

I

(Actos cuja publicação é uma condição da sua aplicabilidade)

DIRECTIVA 2001/36/CE DA COMISSÃO**de 16 de Maio de 2001****que altera a Directiva 91/414/CEE do Conselho relativa à colocação dos produtos fitofarmacêuticos no mercado****(Texto relevante para efeitos do EEE)**

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta a Directiva 91/414/CEE do Conselho, de 15 de Julho de 1991, relativa à colocação dos produtos fitofarmacêuticos no mercado ⁽¹⁾, com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2001/28/CE da Comissão ⁽²⁾, e, nomeadamente, o n.º 2 do seu artigo 18.º,

Considerando o seguinte:

(1) A parte B do anexo II e a parte B do anexo III da Directiva 91/414/CEE estabelecem os requisitos a satisfazer pelo processo a apresentar por um requerente com vista, respectivamente, à inclusão de uma substância activa constituída por microrganismos ou vírus no anexo I dessa directiva e à autorização de um produto fitofarmacêutico baseado em preparações com microrganismos ou vírus.

(2) É necessário fornecer aos requerentes, na parte B do anexo II e na parte B do anexo III, tão precisamente quanto possível, todas as indicações sobre as informações necessárias, tais como as circunstâncias, condições e protocolos técnicos que devem presidir à obtenção dos dados. Essas disposições devem ser introduzidas assim que estejam disponíveis, para permitir que os requerentes as utilizem na preparação dos seus processos.

(3) É adequado diferenciar os requisitos relativos aos dados para as substâncias químicas e os microrganismos no que diz respeito a alguns aspectos, pois certos requisitos, nomeadamente relativos ao destino e ao comportamento no ambiente e aos resíduos, são específicos das substâncias químicas e outros, nomeadamente relativos à infeciosidade, são específicos dos microrganismos.

(4) É agora possível introduzir uma maior precisão no que diz respeito aos dados a exigir devido à experiência adquirida com a avaliação de várias novas substâncias activas constituídas por microrganismos. Nomeadamente, os domínios da medicina do trabalho, da exposição do consumidor e dos riscos ambientais têm sido objecto de grandes alterações.

(5) O Comité Científico das Plantas emitiu um parecer relativo aos princípios associados com a utilização de microrganismos como produtos fitofarmacêuticos e apresentou comentários sobre um projecto inicial respeitante aos requisitos quanto aos dados. As recomendações feitas pelo comité no seu parecer ⁽³⁾, incluindo as alterações propostas do texto do projecto de requisitos relativos aos dados, foram tidas em conta pela Comissão.

(6) As medidas previstas na presente directiva estão em conformidade com o parecer do Comité Fitossanitário Permanente,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA:

Artigo 1.º

O anexo II da Directiva 91/414/CEE será alterado em conformidade com o anexo I da presente directiva.

Artigo 2.º

O anexo III da Directiva 91/414/CEE será alterado em conformidade com o anexo II da presente directiva.

Artigo 3.º

Os Estados-Membros porão em vigor as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para dar cumprimento à presente directiva em 1 de Maio de 2002, o mais tardar. Do facto informarão imediatamente a Comissão.

⁽¹⁾ JO L 230 de 19.8.1991, p. 1.

⁽²⁾ JO L 113 de 24.4.2001, p. 5.

⁽³⁾ Comité Científico das Plantas SCP/MICR/006 final.

Sempre que os Estados-Membros adoptarem tais disposições, estas devem incluir uma referência à presente directiva ou ser acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. As modalidades dessa referência serão adoptadas pelos Estados-Membros.

Artigo 4.º

A presente directiva entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*.

Artigo 5.º

Os Estados-Membros são os destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 16 de Maio de 2001.

Pela Comissão

David BYRNE

Membro da Comissão

ANEXO I

O anexo II da Directiva 91/414/CEE é alterado do seguinte modo:

1. À introdução é aditado o seguinte ponto 2.4:

«2.4. Em derrogação do disposto no ponto 2.1, no que diz respeito às substâncias activas constituídas por microrganismos ou vírus, os ensaios e análises realizados para obter dados sobre as propriedades e/ou segurança relativamente a matérias que não a saúde humana podem ter sido realizados por laboratórios ou organizações de ensaio oficiais ou oficialmente reconhecidos que satisfaçam, pelo menos, as exigências dos pontos 2.2 e 2.3 da introdução do anexo III.».

2. A parte B é substituída pela parte B seguinte:

«PARTE B**Introdução**

- i) As substâncias activas são definidas no ponto 4 do artigo 2.º e abrangem as substâncias químicas e os microrganismos, incluindo os vírus.

A presente parte estabelece os requisitos respeitantes aos dados sobre as substâncias activas constituídas por microrganismos, incluindo os vírus.

Para efeitos de parte B do anexo II, o termo microrganismo é utilizado e definido do seguinte modo:

“Entidade microbiológica, celular ou não celular, capaz de replicação ou de transferir material genético.”.

A definição aplica-se, mas não se limita, a bactérias, fungos, protozoários, vírus e viróides.

- ii) Relativamente a todos os microrganismos que são objecto de pedido, devem ser fornecidos todos os dados disponíveis e informações pertinentes publicadas.

As informações de maior importância e interesse são dadas pela caracterização e identificação do microrganismo. Essas informações constam das secções 1 a 3 (identificação, propriedades biológicas e outras informações) e constituem a base para uma avaliação dos efeitos na saúde humana e no ambiente.

São habitualmente exigidos dados obtidos recentemente com experiências toxicológicas e/ou patológicas convencionais com animais de laboratório, a não ser que o requerente possa demonstrar, com base nas informações anteriores, que a utilização do microrganismo, nas condições propostas, não tem quaisquer efeitos prejudiciais na saúde humana e animal ou nas águas subterrâneas, nem qualquer influência inaceitável no ambiente.

- iii) Na pendência da aceitação de directrizes específicas a nível internacional, as informações exigidas serão obtidas por meio dos métodos de ensaio existentes aceites pela autoridade competente [por exemplo, método USEPA ⁽¹⁾]; se for caso disso, os métodos de ensaio descritos na parte A do anexo II devem ser adaptados de modo a torná-los adequados para os microrganismos. Os ensaios devem incluir microrganismos viáveis e, se for caso disso, não viáveis, bem como um ensaio em branco.

- iv) Quando sejam efectuados ensaios, deve ser fornecida uma descrição pormenorizada (especificação) do material utilizado e das suas impurezas, como previsto no ponto 1.4 da secção 1. O material utilizado deve respeitar as especificações que serão utilizadas no fabrico das preparações a autorizar.

Aquando da realização de ensaios com microrganismos produzidos em laboratório ou num sistema de produção piloto, os ensaios devem ser repetidos com os microrganismos tal como fabricados, excepto se for possível demonstrar que o material de ensaio utilizado é praticamente idêntico no que respeita à análise e à avaliação.

⁽¹⁾ US EPA Microbial pesticide test guidelines, OPPTS Series 885, February 1996
(<http://www.epa.gov/oppbpd1/biopesticides/guidelines/series885.htm>).

- v) Quando o microrganismo tenha sido geneticamente modificado, conforme definido na Directiva 90/220/CEE do Conselho, de 23 de Abril de 1990, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados ⁽²⁾, tem que ser apresentada uma cópia da avaliação dos dados respeitantes aos riscos ambientais, conforme previsto no n.º 3 do artigo 1.º da Directiva 91/414/CEE.
- vi) Sempre que necessário, os dados devem ser analisados por meio de métodos estatísticos adequados. Devem ser relatados todos os pormenores de análise estatística (por exemplo, todas as estimativas pontuais devem ser indicadas com intervalos de confiança e valores-p exactos, em vez da indicação de significativo ou não significativo).
- vii) No caso dos ensaios em que os tratamentos se estendem ao longo de um determinado período, o doseamento deve ser feito, de preferência, utilizando um lote único do microrganismo, se a estabilidade o permitir.
- Se os ensaios não forem feitos com um lote único do microrganismo, a similaridade dos diferentes lotes tem que ser verificada.
- Sempre que um ensaio implique a utilização de diferentes doses, deve ser indicada a relação entre as doses e os efeitos adversos.
- viii) Caso se saiba que a acção fitofarmacêutica se deve ao efeito residual de uma toxina/metabolito ou se forem esperados resíduos significativos de toxinas/metabolitos não relacionados com o efeito da substância activa, tem que ser apresentado um processo para a toxina/metabolito em conformidade com os requisitos da parte A do anexo II.

1. IDENTIDADE DO MICRORGANISMO

A identificação e a caracterização do microrganismo fornecem as informações mais importantes e constituem um ponto crucial para a tomada de decisões.

1.1. Requerente

Devem ser indicados o nome e o endereço do requerente (morada permanente na Comunidade), bem como o nome, cargo e números de telefone e de fax da pessoa a contactar.

Quando, além disso, o requerente tenha um escritório, um agente ou um representante no Estado-Membro em que é apresentado o pedido de inclusão no anexo I e, quando diferentes, no Estado-Membro relator designado pela Comissão, devem ser indicados o nome e o endereço do escritório, do agente ou do representante, bem como o nome, cargo e números de telefone e de fax da pessoa a contactar.

1.2. Produtor

Devem ser indicados o nome e o endereço do produtor ou produtores do microrganismo, bem como o nome e endereço de cada unidade que o produza. Deve ser indicado um ponto de contacto (de preferência um ponto de contacto central, que inclua o nome e os números de telefone e de fax), com vista a fornecer informações actualizadas e responder a eventuais questões sobre a tecnologia de produção, os procedimentos e a qualidade do produto (incluindo, quando pertinente, lotes individuais). Quando, após a inclusão do microrganismo no anexo I, se registarem alterações na localização ou no número dos produtores, as informações exigidas devem ser de novo notificadas à Comissão e aos Estados-Membros.

1.3. Nome e descrição da espécie, caracterização da estirpe

- i) O microrganismo deve ser depositado numa colecção da cultura reconhecida internacionalmente e receber um número de registo, devendo essas informações ser comunicadas.
- ii) Cada microrganismo que é objecto de pedido deve ser identificado e designado a nível da espécie. Devem ser indicados o nome científico e o grupo taxonómico, ou seja, família, género, espécie, estirpe, serótipo, patovar ou qualquer outra denominação relevante para o microrganismo.

Deve indicar-se se o microrganismo:

- é indígena ou não indígena a nível da espécie para a área de aplicação a que se destina,
- é um tipo selvagem,

⁽²⁾ JO L 117 de 8.5.1990, p. 15.

- é um mutante espontâneo ou induzido,
- foi modificado por meio das técnicas descritas na 2ª parte do anexo I A e no anexo I B da Directiva 90/220/CEE.

Nos dois últimos casos devem ser indicadas todas as diferenças entre o microrganismo modificado e as estirpes originais selvagens.

- iii) Deve recorrer-se à melhor tecnologia disponível para identificar e caracterizar o microrganismo a nível da estirpe. Devem indicar-se os métodos de pesquisa e os critérios utilizados na identificação (por exemplo, morfologia, bioquímica, serologia, identificação molecular).
- iv) Devem indicar-se a denominação comum ou alternativa e as denominações já desactualizadas, bem como os nomes de código utilizados durante o desenvolvimento, se for caso disso.
- v) Devem ser indicadas as relações com agentes patogénicos conhecidos.

1.4. Especificação do material utilizado para o fabrico de produtos formulados

1.4.1. Teor de microrganismo

Devem ser comunicados o teor mínimo e máximo do microrganismo no material utilizado para o fabrico de produtos formulados. O teor deve ser expresso em termos adequados, como o número de unidades activas por volume ou peso, ou de qualquer outra forma apropriada para o microrganismo.

Se as informações fornecidas forem respeitantes a um sistema de produção piloto, as informações exigidas devem ser notificadas de novo à Comissão e aos Estados-Membros quando os métodos e técnicas de produção à escala industrial tiverem estabilizado, caso as alterações da produção originem uma especificação de pureza diferente.

1.4.2. Identificação e teor de impurezas, aditivos e microrganismos contaminantes

É desejável que, quando possível, os produtos fitofarmacêuticos não apresentem contaminantes (incluindo microrganismos contaminantes). O nível e a natureza dos contaminantes aceitáveis deve ser determinado pela autoridade competente com base numa avaliação do risco.

Caso seja possível e adequado, devem fornecer-se a identificação e o teor máximo de todos os microrganismos contaminantes expresso nas unidades adequadas. As informações sobre a identificação devem ser comunicadas, sempre que possível, conforme indicado na parte B, ponto 1.3 da secção 1, do anexo II.

Os metabolitos relevantes (isto é, que possam vir a constituir motivo de preocupação para a saúde humana e/ou o ambiente) formados pelo microrganismo devem ser identificados e caracterizados em diferentes estados ou fases de crescimento do microrganismo [ver alínea viii) da introdução da parte B do anexo II].

Caso sejam pertinentes, devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre todos os componentes, como condensados, meio de cultura, etc.

No caso de impurezas químicas relevantes para a saúde humana e/ou o ambiente, a identificação e o teor máximo, expressos em termos adequados, devem ser indicados.

Relativamente aos aditivos, devem fornecer-se a identificação e teor, em g/kg.

As informações sobre a identificação de substância químicas, como os aditivos, devem ser fornecidas conforme indicado na parte A, ponto 1.10 da secção 1, do anexo II.

1.4.3. Características analíticas dos lotes

Se for caso disso, devem comunicar-se, utilizando as unidades adequadas, os dados referidos na parte A, ponto 1.11 da secção 1, do anexo II.

2. PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DO MICRORGANISMO

2.1. História do microrganismo e sua utilização. Ocorrência natural e distribuição geográfica

Devem apresentar-se os conhecimentos relevantes existentes sobre o microrganismo.

2.1.1. *Antecedentes históricos*

Devem fornecer-se os antecedentes históricos do microrganismo e sua utilização (ensaios/projectos de investigação ou utilização comercial).

2.1.2. *Origem e ocorrência natural*

A região geográfica e a posição no ecossistema (por exemplo, planta hospedeira, animal hospedeiro, solo no qual o microrganismo foi isolado) devem ser indicados. O método de isolamento do microrganismo deve ser comunicado. A ocorrência natural do microrganismo no meio em causa deve ser indicada, se possível a nível da estirpe.

No caso de um mutante ou de um microrganismo geneticamente modificado (conforme definido na 2ª parte do anexo I A e no anexo I B da Directiva 90/220/CEE) devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre a sua produção e isolamento e sobre os meios que permitem distingui-lo claramente da estirpe original selvagem.

2.2. **Informações sobre o organismo ou organismos visados**

2.2.1. *Descrição do organismo ou organismos visados*

Se for caso disso, devem ser fornecidas informações sobre os organismos prejudiciais contra os quais é obtida a protecção.

2.2.2. *Modo de acção*

Deve ser indicado no modo de acção principal. Em relação com o modo de acção deve também indicar-se se o microrganismo produz uma toxina com um efeito residual no organismo visado. Nesse caso, o modo de acção dessa toxina deve ser descrito.

Se for caso disso, devem ser fornecidas informações sobre o local de infecção e o modo de entrada no organismo visado e as suas fases susceptíveis. Devem ser comunicados os resultados de quaisquer estudos experimentais.

Deve indicar-se de que forma pode ocorrer (por exemplo, contacto, ingestão inalação) a absorção do microrganismo ou dos seus metabolitos (especialmente toxinas). Deve também indicar-se se o microrganismo ou os seus metabolitos circulam nas plantas e, se pertinente, como essa circulação se processa.

Em caso de efeito patogénico no organismo visado, devem indicar-se a dose infecciosa (a dose necessária para provocar infecção com o objectivo pretendido numa espécie visada) e a transmissibilidade [possibilidade de propagação do microrganismo na população visada, mas também de uma espécie visada para outra espécie (visada)] após aplicação segundo as condições de utilização propostas.

2.3. **Grau de especificidade do hospedeiro e efeitos em espécies diferentes do organismo prejudicial visado**

Devem ser fornecidas as informações disponíveis sobre os efeitos em organismos não visados na área em que o microrganismo se pode propagar. Deve ser indicada a ocorrência de organismos não visados estreitamente relacionados com a espécie visada ou especialmente expostos.

Devem ser comunicadas todas as informações sobre o efeito tóxico da substância activa ou dos seus produtos metabólicos nos seres humanos ou animais e indicado se o organismo é capaz de colonizar ou invadir seres humanos ou animais (incluindo indivíduos imunodeprimidos) e se é patogénico. Deve também indicar-se se a substância activa ou os seus produtos podem irritar a pele, os olhos ou os órgãos respiratórios dos seres humanos ou animais ou se provoca alergia quando em contacto com a pele ou quando inalada.

2.4. **Fases de desenvolvimento/ciclo de vida do microrganismo**

Devem ser apresentadas informações sobre o ciclo de vida do microrganismo e comunicados casos descritos de simbiose, parasitismo, competidores, predadores, etc., incluindo organismos hospedeiros, bem como vectores de vírus.

O tempo de geração e o tipo de reprodução do microrganismo devem ser indicados.

Devem ser fornecidas informações sobre a ocorrência de fases de repouso e sua duração, bem como sobre a virulência e o potencial infeccioso.

Deve indicar-se o potencial do microrganismo para produzir metabolitos, incluindo as toxinas que possam constituir perigo para a saúde humana e/ou o ambiente, nas suas diferentes fases de desenvolvimento após a libertação.

2.5. **Infecciosidade e capacidade de dispersão e colonização**

Devem indicar-se a persistência do microrganismo e fornecer-se informações sobre o seu ciclo de vida nas condições ambientais típicas de utilização. Além disso, deve indicar-se qualquer sensibilidade especial do microrganismo a certos factores do meio ou certos meios (por exemplo, raios ultravioleta, solo, água).

Devem indicar-se os requisitos ambientais (temperatura, pH, humidade, necessidade de nutrientes, etc.) para a sobrevivência, reprodução, colonização, realização de danos (incluindo tecidos humanos) e eficácia do microrganismo. Deve indicar-se a presença de factores de virulência específicos.

A gama de temperaturas a que o microrganismo se desenvolve deve ser determinada, incluindo as temperaturas mínima, máxima e óptima. Essas informações são de especial importância para estudos sobre os efeitos na saúde humana (secção 5).

Devem também comunicar-se os possíveis efeitos de factores como a temperatura, raios ultravioleta, pH e a presença de certas substâncias na estabilidade de toxinas em questão.

Devem ser fornecidas informações sobre as possíveis vias de dispersão do microrganismo (através do ar como partículas de poeira ou aerossóis, com organismos hospedeiros como vectores, etc.) nas condições ambientais típicas de utilização.

2.6. **Relações com agentes patogénicos das plantas, animais ou seres humanos conhecidos**

Deve indicar-se a eventual existência de uma ou mais espécies do género do microrganismo activo e/ou, se for caso disso, contaminante que se saiba serem patogénicas para os seres humanos, os animais, as culturas ou outras espécies não visadas e o tipo de doença que provocam. Deve indicar-se se é possível, e, nesse caso, quais os meios que permitem distinguir claramente o microrganismo activo da espécie patogénica.

2.7. **Estabilidade genética e factores que a afectam**

Se for caso disso, devem ser fornecidas informações sobre a estabilidade genética (por exemplo, taxa de mutação dos caracteres relacionados com o modo de acção ou absorção de material genético exógeno) nas condições ambientais da utilização proposta.

Devem também ser fornecidas informações sobre a capacidade do microrganismo de transferir material genético para outros organismos e o seu potencial patogénico para as plantas, animais ou seres humanos. Se o microrganismo for portador de elementos genéticos adicionais relevantes, deve ser indicada a estabilidade dos caracteres adicionais.

2.8. **Informação sobre a produção de metabolitos (especialmente toxinas)**

Se se souber que outras estirpes pertencentes à mesma espécie microbiana da estirpe que é objecto de pedido produzem metabolitos (especialmente toxinas) que têm efeitos inaceitáveis na saúde humana e/ou no ambiente durante ou após a aplicação, devem indicar-se a natureza e a estrutura dessa substância, a sua presença dentro ou fora da célula e a sua estabilidade, o seu modo de acção (incluindo factores externos e internos necessários para a acção do microrganismo), bem como o seu efeito nos seres humanos, animais ou outras espécies não visadas.

Devem ser descritas as condições em que o microrganismo produz os metabolitos (especialmente toxinas).

Devem ser fornecidas todas as informações disponíveis sobre o mecanismo pelo qual os microrganismos regulam a produção desses metabolitos.

Devem ser fornecidas todas as informações disponíveis sobre a influência dos metabolitos produzidos no modo de acção do microrganismo.

2.9. **Antibióticos e outros agentes antimicrobianos**

Muitos microrganismos produzem certas substâncias antibióticas. A interferência com a utilização de antibióticos em medicina humana ou veterinária deve ser evitada em todas as fases do desenvolvimento de um produto fitofarmacêutico microbiano.

Devem ser fornecidas informações sobre a resistência ou a sensibilidade do microrganismo a antibióticos ou outros agentes antimicrobianos, nomeadamente quanto à estabilidade dos códigos genéticos que produzem a resistência aos antibióticos, a não ser que se possa provar que o microrganismo não tem efeitos prejudiciais para a saúde humana ou animal ou que não pode transferir a sua resistência aos antibióticos e outros agentes antimicrobianos.

3. INFORMAÇÕES ADICIONAIS SOBRE O MICRORGANISMO

Introdução

- i) As informações fornecidas devem descrever as utilizações, ou utilizações propostas, das preparações que contêm o microrganismo e a dose e o modo de uso ou de uso proposto.
- ii) As informações fornecidas devem especificar os métodos e precauções normais a seguir na manipulação, armazenagem e transporte do microrganismo.
- iii) Os estudos, dados e informações apresentados devem demonstrar a adequabilidade das medidas propostas para utilização em situações de emergência.
- iv) Salvo especificação em contrário, as informações e os dados referidos são obrigatórios para todos os microrganismos.

3.1. **Função**

Deve especificar-se a função biológica de entre as seguintes:

- controlo de bactérias,
- controlo de fungos,
- controlo de insectos,
- controlo de ácaros,
- controlo de moluscos,
- controlo de nemátodos,
- controlo de infestantes,
- outros (especificar).

3.2. **Domínios de utilização previstos**

Os domínios de utilização, existentes e propostos, das preparações que contêm o microrganismo devem ser especificados de entre os seguintes:

- utilização de campo, como a agricultura, a horticultura, a silvicultura e a viticultura,
- culturas protegidas (por exemplo, em estufa),
- espaços de lazer,
- controlo de infestantes em zonas não cultivadas,
- jardinagem doméstica,
- plantas de interior,
- produtos armazenados,
- outros (especificar).

3.3. Culturas ou produtos protegidos ou tratados

Devem ser fornecidos pormenores sobre a utilização existente ou proposta em termos de culturas, grupos de culturas, plantas ou produtos vegetais protegidos.

3.4. Método de produção e controlo da qualidade

Devem ser fornecidas informações completas sobre a forma de produção do organismo em grande escala.

Tanto o método/processo de produção como o produto devem ser submetidos a um controlo contínuo da qualidade pelo requerente. Em especial, devem ser monitorizadas a ocorrência de alterações espontâneas das principais características do microrganismo e a ausência/presença de contaminantes significativos. Devem indicar-se os critérios de garantia de qualidade da produção.

Devem descrever-se e especificar-se as técnicas utilizadas para assegurar a uniformidade do produto e os métodos de ensaio respeitantes à sua normalização e conservação e à pureza do microrganismo (por exemplo, HACCP).

3.5. Informações relativas ao desenvolvimento ou possível desenvolvimento de resistência do organismo ou organismos visados

Devem ser fornecidas, quando disponíveis, informações sobre a eventual ocorrência do desenvolvimento de resistência ou de resistência cruzada do organismo ou organismos visados. Se possível, devem ser descritas estratégias adequadas de gestão.

3.6. Métodos que evitem a perda de virulência do lote inicial do microrganismo

Devem ser indicados métodos para evitar a perda de virulência das culturas iniciais.

Devem, além disso, ser descritos, caso existam, métodos que possam impedir que o microrganismo perca os seus efeitos na espécie visada.

3.7. Métodos e precauções recomendados quanto à manipulação, armazenagem, transporte e incêndio

Em relação a todos os microrganismos, deve ser fornecida uma ficha de dados de segurança semelhante à exigida para as substâncias químicas activas pelo artigo 27.º da Directiva 67/548/CEE ⁽³⁾.

3.8. Processos de destruição ou descontaminação

Em muitos casos, o único meio, ou o meio preferível, de eliminar com segurança os microrganismos, materiais contaminados ou embalagens contaminadas consiste na incineração controlada num incinerador autorizado.

Devem ser descritos pormenorizadamente os métodos de eliminar com segurança os microrganismos ou, quando necessário, de os destruir antes da eliminação, bem como os métodos de eliminar embalagens contaminadas e materiais contaminados. Devem ser fornecidos dados que permitam determinar a eficácia e segurança desses métodos.

3.9. Medidas em caso de acidente

Devem ser indicados os métodos para tornar o microrganismo inofensivo no ambiente (por exemplo, água ou solo).

4. MÉTODOS DE ANÁLISE**Introdução**

O disposto na presente secção abrange apenas os métodos de análise necessários para efeitos de controlo e monitorização pós-registo.

⁽³⁾ Ver Doc. 6853/VI/98: «Concise outline report of the first peer review meeting on micro-organisms».

Para todas as áreas de avaliação dos riscos, pode ser considerada uma monitorização subsequente à aprovação. É esse em especial o caso quando esteja em causa a aprovação de (estirpes de) microrganismos não indígenas para a área de aplicação prevista. Relativamente aos métodos de análise utilizados para a obtenção de dados em conformidade com as exigências da presente directiva ou para outros efeitos, o requerente deve apresentar uma justificação para o método utilizado; sempre que seja necessário, serão apresentadas instruções separadas para esses métodos com base nos mesmos requisitos definidos para métodos de controlo e monitorização pós-registo.

Devem ser apresentadas descrições dos métodos, devendo ser incluídas indicações pormenorizadas relativas ao equipamento, materiais e condições utilizadas. Deve ser comunicada a aplicabilidade de quaisquer métodos internacionalmente reconhecidos.

Na medida do possível, esses métodos devem utilizar a abordagem mais simples, ser o menos dispendiosos possível e utilizar equipamento correntemente disponível.

São também exigidos dados sobre a especificidade, a linearidade, a exactidão e a repetibilidade, conforme definidas na parte A, pontos 4.1 e 4.2, do anexo II, para os métodos utilizados na análise dos microrganismos e respectivos resíduos.

Para efeitos da presente secção é aplicável o seguinte:

Impurezas	Qualquer componente (incluindo microrganismos e/ou substâncias químicas contaminantes), que não o microrganismo especificado, resultante do processo de fabrico ou da degradação durante a armazenagem
Impurezas relevantes	Impurezas, conforme acima definidas, que possam constituir um perigo para a saúde humana ou animal e/ou para o ambiente
Metabolitos	Os metabolitos incluem produtos resultantes das reacções de degradação e biossintéticas que ocorrem no microrganismo ou outros organismos utilizados para produzir o microrganismo em questão
Metabolitos relevantes	Metabolitos que possam constituir um perigo para a saúde humana ou animal e/ou para o ambiente
Resíduos	Microrganismos viáveis e substâncias produzidas em quantidades significativas pelos microrganismos que persistem após o desaparecimento dos microrganismos e que constituem um perigo para a saúde humana ou animal e/ou para o ambiente.

Quando solicitadas, devem ser fornecidas as seguintes amostras:

- i) amostras do microrganismo conforme produzido,
- ii) padrões analíticos de metabolitos relevantes (especialmente toxinas) e de todos os outros componentes incluídos na definição de resíduos,
- iii) se disponíveis, amostras de substâncias de referência para as impurezas relevantes.

4.1. Métodos de análise do microrganismo conforme produzido

- Métodos de identificação do microrganismo.
- Métodos de fornecimento das informações sobre a possível variabilidade do lote inicial/microrganismo activo.
- Métodos de diferenciar um mutante do microrganismo da estirpe original selvagem.
- Métodos de estabelecimento da pureza do lote inicial a partir do qual os lotes são produzidos e métodos de controlo dessa pureza.
- Métodos de determinação do teor do microrganismo no material fabricado utilizado para a produção de produtos formulados e métodos que demonstrem que os microrganismos contaminantes são controlados a um nível aceitável.
- Métodos de determinação das impurezas relevantes no material produzido.
- Métodos de controlo da ausência e quantificação (com limites de determinação adequados) da possível presença de quaisquer agentes patogénicos para o homem ou mamíferos.
- Métodos de determinação da estabilidade em armazenagem e do período de conservação do microrganismo, se for caso disso.

4.2. Métodos de determinação e quantificação dos resíduos (viáveis ou não viáveis)

dos:

- microrganismos activos,
- metabolitos relevantes (especialmente toxinas),

nas culturas, nos géneros alimentícios e alimentos para animais, nos tecidos e fluidos corporais animais e humanos, no solo, na água (incluindo a água potável, as águas subterrâneas e as águas superficiais) e no ar, quando apropriado.

Devem também ser incluídos os métodos analíticos de determinação do teor ou actividade dos produtos proteicos, tais como a análise de culturas exponenciais e sobrenadantes num bioensaio de células animais.

5. EFEITOS NA SAÚDE HUMANA

Introdução

- i) Os dados disponíveis, baseados nas propriedades do microrganismo e dos organismos correspondentes (secções 1-3), incluindo os relatórios de saúde e médicos, podem bastar se concluir que o microrganismo pode ou não ter efeitos na saúde humana (infectiosidade/patogenicidade/toxicidade).
- ii) Os dados fornecidos, juntamente com os relativos a uma ou mais preparações que contenham o microrganismo, devem ser suficientes para permitir a avaliação dos riscos para o homem ligados directa e/ou indirectamente ao manuseamento e utilização dos produtos fitofarmacêuticos que contenham o microrganismo, bem como do risco para o homem do manuseamento de produtos tratados ou resultante dos vestígios de resíduos ou contaminantes que permaneçam nos alimentos e na água. Além disso, as informações fornecidas devem ser suficientes para:
 - permitir decidir se o microrganismo pode ou não ser incluído no anexo I,
 - especificar restrições ou condições adequadas para a sua eventual inclusão no anexo I,
 - especificar indicações de perigo e segurança (uma vez introduzidas) constantes da embalagem (contentores), com vista à protecção do homem, dos animais e do ambiente,
 - identificar medidas pertinentes de primeiros socorros, bem como medidas adequadas de diagnóstico e tratamento, a tomar em caso de infecção ou outros efeitos adversos no homem.
- iii) Todos os efeitos apurados ao longo das investigações devem ser notificados. Pode ser igualmente necessário efectuar investigações para apurar qual o mecanismo mais provavelmente envolvido e para avaliar o significado destes efeitos.
- iv) Em todos os estudos deve ser indicada a dose real alcançada, expressa em unidades de formação de colónias por quilograma de peso corporal, bem como noutras unidades adequadas.
- v) A avaliação do microrganismo deve ser efectuada por fases.

A primeira fase (fase 1) abrange as informações básicas disponíveis e estudos básicos, que devem ser efectuados em relação a todos os microrganismos. É necessário obter o parecer de peritos antes de se decidir, caso a caso, sobre o programa de ensaios adequado. São geralmente necessários dados novos, provenientes de testes toxicológicos e/ou anatomopatológicos convencionais em animais de laboratório, a menos que o requerente possa justificar, com base em dados prévios, que o recurso ao microrganismo, nas condições de utilização propostas, não conduz a efeitos nocivos para a saúde humana ou animal. Na pendência da aceitação de directrizes específicas a nível internacional, os dados necessários serão gerados através do recurso às directrizes disponíveis em relação aos ensaios (exemplo: US EPA OPPTS Guidelines).

Se os testes da fase I revelarem efeitos adversos na saúde, devem efectuar-se estudos da fase II. O tipo de estudo a efectuar depende dos efeitos observados nos estudos da fase I. Antes de efectuar tais estudos, o requerente deve obter o acordo das autoridades competentes sobre o tipo de estudo a efectuar.

FASE I

5.1. Dados básicos

São necessários dados básicos sobre a possibilidade de os microrganismos poderem ter efeitos adversos, como capacidade de colonização, lesões ou produção de toxinas e outros metabolitos relevantes.

5.1.1. *Dados médicos*

Devem ser apresentados, caso existam, os dados práticos e as informações relevantes para o reconhecimento dos sintomas de infecção ou de patogenicidade, sem prejuízo do disposto no artigo 5.º da Directiva 80/1107/CEE do Conselho, de 27 de Novembro de 1980, relativa à protecção dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes químicos, físicos e biológicos durante o trabalho ⁽⁴⁾, e dos artigos 5.º a 17.º da Directiva 90/679/CEE do Conselho, de 26 de Novembro de 1990, relativa à protecção dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes biológicos durante o trabalho ⁽⁵⁾. Se adequado, devem ser obtidos e notificados dados relativos à eficácia de antagonistas potenciais. Se adequado, devem ser indicados métodos de destruição ou inactivação do microrganismo (ver ponto 3.8 da secção 3).

Os dados e informações pertinentes sobre os efeitos da exposição do ser humano, sempre que estejam disponíveis e possuam a qualidade necessária, são particularmente importantes para confirmar a validade das extrapolações e das conclusões em relação aos órgãos-alvo, à virulência e à reversibilidade dos efeitos adversos. Esses dados podem ser obtidos na sequência de casos de exposição accidental ou ocupacional.

5.1.2. *Vigilância médica do pessoal das instalações fabris*

Devem ser apresentados os relatórios disponíveis dos programas de vigilância no âmbito da medicina do trabalho, que devem ser acompanhados de dados pormenorizados sobre a estrutura do programa e a exposição ao microrganismo. Estes relatórios devem, sempre que possível, incluir dados pertinentes sobre o mecanismo de acção do microrganismo. Os relatórios devem incluir os dados disponíveis relativos a pessoas expostas ao microrganismo nas instalações fabris, ou após a aplicação do microrganismo (por exemplo, em ensaios de eficácia).

Há que prestar especial atenção às pessoas mais vulneráveis, como as com doenças prévias, medicação e imunodeficiência e as grávidas e lactantes.

5.1.3. *Se adequado, dados sobre hipersensibilidade/alergenicidade*

Devem ser apresentados os dados disponíveis em relação à hipersensibilização e respostas alérgicas dos trabalhadores, incluindo os das instalações fabris, os trabalhadores agrícolas e os investigadores expostos ao microrganismo, e, se for caso disso, dados pormenorizados sobre a incidência de hipersensibilidade, nomeadamente de tipo crónico. Deve indicar-se a frequência, o nível e a duração da exposição, bem como os sintomas observados e outros dados clínicos pertinentes. Devem ser apresentados dados sobre se os trabalhadores foram ou não sujeitos a testes de alergia ou interrogados sobre sintomas alérgicos.

5.1.4. *Observações directas, como em casos clínicos*

Devem ser apresentados, juntamente com os relatórios de eventuais estudos de acompanhamento, os dados existentes na literatura sobre o microrganismo, ou sobre microrganismos estreitamente aparentados do mesmo grupo taxonómico, desde que tenham sido publicados em revistas técnicas de prestígio ou em relatórios oficiais. Estes dados são particularmente valiosos e devem incluir a descrição completa de natureza, intensidade e duração da exposição, bem como os sintomas clínicos observados, as medidas de primeiros socorros e terapêuticas aplicadas e as medições e observações efectuadas. Os resumos de artigos têm valor limitado.

Caso sejam efectuados estudos em animais, os relatos de casos clínicos podem ser particularmente valiosos para confirmar a validade da extrapolação para o homem dos dados relativos aos animais e para identificar efeitos adversos imprevistos, específicos do ser humano.

5.2. *Estudos básicos*

Para que seja possível interpretar os resultados obtidos de forma correcta, é muito importante que os métodos de ensaio sugeridos sejam relevantes em termos da sensibilidade da espécie, da via de administração, etc., bem como pertinentes numa perspectiva biológica e toxicológica. A via de administração do microrganismo testado depende das principais vias de exposição do ser humano.

Para avaliar os efeitos a médio e longo prazo na sequência da exposição aguda, subaguda ou semicrónica a microrganismos, é necessário utilizar as opções previstas na maior parte das directrizes da OCDE, ou seja, o alongamento dos estudos em questão com um período de recuperação (após o qual se procede a um exame

⁽⁴⁾ JO L 327 de 3.12.1980, p. 8.

⁽⁵⁾ JO L 374 de 31.12.1990, p. 1.

anatomopatológico macroscópico e microscópico completo, incluindo a pesquisa de microrganismos nos tecidos e órgãos). Facilita-se assim a interpretação de certos factos e possibilita-se o reconhecimento da infecciosidade e/ou patogenicidade, o que, por sua vez, ajuda a tomar decisões sobre outras questões, como a necessidade de execução de estudos a longo prazo (carcinogenia, etc; ver ponto 5.3), bem como a realização ou não de estudos de resíduos (ver ponto 6.2).

5.2.1. *Hipersensibilização* ⁽⁶⁾

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a fornecer dados suficientes para avaliar a capacidade de um microrganismo provocar reacções de hipersensibilização da pele por via inalatória, bem como através de exposição dérmica. Deve efectuar-se um ensaio maximizado.

Circunstâncias em que é exigido ⁽⁷⁾

Devem ser apresentados dados relativos à hipersensibilização.

5.2.2. *Toxicidade, patogenicidade e infecciosidade agudas*

Os estudos, dados e informações a apresentar a avaliar devem ser suficientes para permitir determinar os efeitos na sequência de uma só exposição ao microrganismo, e para, nomeadamente, comprovar ou sugerir:

- a toxicidade, patogenicidade e infecciosidade do microrganismo,
- a evolução temporal e certas características dos efeitos, incluindo dados pormenorizados sobre alterações comportamentais e eventuais alterações anatomopatológicas macroscópicas observadas no exame *post mortem*,
- sempre que possível, o mecanismo da acção tóxica,
- o risco relativo associado às várias vias de exposição, e
- análises do sangue, ao longo do período de duração dos estudos, para avaliar a eliminação do microrganismo.

Os efeitos tóxicos/patogénicos agudos podem estar associados a efeitos na infecciosidade e/ou a outros efeitos a mais longo prazo, que podem não ocorrer imediatamente. No que respeita à avaliação sanitária é, portanto, necessário, efectuar estudos sobre a infecciosidade ligada à ingestão, inalação e injeção intraperitoneal/subcutânea nos mamíferos sujeitos aos ensaios.

No decurso dos estudos de toxicidade, patogenicidade e infecciosidade agudas, deve proceder-se a uma estimativa da eliminação do microrganismo e/ou da toxina activa nos órgãos considerados relevantes para o exame microbiológico (como o fígado, o baço, os pulmões, o cérebro e o sangue), bem como no local de administração.

As observações a efectuar devem reflectir o parecer de peritos científicos e podem incluir a contagem de microrganismos em todos os órgãos susceptíveis de serem afectados (como os que apresentem lesões) e nos principais órgãos (rins, cérebro, fígado, pulmões, baço, bexiga, sangue, gânglios linfáticos, tracto gastrintestinal, timo), bem como nas lesões no sítio de inoculação de animais mortos ou moribundos, ou sacrificados durante o estudo ou após a sua conclusão.

As informações obtidas durante os ensaios de toxicidade, patogenicidade e infecciosidade agudas são particularmente úteis para avaliar os riscos prováveis em caso de acidente e os riscos para o consumidor devidos à exposição a possíveis resíduos.

⁽⁶⁾ Os métodos disponíveis para testar a hipersensibilização dérmica não são adequados para testar microrganismos. A hipersensibilização por via inalatória constitui provavelmente um problema mais importante do que o resultante da exposição dérmica a microrganismos, embora, até ao momento, não haja métodos de ensaio validados. É, portanto, extremamente importante o desenvolvimento deste tipo de métodos. Até que tal se verifique, todos os microrganismos devem ser considerados fontes potenciais de hipersensibilização. Esta abordagem atende igualmente aos imunodeficientes e a outros indivíduos sensíveis da população (como as grávidas, os recém-nascidos e os idosos).

⁽⁷⁾ Dada a inexistência de métodos de ensaio adequados, todos os microrganismos serão considerados fontes potenciais de hipersensibilização, a menos que o requerente pretenda demonstrar que tal facto se não verifica, graças à apresentação de dados. Por conseguinte, este requisito informativo deve ser provisoriamente considerado facultativo, e não compulsivo.

5.2.2.1. Toxicidade, patogenicidade e infecciosidade agudas por via oral

Circunstâncias em que são exigidos

Devem ser notificadas a toxicidade, patogenicidade e infecciosidade agudas do microrganismo por via oral.

5.2.2.2. Toxicidade, patogenicidade e infecciosidade agudas por via inalatória

Circunstâncias em que são exigidos

Devem ser notificadas a toxicidade ⁽⁸⁾, patogenicidade e infecciosidade agudas do microrganismo por via inalatória.

5.2.2.3. Dose única por via intraperitoneal/subcutânea

O ensaio intraperitoneal/subcutâneo é considerado muito sensível, sobretudo em relação à infecciosidade.

Circunstâncias em que é exigido

A injeção intraperitoneal é sempre requerida para todos os microrganismos; no entanto, pode recorrer-se a um parecer especializado para avaliar se a injeção subcutânea é preferível à injeção intraperitoneal caso a temperatura máxima de crescimento e multiplicação seja inferior a 37 °C.

5.2.3. *Teste de genotoxicidade*

Circunstâncias em que é exigido

Se o microrganismo produzir exotoxinas, tal como referido no ponto 2.8, então deve igualmente testar-se a genotoxicidade de tais toxinas e quaisquer outros metabolitos relevantes do meio de cultura. Tais testes de toxinas e metabolitos devem efectuar-se com substâncias químicas purificadas.

Se os estudos básicos não revelarem a formação de metabolitos tóxicos, há que ponderar estudos do próprio microrganismo, tendo em conta o parecer de peritos sobre a relevância e a validade dos dados básicos. No que respeita aos vírus, há que analisar o risco de mutagénese insercional em células de mamíferos, ou o risco de carcinogénia.

Objectivo do ensaio

Estes estudos são importantes para:

- a previsão do potencial genotóxico,
- a identificação precoce de substâncias cancerígenas genotóxicas,
- o esclarecimento do mecanismo de acção de algumas substâncias cancerígenas.

É importante manter uma atitude flexível, dependendo a escolha dos ensaios a realizar em cada etapa da interpretação dos resultados obtidos na etapa anterior.

Condições de ensaio ⁽⁹⁾

Sempre que possível, a genotoxicidade dos microrganismos celulares será estudada após rotura das paredes celulares. Deve justificar-se o método utilizado para a preparação da amostra.

A genotoxicidade dos vírus deve ser estudada em isolados infecciosos.

5.2.3.1. Estudos *in vitro*

Circunstâncias em que são exigidos

Devem ser apresentados os resultados dos testes de mutagenicidade *in vitro* (ensaio bacteriano de mutação de genes, ensaio de clastogenicidade em células de mamíferos e ensaio de mutação de genes em células de mamíferos).

⁽⁸⁾ O estudo por via inalatória pode ser substituído por um estudo por via intratraqueal.

⁽⁹⁾ Uma vez que os actuais métodos de ensaio foram concebidos para substâncias químicas solúveis, é necessário que os métodos sejam desenvolvidos por forma a que sejam relevantes para os microrganismos.

5.2.4. Estudos com culturas de células

Estes dados devem ser apresentados para os microrganismos com replicação intracelular, como os vírus, os viróides e determinadas bactérias e protozoários, a menos que os dados referidos nas secções 1 a 3 demonstrem claramente que o microrganismo se não multiplica em seres de sangue quente. Os estudos com culturas de células devem envolver culturas de células ou de tecidos de vários órgãos. A selecção pode basear-se nos órgãos-alvo previsíveis de infecção. Se não estiverem disponíveis culturas de células ou de tecidos humanos, podem ser utilizadas culturas de células e de tecidos de outros mamíferos. No que respeita aos vírus, a sua capacidade de interacção com o genoma humano é uma questão fundamental.

5.2.5. Dados sobre a toxicidade e a patogenicidade a curto prazo

Objectivo do ensaio

Os estudos de toxicidade a curto prazo devem ser concebidos por forma a fornecer informações quanto à quantidade de microrganismo que pode ser tolerada sem efeitos tóxicos, nas condições do estudo. Estes estudos fornecem informações úteis sobre os riscos para quem manuseia e utiliza preparações com o microrganismo. Os estudos a curto prazo dão, nomeadamente, indicações essenciais quanto a eventuais efeitos cumulativos do microrganismo e quanto aos riscos para os trabalhadores eventualmente sujeitos a uma exposição intensiva. Além disso, as informações fornecidas pelos estudos a curto prazo são úteis para a concepção dos estudos de toxicidade crónica.

Os estudos, dados e informações a fornecer e analisar devem ser suficientes para permitir a identificação dos efeitos da exposição repetida ao microrganismo, e, em particular, apurar ou sugerir:

- a relação entre a dose e os efeitos adversos,
- a toxicidade do microrganismo, incluindo, se necessário, o NSEAO das toxinas,
- se relevante, os órgãos-alvo,
- a evolução temporal e certas características dos efeitos, incluindo dados pomenorizados sobre alterações comportamentais e eventuais alterações anatomopatológicas importantes observadas no exame *post mortem*,
- efeitos tóxicos específicos e alterações patológicas produzidas,
- se relevante, a persistência e irreversibilidade de determinados efeitos tóxicos observados após a interrupção da administração,
- sempre que possível, o mecanismo da acção tóxica, e
- o risco relativo associado às diferentes vias de exposição.

No estudo de toxicidade a curto prazo, há que proceder à estimativa da eliminação do microrganismo nos órgãos principais.

Devem fazer-se investigações sobre parâmetros de patogenicidade e infecciosidade.

Circunstâncias em que são exigidos

Devem ser apresentadas informações sobre a toxicidade do microrganismo a curto prazo (pelo menos 28 dias).

Deve justificar-se a selecção das espécies utilizadas no ensaio. A duração do estudo deve depender dos dados relativos à toxicidade aguda e à eliminação.

É necessário obter o parecer de peritos para decidir qual a via de administração preferível.

5.2.5.1. Efeitos na saúde da exposição repetida por via inalatória

São necessários dados sobre os efeitos na saúde da exposição repetida por via inalatória, designadamente com vista à avaliação do risco no contexto ocupacional. A exposição repetida pode influenciar a capacidade de eliminação (por exemplo, a resistência) do hospedeiro (o ser humano). Além disso, para que se verifique uma avaliação de risco adequada, é necessário atender à toxicidade da exposição repetida a contaminantes, ao meio de cultura, a outros constituintes e ao microrganismo. Importa recordar que os constituintes dos produtos fitossanitários podem influenciar a toxicidade e a infecciosidade do microrganismo.

Circunstâncias em que são exigidos

São necessário dados sobre a infecciosidade, a patogenicidade e a toxicidade a curto prazo (por via respiratória) do microrganismo, a menos que os dados já apresentados bastem para avaliar os efeitos na saúde humana. Esta última eventualidade pode ocorrer caso se comprove que o material utilizado no ensaio não apresenta uma fracção inalável e/ou se não preveja uma exposição repetida.

5.2.6. *Tratamento proposto: primeiros socorros, antídotos e tratamento médico*

Devem ser indicadas as medidas de primeiros socorros a utilizar em caso de infecção, ou de contacto com os olhos.

Devem ser apresentada uma descrição completa dos regimes terapêuticos a utilizar em caso de ingestão ou de contacto com os olhos e a pele. Se relevante, devem ser fornecidas informações, quer com base na experiência prática, sempre que existam e estejam disponíveis, quer baseada em argumentos teóricos, sobre a eficácia de eventuais regimes de tratamento alternativos.

Devem ser apresentadas informações sobre a resistência aos antibióticos.

(FIM DA FASE I)

FASE II

5.3. **Estudos específicos da toxicidade, patogenicidade e infecciosidade**

Em certos casos, pode ser necessário efectuar estudos complementares a fim de esclarecer melhor os efeitos adversos no ser humano.

Se, nomeadamente, os estudos prévios indicarem que o microrganismo pode causar efeitos a longo prazo na saúde, devem efectuar-se estudos sobre toxicidade, patogenicidade, infecciosidade, carcinogenia e toxicidade na reprodução crónicas. Além disso, se for produzida uma toxina, devem efectuar-se estudos cinéticos.

Os estudos exigidos devem ser concebidos caso a caso, tendo em conta os parâmetros específicos a investigar e os objectivos a atingir. Antes da realização de tais estudos, o requerente deve obter o acordo das autoridades competentes sobre o tipo de estudo a realizar.

5.4. **Estudos *in vivo* em células somáticas**

Circunstâncias em que são exigidos

Se todos os resultados dos estudos *in vitro* forem negativos, há que efectuar ensaios adicionais tendo em conta outros dados relevantes disponíveis. Os estudos podem ser *in vivo* ou *in vitro* e devem utilizar um sistema de metabolização diferente do ou dos anteriormente utilizados.

Si o teste citogenético *in vitro* for positivo, deve fazer-se um teste *in vivo* com células somáticas (análise de metafase na medula óssea de roedores ou teste do micronúcleo em roedores).

Se um dos dois testes de mutação génica *in vitro* for positivo, deve efectuar-se um teste *in vivo* para detecção de síntese não programada de ADN, ou um *spot test* no ratinho.

5.5. **Genotoxicidade — Estudos *in vivo* em células germinativas**

Objectivo e condições dos ensaios

Ver ponto 5.4.

Circunstâncias em que são exigidos

Se o resultado de qualquer dos ensaios *in vivo* efectuados em células somáticas for positivo, pode justificar-se a realização de testes *in vivo* de efeitos em células germinativas. A necessidade de realizar estes testes será avaliada caso a caso, tomando em consideração outros dados relevantes disponíveis, designadamente sobre a utilização e a exposição previsível. Os testes, para serem adequados, devem incluir a análise da interacção com o ADN (tal como o ensaio de dominância letal), estudar possíveis efeitos hereditários e, eventualmente, proceder a uma avaliação quantitativa desses efeitos. Dada a sua grande complexidade, estes estudos quantitativos requerem uma forte justificação.

(FIM DA FASE II)

5.6. **Resumo da toxicidade, patogenicidade e infecciosidade em mamíferos e avaliação global**

Deve ser apresentado um resumo de todos os dados e informações apresentados nos termos dos pontos 5.1 a 5.5, incluindo uma avaliação crítica pormenorizada dos dados, no contexto dos critérios e normas relevantes de avaliação e decisão, em especial no que se refere aos riscos reais ou potenciais para o homem e os animais, e à quantidade, qualidade e fiabilidade dos dados de base.

Importa referir se a exposição de animais ou seres humanos tem quaisquer implicações em termos de vacinação ou monitorização serológica.

6. RESÍDUOS NOS PRODUTOS TRATADOS E ALIMENTOS PARA CONSUMO HUMANO E DE ANIMAIS

Introdução

- i) As informações fornecidas, juntamente com as respeitantes a uma ou mais preparações que contenham o microrganismo devem ser suficientes para permitir efectuar uma avaliação dos riscos para o ser humano e/ou os animais resultantes da exposição ao microrganismo e seus resíduos e metabolitos (toxinas) que permanecem nas plantas ou produtos vegetais.
- ii) Além disso, as informações fornecidas devem ser suficientes para:
 - permitir decidir se o microrganismo pode ou não ser incluído no anexo I da Directiva 91/414/CEE,
 - especificar restrições ou condições adequadas a associar a qualquer inclusão no anexo I da Directiva 91/414/CEE,
 - so for caso disso, estabelecer limites máximos de resíduos, intervalos de pré-colheita para proteger os consumidores e intervalos de segurança para proteger os trabalhadores que manuseiam as culturas e os produtos tratados.
- iii) Para a avaliação dos riscos decorrentes dos resíduos, podem não ser exigidos dados experimentais sobre os níveis de exposição ao resíduo quando se possa provar que o microrganismo e os seus metabolitos não são perigosos para os seres humanos nas concentrações que podem ocorrer em resultado da utilização autorizada. Essa prova pode basear-se em publicações, na experiência prática e nas informações apresentadas nas secções 1 a 3 e secção 5.

6.1. **Persistência e probabilidade de multiplicação nas culturas, alimentos para animais ou géneros alimentícios**

Deve ser apresentada uma estimativa fundamentada da persistência/competitividade do microrganismo e metabolitos secundários relevantes (especialmente toxinas) na cultura nas condições ambientais prevalentes durante e após a utilização prevista, tendo em conta, em especial, as informações constantes da secção 2.

Além disso, o pedido deve indicar em que medida e em que base se considera que o microrganismo pode (ou não pode) multiplicar-se na planta ou produto vegetal ou durante a transformação dos produtos agrícolas.

6.2. **Informações adicionais exigidas**

Os consumidores podem ser expostos aos microrganismos durante um período considerável devido ao consumo de produtos alimentares tratados; os efeitos potenciais para os consumidores devem, pois, ser obtidos através de estudos de efeitos crónicos ou semicrónicos, de forma a que possa ser estabelecido um objectivo toxicológico, como, por exemplo, a determinação da DDA, para a gestão do risco.

6.2.1. *Resíduos não viáveis*

Um microrganismo não viável é um microrganismo que não é capaz de replicação ou de transferir material genético.

Se, em conformidade com os pontos 2.4 e 2.5 da secção 2, forem encontradas quantidades persistentes assinaláveis do microrganismo ou dos metabolitos produzidos, especialmente toxinas, serão necessários dados experimentais exaustivos sobre os resíduos, conforme previsto na parte A, secção 6, do anexo II, caso se espere que as concentrações do microrganismo e/ou das suas toxinas nos géneros alimentícios ou alimentos para animais tratados sejam superiores às verificadas em condições naturais ou num estado fenotípico diferente.

De acordo com a Directiva 91/414/CEE, as conclusões respeitantes à diferença entre concentrações naturais e concentrações elevadas devidas ao tratamento com o microrganismo devem basear-se em dados obtidos experimentalmente e não em extrapolações ou cálculos com base em modelos.

Antes da realização destes estudos, o requerente deve obter o acordo das autoridades competentes quanto ao tipo de estudo a realizar.

6.2.2. *Resíduos viáveis*

Se as informações apresentadas em conformidade com o ponto 6.1 sugerirem a persistência de quantidades assinaláveis do microrganismo nos produtos tratados, géneros alimentícios ou alimentos para animais, os possíveis efeitos para os seres humanos e/ou animais devem ser investigados, a não ser que se possa provar, no âmbito da secção 5, que o microrganismo e os seus metabolitos e/ou produtos de degradação não são perigosos para os seres humanos nas concentrações e no estado em que podem ocorrer em resultado da utilização autorizada.

De acordo com a Directiva 91/414/CEE, as conclusões respeitantes à diferença entre concentrações naturais e concentrações elevadas devidas ao tratamento com o microrganismo devem basear-se em dados obtidos experimentalmente e não em extrapolações ou cálculos com base em modelos.

A persistência de resíduos viáveis requer especial atenção se as informações obtidas no âmbito dos pontos 2.3 e 2.5 ou da secção 5 revelarem qualquer infecciosidade ou patogenicidade para os mamíferos e/ou se quaisquer outras informações sugerirem um perigo para os consumidores e/ou trabalhadores. Nesse caso, as autoridades competentes podem exigir estudos semelhantes aos previstos na parte A.

Antes da realização destes estudos, o requerente deve obter o acordo das autoridades competentes quanto ao tipo de estudo a realizar.

6.3. **Resumo e avaliação do comportamento dos resíduos resultante dos dados apresentados nos pontos 6.1 a 6.2**

7. DESTINO E COMPORTAMENTO NO AMBIENTE

Introdução

- i) As informações sobre a origem, propriedades e sobrevivência do microrganismo e seus metabolitos residuais e a utilização pretendida constituem a base da avaliação do destino e comportamento no ambiente.

São geralmente exigidos dados experimentais a não ser que se possa provar que é possível avaliar o destino e comportamento do microrganismo no ambiente com base nas informações já disponíveis. Essa prova pode basear-se em publicações, na experiência prática e nas informações apresentadas nas secções 1 a 6. A função do microrganismo nos processos ambientais (segundo a definição do ponto 2.1.2 da secção 2) é de especial interesse.

- ii) As informações fornecidas, juntamente com outras informações pertinentes, para uma ou mais preparações que contenham o microrganismo, devem ser suficientes para permitir avaliar o destino e comportamento do microrganismo, bem como dos seus vestígios residuais e toxinas, nos casos em que sejam significativos para a saúde humana e/ou o ambiente.

- iii) Em especial, as informações fornecidas devem ser suficientes para:

- decidir se o microrganismo pode, ou não, ser incluído no anexo I,
- especificar as condições ou restrições adequadas a associar a uma eventual inclusão no anexo I,

- especificar os símbolos de perigo (após introdução), as indicações de perigo, as frases pertinentes relativas à natureza dos riscos e os conselhos de prudência para a protecção do ambiente a incluir na embalagem (recipientes),
 - prever a distribuição, destino e comportamento do microrganismo e seus metabolitos no ambiente, bem como os períodos envolvidos,
 - identificar as medidas necessárias para minimizar a contaminação do ambiente e o impacto nas espécies não visadas.
- iv) Devem ser caracterizados todos os metabolitos relevantes (que possam constituir um perigo para a saúde humana ou animal e/ou para o ambiente) formados pelo organismo testado em todas as condições ambientais pertinentes. Se estiverem presentes no microrganismo, ou forem por ele produzidos, metabolitos relevantes, podem ser exigidos os dados referidos na parte A, secção 7, do anexo II se foram satisfeitas todas as condições seguintes:
- o metabolito relevante é estável fora do microrganismo (ver ponto 2.8), e
 - o efeito tóxico do metabolito é independente da presença do microrganismo, e
 - espera-se que o metabolito ocorra no ambiente em concentrações consideravelmente mais elevadas do que nas condições naturais.
- v) Devem ser tidas em conta as informações disponíveis sobre a relação com tipos selvagens aparentados que ocorram naturalmente.
- vi) Antes da realização dos estudos a seguir referidos, o requerente deve obter o acordo das autoridades competentes quanto à necessidade de realização dos estudos e, em caso favorável, quanto ao tipo de estudos a efectuar. Devem também ser tidas em conta as informações das outras secções.

7.1. **Persistência e multiplicação**

Se for caso disso, devem ser fornecidas informações adequadas sobre a persistência e a multiplicação do microrganismo em todos os meios, excepto quando se possa provar que é improvável que um determinado meio seja exposto ao microrganismo. Deve dar-se especial atenção:

- à competitividade nas condições ambientais dominantes aquando do uso pretendido e após esse uso, e
- à dinâmica populacional em climas sazonal ou regionalmente extremos (especialmente verões quentes, invernos frios e precipitação) e às práticas agrícolas aplicadas após o uso pretendido.

Devem ser indicados os níveis estimados do microrganismo especificado num determinado período subsequente à utilização do produto nas condições propostas.

7.1.1. *Solo*

Devem ser dadas informações sobre a viabilidade/dinâmica populacional em solos cultivados e não cultivados representativos dos solos típicos das várias regiões comunitárias onde é feita, ou está prevista, a utilização. Devem ser seguidas as disposições relativas à selecção dos solos e colheita e manuseamento das amostras, em conformidade com a introdução, ponto 7.1 da parte A. Se o organismo testado se destinar a ser utilizado em associação com outros meios — por exemplo, lâ de rocha — esses meios devem ser incluídos nos ensaios.

7.1.2. *Água*

Devem ser comunicadas informações sobre a viabilidade/dinâmica populacional em sedimentos naturais/sistemas aquáticos, em condições de escuridão e de luz.

7.1.3. *Ar*

Caso existam motivos especiais de preocupação relativamente à exposição dos operadores, trabalhadores ou pessoas estranhas, podem ser necessárias informações sobre as concentrações no ar.

7.2. Mobilidade

Deve avaliar-se a possível propagação do microrganismo e dos seus produtos de degradação em diversos meios, excepto quando se possa provar que é improvável que determinados meios sejam expostos ao microrganismo. Nesse âmbito, a utilização pretendida (por exemplo, campo ou estufa, aplicação no solo ou nas culturas), as fases do ciclo de vida, incluindo a ocorrência de vectores, a persistência e a capacidade do organismo de colonizar habitats adjacentes são de especial interesse.

A propagação, a persistência e as distâncias prováveis de disseminação requerem especial atenção se tiverem sido comunicadas toxicidade, infecciosidade ou patogenicidade ou se quaisquer outras informações sugerirem possíveis riscos para os seres humanos, os animais ou o ambiente. Nesse caso, as autoridades competentes podem exigir estudos semelhantes aos previstos na parte A. Antes de efectuar esses estudos, o requerente deve obter a aprovação das autoridades competentes para o tipo de estudo a efectuar.

8. EFEITOS EM ORGANISMOS NÃO VISADOS

Introdução

i) As informações sobre a identificação e as propriedades biológicas e as outras informações previstas nas secções 1 a 3 e 7 são essenciais para a avaliação do impacto em espécies não visadas. A secção 7 contém informações adicionais úteis sobre o destino e comportamento no ambiente e a secção 6 sobre os níveis de resíduos nas plantas que, juntamente com informações sobre a natureza da preparação e o seu modo de utilização, permitem definir a natureza e a extensão da exposição potencial. As informações apresentadas em conformidade com a secção 5 contêm aspectos essenciais sobre os efeitos nos mamíferos e os mecanismos envolvidos.

São geralmente exigidos dados experimentais, a não ser que se possa provar que as informações já disponíveis permitem avaliar os efeitos em organismos não visados.

ii) A escolha dos organismos não visados adequados para estudar os efeitos ambientais deve basear-se na identificação do microrganismo (incluindo a especificidade do hospedeiro, o modo de acção e a ecologia do organismo). Essas informações permitirão escolher os organismos de ensaio adequados, tais como organismos estreitamente relacionados com o organismo visado.

iii) As informações fornecidas, juntamente com as respeitantes a uma ou mais preparações que contenham o microrganismo, devem ser suficientes para permitir efectuar uma avaliação do impacto nas espécies não visadas (flora e fauna) relevantes do ponto de vista ambiental e passíveis de se encontrarem em risco em resultado da exposição ao microrganismo. O impacto pode resultar de exposição única, prolongada ou repetida e pode ser reversível ou irreversível.

iv) Em especial, as informações fornecidas relativamente ao microrganismo, juntamente com outras informações pertinentes, bem como as fornecidas para uma ou mais preparações que o contenham, devem ser suficientes para:

- decidir se o microrganismo pode, ou não, ser incluído no anexo I,
- especificar as condições ou restrições adequadas a associar a uma eventual inclusão no anexo I,
- permitir uma avaliação dos riscos a curto e a longo prazo para as espécies não visadas — populações, comunidades e processos, conforme adequado,
- classificar o microrganismo como um risco biológico,
- especificar as precauções a adoptar para a protecção das espécies não visadas, e
- especificar os símbolos de perigo (após introdução), as indicações de perigo, as frases pertinentes relativas aos riscos e segurança para a protecção do ambiente a incluir na embalagem (recipientes).

- v) É necessário comunicar todos os efeitos potencialmente negativos observados durante os estudos de rotina sobre os efeitos ambientais e realizar e relatar, quando seja exigido pelas autoridades competentes, os estudos adicionais que possam ser necessário para pesquisar os mecanismos prováveis envolvidos e avaliar o significado desses efeitos. Devem ser comunicados todos os dados biológicos e informações disponíveis importantes para a avaliação do perfil ecológico do microrganismo.
- vi) Em todos os estudos deve ser indicada a dose média obtida, expressa em UFC/kg de peso corporal ou noutras unidades adequadas.
- vii) Pode ser necessário realizar estudos separados com os metabolitos (especialmente toxinas) quando estes possam constituir um risco significativo para os organismos não visados e quando os seus efeitos não possam ser avaliados através dos resultados disponíveis relativos ao microrganismo. Antes da realização desses estudos, o requerente deve obter o acordo das autoridades competentes quanto à necessidade de realização dos estudos e, em caso favorável, quanto ao tipo de estudos a efectuar. Devem também ser tidas em conta as informações das secções 5, 6 e 7.
- viii) A fim de facilitar a avaliação do significado dos resultados obtidos nos ensaios, deve ser, sempre que possível, utilizada nos vários ensaios especificados a mesma estirpe (ou origem registada) de cada espécie relevante.
- ix) Devem ser efectuados ensaios a não ser que se possa provar que o organismo não visado não será exposto ao microrganismo. Se se provar que o microrganismo não provoca efeitos tóxicos ou não é patogénico ou infeccioso para os vertebrados ou as plantas, apenas deve ser investigada a reacção a organismos não visados adequados.

8.1. **Efeitos nas aves**

Objectivos do ensaio

Devem ser comunicadas informações sobre a toxicidade, a infecciosidade e a patogenicidade para as aves.

8.2. **Efeitos nos organismos aquáticos**

Objectivos do ensaio

Devem ser comunicadas informações sobre a toxicidade, a infecciosidade e a patogenicidade para os organismos aquáticos.

8.2.1. *Efeitos nos peixes*

Objectivos do ensaio

Devem ser comunicadas informações sobre a toxicidade, a infecciosidade e a patogenicidade para os peixes.

8.2.2. *Efeitos nos invertebrados de água doce*

Objectivos do ensaio

Devem ser comunicadas informações sobre a toxicidade, a infecciosidade e a patogenicidade para os invertebrados de água doce.

8.2.3. *Efeitos no crescimento das algas*

Objectivos do ensaio

Devem ser comunicadas informações sobre os efeitos no crescimento das algas, taxa de crescimento e capacidade de recuperação.

8.2.4. *Efeitos nas plantas que não as algas*

Objectivos do ensaio

Devem ser comunicadas informações sobre os efeitos nas plantas que não as algas.

8.3. Efeitos nas abelhas

Objectivos do ensaio

Devem ser comunicadas informações sobre a toxicidade, a infecciosidade e a patogenicidade para as abelhas.

8.4. Efeitos nos artrópodes que não as abelhas

Objectivos do ensaio

Devem ser comunicadas informações sobre a toxicidade, a infecciosidade e a patogenicidade para os artrópodes que não as abelhas. A selecção das espécies de ensaio deve estar relacionada com a utilização potencial dos produtos fitofarmacêuticos (por exemplo, aplicação foliar ou no solo). Deve ser dada especial atenção aos organismos utilizados para a luta biológica e aos organismos que desempenham um papel importante na protecção integrada.

8.5. Efeitos nas minhocas

Objectivos do ensaio

Devem ser comunicadas informações sobre a toxicidade, a infecciosidade e a patogenicidade para as minhocas.

8.6. Efeitos nos microrganismos não visados do solo

Deve ser comunicado o impacto em microrganismos não visados e respectivos predadores (por exemplo, protozoários para inoculantes bacterianos). É necessário um parecer especializado para decidir se são necessários estudos adicionais. Essa decisão deve ter em consideração as informações disponíveis no âmbito da presente e de outras secções, nomeadamente dados sobre a especificidade do microrganismo e a exposição esperada. As observações efectuadas aquando da realização de ensaios de eficácia podem também ser úteis. Deve ser dada especial atenção aos organismos utilizados na protecção integrada das culturas.

8.7. Estudos adicionais

Os estudos adicionais podem incluir estudos de efeitos agudos em espécies ou sistemas adicionais (tais como redes de esgotos) ou estudos de nível mais elevado, tais como estudos de efeitos crónicos, subletais ou na reprodução em organismos não visados seleccionados.

Antes da realização destes estudos, o requerente deve obter o acordo das autoridades competentes quanto ao tipo de estudo a realizar.

9. RESUMO E AVALIAÇÃO DO IMPACTO AMBIENTAL

O resumo e a avaliação de todos os dados de interesse para o impacto ambiental devem ser efectuados de acordo com as orientações dadas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros quanto à respectiva apresentação. Tais resumos e avaliações devem incluir uma análise crítica e pormenorizada dos dados no contexto dos critérios e directrizes pertinentes para a avaliação e a tomada de decisões, em particular quanto à existência ou eventualidade de riscos para o ambiente e espécies não visadas e quanto à extensão, qualidade e fiabilidade da base de dados. Devem, nomeadamente, efectuar-se os seguintes estudos:

- distribuição e destino no ambiente e períodos envolvidos,
- identificação de espécies não visadas e populações em risco e extensão da sua exposição potencial,
- identificação das precauções necessárias para evitar ou minimizar a contaminação do ambiente e para a protecção das espécies não visadas.».

ANEXO II

O anexo III da Directiva 91/414/CEE é alterado do seguinte modo:

1. À introdução é aditado o ponto 2.6:

«2.6. Em derrogação do disposto no ponto 2.1, no que diz respeito à substâncias activas constituídas por microrganismos ou vírus, os ensaios e análises realizados para obter dados sobre as propriedades e/ou segurança relativamente a matérias que não a saúde humana podem ter sido realizados por laboratórios ou organizações oficiais ou oficialmente reconhecidos que satisfaçam, pelo menos, as exigências dos pontos 2.2 e 2.3 da introdução do anexo III.».

2. A parte B é substituída pela parte B seguinte:

«PARTE B*Introdução*

i) A presente parte estabelece os requisitos respeitantes aos dados para a autorização de um produto fitofarmacêutico baseado em preparações com microrganismos, incluindo os vírus.

O termo "microrganismo" conforme definido na introdução da parte B do anexo II é também aplicável à parte B do anexo III.

ii) Sempre que necessário, os dados devem ser analisados por meio de métodos estatísticos adequados. Devem ser relatados todos os pormenores de análise estatística (por exemplo, todas as estimativas pontuais devem ser indicadas com intervalos de confiança e valores-p exactos, em vez da indicação de significativo ou não significativo).

iii) Na pendência da aceitação de directrizes específicas a nível internacional, as informações exigidas serão obtidas por meio dos métodos de ensaio existentes aceites pela autoridade competente [por exemplo, método USEPA ⁽¹⁾]; se for caso disso, os métodos de ensaio descritos na parte A do anexo II devem ser adaptados de modo a torná-los adequados para os microrganismos. Os ensaios devem incluir microrganismos viáveis e, se for caso disso, não viáveis, bem como um ensaio em branco.

iv) Sempre que um ensaio implique a utilização de diferentes doses, deve ser indicada a relação entre as doses e os efeitos adversos.

v) Quando sejam efectuados ensaios, deve ser fornecida uma descrição pormenorizada (especificação) do material utilizado e das suas impurezas, como previsto no ponto 1.4 da secção 1.

vi) Quando esteja em causa uma nova preparação, pode ser aceitável a extrapolação da parte B do anexo II, desde que sejam também avaliados todos os possíveis efeitos dos formulantes e outros componentes, sobretudo no que diz respeito à patogenicidade e infecciosidade.

1. IDENTIDADE DO PRODUTO FITOFARMACÊUTICO

As informações fornecidas, juntamente com os dados relativos aos microrganismos, devem ser suficientes para identificar e definir as preparações com precisão. Salvo indicação em contrário, as informações e os dados referidos são obrigatórios para todos os produtos fitofarmacêuticos. O objectivo é determinar se qualquer factor pode alterar as propriedades do microrganismo enquanto produto fitofarmacêutico em comparação com o microrganismo enquanto tal, o que é abordado na parte B do anexo II da Directiva 91/414/CEE.

1.1. Requerente

Devem ser indicados o nome e o endereço do requerente (morada permanente na Comunidade), bem como o nome, cargo e números de telefone e de fax da pessoa a contactar.

Quando, além disso, o requerente tenha um escritório, um agente ou um representante no Estado-Membro em que é apresentado o pedido, devem ser indicados o nome e o endereço do escritório, do agente ou do representante, bem como o nome, cargo e números de telefone e de fax da pessoa a contactar.

⁽¹⁾ US EPA Microbial Pesticide Test Guidelines, OPPTS Series 885, February 1996 (<http://www.epa.gov/oppbppd1/biopesticides/guidelines/series885.htm>).

1.2. Fabricante da preparação e dos microrganismos

Devem ser indicados o nome e endereço do fabricante da preparação e de cada microrganismo da preparação, bem como o nome e endereço de cada fábrica em que sejam produzidas a preparação e o microrganismo.

Relativamente a cada fabricante, deve ser indicado um ponto de contacto (de preferência um ponto central de contacto, que inclua o nome e os números de telefone e de fax).

Se o microrganismo provier de um produtor que não tenha fornecido previamente dados em conformidade com a parte B do anexo II, devem ser apresentadas informações pormenorizadas sobre o nome e a descrição da espécie, em conformidade com a parte B, ponto 1.3, do anexo II, e sobre as impurezas, em conformidade com a parte B, ponto 1.4, do anexo II.

1.3. Nome comercial ou nome comercial proposto e número de código de desenvolvimento dado pelo fabricante à preparação, se for caso disso

Devem ser indicados todos os nomes comerciais, antigos ou actuais, bem como os nomes comerciais propostos, e fornecidos os números de código de desenvolvimento das preparações constantes do processo, bem como os nomes e números actuais. Devem ser indicados todos os pormenores quanto a eventuais diferenças. (O nome comercial proposto não deve dar origem a confusões com o nome comercial de produtos fitofarmacêuticos já autorizados).

1.4. Informações quantitativas e qualitativas pormenorizadas sobre a composição da preparação

i) Cada microrganismo que é objecto de pedido deve ser identificado e nomeado a nível da espécie. O microrganismo deve ser depositado numa colecção da cultura reconhecida e receber um número de registo. Devem ser indicados o nome científico e a categoria (bactéria, vírus, etc.) e qualquer outra denominação relevante para o microrganismo (por exemplo, estirpe, serótipo). Além disso, deve ser indicada a fase de desenvolvimento do microrganismo (por exemplo, esporos, micélio) no produto comercializado.

ii) Relativamente às preparações, devem ser comunicadas as seguintes informações:

— o teor do microrganismo no produto fitofarmacêutico e o teor do microrganismo no material utilizado para o fabrico dos produtos fitofarmacêuticos. Esses valores devem incluir o teor máximo, mínimo e nominal do material viável e não viável,

— o teor de formulantes,

— o teor de outros componentes (tais como subprodutos, condensados, meio de cultura, etc.) e microrganismos contaminantes derivados do processo de produção.

O teor deve ser expresso nos termos previstos no n.º 2 do artigo 6.º da Directiva 78/631/CEE para as substâncias químicas e em termos adequados para os microrganismos (número de unidades activas por volume ou peso ou de qualquer outra forma adequada para o microrganismo).

iii) Quando possível, os formulantes devem ser identificados pelo seu nome químico tal como consta do anexo I da Directiva 67/548/CEE ou, se não incluído nesta directiva, em conformidade com a nomenclatura IUPAC e CA. Deve ser indicada a sua estrutura ou fórmula de estrutura. Relativamente a cada um dos componentes dos formulantes, devem ser fornecidos, quando existam, os respectivos números CEE (Einecs ou Elincs) e CAS. Quando as informações fornecidas não identificam completamente um formulante, deve ser apresentada uma especificação adequada. O nome comercial dos formulantes, quando exista, também deve ser indicado.

iv) Relativamente aos formulantes, devem ser indicadas quais as suas funções:

- adesivo
- antiespuma
- anticongelante
- ligante
- tampão
- carga
- desodorizante
- dispersante
- corante
- emético
- emulsionante
- fertilizante
- odorante
- perfumante
- conservante
- propulsor
- repulsivo
- protector
- solvente
- estabilizante
- sinérgico
- espessante
- molhante
- vários (especificar).

v) Identificação de microrganismos e outros componentes contaminantes derivados do processo de produção.

Os microrganismos contaminantes devem ser identificados conforme indicado na parte B, ponto 1.3 da secção 1, do anexo II.

As substâncias químicas (componentes inertes, subprodutos, etc.) devem ser identificadas conforme indicado na parte A, ponto 1.10 da secção 1, do anexo II.

Quando as informações fornecidas não permitam identificar completamente um componente, tais como condensados, meio de cultura etc., devem ser apresentados dados pormenorizados sobre a composição de cada componente.

1.5. Estado físico e natureza da preparação

O tipo e o código da preparação devem ser designados em conformidade com o “Catálogo de tipos de formulação de pesticidas e sistema e codificação internacional (monografia técnica GIFAP n.º 2, 1989)”.

Quando uma preparação especial não seja definida exactamente nesta publicação, deve ser fornecida uma descrição completa da natureza e do estado físico da preparação, juntamente com uma proposta de descrição adequada do tipo de preparação e uma proposta dessa definição.

1.6. Função

Deve especificar-se a função biológica de entre as seguintes:

- controlo de bactérias,
- controlo de fungos,
- controlo de insectos,
- controlo de ácaros,
- controlo de moluscos,
- controlo de nemátodos,
- controlo de infestantes,
- outros (especificar).

2. PROPRIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS E TÉCNICAS DO PRODUTO FITOFARMACÊUTICO

Deve ser definida a medida em que os produtos fitofarmacêuticos relativamente aos quais é pedida a autorização estão em conformidade com as especificações FAO relevantes, definidas pelo grupo de especialistas de FAO em “Especificações de pesticidas” (do FAO Panel of Experts on Pesticide Specifications, Registration Requirements and Application Standards). As divergências em relação às especificações da FAO devem ser descritas pormenorizadamente e justificadas.

2.1. **Aspecto (cor e cheiro)**

Deve ser fornecida uma descrição tanto da cor como do cheiro, caso existam, e do estado físico da preparação.

2.2. **Estabilidade em armazenagem e período de conservação**

2.2.1. *Efeitos da luz, temperatura e humidade nas características técnicas do produto fitofarmacêutico*

- i) Deve ser determinada e comunicada a estabilidade física e biológica da preparação à temperatura de armazenagem recomendada, incluindo informações sobre o desenvolvimento de microrganismos contaminantes. As condições de realização do ensaio devem ser justificadas.
- ii) Além disso, no caso das preparações líquidas, o efeito das baixas temperaturas ao nível da estabilidade física deve ser determinado e indicado em conformidade com os métodos CIPAC ⁽²⁾ MT 39, MT 48, MT 51 ou MT 54, conforme adequado.
- iii) O período de conservação da preparação à temperatura de armazenagem recomendada deve ser indicado. Quando for inferior a dois anos, o período de conservação deve ser indicado em meses e essa informação deve ser acompanhada das especificações de temperatura adequadas. A monografia GIFAP n.º 17 ⁽³⁾ contém informações úteis.

2.2.2. *Outros factores que afectam a estabilidade*

Deve ser estudado, relativamente à estabilidade do produto, o efeito da exposição ao ar, embalagem, etc.

2.3. **Propriedades explosivas e oxidantes**

As propriedades explosivas e oxidantes devem ser determinadas conforme definido na parte A, ponto 2.2 da secção 2, do anexo III, excepto quando se possa provar que não é técnica ou cientificamente necessário efectuar tais estudos.

2.4. **Ponto de inflamabilidade e outras indicações relativas à inflamabilidade ou à ignição espontânea**

O ponto de inflamabilidade e a inflamabilidade devem ser determinados conforme definido na parte A, ponto 2.3 da secção 2, do anexo III, excepto quando se possa provar que não é técnica ou cientificamente necessário efectuar tais estudos.

2.5. **Acidez, alcalinidade e, se necessário, valor do pH**

A acidez, a alcalinidade e o pH devem ser determinados conforme definido na parte A, ponto 2.4 da secção 2, do anexo III, excepto quando se possa provar que não é técnica ou cientificamente necessário efectuar tais estudos.

2.6. **Viscosidade e tensão superficial**

A viscosidade e a tensão superficial devem ser determinadas conforme definido na parte A, ponto 2.5 da secção 2, do anexo III, excepto quando se possa provar que não é técnica ou cientificamente necessário efectuar tais estudos.

2.7. **Características técnicas do produto fitofarmacêutico**

Devem ser determinadas as características técnicas do produto fitofarmacêutico, para possibilitar a adopção de uma decisão quanto à sua aceitabilidade. Os ensaios que tenham que ser efectuados, deverão sê-lo a temperaturas compatíveis com a sobrevivência do microrganismo.

2.7.1. *Molhabilidade*

A molhabilidade das preparações sólidas diluídas aquando da utilização (por exemplo, pós molháveis e aglomerados dispersíveis em água) deve ser determinada e indicada em conformidade com o método CIPAC MT 53.3.

⁽²⁾ Collaborative International Pesticides Analytical Council.

⁽³⁾ International Group of National Pesticide Manufacturer's Associations.

2.7.2. *Persistência de espuma*

A persistência de espuma das preparações a diluir em água deve ser determinada e indicada em conformidade com o método CIPAC MT 47.

2.7.3. *Capacidade de formar suspensões, estabilidade das suspensões*

— A capacidade de formar suspensões de produtos a dispersar em água (por exemplo, pós molháveis, aglomerados dispersíveis em água ou concentrados em suspensão) deve ser determinada e indicada em conformidade com os métodos CIPAC MT 15, MT 161 ou MT 168, conforme adequado.

— A espontaneidade da dispersão ou dispersibilidade dos produtos dispersíveis em água (por exemplo, concentrados em suspensão e aglomerados dispersíveis em água) deve ser determinada e indicada em conformidade com os métodos CIPAC MT 160 ou 174, conforme adequado.

2.7.4. *Ensaio de peneiração a seco e por via húmida*

A fim de garantir que os pós têm uma distribuição granulométrica adequada para facilitar a aplicação, deve ser realizado e registado um ensaio de peneiração a seco em conformidade com o método CIPAC MT 59.1.

No caso dos produtos dispersíveis em água, deve ser realizado e registado um ensaio de peneiração por via húmida, em conformidade com os métodos CIPAC MT 59.3 ou MT 167, conforme adequado.

2.7.5. *Distribuição granulométrica (grânulos, pós polvilháveis e molháveis), teor de pó/partículas finas (grânulos), atrito e friabilidade (grânulos)*

i) No caso dos pós, a distribuição granulométrica deve ser determinada e registada em conformidade com o método OCDE 110.

Deve ser indicada a gama do tamanho nominal dos grânulos para aplicação directa determinada em conformidade com o método CIPAC MT 58.3 e dos aglomerados dispersíveis em água determinada em conformidade com o método CIPAC MT 170.

ii) O teor de pó das preparações granulares deve ser determinado e indicado em conformidade com o método CIPAC MT 171. Se relevante para a exposição do operador, a dimensão das partículas do pó deve ser determinada e indicada em conformidade com o método OCDE 110.

iii) As características de friabilidade e de atrito dos granulos devem ser determinadas e indicadas quando existam métodos internacionalmente aceites. Quando já existam dados, estes devem ser indicados juntamente com o método utilizado.

2.7.6. *Poder emulsionante, reemulsionante, estabilidade da emulsão*

i) O poder emulsionante e reemulsionante e a estabilidade da emulsão das preparações que formam emulsões devem ser determinados e indicados em conformidade com os métodos CIPAC MT 36 ou MT 173, conforme adequado.

ii) A estabilidade das emulsões diluídas e das preparações na forma de emulsões deve ser determinada e indicada em conformidade com o método CIPAC MT 20 ou MT 173.

2.7.7. *Fluidez, capacidade de escoamento e de polvilhação*

i) A fluidez das preparações granulares deve ser determinada e indicada em conformidade com o método CIPAC MT 172.

ii) A capacidade de escoamento (incluindo o resíduo enxaguado) das suspensões (por exemplo, concentrados em suspensão, suspensões-emulsões) deve ser determinada e registada em conformidade com o método CIPAC MT 148.

iii) A capacidade de polvilhação dos pós deve ser determinada e registada em conformidade com o método CIPAC MT 34 ou outro método adequado.

2.8. **Compatibilidade física, química e biológica com outros produtos, incluindo produtos fitofarmacêuticos com os quais a sua utilização deve ser autorizada**

2.8.1. *Compatibilidade física*

A compatibilidade física das misturas em tanques recomendadas deve ser determinada e indicada.

2.8.2. *Compatibilidade química*

A compatibilidade química das misturas em tanques recomendadas deve ser determinada e indicada, excepto se as propriedades individuais das preparações permitirem concluir, sem dúvidas, que não há possibilidade de ocorrer qualquer reacção. Nesses casos, é suficiente fornecer essas informações como justificação para a não determinação prática da compatibilidade química.

2.8.3. *Compatibilidade biológica*

A compatibilidade biológica das misturas em tanques deve ser determinada e indicada. Devem ser descritos os efeitos (por exemplo, antagonismo, efeitos fungicidas) na actividade do microrganismo após mistura com outros microrganismos ou substâncias químicas. A possível interacção do produto fitofarmacêutico com outros produtos químicos a aplicar às culturas nas condições esperadas de utilização da preparação deve ser investigada, com base nos dados relativos à eficácia. Os intervalos entre a aplicação do pesticida biológico e pesticidas químicos devem ser especificados, se for caso disso, a fim de evitar perda de eficácia.

2.9. **Aderência e distribuição nas sementes**

No caso das preparações para o tratamento das sementes, tanto a distribuição como a aderência devem ser pesquisadas e indicadas; no que diz respeito à distribuição, deve utilizar-se o método CIPAC MT 175.

2.10. **Resumo e avaliação dos dados apresentados nos termos dos pontos 2.1 a 2.9**

3. DADOS SOBRE A APLICAÇÃO

3.1. **Domínio de utilização previsto**

Os domínios de utilização, existentes e propostos, das preparações que contêm o microrganismo devem ser especificados de entre os seguintes:

- utilização de campo, como a agricultura, a horticultura, a silvicultura e a viticultura,
- culturas protegidas (por exemplo, em estufa),
- espaços de lazer,
- controlo de infestantes em zonas não cultivadas,
- jardinagem doméstica,
- plantas de interior,
- produtos armazenados,
- outros (especificar).

3.2. **Modo de acção**

Deve indicar-se de que forma pode ocorrer a absorção do produto (por exemplo, contacto, ingestão, inalação) ou a acção de controlo das pragas (fungicida, acção fungistática, competição para nutrientes, etc.).

Deve referir-se se o produto circula ou não nas plantas e, se for caso disso, se essa circulação é apoplástica ou simplástica, ou ambas.

3.3. **Pormenores quanto ao objectivo de utilização**

Devem ser fornecidos pormenores quanto ao objectivo de utilização, por exemplo, tipos de organismos prejudiciais controlados e/ou plantas ou produtos vegetais a proteger.

Devem também indicar-se os intervalos entre a aplicação do produto fitofarmacêutico que contém microrganismos e de pesticidas químicos ou uma lista das substâncias activas dos produtos fitofarmacêuticos químicos que não devem ser utilizados conjuntamente com o produto farmacêutico que contém microrganismos na mesma cultura.

3.4. Dose de aplicação

Para cada método de aplicação e cada utilização, deve ser indicada a dose de aplicação por unidade (ha, m², m³) tratada, em g, kg, ou l, no caso da preparação, e em unidades adequadas, no caso do microrganismo.

As doses de aplicação devem, normalmente, ser expressas em g ou kg/ha ou kg/m³ e, quando adequado, em g ou kg/tonelada; no caso das culturas protegidas e jardinagem doméstica, as doses devem ser expressas em g ou kg/100 m² ou g ou kg/m³.

3.5. Teor do microrganismo no material utilizado (por exemplo, na calda, iscos ou sementes tratadas)

O teor do microrganismo será indicado, conforme adequado, em número de unidades activas/ml ou g ou qualquer outra unidade apropriada.

3.6. Método de aplicação

O método de aplicação proposto deve ser descrito exaustivamente, com indicação do tipo de equipamento a utilizar, se for caso disso, bem como do tipo e volume de diluente a utilizar por unidade de área ou volume.

3.7. Número e calendário das aplicações e duração da protecção

Deve ser indicado o número máximo de aplicações e o respectivo calendário. Quando pertinente, devem ser indicados os estados fenológicos da cultura ou das plantas a proteger e os estádios de desenvolvimento dos organismos prejudiciais. Quando possível, e se necessário, deve ser indicado o intervalo, em dias, entre as aplicações.

Deve ser indicado o período de protecção conseguido, quer por cada aplicação quer pelo número máximo de aplicações a utilizar.

3.8. Intervalos de segurança necessários ou outras precauções para evitar efeitos fitopatogénicos nas culturas subsequentes

Quando pertinente, devem ser declarados intervalos de segurança mínimos entre a última aplicação e a sementeira ou a plantação das culturas subsequentes que sejam necessários para evitar efeitos fitopatogénicos nessas culturas e resultem dos dados previstos no ponto 6.6 da secção 6.

Devem ser declaradas as eventuais limitações na escolha das culturas subsequentes.

3.9. Instruções de utilização propostas

Devem ser fornecidas as instruções propostas para utilização da preparação, a imprimir nos rótulos e folhetos.

4. INFORMAÇÕES ADICIONAIS SOBRE O PRODUTO FITOFARMACÊUTICO

4.1. Embalagem e compatibilidade da preparação com os materiais de embalagem propostos

- i) A embalagem a utilizar deve ser descrita na íntegra e ser objecto de especificação quanto aos materiais utilizados, modo de construção (por exemplo, por extrusão, por soldadura, etc.), dimensões e capacidade, dimensão da abertura, tipo de fecho e selos. A embalagem deve ser concebida em conformidade com os critérios e directrizes especificados em "Guidelines for the Packaging of Pesticides" da FAO.
- ii) A adequabilidade da embalagem, incluindo os fechos, em termos da sua resistência, impermeabilidade e resistência ao transporte e manuseamento normais deve ser determinada e indicada em conformidade com os métodos ADR 3552, 3553, 3560, 3554, 3555, 3556 e 3558, ou com métodos ADR adequados no caso dos grandes recipientes de utilização intermédia, e, quando sejam necessários fechos de segurança para a protecção das crianças, com a norma ISO 8317.
- iii) A resistência do material de embalagem em relação ao seu conteúdo deve ser indicada em conformidade com a monografia GIFAP n.º 17.

4.2. **Técnicas de limpeza do equipamento de aplicação**

Devem ser descritas pormenorizadamente as técnicas de limpeza, quer do equipamento de aplicação, quer do vestuário de protecção. A eficácia da técnica de limpeza deve ser determinada, através, por exemplo, de bioensaios, e indicada.

4.3. **Períodos de reentrada, intervalos de segurança ou outras precauções de protecção do homem, dos animais e do ambiente**

As informações fornecidas devem basear-se nos dados fornecidos para os microrganismos e nos indicados nas secções 7 e 8.

- i) Quando pertinente, devem ser indicados os intervalos de segurança necessários até à colheita e os períodos de reentrada e de retenção destinados a minimizar a presença de resíduos nas culturas, plantas ou produtos vegetais, ou nas áreas ou espaços tratados, de forma a proteger o homem e os animais, como por exemplo:
 - intervalo de pré-colheita (em dias) para cada cultura relevante,
 - período de reentrada (em dias) para o gado, nas zonas de pastoreio,
 - período de reentrada (em horas ou dias) para o homem, nas culturas, edifícios ou espaços tratados,
 - período de retenção (em dias) para os alimentos para animais,
 - intervalo de segurança (em dias), entre a aplicação e a manipulação dos produtos tratados.
- ii) Quando necessário, à luz dos resultados dos ensaios, devem ser fornecidas informações sobre quaisquer condições agrícolas, fitossanitárias ou ambientais específicas nas quais as preparações devem ou não devem ser utilizadas.

4.4. **Procedimentos e precauções recomendados no manuseamento, armazenagem, transporte ou incêndio**

Devem ser indicados (em pormenor) os métodos e as precauções relativas às técnicas de manuseamento recomendados na armazenagem de produtos fitofarmacêuticos, quer em armazém quer ao nível do utilizador, no transporte e em caso de incêndio. Devem ser fornecidas, quando pertinentes, informações sobre os produtos de combustão. Devem ser indicados os possíveis riscos e os métodos e técnicas para os minimizar. Deve indicar-se o modo de proceder para evitar ou minimizar a acumulação de desperdícios ou sobras.

Quando pertinente, proceder a uma avaliação em conformidade com a norma ISO TR 9122.

Devem ser indicadas a natureza e as características do vestuário de protecção e do equipamento propostos. Os dados fornecidos devem ser suficientes para avaliar a sua adequabilidade e eficácia em condições de utilização reais (por exemplo, no campo ou em estufa).

4.5. **Medidas em caso de acidente**

Em caso de acidente durante o transporte, armazenagem ou utilização, devem ser indicados pormenorizadamente os procedimentos a aplicar, incluindo:

- contenção dos derramamentos,
- descontaminação das zonas, veículos e edifícios,
- eliminação das embalagens, adsorventes e outros materiais danificados,
- protecção de emergência dos trabalhadores e outras pessoas presentes,
- medidas de primeiros socorros, em caso de acidente.

4.6. **Processo de destruição ou de descontaminação do produto fitofarmacêutico e da sua embalagem**

Devem ser desenvolvidos processos de destruição e de descontaminação, quer para pequenas quantidades (ao nível do utilizador) quer para grandes quantidades (ao nível do armazém). Os processos devem ser compatíveis com as disposições em vigor em matéria de eliminação de desperdícios e de desperdícios tóxicos. Os meios de eliminação propostos não devem ter qualquer incidência inaceitável para o ambiente e devem ser os mais rentáveis e práticos dos meios de eliminação disponíveis.

4.6.1. *Incineração controlada*

Em muitos casos, o único meio, ou o meio preferível, de eliminar com segurança os produtos fitofarmacêuticos e, em especial, os formulantes que contêm, bem como as embalagens e os materiais contaminados, consiste na incineração controlada num incinerador autorizado.

O requerente deve fornecer instruções pormenorizadas para uma eliminação segura.

4.6.2. *Outros*

Quando sejam propostos outros métodos de eliminação de produtos fitofarmacêuticos, embalagens e materiais contaminados, deve ser fornecida uma descrição completa dos mesmos. Os dados relativos a esses métodos devem ser indicados com vista à determinação da sua eficácia e segurança.

5. MÉTODOS DE ANÁLISE

Introdução

O disposto na presente secção abrange apenas os métodos de análise necessários para efeitos de controlo e monitorização pós-registo.

É desejável dispor de um produto fitofarmacêutico sem contaminantes, se possível. O nível de contaminantes aceitáveis deve ser julgado do ponto de vista da avaliação do risco pela autoridade competente.

Tanto a produção como o produto devem ser submetidos a um controlo contínuo da qualidade pelo requerente. Devem ser apresentados os critérios de qualidade aplicáveis ao produto.

Relativamente aos métodos de análise utilizados para a obtenção de dados em conformidade com as exigências da presente directiva ou para outros efeitos, o requerente deve apresentar uma justificação para o método utilizado; sempre que seja necessário, serão apresentadas instruções separadas para esses métodos com base nos mesmos requisitos definidos para métodos de controlo e monitorização pós-registo.

Devem ser apresentadas descrições dos métodos, devendo ser incluídas indicações pormenorizadas relativas ao equipamento, materiais e condições utilizadas. Deve ser comunicada a aplicabilidade de métodos CIPAC existentes.

Na medida do possível, esses métodos devem utilizar a abordagem mais simples, ser o menos dispendiosos possível e utilizar equipamento correntemente disponível.

Para efeitos da presente secção é aplicável o seguinte:

Impurezas	Qualquer componente (incluindo microrganismos e/ou substâncias químicas contaminantes), que não o microrganismo especificado, resultante do processo de fabrico ou da degradação durante a armazenagem
Impurezas relevantes	Impurezas, conforme acima definidas, que possam constituir um perigo para a saúde humana ou animal e/ou para o ambiente
Metabolitos	Os metabolitos incluem produtos resultantes das reacções de degradação e biossintéticas que ocorrem no microrganismo ou outros organismos utilizados para produzir o microrganismo em questão
Metabolitos relevantes	Metabolitos que possam constituir um perigo para a saúde humana ou animal e/ou para o ambiente

Resíduos Microrganismos viáveis e substâncias produzidas em quantidades significativas pelos microrganismos que persistem após o desaparecimento dos microrganismos e que constituem um perigo para a saúde humana ou animal e/ou para o ambiente.

Quando solicitadas, devem ser fornecidas as seguintes amostras:

- i) amostras da preparação,
- ii) amostras do microrganismo conforme produzido,
- iii) padrões analíticos do microrganismo puro,
- iv) padrões analíticos de metabolitos relevantes e de todos os outros componentes incluídos na definição de "resíduos",
- v) se disponíveis, amostras de substâncias de referência para as impurezas relevantes.

5.1. Métodos de análise da preparação

- Devem ser apresentados e descritos pormenorizadamente métodos de identificação e determinação do teor do microrganismo na preparação. No caso de uma preparação com mais de um microrganismo, devem ser previstos métodos capazes de identificar e determinar o teor de cada um deles.
- Métodos para estabelecer o controlo regular do produto final (preparação) a fim de provar que não contém organismos que não os indicados e para estabelecer a sua uniformidade.
- Métodos para identificar quaisquer microrganismos contaminantes da preparação.
- Devem ser indicados os métodos utilizados para determinar a estabilidade em armazenagem e o período de conservação da preparação.

5.2. Métodos de determinação e quantificação dos resíduos

Devem ser apresentados os métodos de análise para determinação dos resíduos, conforme definidos na parte B, ponto 2.4 da secção 4, do anexo II, a não ser que se prove que as informações já apresentadas em conformidade com os requisitos da parte B, ponto 2.4 da secção 4, do anexo II são suficientes.

6. DADOS DE EFICÁCIA

As disposições respeitantes aos dados de eficácia foram já adoptadas nos termos da Directiva 93/71/CEE da Comissão ⁽⁴⁾.

7. EFEITOS NA SAÚDE HUMANA

Para avaliar correctamente a toxicidade, incluindo a eventual patogenicidade e infecciosidade das preparações, é necessário dispor de informações suficientes sobre a toxicidade, irritação e hipersensibilização agudas provocadas pelo microrganismo. Se possível, devem também ser apresentados dados adicionais sobre o mecanismo da toxicidade, o perfil toxicológico e todos os outros aspectos toxicológicos conhecidos do microrganismo. Há que prestar especial atenção aos outros componentes.

Ao efectuar estudos toxicológicos, devem anotar-se todos os sinais de infecção ou patogenicidade. Os estudos toxicológicos devem incluir estudos de eliminação.

Dada a influência que as impurezas e outros constituintes podem ter no comportamento toxicológico, é essencial fornecer, para cada estudo apresentado, uma descrição pormenorizada (especificação) do material usado. Os ensaios devem ser efectuados com o produto fitofarmacêutico a autorizar. Importa, nomeadamente, tornar claro que o microrganismo utilizado na preparação e as respectivas condições de cultura são os mesmos para que são apresentados dados e informações no contexto da parte B do anexo II.

No estudo dos produtos fitofarmacêuticos, será utilizado um sistema de testes faseados.

⁽⁴⁾ JO L 221 de 31.8.1993, p. 27.

7.1. Estudos básicos de toxicidade aguda

Os estudos, dados e informações que devem ser apresentados e avaliados devem bastar para permitir a identificação dos efeitos decorrentes de uma só exposição ao produto fitofarmacêutico e para comprovar ou sugerir, designadamente:

- a toxicidade do produto fitofarmacêutico,
- a toxicidade do produto fitofarmacêutico para o microrganismo,
- a evolução temporal e certas características dos efeitos, incluindo dados pormenorizados sobre alterações comportamentais e eventuais alterações anatomopatológicas macroscópicas observadas no exame *post mortem*,
- se possível, o mecanismo da acção tóxica, e
- o risco relativo associado às várias vias de exposição.

Embora deva ser dada especial atenção à estimativa dos níveis de toxicidade, a informação obtida deve também permitir classificar o produto fitofarmacêutico em conformidade com o disposto na Directiva 78/631/CEE. Os dados obtidos nos ensaios de toxicidade aguda têm grande interesse para a avaliação dos riscos prováveis em caso de acidente.

7.1.1. Toxicidade aguda por via oral

Circunstâncias em que são exigidos

A toxicidade aguda por via oral deve ser sempre testada, excepto nos casos em que o requerente possa justificar à autoridade competente o recurso ao n.º 2 do artigo 3.º da Directiva 78/631/CEE.

Directrizes em relação ao ensaio

O ensaio deve ser efectuado em conformidade com o método B.1 ou B.1bis da Directiva 92/69/CEE da Comissão (5).

7.1.2. Toxicidade aguda por via inalatória

Objectivo do ensaio

O ensaio deve determinar a toxicidade por via inalatória, no rato, do produto fitofarmacêutico.

Circunstâncias em que é exigido

O ensaio deve ser efectuado nos casos em que o produto fitofarmacêutico:

- seja aplicado com um nebulizador,
- seja um aerossol,
- seja um pó que contenha uma percentagem significativa de partículas de diâmetro < 50 µm (> 1 % em peso),
- se destine a ser aplicado através de aeronaves, caso a exposição por via inalatória seja relevante,
- se destine a ser aplicado de forma a gerar uma percentagem significativa de partículas ou gotículas de diâmetro inferior a 50 µm (> 1 % em peso),
- contenha um componente volátil (mais de 10 %).

Directrizes em relação ao ensaio

O ensaio deve ser efectuado em conformidade com o método B.2 da Directiva 92/69/CEE.

(5) JO L 383 de 29.12.1992, p. 113.

7.1.3. *Toxicidade aguda por via percutânea*

Circunstâncias em que é exigido

A toxicidade aguda por via percutânea deve ser sempre determinada, excepto nos casos em que o requerente possa justificar à autoridade competente o recurso ao n.º 2 do artigo 3.º da Directiva 78/631/CEE.

Directrizes em relação ao ensaio

O ensaio deve ser efectuado em conformidade com o método B.3 da Directiva 92/69/CEE.

7.2. **Estudos adicionais de toxicidade aguda**

7.2.1. *Irritação cutânea*

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a determinar o potencial de irritação cutânea do produto fitofarmacêutico, incluindo a reversibilidade potencial dos efeitos observados.

Circunstâncias em que é exigido

A irritação cutânea devida ao produto fitofarmacêutico deve ser sempre determinada, excepto se se não previr que os constituintes possam ser irritantes para a pele, se se comprovar que o microrganismo não é irritante para a pele ou se for provável, tal como indicado na directriz relativa ao ensaio, que possam ser excluídos efeitos cutâneos graves.

Directriz relativa ao ensaio

O ensaio deve ser efectuado em conformidade com o método B.4 da Directiva 92/69/CEE.

7.2.2. *Irritação ocular*

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a determinar o potencial de irritação ocular devida ao produto fitofarmacêutico, incluindo a possível reversibilidade dos efeitos observados.

Circunstâncias em que é exigido

A irritação ocular devida ao produto fitofarmacêutico deve ser sempre testada, excepto se se não previr que os constituintes possam ser irritantes para os olhos, se se comprovar que o microrganismo não é irritante para os olhos ou se for provável, tal como indicado na directriz relativa ao ensaio, que possam ser excluídos efeitos oculares graves.

Directriz relativa ao ensaio

O ensaio de irritação ocular deve ser efectuado em conformidade com o método B.5 da Directiva 92/69/CEE.

7.2.3. *Hipersensibilização cutânea*

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a fornecer informações suficientes para avaliar a capacidade do produto fitofarmacêutico de provocar reacções de hipersensibilização cutânea.

Circunstâncias em que é exigido

O ensaio deve ser efectuado caso se suspeite que os constituintes possam ter propriedades de hipersensibilização da pele, excepto se se tiver conhecimento de que o ou os microrganismos ou constituintes têm propriedades de hipersensibilização da pele.

Directriz relativa ao ensaio

Os ensaios devem ser efectuados em conformidade com o método B.6 da Directiva 92/69/CEE.

7.3. **Dados sobre a exposição**

Os riscos que incorre quem utiliza produtos fitofarmacêuticos (operadores, pessoas estranhas e trabalhadores) dependem das propriedades físicas, químicas e toxicológicas do produto fitofarmacêutico, mas também do tipo de produto (diluído ou não) e da sua composição, bem como da via, grau e duração da exposição. Devem ser obtidos e comunicados dados e informações suficientes para permitir avaliar a extensão provável da exposição ao produto fitofarmacêutico, nas condições propostas de utilização.

Caso, com base nas informações sobre o microrganismo constantes da parte B, secção 5, do anexo II, ou nos dados apresentados em relação à preparação na parte B da presente secção do anexo III, haja uma preocupação específica em relação à eventual absorção dérmica, podem ser necessários dados adicionais sobre ela.

Devem ser apresentados os resultados da monitorização da exposição no decurso da produção ou utilização do produto.

As informações e dados acima referidos devem igualmente servir de base para a determinação das medidas de protecção adequadas, incluindo a escolha do equipamento de protecção individual a utilizar pelos operadores e pelos trabalhadores, que deve ser especificado no rótulo.

7.4. **Dados toxicológicos disponíveis relativos às substâncias não activas**

Devem ser apresentadas cópias da notificação e da ficha de segurança de cada constituinte, nos termos da Directiva 1999/45/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽⁶⁾ e da Directiva 91/155/CEE da Comissão, de 5 de Março de 1991, que define e estabelece, nos termos do artigo 10.º da Directiva 88/379/CEE do Conselho, as modalidades do sistema de informação específico relativo às preparações perigosas ⁽⁷⁾. Devem também ser apresentados todos os outros dados disponíveis.

7.5. **Estudos complementares de misturas de produtos fitofarmacêuticos**

Objectivo do ensaio

Nalguns casos, pode ser necessário efectuar os estudos indicados nos pontos 7.1 a 7.2.3 com uma associação de produtos fitofarmacêuticos que, de acordo com as indicações constantes do rótulo, devam ser misturados com outros produtos fitofarmacêuticos e/ou com adjuvantes, aquando da preparação da calda. A necessidade de estudos complementares deve ser avaliada caso a caso e atender aos resultados dos estudos de toxicidade aguda de cada produto fitofarmacêutico, à possibilidade de exposição à associação de produtos em causa e aos dados disponíveis ou à experiência prática existente em relação aos produtos em causa, ou a produtos semelhantes.

7.6. **Resumo e avaliação dos efeitos na saúde**

Deve ser apresentado um resumo de todos os dados e informações apresentados nos termos dos pontos 7.1 a 7.5, incluindo uma avaliação crítica e pormenorizada dos dados, no contexto dos critérios e normas relevante de avaliação e decisão, em especial no que se refere aos riscos reais ou potenciais para o homem e os animais, e à quantidade, qualidade e fiabilidade dos dados existentes.

8. RESÍDUOS NOS PRODUTOS TRATADOS E ALIMENTOS PARA CONSUMO HUMANO E DE ANIMAIS

São aplicáveis as disposições da parte B, secção 6, do anexo II; devem ser fornecidas as informações exigidas em conformidade com essa secção a não ser que seja possível extrapolar o comportamento do produto fitofarmacêutico em matéria de resíduos dos dados disponíveis para o microrganismo. Deve ser dada especial atenção à influência de substâncias de formulação no comportamento do microrganismo e seus metabolitos em matéria de resíduos.

⁽⁶⁾ JO L 200 de 30.7.1999, p. 1.

⁽⁷⁾ JO L 76 de 22.3.1991, p. 35.

9. DESTINO E COMPORTAMENTO NO AMBIENTE

São aplicáveis as disposições da parte B, secção 7, do anexo II; devem ser fornecidas as informações exigidas em conformidade com essa secção a não ser que seja possível extrapolar o destino e comportamento do produto fitofarmacêutico no ambiente dos dados disponíveis na parte B, secção 7, do anexo II.

10. EFEITOS EM ORGANISMOS NÃO VISADOS

Introdução

- i) As informações fornecidas, juntamente com as referentes ao microrganismo ou microrganismos, devem ser suficientes para permitir uma avaliação do impacto do produto fitofarmacêutico nas espécies não visadas (flora e fauna) na sequência da sua utilização nas condições propostas. O impacto pode resultar de exposição única, prolongada ou repetida e pode ser reversível ou irreversível.
- ii) A escolha dos organismos não visados adequados para testar os efeitos ambientais deve basear-se nas informações sobre o microrganismo, conforme exigidas na parte B do anexo II, e nas informações sobre os formulantes e outros componentes, conforme exigido nas secções 1 a 9 do presente anexo. Essas informações permitirão escolher os organismos de ensaio adequados, tais como organismos estreitamente relacionados com o organismo visado.
- iii) Em especial, as informações fornecidas sobre o produto fitofarmacêutico, juntamente com outras informações pertinentes e as fornecidas sobre o microrganismo, devem ser suficientes para:
 - especificar os símbolos de perigo, as indicações de perigo e as frases pertinentes relativas aos riscos e segurança para a protecção do ambiente, a incluir na embalagem (recipientes),
 - permitir uma avaliação dos riscos a curto e a médio prazo para as espécies não visadas — populações, comunidades e processos, conforme adequado,
 - permitir avaliar se são necessárias precauções especiais para a protecção das espécies não visadas.
- iv) É necessário comunicar todos os efeitos potencialmente negativos observados durante os estudos de rotina sobre os efeitos ambientais e realizar e relatar os estudos adicionais que possam ser necessários para pesquisar os mecanismos envolvidos e avaliar o significado desses efeitos.
- v) Em geral, muitos dos dados relativos ao impacto em espécies não visadas, necessários para a autorização dos produtos fitofarmacêuticos, terão de ser apresentados e avaliados para inclusão do microrganismo ou microrganismos no anexo I.
- vi) Quando forem necessários dados relativos à exposição para decidir da necessidade de realização de um estudo, devem ser utilizados os dados obtidos em conformidade com o disposto na parte B, secção 9, do anexo III.

Para a estimativa da exposição dos organismos, devem ser tidas em conta todas as informações pertinentes sobre o produto fitofarmacêutico e o microrganismo. Se for caso disso, devem ser utilizados os parâmetros previstos nesta secção. Sempre que se conclua, dos dados disponíveis, que o produto fitofarmacêutico tem um efeito mais forte do que o microrganismo, os dados relativos aos efeitos do produto fitofarmacêutico nos organismos não visados devem ser utilizados para o cálculo das razões efeitos/exposição relevantes.

- vii) A fim de facilitar a avaliação do significado dos resultados obtidos nos ensaios, deve ser utilizada, sempre que possível, a mesma estirpe de cada espécie relevante nos vários ensaios especificados para os efeitos nos organismos não visados.

10.1. **Efeitos nas aves**

Devem ser fornecidas as informações previstas na parte B, ponto 8.1 da secção 8, do anexo II, sempre que não seja possível prever os efeitos do produto fitofarmacêutico com base nos dados disponíveis para o microrganismo, a não ser que seja possível provar que é improvável que se verifique a exposição das aves.

10.2. Efeitos nos organismos aquáticos

Devem ser fornecidas as informações previstas na parte B, ponto 8.2 da secção 8, do anexo II, sempre que não seja possível prever os efeitos do produto fitofarmacêutico com base nos dados disponíveis para o microrganismo, a não ser que seja possível provar que é improvável que se verifique a exposição dos organismos aquáticos.

10.3. Efeitos nas abelhas

Devem ser fornecidas as informações previstas na parte B, ponto 8.3 da secção 8, do anexo II, sempre que não seja possível prever os efeitos do produto fitofarmacêutico com base nos dados disponíveis para o microrganismo, a não ser que seja possível provar que é improvável que se verifique a exposição das abelhas.

10.4. Efeitos nos artrópodes que não as abelhas

Devem ser fornecidas as informações previstas na parte B, ponto 8.4 da secção 8, do anexo II, sempre que não seja possível prever os efeitos do produto fitofarmacêutico com base nos dados disponíveis para o microrganismo, a não ser que seja possível provar que é improvável que se verifique a exposição dos artrópodes que não as abelhas.

10.5. Efeitos nas minhocas

Devem ser fornecidas as informações previstas na parte B, ponto 8.5 da secção 8, do anexo II, sempre que não seja possível prever os efeitos do produto fitofarmacêutico com base nos dados disponíveis para o microrganismo, a não ser que seja possível provar que é improvável que se verifique a exposição das minhocas.

10.6. Efeitos nos microrganismos do solo

Devem ser fornecidas as informações previstas na parte B, ponto 8.6 da secção 8, do anexo II, sempre que não seja possível prever os efeitos do produto fitofarmacêutico com base nos dados disponíveis para o microrganismo, a não ser que seja possível provar que é improvável que se verifique a exposição dos microrganismos do solo não visados.

10.7. Estudos adicionais

É necessário um parecer especializado para decidir se são necessários estudos adicionais. Essa decisão deve ter em consideração as informações disponíveis constantes da presente e de outras secções, nomeadamente dados sobre a especificidade do microrganismo e a exposição esperada. As observações efectuadas aquando da realização de ensaios de eficácia podem também ser úteis.

Deve ser dada especial atenção aos possíveis efeitos nos organismos que ocorrem naturalmente e deliberadamente libertados de importância para a protecção integrada. Deve, em especial, ser tida em consideração a compatibilidade do produto com a protecção integrada.

Podem ser efectuados estudos adicionais sobre outras espécies ou estudos mais avançados, tais como estudos de organismos não visados seleccionados.

Antes da realização destes estudos, o requerente deve obter o acordo das autoridades competentes quanto ao tipo de estudo a realizar.

11. RESUMO E AVALIAÇÃO DO IMPACTO AMBIENTAL

O resumo e a avaliação de todos os dados de interesse para o impacto ambiental devem ser efectuados de acordo com as orientações dadas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros quanto à respectiva apresentação. Tais resumos e avaliações devem incluir uma análise crítica e pormenorizada dos dados no contexto

dos critérios e directrizes pertinentes para a avaliação e a tomada de decisões, em particular quanto à existência ou eventualidade de riscos para o ambiente e espécies não visadas e quanto à extensão, qualidade e fiabilidade da base de dados. Devem, nomeadamente, efectuar-se os seguintes estudos:

- previsão da distribuição e destino no ambiente e períodos envolvidos,
 - identificação de espécies não visadas e populações em risco e previsão da extensão da sua exposição potencial,
 - identificação das precauções necessárias para evitar ou minimizar a contaminação do ambiente para a protecção das espécies não visadas.»
-