #27) (NOTA: parece ser um outro guideline da oecd pag134 a 234)
APENDICE	I Sistema unificado para classificação de produtos químicos que representam riscos ao ambiente aquático.
ANEXO M:	Documento de orientação sobre transformação/dissolução de metais e compostos metálicos em meio aquoso. (OECD-documento de orientação #29. (NOTA: parece ser um outro guideline da oecd pag 244 a 258.

ANEXO N: Sistema unificado para classificação de riscos físicos de produtos químicos e Misturas.

Prefácio

A ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas – é o Fórum Nacional de Normalização. As Normas Brasileiras, cujo conteúdo é de responsabilidade dos Comitês Brasileiros (ABNT/CB) e dos Organismos de Normalização Setorial (ABNT/ONS), são elaboradas por Comissões de Estudo (CE), formadas por representantes dos setores envolvidos, delas fazendo parte: produtores, consumidores e neutros (universidades, laboratórios e outros).

Os Projetos de Norma Brasileira, elaborados no âmbito dos ABNT/CB e ABNT/ONS, circulam para Consulta Pública entre os associados da ABNT e demais interessados.

Esta Norma contém os anexos de caráter normativo.

Esta Norma contém os anexos de caráter informativo.

Esta Norma de Critérios para Classificação de Perigos de Produtos Químicos, juntamente com a Norma de Rótulo de Segurança de produto Químico Perigoso e a NBR 14725 (Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químico - FISPQ), fazem parte do esforço para a aplicação do Sistema Global Harmonizado (GHS - Global Harmonization System) de informação de segurança de produtos químicos.

A Conferência da ONU sobre Desenvolvimento e Ambiente (UNCED) em 1992 identificou a unificação da classificação de identificação de produtos químicos como um dos seis programas de ação do Capítulo IX da Agenda 21 da UNCED. Seu objetivo era: "uma classificação de riscos harmonizada globalmente e sistema de identificação compatível (SUG - Sistema Unificado Global), incluindo fichas de dados de segurança dos materiais e símbolos facilmente identificáveis, deverão ser disponíveis, se factível, até o ano 2000." Foi reconhecido que, enquanto um sistema unificado de classificação poderia ser factível, a unificação da identificação pode ou não ser apropriada ou possível em todos os setores, mas a compatibilidade dos sistemas de identificação poderia ser atingida.

Os objetivos do GHS são:

- Aumentar a proteção da humanidade e do ambiente fornecendo um sistema compreensível internacionalmente para comunicação de riscos;
- Fornecer um **modelo** de trabalho reconhecido para os países que ainda não o têm. ;
- Reduzir a necessidade de testes e avaliações de produtos químicos;
- Facilitar o comércio internacional de produtos químicos cujos riscos foram apropriadamente avaliados e identificados em uma base internacional.

Introdução

A produção e o uso de produtos químicos são fundamentais no desenvolvimento econômico e, ao mesmo tempo, podem representar um risco à saúde e bem-estar de todas as pessoas e do ambiente se não forem gerenciados de maneira responsável. O objetivo primário do sistema de classificação de **perigos das substâncias químicas** é fornecer informações para proteger a saúde humana e o ambiente.

Um passo essencial para o uso seguro de produtos químicos é a identificação de **perigos** específicos e **também** a organização destas informações de modo que possa ser passada aos usuários de uma forma clara e de fácil entendimento. Medidas **então** podem ser tomadas para evitar ou gerenciar riscos potenciais em circunstâncias em que possa ocorrer uma exposição.

Esta norma **segue** um conjunto de princípios gerais desenvolvidos para a classificação de **perigos** de produtos químicos, **composto de:**

- a) Os níveis de proteção oferecidos aos trabalhadores, consumidores, ao público em geral e ao ambiente não devem ser reduzidos como resultado do sistema de classificação e identificação aplicados;
- b) O **sistema** de classificação de **perigos** refere-se apenas aos riscos decorrentes das propriedades intrínsecas dos elementos e compostos químicos, suas misturas, naturais ou sintéticas;
- c) O sistema deve fornecer e estabelecer uma base coerente para classificação e identificação de **perigos** de produtos químicos, de forma que sejam **selecionados** os elementos apropriados e relevantes para proteção de meios de transporte, consumidores, trabalhadores e **do** ambiente;
- d) **O escopo geral do sistema de classificação inclui vários critérios de perigos e possibilita a correta comunicação de riscos.**;
- e) Dados experimentais já gerados para a classificação de produtos químicos em sistemas **anteriormente** existentes devem ser aceitos na classificação destes produtos químicos neste sistema;
- f) **O** sistema unificado de classificação pode requerer adaptação de métodos existentes para testes com produtos químicos;

Esta Norma **de** Critérios para Classificação **de Perigos** de **Produtos** Químicos, juntamente com a Norma **de** Rótulo de Segurança de produto Químico Perigoso e a NBR 14725 (Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químico - FISPQ), fazem parte do esforço para a aplicação do Sistema Global Harmonizado (GHS - Global Harmonization System) de informação de segurança de produtos químicos.

1. Objetivo

O objetivo desta Norma é estabelecer critérios para a classificação de **perigos de** um Produto Químico de modo a assegurar, ao público-alvo, informações relativas à saúde, à segurança e ao meio ambiente.

O objetivo do sistema unificado de classificação de perigos é ser simples e transparente, com uma distinção clara entre as classes para permitir a "auto-classificação", sempre que possível. Para muitas classes, os critérios são semi-quantitativos ou qualitativos e julgamento especializado é necessário para interpretação de dados com fins de classificação. **Em caso de conflito dos termos desta norma com eventual legislação vigente, prevalecem os termos da legislação.**

1.1. Abrangência

Os dispositivos desta norma se aplicam a todos os produtos químicos perigosos ou não, a definição final do risco só será conhecida após a conclusão de todos procedimentos que definirá a real periculosidade do produto

O sistema de classificação de perigos aplica-se a substâncias químicas puras, suas soluções diluídas, e misturas de substâncias químicas. Entretanto, deve ser levado em consideração procedimentos especiais para classificar misturas.

A presente norma não se aplica a produtos com **classificação por** legislação específica.

{ **como os produtos agroquímicos, os farmacos (de uso humano ou veterinário), cosméticos, gêneros alimentícios, entre outros (ver outros)?**}

2. Referência normativa

As normas relacionadas a seguir contêm disposições que, ao serem citadas neste texto, constituem prescrições para esta Norma. As edições indicadas estavam em vigor no momento desta publicação. Como toda norma está sujeita a revisão, recomenda-se àqueles que **tomam decisões** com base nesta norma, a **utilização de** edições mais recentes .

3. Definições

(Só podem constar na norma as definições mencionadas no corpo do texto).

(A serem incluídas durante e ao final da elaboração desta norma.)

4. Requisitos para classificação **de perigos** de Produto Químico

4.1. Apresentação de Critérios

4.1.1. Para substâncias puras

Os critérios são apresentados nos anexos **normativos** desta **norma**. Os Anexos incluem várias seções, todas relevantes para decisões quanto à classificação. Alguns dos anexos também têm apêndices que, exceto se indicado claramente em contrário, não fazem parte dos critérios e devem ser interpretados como uma informação adicional, **não tendo caráter normativo**.

4.1.2. Para misturas

Os critérios estabelecidos para classificar uma mistura permitirão o uso de dados disponíveis para a própria mistura e/ou misturas similares e/ou dados de ingredientes da mistura.

Os critérios de classificação são apresentados nos anexos, cada qual para um item específico ou grupo de itens **interrelacionados**. Esses **anexo** são baseados nos critérios para substâncias apresentados **neste norma**. O processo recomendado de classificação para todos os itens está na seguinte seqüência:

- (1) Quando houver dados de testes disponíveis para a mistura completa, a classificação será sempre baseada nestes dados.)
- (2) Quando não houver dados de testes disponíveis para a própria mistura, os princípios de *analogia* devem ser considerados para **verificar a possibilidade de** classificação da mistura.
- (3) Se não houver dados disponíveis de testes para a mistura em si (1) e as informações disponíveis não forem suficientes para permitir a aplicação dos princípios de *analogia* (2), então os métodos descritos em cada **anexo** **deverão ser aplicados** para classificar a mistura.

4.2. Métodos de Teste e Qualidade dos Dados Obtidos

A classificação de uma substância química depende tanto dos critérios como da confiabilidade dos métodos de teste nos quais o critério se baseia. Em alguns casos, a classificação é determinada por aprovação ou não, em um teste específico; por exemplo, teste de biodegradação imediata; em outros casos, as interpretações são feitas a partir de curvas de dosagem versus resposta e observações feitas durante os testes. Em todos os casos, as condições de teste precisam ser normalizadas de modo que os resultados sejam reproduzíveis para uma dada substância química e que o teste normalizado dê origem a dados "válidos" para definir o item estudado. Nesse contexto, a validação é o processo pelo qual a confiabilidade e a relevância de um procedimento são estabelecidas para um determinado propósito.

Testes que determinam propriedades perigosas conduzidos de acordo com princípios científicos, reconhecidos internacionalmente, podem ser usados para determinação dos riscos físicos, à saúde e ao ambiente. Os critérios do GHS para determinação de riscos físicos, à saúde e ao meio ambiente devem ser neutros com relação a métodos de teste, permitindo abordagens diferentes, contanto que sejam cientificamente confiáveis e validadas de acordo com procedimentos internacionais e critérios já citados em sistemas existentes para o **classe** em questão e produzam dados mutuamente aceitáveis.

4.3. Produtos Químicos Previamente Classificados

Um dos princípios gerais estabelecidos pelo GHS, base desta norma, determina que dados experimentais já gerados para a classificação de produtos químicos em outros sistemas já existentes devem ser aceitos quando da classificação destes produtos químicos no GHS, evitando assim testes repetidos e uso desnecessário de animais de laboratório. Essa política tem implicações importantes nos casos onde os critérios dos sistemas já existentes são diferentes do GHS. Em alguns casos, pode ser difícil determinar a qualidade dos dados existentes de estudos anteriores. Nesses casos, será necessário um julgamento especializado.

4.4. Substâncias ou Misturas Apresentando Problemas Especiais

O efeito de algumas substâncias ou misturas em sistemas biológicos e ambientais é influenciado, *dentre outros*, pelas propriedades físico-químicas da substância ou mistura, bem como pelo modo como essas substâncias são biologicamente disponibilizadas. Alguns grupos de substâncias apresentam problemas especiais quanto a isso, por exemplo alguns polímeros e metais. Uma mistura não precisa ser classificada quando se pode mostrar por dados experimentais conclusivos de testes aceitos internacionalmente que a mistura não é biologicamente disponível. De modo similar, o resultado de tais dados de bioatividade sobre os ingredientes de uma mistura devem ser usados em conjunto com os critérios unificados de classificação quando essas misturas forem classificadas.

4.5. Animais de Teste

O bem-estar de animais de teste é uma preocupação. Essa preocupação ética inclui não apenas o alívio de tensões e sofrimentos, mas também, o uso e consumo de animais de teste. Quando possível e apropriado, testes e experimentos que não façam uso de animais vivos são preferíveis àqueles que os usam.

Para este fim, para algumas classes de perigo, como irritação e corrosão de olhos e pele, são incluídos, como parte do sistema de classificação, esquemas de testes que iniciam com observações e medidas "não-animais". Para outras classes, tais como toxicidade aguda, testes alternativos utilizando menos animais ou causando menos sofrimento, são aceitos internacionalmente e devem ser preferidos ao LD50 tradicional.

4.6. Julgamento por Especialistas

A abordagem da classificação de misturas inclui a aplicação de julgamento por especialistas de várias áreas para garantir que as informações existentes possam ser usadas para tantas misturas quanto possível e para fornecer proteção à saúde humana e ao ambiente.

4.7. Evidências em seres Humanos

Para o propósito de classificação, dados e experiências epidemiológicos confiáveis sobre os efeitos dos produtos químicos em humanos (por exemplo, dados ocupacionais e de bancos de dados sobre acidentes) devem ser levados em consideração na avaliação dos riscos representados por um produto químico à saúde humana. Testes em humanos unicamente para fins de identificação de riscos em geral não são aceitos.

4.8. Peso das Evidências

Para alguns itens relativos aos riscos, a classificação é direta quando os dados satisfazem os critérios. Para outros, a classificação de um produto químico é feita com base no peso total das evidências. Isso significa que toda a informação disponível sobre a determinação de toxicidade é considerada, incluindo os resultados de testes válidos *in vitro*, dados relevantes de animais e experiências humanas tais como estudos epidemiológicos e clínicos, bem como casos bem documentados e estudados.

A qualidade e consistência dos dados é importante. Avaliação de substâncias relacionadas com o material estudado devem ser incluídas, bem como resultados de estudos sobre locais, mecanismo ou modo de ação. Tanto resultados positivos como negativos são combinados em uma determinação de peso de evidências.

Efeitos positivos consistentes com os critérios de classificação em cada anexo, observados em humanos ou em animais, normalmente justificarão a classificação. Em caso em que há evidências disponíveis das duas fontes e há conflito entre os resultados, a qualidade e confiabilidade dos dados das duas fontes devem ser avaliadas para resolver a questão para os fins de classificação. Em geral, dados de boa qualidade e confiabilidade sobre humanos terão preferência sobre outros dados. No entanto, mesmo estudos epidemiológicos bem projetados e conduzidos podem carecer de dados suficientes para detectar efeitos relativamente raros mas ainda significativos, ou para avaliar fatores de confusão potencial. Resultados positivos de estudos em animais bem conduzidos não são necessariamente negados pela falta de experiência humana positiva, mas requerem uma avaliação da qualidade dos dados tanto de humanos quanto de animais relativos à frequência esperada de ocorrência de efeitos e o impacto de fatores potenciais de confusão.

Rota de exposição, informação sobre mecanismos e estudos de metabolismo são pertinentes para determinação da relevância de um efeito em humanos. Quando tal informação levanta dúvidas sobre a relevância em humanos, uma classificação mais baixa pode ser garantida. Quando fica claro que o mecanismo ou modo de ação não é relevante para humanos, a substância não deve ser classificada.

Tanto resultados positivos como negativos são combinados na determinação do peso de evidências. No entanto, um único resultado positivo proveniente de um estudo feito de acordo com bons princípios científicos e com resultados estatística e biologicamente significativos pode justificar a classificação.

4.9 Limites de Corte.

Ao se classificar uma mistura por meio dos perigos de seus ingredientes, deve ser utilizado valores/concentração de corte, já estabelecidos no GHS. Apesar dos valores/concentrações de corte adotados identificarem os perigos adequadamente para a maioria das misturas, pode ocorrer situações em que ingredientes perigosos estejam em concentrações menores do que os valores de corte do GHS, mas que ainda representem um perigo identificável. Contudo pode haver também casos em que os valores/concentrações de corte, sejam consideravelmente mais baixos do que se poderia esperar com base em um nível não perigo estabelecido para um ingrediente. No entanto, se o “classificador” tiver informações indicando que o perigo de um ingrediente será evidente mesmo abaixo dos limites de corte, a mistura que contém esse ingrediente deve ser classificada de acordo.

Ocasionalmente, Avaliações da mistura demonstram que o perigo de um ingrediente não será evidente quando este estiver presente em quantidades maiores do que os limites corte do GHS. Nesses casos, a mistura poderá ser classificada de acordo com esses novos dados. Os dados devem excluir a possibilidade de o ingrediente se comportar na mistura de maneira que aumente o perigo comparado com o da substância pura. Além disso, a mistura não deve conter ingredientes que afetem essa determinação.

A documentação que forneceu a base para as alterações dos limites de corte deve ser mantida a disposição das autoridades.

4.10 Efeitos Sinérgicos ou Antagônicos

Ao conduzir uma avaliação de acordo com as exigências do GHS, o avaliador deve levar em consideração todas as informações disponíveis sobre o potencial de ocorrência de efeitos sinérgicos entre os ingredientes da mistura. Reduzir a classificação de uma mistura para uma classe menor de perigo com base em efeitos antagônicos, pode ser realizado se houver dados consistentes que o justifique.

5. Determinação das propriedades perigosas das substâncias e suas misturas.

A avaliação dos riscos e perigos associados as substâncias puras e suas misturas, serão realizadas com base na determinação:

- das propriedades de que resultem efeitos para a saúde,
- das propriedades de que resultem efeitos para o meio ambiente.
- das propriedades físico-químicas;

Estas propriedades deverão ser determinadas nos termos das disposições dos itens 5.1, 5.2 e 5.3 desta norma. Se forem realizados ensaios laboratoriais, deverá ser testada a mistura conforme será disponibilizada para o mercado.

No que se refere às misturas e estas forem consideradas como perigosas devido aos seus efeitos para a segurança, saúde e/ou ao ambiente, só devem ser consideradas quando presentes impurezas tóxicas ou como aditivos, se as respectivas concentrações forem iguais ou superiores as concentrações de corte, salvo aquelas que forem restringidas a níveis menores devido a legislações específicas.

Nos Anexos seguintes, foram incluídas várias "subclasses", suficientes para acomodar as necessidades fundamentais dos sistemas existentes. A aplicação do esquema de classificação pode variar de acordo com as circunstâncias, tipo de produto e estágio do ciclo de vida do produto químico. É essencial que os cortes sejam reconhecidos como base fundamental do sistema de classificação.

5.1. Avaliação dos perigos para a saúde

Os perigos associados às substâncias e suas misturas devido às suas propriedades tóxicas para a saúde, serão avaliados através da determinação das propriedades toxicológicas das substâncias e misturas em questão, em conformidade com os critérios e metodologias definidas nos anexos desta norma. Os métodos indicados nos anexos pertencem ao Manual de métodos da OECD. Em virtude da complexidade em se realizar os testes, será necessário verificar a particularidade de cada um dos anexos de forma a identificar todos os possíveis riscos do produto.

Além disso poderá ser demonstrado:

- através de estudos epidemiológicos, de casos cientificamente válidos tal como especificados nos anexos, ou de experiências apoiadas em elementos estatísticos, tais como avaliados em banco de dados provenientes de centros de informações sobre as intoxicações ou relativos a doenças profissionais;

- dos efeitos toxicológicos nos seres humanos que diferem dos indicados pela aplicação dos métodos previstos nos anexos, deverão ser classificados conforme os sintomas observados em seres humanos.
- os efeitos sinérgicos, de potenciação ou aditivos deverão ser levados em conta na classificação da mistura quando uma avaliação convencional levar a uma subestimação dos perigos de natureza toxicológica. O mesmo se aplica a sobrestimação por efeitos antagônicos.

Sempre que for modificado uma fórmula de uma mistura, com uma variação em massa ou volume significativa, será necessário realizar uma nova avaliação da mistura. Portanto esta nova avaliação só não será aplicável se existirem bases científicas que permitam considerar que a reavaliação dos perigos não implicaria em uma alteração da classificação.

Dados experimentais já gerados para substâncias e misturas previamente classificados por outros sistemas existentes, devem ser aceitos quando aplicados na classificação destes produtos químicos no GHS, evitando assim testes repetidos e uso desnecessário de animais de laboratório.

5.2. Avaliação dos perigos para o ambiente.

Os perigos associados às substâncias puras e suas misturas devido às suas propriedades tóxicas para o ambiente, serão avaliados através da determinação das propriedades ecotoxicológicas das substâncias e misturas em questão, em conformidade com os critérios e metodologias definidas nos anexos correspondentes desta norma. Os métodos indicados nos anexos pertencem ao Manual de métodos da OECD. Em virtude da complexidade em se realizar os testes, será necessário verificar a particularidade de cada um dos anexos de forma a identificar todos os possíveis riscos do produto.

Quando for comprovada uma dada atividade ecotoxicológica em uma substância ou mistura, um novo estudo deverá ser realizado, baseado em boas práticas de laboratório.

Sempre que for modificado uma fórmula de uma mistura, com uma variação em massa ou volume significativa, será necessário realizar uma nova avaliação da mistura. Portanto esta nova avaliação só não será aplicável se existirem bases científicas que permitam considerar que a reavaliação dos perigos não implicaria em uma alteração da classificação.

Dados experimentais já gerados para substâncias e misturas previamente classificados por outros sistemas existentes, devem ser aceitos quando

aplicados na classificação destes produtos químicos no GHS, evitando assim testes repetidos e uso desnecessário de animais de laboratório.

5.3. Avaliação dos perigos decorrente das propriedades físico-química.

Os perigos associados às substâncias e suas misturas devido às suas propriedades físico químicas, serão avaliadas através da determinação de suas propriedades, através dos métodos previstos no Manual de critérios e ensaios, utilizado para classificação de substâncias para transporte de cargas perigosas da ONU.

Não será necessário determinar as propriedades de explosividade, comburência, extrema inflamabilidade, fácil inflamabilidade ou inflamabilidade de uma determinadas mistura se:

- Nenhum de seus componentes apresentarem tais propriedades e com base nas informações à disposição do fabricante for pouco provável que a preparação apresente esse tipo de perigo;
- Tratando-se de uma modificação da composição de uma mistura de composição conhecida, existirem bases científicas que permitiram considerar que a reavaliação dos perigos não implicaria a alteração da classificação.

Dados experimentais já gerados para substâncias e misturas previamente classificados por outros sistemas existentes, devem ser aceitos quando aplicados na classificação destes produtos químicos no GHS, evitando assim testes repetidos e uso desnecessário de animais de laboratório.

SISTEMA UNIFICADO PARA A CLASSIFICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS QUE CAUSAM TOXICIDADE AGUDA
--

CLASSES DE CLASSIFICAÇÃO

Os produtos químicos podem ser alocados a uma das cinco classes de toxicidade baseado na toxicidade aguda por via oral, dérmica ou respiratória de acordo com o critério numérico expresso como valores (aproximados) de LD50 (oral, dérmico) ou LC50 (respiratório) demonstrados na tabela 1. Notas explicativas são dadas em itálico após a tabela.

Tabela 1: Classes de riscos altamente tóxicos e valores (aproximados) de LD50/LC50 que definem cada classe

	Class e 1	Class e 2	Class e 3	Class e 4	Classe 5
Oral (mg/kg)	5	50	300	2000	5000 Vide critério detalhado
Dérmico (mg/kg)	50	200	1000	2000	
Gases (ppm)	100	500	2500	5000	
vide: Nota a					
Vapores (mg/l) Vide: Nota a Nota b Nota c	0,5	2,0	10	20	
Poeiras e Névoas (mg/l) Vide: Nota a Nota d	0,05	0,5	1,0	5	

Notas:

- a: Os valores de corte de inalação apresentados na tabela baseiam-se em teste de exposição de 4 horas. A conversão de dados existentes sobre toxicidade que foram gerados com exposições de 1 hora deve ser feita pela divisão do valor por 2 para gases e vapores e 4 para poeiras e névoas.*
- b: É reconhecido que concentrações saturadas de vapor podem ser usadas como elemento adicional por alguns sistemas reguladores para*

fornecer proteção específica quanto a saúde e segurança (por exemplo, Recomendações para o Transporte de Bens Perigosos, ONU).

- c: Para alguns produtos químicos, a atmosfera de teste não será somente um vapor, mas sim uma mistura de fases gasosas e líquidas. Nestes casos, a classificação deve se basear em ppm de acordo com o seguinte: Classe 1 (100 ppm), Classe 2 (500 ppm), Classe 3 (2500 ppm), Classe 4 (5000 ppm). O programa de Orientação de Testes da OECD deve ser trabalhado ara que se obtenha uma melhor definição dos termos "poeiras", "névoas" e "vapores", com relação a testes de toxicidade respiratória.*
- d: Os valores para névoas e poeiras devem ser revisados para adaptação a quaisquer mudanças nas Orientações de testes da OECD com respeito a limitações técnicas na geração, manutenção e medida de concentração de poeiras e névoas em forma respirável.*

CRITÉRIOS PARA CLASSE 5

Os critérios para a Classe têm por objetivo permitir a identificação de substâncias de risco de toxicidade aguda relativamente baixo, mas que, sob certas circunstâncias podem apresentar perigos para populações vulneráveis. Dessas substâncias se espera que tenham LD50 oral ou dérmica na faixa de 2000-5000 mg/kg ou doses equivalentes para outras rotas.

Os critérios específicos para classe 5 são:

- a) A substância é classificada nessa classe se já existir evidências confiáveis de que indiquem que o LD50 (ou LC50) estejam na faixa de valores da classe 5 ou outros estudos em animais ou de efeitos tóxicos em humanos indiquem preocupação para a saúde humana ou natureza aguda.
- b) A substância é classificada nesta classe, por extrapolação, estimativa ou medidas de dados, se não for garantida classificação em classe de risco mais alto, e:
- Há informações confiáveis indicando efeitos tóxicos significativos em humanos, ou;
 - Qualquer mortalidade é observada quando testada até valores de classe 4 por rotas orais, dérmicas ou respiratórias, ou;
 - Quando julgamento por especialistas confirma sinais clínicos significativos de toxicidade, quando testados até valores de classe 4, exceto para diarreia, piloereção ou aparência lisa, ou;
 - Quando julgamento por especialistas confirma informações confiáveis indicando potencial para efeitos agudos significativos de outros estudos em animais.

Reconhecendo a necessidade de proteger o bem estar dos animais, os testes em animais nas faixas de classe 5 é desencorajado e deve ser considerado apenas quando houver grande possibilidade de os resultados deste teste terem relevância direta para a proteção da saúde humana.

RACIOCÍNIO PARA O SISTEMA PROPOSTO

Considerações gerais

O sistema unificado de classificação para toxicidade aguda foi desenvolvido de modo a acomodar as necessidades dos sistemas existentes. Um princípio básico estabelecido pela IOMC CG/HCCS é que "Unificação significa estabelecer uma base comum e coerente para a classificação e comunicação de riscos químicos, da qual elementos apropriados relevantes para que sejam selecionados meios de proteção ao transporte, consumidores, trabalhadores e ambiente". Para este fim, cinco classes foram incluídas no esquema de toxicidade aguda.

A espécie de animal de teste preferida para a avaliação de toxicidade aguda por vias oral e respiratória é o rato, enquanto o rato ou coelho são preferidos para a avaliação da toxicidade aguda dérmica. Conforme notado pelo CG/HCCS, "dados experimentais já gerados para a classificação de produtos químicos sob sistemas existentes devem ser aceitos na reclassificação destes produtos químicos no sistema unificado. Quando há dados disponíveis sobre várias espécies, julgamento científico deve ser usado para selecionar o valor de LD50 mais apropriado dentre teste válidos e bem conduzidos.

Classe 1, a classe de toxicidade mais alta, tem valores de corte de 5 mg/kg pela via oral, 50 mg/kg pela via dérmica, 100 ppm para gases e vapores gasosos, 0,5 mg/l para vapores, e 0,05 mg/l para poeiras e névoas. Estes valores de toxicidade são atualmente usados primariamente pelo setor de transporte para classificação para grupos de embalagens.

Classe 5 é para produtos químicos de toxicidade aguda relativamente baixa, mas que, sob certas circunstâncias, podem representar risco para populações especialmente vulneráveis. Os critérios para identificar substâncias na classe 5 são fornecidos adicionalmente à tabela. Dessas substâncias se espera que tenham LD50 oral ou dérmica na faixa de 2000-5000 mg/kg ou doses equivalentes para outras rotas. Reconhecendo a necessidade de proteger o bem estar dos animais, os testes em animais nas faixas de classe 5 é desencorajado e deve ser considerado apenas quando houver grande possibilidade de os resultados deste teste terem relevância direta para a proteção da saúde humana.

Considerações especiais para toxicidade respiratória.

Os valores de toxicidade respiratória são baseados em testes de laboratório de 4 horas com animais. Quando os valores experimentais são coletados de testes de exposição por uma hora, estes podem ser convertidos para valores equivalentes de 4 horas dividindo o valor de uma hora por um fator de 2 para gases e vapores e 4 para poeiras e névoas.

AS unidades de toxicidade respiratória são função da forma do material inalado. Valores para poeiras e névoas são expressos em mg/l. Valores para gases são expressos em ppm. Reconhecendo as dificuldades nos testes de vapores, alguns dos quais consistem de misturas de fases líquidas e gasosas, a tabela fornece valores em unidades de mg/l. No entanto, para vapores muito próximos da fase gasosa, a classificação deve se basear no valor em ppm. Conforme os métodos de testes respiratórios são atualizados, a OECD e outros programas de orientação de testes precisarão definir vapores em relação a névoas para maior clareza.

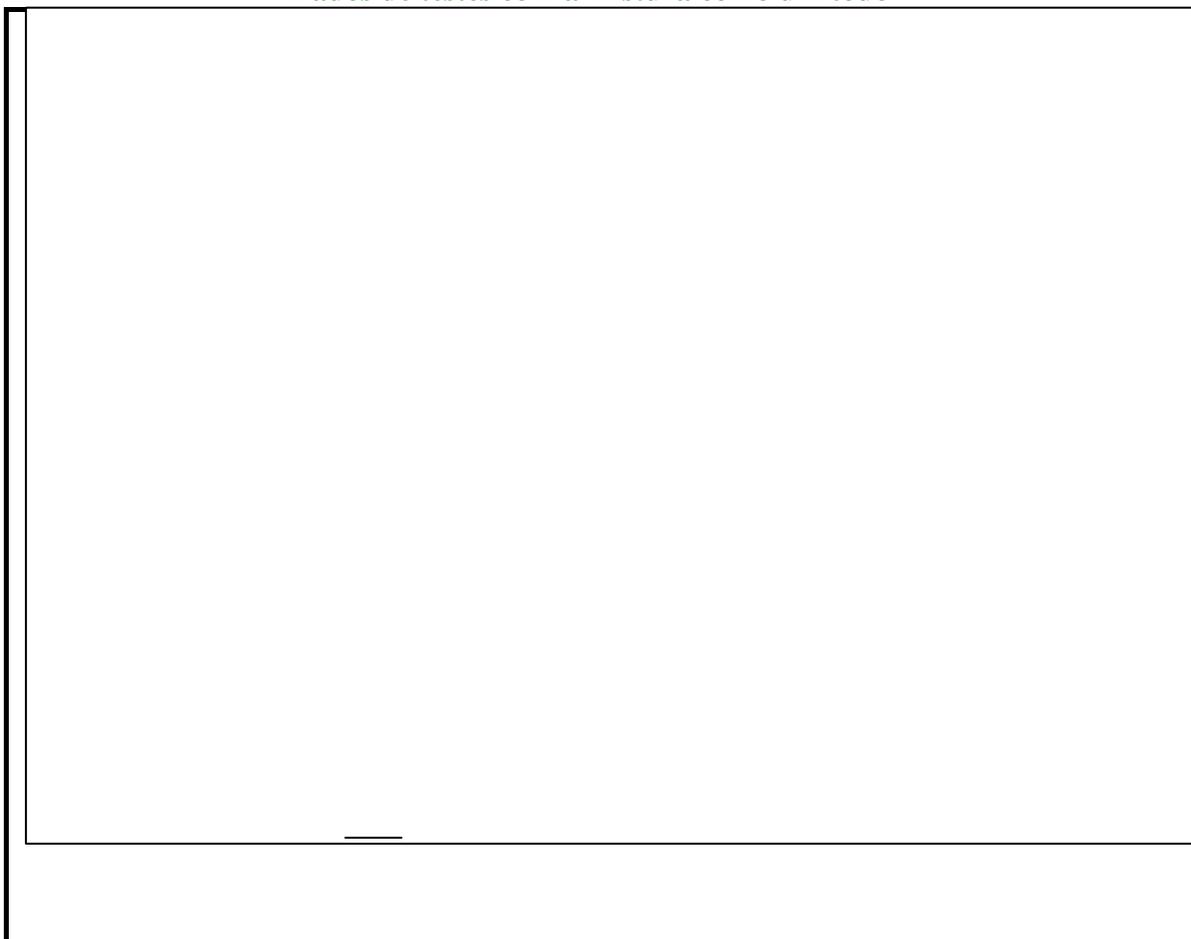
Valores de inalação de vapores são destinados para uso na classificação de risco agudo para todos os setores. Também é reconhecido que a concentração saturada de vapor de um produto químico é usada pelo setor de transporte como um elemento adicional na classificação de produtos químicos em grupos de embalagens.

É de particular importância o uso de valores bem articulados nas classes de alta toxicidade para poeiras e névoas. Partículas inaladas que tenham entre 1 e 4 micra de *mean mass aerodynamic diameter (MMAD)* irão se depositar em todas as regiões do trato respiratório dos ratos. Essa faixa de tamanho de partícula corresponde a uma dose máxima de cerca de 2 mg/l. Para se garantir a aplicabilidade de testes com animais à exposição humana, poeiras e névoas devem idealmente ser testadas em ratos nesta faixa de exposição. Os valores de corte na tabela para poeiras e névoas permitem que sejam feitas distinções claras para materiais com ampla faixa de toxicidades medida sob condições variáveis de teste. Os valores para poeiras e névoas devem ser revisados no futuro para se adaptarem a quaisquer mudanças futuras na OECD ou outras orientações de teste no que diz respeito a limitações técnicas na geração, manutenção e medida de concentrações de poeiras e névoas em formas respiráveis.

SISTEMA UNIFICADO PARA A CLASSIFICAÇÃO DE MISTURAS QUE CAUSAM TOXICIDADE AGUDA**CONSIDERAÇÕES GERAIS**

320. Os critérios unificados para toxicidade aguda de substâncias são descritos na Parte 2, capítulo 2.1, neste documento. Os critérios para substâncias classificam toxicidade aguda pelo uso de dados de doses letais (testados ou calculados). Para misturas, é necessário obter ou calcular informações que permitam que os critérios sejam aplicados à mistura para os fins de classificação.

321. A abordagem para a classificação para toxicidade aguda é seriada, e dependente da quantidade de informação disponível para a mistura em si e seus ingredientes. O fluxograma na figura 3 descreve o processo a ser seguido.

Figura 3: Fluxograma para classificação das misturas de toxicidade aguda.**Dados de testes com a mistura como um todo**

322. A classificação de misturas para toxicidade aguda pode ser conduzida para cada rota de exposição, mas apenas é necessária para uma rota contanto que esta seja seguida (estimada ou testada) para todos os ingredientes. Se a toxicidade aguda for determinada para mais de uma rota, o nível de risco mais severo será usado para classificação. Todas as informações disponíveis devem ser consideradas e todas as rotas relevantes de exposição devem ser identificadas para a comunicação de risco.

323. Para que seja feito uso de todos os dados disponíveis para os fins de classificação dos riscos das misturas, algumas suposições foram feitas e são aplicadas quando apropriado na abordagem seriada.:

a) Os “ingredientes relevantes” de uma mistura são aqueles que estão presentes nas concentrações de 1% (em massa para sólidos, líquidos, poeiras, névoas e valores e em volume para gases) ou mais, a não ser que haja a pressuposição de que um ingrediente presente em uma concentração de menos de 1% ainda possa ser relevante para a classificação da mistura para toxicidade aguda.¹

b) A estimativa de toxicidade aguda (ETA) para um ingrediente de uma mistura é calculada usando-se:

- Os valores de LD_{50}/LC_{50} quando disponíveis,
- O valor apropriado de conversão da Tabela 7 que se refere aos resultados de um teste de alcance para um ingrediente, ou
- O valor apropriado de conversão da Tabela 7 que se refere a uma classificação para o ingrediente

c) Quando uma mistura classificada é usada como ingrediente para outra mistura, a estimativa de toxicidade aguda real ou calculada para essa mistura pode ser usada no cálculo da classificação da nova mistura usando-se as fórmulas dos parágrafos 334-338.

CLASSIFICAÇÃO DE MISTURAS EM QUE HÁ DADOS DE TOXICIDADE AGUDA PARA A MISTURA COMPLETA

324. Quando a mistura em si foi testada para determinação da toxicidade aguda, ela pode ser classificada de acordo com os critérios definidos para substâncias. Em situações em que os dados de testes para a mistura não estão disponíveis, os procedimentos explicados a seguir devem ser seguidos.

CLASSIFICAÇÃO DE MISTURAS EM QUE NÃO HÁ DADOS DE TOXICIDADE AGUDA PARA A MISTURA COMPLETA

Princípios de Analogia

¹ Isso é particularmente relevante no caso de ingredientes classificados na Classe 1 e Classe 2.

325. Quando a própria mistura não foi testada para determinação de sua toxicidade aguda, mas há dados suficientes sobre os ingredientes individuais e misturas similares testadas para caracterizar adequadamente os riscos da mistura, esses dados serão usados de acordo com as seguintes regras de analogia concordadas. Isso assegura que o processo de classificação use o máximo possível os dados disponíveis na caracterização dos riscos da mistura sem a necessidade de testes adicionais em animais.

Diluição

326. Se uma mistura estiver diluída com uma substância que tem uma classificação de toxicidade mais baixa ou equivalente à do ingrediente original menos tóxico, e da qual não se espera que afete a toxicidade dos outros ingredientes, então a nova mistura pode ser classificada como equivalente à mistura original. Alternativamente, a fórmula explicada no parágrafo 334 pode ser aplicada.

327. Se uma mistura está diluída em água ou outro material totalmente atóxico, a toxicidade da mistura pode ser calculada de dados de testes da mistura não diluída. Por exemplo, se uma mistura com um LD50 de 1000 mg/kg fosse diluída em volume igual de água, o LD50 da mistura diluída seria de 2000 mg/kg.

Lotes

328. A toxicidade de um lote de produção de uma mistura concentrada pode ser assumida como substancialmente equivalente àquela de um outro lote de produção do mesmo produto comercial, e produzido pelo mesmo fabricante ou sob seu controle, a não ser que haja razão para acreditar que há variação significativa de modo que a toxicidade do lote tenha mudado. Se isto ocorrer, uma nova classificação é necessária.

Concentração de Misturas Altamente Tóxicas

329. Se uma mistura é classificada como Classe 1, e a concentração dos ingredientes da mistura que estão na Classe 1 for aumentada, a nova mistura deve ser classificada na Classe 1 sem a necessidade de mais testes.

Interpolação Dentro de uma Classe de Toxicidade

330. Para três misturas com ingredientes idênticos, m que A e B estão na mesma classe de toxicidade e a mistura C tem ingredientes toxicologicamente ativos com concentrações intermediárias em relação às das misturas A e B. então assume-se que a mistura C esteja na mesma classe que as outras.

Misturas Substancialmente Similares

331. Dadas as seguintes:

- a). Duas misturas: (i) A + B

- (ii) C + B
- b). A concentração do ingrediente B é essencialmente a mesma nas duas.
 - c). A concentração do ingrediente A na mistura (i) é igual à do ingrediente C na mistura (ii)
 - d). Os dados de toxicidade de A e C estão disponíveis e são substancialmente equivalentes, ou seja, eles estão na mesma classe de risco e não se espera que afetem a toxicidade de B.

Se a mistura (i) já foi classificada por meio de testes, então a mistura (ii) pode ser classificada na mesma Classe de risco.

Aerossóis

332. Uma mistura em forma de aerossol pode ser classificada na mesma classe de risco que a mistura já testada fora da forma de aerossol para toxicidade oral e dérmica, se o propelente adicionado não afetar a toxicidade da mistura quando da sua liberação. A classificação de misturas em aerossol para toxicidade respiratória deve ser considerada separadamente.

CLASSIFICAÇÃO DE MISTURAS COM BASE EM SEUS INGREDIENTES (FÓRMULA DA ADITIVIDADE).

Dados Disponíveis para Todos os Ingredientes

333. Para garantir que a classificação da mistura é exata, e que só é necessário fazer cálculos uma vez para todos os sistemas, setores e classes, a estimativa de toxicidade aguda(ETA) dos ingredientes deve ser considerada como segue:

- Incluir ingredientes com toxicidade aguda conhecida, que caia em qualquer uma das classes de toxicidade aguda do SUG.
- Ignorar ingredientes que supostamente não são tóxicos agudamente (por exemplo, água, açúcar).
- Ignorar ingredientes se o teste de limite oral não mostrar toxicidade aguda com 2,000 mg/kg/peso do corpo.

Ingredientes que caem no escopo deste parágrafo são considerados ingredientes com estimativa de toxicidade aguda conhecida.

334. A ETA da mistura é determinada com cálculos a partir dos valores de ETA de todos os ingredientes relevantes de acordo com a seguinte fórmula para toxicidade oral, dérmica e respiratória:

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \sum_{\eta} \frac{C_i}{ATE_i}$$

em que:

C_i = concentração do ingrediente i

? ingredientes e i vai de 1 a ?

ATE_i = Estimativa de Toxicidade Aguda do ingrediente i

Dados não disponíveis para um ou mais ingredientes da mistura.

335. Quando uma ETA não estiver disponível para um ingrediente individual da mistura, mas informações disponíveis como as listadas abaixo podem fornecer um valor calculado de conversão, a fórmula do parágrafo 334 pode ser aplicada.

Isso pode incluir a avaliação de:

- (a) Extrapolação entre estimativas de toxicidade aguda oral, dérmica e respiratória¹. Tal avaliação pode exigir dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos apropriados;
- (b) Evidências de exposição humana que indicam efeitos tóxicos mas não fornecem dados de dosagem letal;
- (c) Evidências de qualquer outro teste/ensaio de toxicidade disponível para a substância que indique efeitos tóxicos agudos mas não necessariamente forneçam dados de dosagem letal; ou
- (d) Dados de substâncias proximamente análogas usando relações estrutura/atividade.

336. Essa abordagem geralmente requer informações técnicas substanciais suplementares e um especialista altamente treinado e com vasta experiência para estimar confiavelmente a toxicidade aguda. Se essas informações não estiverem disponíveis, proceder para as provisões do parágrafo 337.

337. No evento de um ingrediente sem nenhuma informação usável ser usado em uma mistura em uma concentração de 1% ou mais, conclui-se que à mistura não pode ser atribuída uma estimativa de toxicidade aguda definitiva. Nessa situação, a mistura deve ser classificada com base apenas nos ingredientes conhecidos, com a declaração adicional de que x por cento da mistura consistem de ingredientes de toxicidade desconhecida.

¹. Para ingredientes com estimativas de toxicidade aguda disponíveis para outras rotas que não a mais apropriada, valores podem ser extrapolados da exposição disponível para a rota mais relevante. Dados sobre rotas dérmica e respiratória não são sempre exigidos para ingredientes. No entanto, caso as exigências de dados para ingredientes específicos incluam estimativas de toxicidade aguda para as rotas respiratória e dérmica, os valores usados na fórmula devem ser da rota de exposição exigida.

338. Se a concentração total dos ingredientes com toxicidade aguda desconhecida for $\leq 10\%$ então a fórmula apresentada no parágrafo 334 deve ser corrigida para se ajustar à percentagem total dos ingredientes desconhecidos como segue:

$$\frac{100 - (\sum C_{\text{unknown if}} > 10\%)}{ATE_{\text{mix}}} = \sum_{\eta} \frac{C_i}{ATE_i}$$

Tabela 7: Conversão das faixas de estimativas de toxicidade aguda experimentalmente obtidas ou estimativas de classificação para as respectivas rotas de exposição.

	Classificação ou faixas de estimativas de toxicidade aguda experimentalmente obtidas (ver nota 1)	Valor de conversão (ver nota 2)
<u>Oral</u> (mg/kg)	0 < Classe 1 ≤ 5 5 < Classe 2 ≤ 50 50 < Classe 3 ≤ 300 300 < Classe 4 ≤ 2000 2000 < Classe 5 ≤ 5000	0,5 5 100 500 2500
<u>Dérmica</u> (mg/kg)	0 < Classe 1 ≤ 50 50 < Classe 2 ≤ 200 200 < Classe 3 ≤ 1000 1000 < Classe 4 ≤ 2000 2000 < Classe 5 ≤ 5000	5 50 300 1100 2500
<u>Gases</u> (ppm)	0 < Classe 1 ≤ 100 100 < Classe 2 ≤ 500 500 < Classe 3 ≤ 2500 2500 < Classe 4 ≤ 5000 Classe 5	10 100 700 3000
<u>Vapores</u> (mg/l)	0 < Classe 1 ≤ 0,5 0,5 < Classe 2 ≤ 2,0 2,0 < Classe 3 ≤ 10,0 10,0 < Classe 4 ≤ 20,0 Classe 5	0,05 0,5 3 11
<u>Poeira/névoa</u> (mg/l)	0 < Classe 1 ≤ 0,05 0,05 < Classe 2 ≤ 0,5 0,5 < Classe 3 ≤ 1,0 1,0 < Classe 4 ≤ 5,0 Classe 5	0,005 0,05 0,5 1,5

Nota 1: Classe 5 é para misturas que são de toxicidade aguda relativamente baixa mas que sob certas circunstâncias podem representar riscos para populações vulneráveis. Dessas misturas se espera que tenham valores de LD₅₀ oral ou dérmico na faixa de 2000-5000mg/kg ou dosagens equivalentes para outras rotas de exposição. À luz das considerações de bem estar dos animais, testes com animais nas faixas de Classe 5 são desencorajados e apenas devem ser considerados quando houver forte

probabilidade de os resultados desses testes apresentarem relevância direta para a proteção da saúde humana.

Nota 2: Esses valores são projetados para uso no cálculo da ETA de uma mistura com base em seus componentes e não representam resultados de testes. Os valores são conservativamente colocados nos extremos mais baixos das faixas das Classes 1 e 2 e em um ponto aproximadamente 1/10 do limite mínimo das faixas para classes 3-5.

SISTEMA UNIFICADO PARA CLASSIFICAÇÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS QUE CAUSAM IRRITAÇÃO/CORROSÃO DA PELE
--

RESUMO EXECUTIVO

A partir de uma comparação entre procedimentos existentes de classificação de corrosão/irritação dérmica em uso atualmente, um sistema unificado foi formulado. Ele inclui uma estratégia de avaliação de informações existentes e testes específicos para efeitos dérmicos. No desenvolvimento de potenciais posições unificadas quanto testes de irritação/corrosão, dois objetivos foram mantidos em mente: definir critérios para classificação tanto de corrosão quanto de irritação que estejam na faixa de sensibilidade de sistemas existentes e ter a possibilidade de subdividir efeitos em diferentes subclasses para as autoridades que delas necessitem..

Uma única classe é adotada para corrosão de pele. Autoridades que queiram Ter até três subclasses podem subdividir a classe única de corrosivos. Essas subclasses são modeladas de acordo com aquelas atualmente em uso pela autoridade de transporte da ONU.

Uma única classe é adotada para irritação da pele. O procedimento de classificação se baseia naqueles atualmente em empregados pela União Européia (UE). *Erythema/eschar* e edema são graduados separadamente; os valores médios de leitura de um animal nos primeiros três dias após exposição devem atingir um nível definido para ser positivo, e pelo menos dois em cada três animais testados devem ser positivos para o teste ser positivo. Respostas positivas podem também ser obtidas usando outros critérios menos comuns. A proporção de substâncias de teste que se espera que sejam positivos pela classe de irritantes proposta está dentro da faixa de positivos entre sistemas existentes de classificação; ela é ligeiramente maior do que aquela proposta por alguns sistemas atuais de classificação mas abaixo de outras propostas por outros sistemas. Autoridades que queiram ter duas classes de riscos pode m usar as classe irritante e *irritante fraco*.

PROPÓSITO, BASES E APLICABILIDADE

O propósito deste documento é apresentar um sistema unificado de classificação para irritação e corrosão de pele que possa ser aceito e utilizado internacionalmente.

O sistema unificado de classificação surgiu dos maiores sistemas atualmente em uso. Ele se baseia em conceitos que já estão em efeito e não se desvia significativamente dos sistemas atualmente em uso.

O sistema unificado de classificação de irritação e corrosão da pele inclui elementos que são unificados e serão usados por todas as autoridades bem

como outras categorias que serão usadas apenas por algumas autoridades (por exemplo, transportes, pesticidas).

CATEGORIAS E CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

O sistema unificado inclui orientações para o uso das considerações iniciais, ou seja, os elementos dos dados que são avaliados antes que sejam feitos testes de irritação e corrosão da pele em animais. Ele também inclui classes de risco para corrosão e irritação.

Considerações iniciais

Diversos fatores devem ser considerados na determinação do potencial que um produto químico apresenta de corrosão e irritação da pele antes que sejam realizados testes. Experiências humanas existentes e inclusão de dados de exposição única ou contínua e observações em animais devem ser a primeira linha de análise, uma vez que dá informações diretas relacionadas aos efeitos na pele. Em alguns casos, pode haver informações suficientes disponíveis sobre compostos estruturalmente relacionados para tomar as decisões de classificação. Por exemplo, extremos de pH como ≤ 2 e $\geq 11,5$ podem indicar efeitos dérmicos, especialmente quando a capacidade de buffering é conhecida, apesar de a correlação não ser perfeita. Em geral, espera-se de tais agentes que produzam efeitos significativos na pele. Também é considerado racional imaginar que se um produto químico é altamente tóxico por via dérmica, um estudo de irritação/corrosão da pele podem nem ser justificável, uma vez que a dosagem necessária para tal estudo excederia consideravelmente a dosagem tóxica, e resultaria na morte dos animais. Quando são feitas observações de irritação/corrosão dérmica em estudos de toxicidade aguda, e estas observações ocorrem próximas às doses limite, testes adicionais não são necessários, dado que as diluições usadas e espécies testadas são equivalentes. Alternativas *in vitro* que forem validadas e aceitas também podem ser usadas para ajudar nas decisões relativas à classificação.

Toda a informação acima que estiver disponível em um produto químico comercial deve ser usada para determinação da necessidade de testes de irritação dérmica em animais vivos. Apesar de ser possível obter informação da avaliação de parâmetros simples em uma ordem (por exemplo, álcalis cáusticos de pH extremo devem ser considerados corrosivos á pele), há mérito em considerar a totalidade das informações existentes e fazer uma "pesagem" total das evidências. Isso é especialmente verdadeiro quando há informações disponíveis em alguns mas não todos os parâmetros. Em geral a ênfase primária deve ser colocada em experiências humanas e dados existentes, seguidos por experiências e dados experimentais com animais e em seguida outras fontes, mas determinações caso a caso são necessárias.

Uma abordagem ordenada para a avaliação de informações iniciais deve ser considerada, quando aplicável (figura 1), reconhecendo-se que nem todos os elementos podem ser relevantes em alguns casos.

Corrosão

Uma classe unificada de corrosão é adotada usando-se os resultados dos testes. Um corrosivo é um material de teste que produz destruição de tecido da pele, necrose visível pela epiderme (e para dentro da derme) em ≥ 1 de 3 animais testados após uma exposição de até 4 horas de duração. Reações corrosivas são caracterizadas por úlceras, sangramento, bolhas de sangue e, após o período de observação de 14 dias, descoloração devida a blanching da pele, áreas completas de alopecia e cicatrizes. Histopatologia deve ser considerada para discernir lesões questionáveis.

Figura 1: Fluxograma de teste e avaliação da corrosão dérmica e potencial de irritação (ver também “Testando e Avaliando uma Estratégia para Irritação/Corrosão dos Olhos)

Passo	Parâmetro	Observação	Conclusão
1a	Presença de experiência com seres humanos ou animais ^{g)}	_____ Corrosivo	_____ Classificar como corrosivo ^{a)}
	Não é corrosivo ou sem dados		
1b	Presença de experiência com seres humanos ou animais ^{g)}	_____ Irritante	_____ Classificar como irritante ^{a)}
	Não é irritante ou sem dados		
1c	Presença de experiência com seres humanos ou animais	_____ Não é corrosivo ou irritante	_____ Sem mais testes
	Sem dados		
2a	Relações entre estrutura e atividade ou relações entre estrutura e propriedades ^{b)}	_____ Corrosivo	_____ Classificar como corrosivo ^{a)}
	Não é corrosivo ou sem dados		
2b	Relações entre estrutura e atividade ou relações entre estrutura e propriedades ^{b)}	_____ Irritante	_____ Classificar como irritante ^{a)}

Figura 1: Fluxograma de teste e avaliação da corrosão dérmica e potencial de irritação (ver também “Testando e Avaliando uma Estratégia para Irritação/Corrosão dos Olhos)

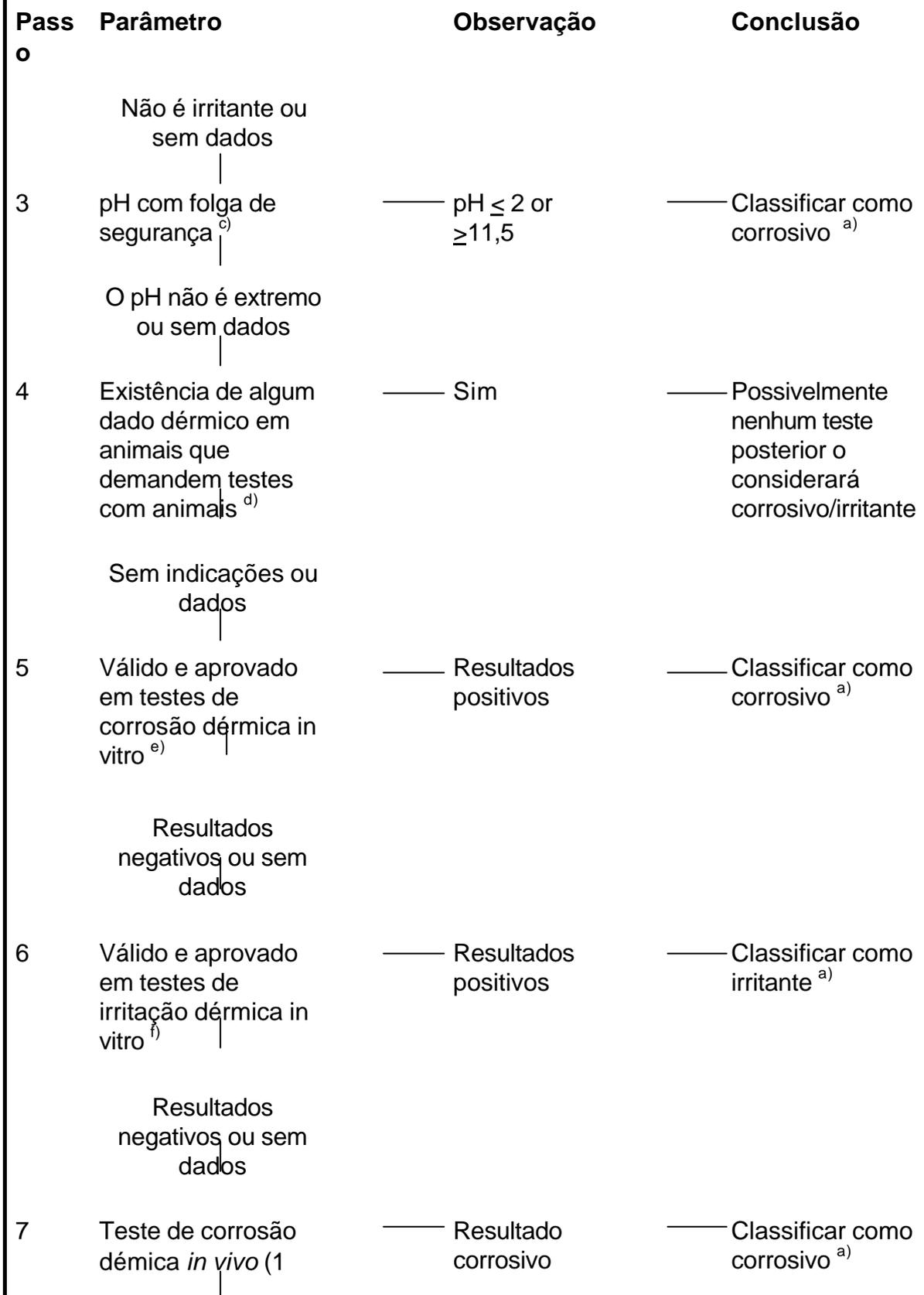


Figura 1: Fluxograma de teste e avaliação da corrosão dérmica e potencial de irritação (ver também “Testando e Avaliando uma Estratégia para Irritação/Corrosão dos Olhos)

Passo	Parâmetro	Observação	Conclusão
0	animal)		
	Resultado negativo		
8	Teste de irritação térmica <i>in vivo</i> (3 animais no total) ^{h)}	Resultado irritante	Classificar como irritante ^{a)}
	Resultado negativo	Sem mais testes	Classificar como irritante ^{a)}
9	Quando for ético testes em seres humanos ^{g)}	Resultado positivo	Classificar como irritante ^{a)}
	Diferente do mencionado acima	Resultado não-irritante	Sem mais testes

- a. Classificar na classe unificada, abaixo.
- b. Relações Estrutura/atividade e estrutura/propriedades são apresentadas separadamente mas deveriam ser conduzidas em paralelo.
- c. Medidas de pH isoladamente podem ser adequadas, mas a avaliação de reserva ácida ou alcalina é preferível. São necessários métodos para determinação da capacidade de buffering.
- d. Dados preexistentes sobre animais devem ser cuidadosamente revisados para determinar se há a necessidade de testes de corrosão/irritação dérmica em seres vivos. Por exemplo, não há a necessidade de testes se uma substância não produziu nenhuma irritação na pele com a dosagem limite em um teste de toxicidade dérmica aguda, ou produziu efeitos muito tóxicos em um teste de toxicidade dérmica aguda. Neste caso, o material seria classificado como sendo altamente perigoso por via dérmica para toxicidade aguda; não é claro se o material também é irritante ou corrosivo na pele. Deve-se manter em mente durante a avaliação de toxicidade aguda o fato de os relatos de lesões na pele poderem ser incompletos, os testes e observações poderem ser feitos em outras espécies além do coelho e de as espécies poderem diferir na sensibilidade e nas respostas.

- e. Atualmente não há métodos *in vitro* internacionalmente aceitos e validados para testes de corrosão dérmica, mas um estudo de validação de vários métodos foi recentemente completado.
- f. Atualmente não há testes *in vitro* internacionalmente aceitos e validados para irritação da pele.
- g. Esta evidência pode ser obtida de exposições únicas ou repetidas. Não há um método aceito internacionalmente para testes de irritação da pele em humanos, mas foi proposta uma base de orientação da OECD.
- h. Os testes são feitos normalmente em 3 animais, sendo que um vem de um teste de corrosão com resultado negativo.

Para as autoridades que queiram mais de uma designação de corrosividade, até três subclasses são adotadas que dividem as respostas na classe de corrosivos (classe 1, ver tabela 2): **subclasse 1A** -- em que as respostas são notadas com até 3 minutos de exposição e em até uma hora de observação.; **subclasse 1B** -- em que as respostas são descritas após exposição entre 3 minutos e uma hora, e observações de até 14 dias, e **subclasse 1C** -- em que as repostas ocorrem após exposições entre 1 e 4 horas e observações de até 14 dias.

Tabela 2: Classes e subclasses de corrosão dérmica^{a)}

Classe Corrosiva (classe 1)	Subclasses potencialmente corrosivas	Corrosiva em ≥ 1 de 3 animais	
		exposição	observaçã o
(se aplica a autoridades sem uso de subclasses)	(se aplica apenas a algumas autoridades)		
Corrosiva	subclasse corrosiva 1A	≤ 3 minutos	≤ 1 hra
	subclasse corrosiva 1B	> 3 minutos -- ≤ 1 hora	≤ 14 dias
	subclasse corrosiva 1C	> 1 hora -- ≤ 4 horas	≤ 14 dias

- a). Caso sejam considerados dados humanos, o uso desses dados é discutido na Parte 1, Capítulo 1.3: "Considerações Gerais".

Irritação

Uma única classe de irritante é adotada, sendo que (a) é centralizada em sensibilidade entre classificações existentes, (b) reconhece que alguns materiais de teste podem levar a efeitos que persistem durante toda a duração do teste, e (c) reconhece que as respostas de animais em um teste podem ser variáveis. O sistema de classificação atual de 3 animais usado na EU é modificado para gerar a posição proposta. Uma classe adicional de irritante fraco é disponível para as autoridades que querem Ter mais de uma categoria de irritante dérmico.

Reversibilidade de lesões dérmicas é outra consideração na avaliação de respostas a irritantes. Quando a inflamação persiste até o fim do período de observação em 2 ou mais animais de teste, considerando alopecia (áreas limitadas), hiperqueratose, hiperplasia e scaling, então um material deve ser considerado como irritante.

Respostas dos animais a produtos irritantes em um teste podem ser bastante variáveis, assim como com corrosão. Um critério separado para irritantes deve ser adicionado para acomodar casos em que há uma resposta significativa ao irritante mas menos do que um valor médio suficiente para um resultado positivo. Por exemplo, um material de teste pode ser designado como irritante se 1 de 3 animais testados mostrar valores médios bastante altos durante o estudo incluindo lesões persistentes ao fim do período de observação de normalmente 14 dias. Outras respostas podem também satisfazer este critério. No entanto, as respostas devem ser cercadas de certeza quanto a ser resultado da exposição a produtos químicos. A adição deste critério aumenta a sensibilidade do sistema de classificação além daquele do sistema atual da EU.

Para contrabalançar o aumento na sensibilidade de uma designação de irritante e para possibilitar uma classe de irritante fraco, o valor médio do item para uma resposta positiva é aumentado de ≥ 2 no sistema atual da EU para $\geq 2,3$. De um conjunto simulado de dados, a proporção de testes positivos cai de 0,59 no sistema atual da EU para 0,34. A proporção exata de materiais com testes positivos no sistema proposto não é conhecida, mas será com certeza maior do que 0,34 e, assim, mais próxima da proporção de positivos no sistema atual da UE. Além disso, a proporção de positivos vai variar consideravelmente com a composição dos materiais de teste usados. Do conjunto simulado, cerca de 0,34 dos produtos químicos estão na classe de irritantes fracos e o total é a soma da proporção de irritantes e irritantes fracos, ou 0,68 dos produtos químicos.

Uma única classe **irritante** (classe 2) é adotada usando os resultados dos testes em animais. Autoridades (por exemplo, pesticidas) também têm à disposição um a classe menos severa **irritantes fracos** (classe 3). Diversos critérios distinguem as duas classes (tabela 3). Elas diferem principalmente na severidade das reações da pele. O principal critério para a classe de irritante é que pelo menos 2 animais testado tenham um valor médio de $\geq 2,3 - \leq 4,0$. Para a classe de irritantes fracos, os valores médios de corte são $\geq 1,5 - \leq 2,3$ para pelo menos dois animais testados. Materiais de teste na classe irritante seriam excluídos da classificação na classe de irritantes fracos.

Tabela 3. Classes e subclasses de agentes dermicamente irritantes^a

Classes	Critério
<p>Irritante (classe 2) (aplica-se a todas as autoridades)</p>	<p>(1) Valor médio $\geq 2,3$ - $< 4,0$ para eritemas/escaras ou edema em pelo menos 2 de 3 animais testados nas classificações de 24, 48 e 72 horas após remoção do adesivo ou, no caso de reações atrasadas, por 3 dias consecutivos após o surgimento das reações dérmicas,ou</p> <p>(2) Inflamação persistente até o fim do período de observação, normalmente de 14 dias, em pelo menos dois animais, particularmente levando-se em consideração alopecia (em áreas limitadas), hiperqueratose, hiperplasia e descamação, ou</p> <p>(3) Em caso onde há grande variação de resultados entre os animais testados, com efeitos positivos claramente associados à exposição a produtos químicos em um único animal mas em proporção inferior ao limite supracitado.</p>
<p>Irritação Branda (classe 3) (aplica-se a algumas autoridades)</p>	<p>Valor médio $\geq 2,3$ - $< 4,0$ para eritemas/escaras ou edema em pelo menos 2 de 3 animais testados nas classificações de 24, 48 e 72 horas após remoção do adesivo ou, no caso de reações atrasadas, por 3 dias consecutivos após o surgimento das reações dérmicas (quando não incluídos nos critérios supracitados).</p>

a). Caso sejam considerados dados humanos, o uso desses dados é discutido na Parte 1, Capítulo 1.3: “Considerações Gerais”.

