

**•CONVEGNO NAZIONALE**  
 •“La prevenzione e la salvaguardia di chi lavora e produce in agricoltura.  
 •I Piani Nazionale e Regionali 2014 – 2018: attività e prospettive”

**Rischio da esposizione a fitosanitari:  
 difficoltà nella valutazione «sul campo»**

*Prof. Claudio Colosio*



Università degli Studi di MILANO | Azienda Ospedaliera SAN PAOLO | WHO Collaborating Centre for Occupational Health

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**DEFINIZIONE**

SOSTANZE ATTIVE CONTRO LE VARIE SPECIE ANIMALI, I MICROORGANISMI E LE PIANTE CHE COSTITUISCONO FATTORI DI DANNO IN CAMPO AGRICOLO E CIVILE (OMS, 1971)

**LA SPECIFICITÀ**

1. VOLONTARIAMENTE IMMESSI NELL'AMBIENTE
2. ELEVATA TOSSICITÀ INTRINSECA  
→ Organismi "indesiderabili"
3. LIMITATA SELETTIVITÀ DI SPECIE  
→ Tossici per l'uomo e organismi non target

**Necessità di valutare il rischio per la salute umana e l'ambiente:**

**Monitoraggio ambientale  
 monitoraggio biologico**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**I problemi aperti**

- ESPOSIZIONE IN AGRICOLTURA: SPECIFICITÀ
- indoor-outdoor
- Esposizioni intermittenti
- Uso di miscele complesse e variabili
- Uso/non uso/scarso uso DIP
- Condizioni climatiche
- Variabilità biologica
- Interpretazione dei dati (valori di riferimento e BEI)

**PERCHÉ MISURARE?**  
 MISURE: PUNTI IN UNA MAPPA  
 VALUTAZIONE DEL RISCHIO: LA MAPPA!  
 Profili di esposizione (livelli di esposizione "tipici" in condizioni "tipiche")

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**DIFFICOLTÀ DI ESTRAPOLAZIONE**

“Principalmente predittivo di PIU BASSE concentrazioni urinarie di MPCa era.... avere un serbatoio di GRANDI DIMENSIONI” (Arbuckle, 2002).

Le variabili associate con ELEVATI livelli urinari di 2,4-D erano .....serbatoio di GRANDI DIMENSIONI (Arbuckle, 2002).

QUALE IPOTESI È REALISTICA ED ESTRAPOLABILE?  
 PROBABILMENTE ENTRAMBI: IMPORTANZA DELLO SCENARIO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**DIFFICOLTÀ DI ESTRAPOLAZIONE**

VITICOLTURA, ITALIA.  
 DUE REGIONI  
 N=24 SOGGETTI/REGIONE  
 APPLICAZIONE MANCOZEB SU VITE, CON TRATTORE

ETU (µg/g creat)	Pre-esposizione	Post esposizione	p*
<b>LOMBARDIA</b>			
Media (Sd)	4.2 (9.7)	23.5 (17.2)	<0.001
Mediana (Min-Max)	< 0.5 (<0.5 - 37.1)	25.9 (3.1 - 62.5)	
<b>TRENTINO</b>			
Media (Sd)	< 0.5 (0.6)	11.3 (9.0)	<0.001
Mediana (Min-Max)	< 0.5 (<0.5 - 3.1)	9.9 (<0.5 - 42.8)	
p#	n.s.	<0.05	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**DIFFICOLTÀ DI INTERPRETAZIONE: GLI INDICATORI**

COMPOSTO	INDICATORE	MATRICE	LIMITE BIOLOGICO DI ESPOSIZIONE
Rodenticidi cumarinici	Tempo di protrombina	Plasma	10% oltre il valore basale
	Protrombina plasmatica	Plasma	60% del valore basale
DDT	DDT, DDE	siero	250 µg/l
Dieldrin	Dieldrin	sangue	100 µg/l
Endrin	Anti-12 idrossiendrin	urine	130 µg/g creatinina
Composti inibitori acetilcolinesterasi	Attività colinesterasica	Globulo rosso	70% del valore basale (*)
Lindano	Lindano	siero	25 µg/l
		sangue	20 µg/l
Parathion	Paranitrofenolo	Urine	0,5 mg/g creatinina (*)
	Attività colinesterasica eritrocitaria	Globulo rosso	70% del valore basale (*)
Pentaclorofenolo (PCP)	PCP	Urine (inizio turno, ultimo giorno lavorativo settimana)	2 mg/g creat. (*)
		Siero (fine turno)	5 mg/l. (*)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**PROBLEMI EVIDENZIATI**

Scarsa estrapolabilità delle misure  
 Necessità di molteplici misurazioni  
 Costi elevati  
 Difficoltà tecniche  
 Difficoltà interpretative

---

---

---

---

---

---

---

---

**La nostra esperienza: studio pilota sul diserbo del mais e del riso**

**OBIETTIVI:**

Integrare monitoraggio biologico, monitoraggio ambientale e stime.  
 Interpretare i dati del monitoraggio biologico  
 Definire ipotesi di BEI

---

---

---

---

---

---

---

---

**La nostra esperienza: studio pilota sul diserbo del mais e del riso**

<p><b>L'APPROCCIO:</b>  <b>VARIABILI INDAGATE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estensione → dati catastali</li> <li>• Quantità applicate → quaderni di campagna</li> <li>• Dati antropometrici → cartella clinica</li> <li>• Macchinari, equipaggiamento e DPI → osservazioni in campo</li> </ul> <p><b>Raccolta campioni:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pads sopra il vestiario</li> <li>• Pads sotto il vestiario</li> <li>• Urine 24-h pre- e post-applicazione</li> </ul>	<p>Dalle osservazioni e dai dati sul campo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Quantità di pesticidi applicati</li> <li>➢ Durata dell'applicazione</li> </ul> <p>Dai dati antropometrici:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Coefficienti per la normalizzazione della dose</li> </ul> <p>Dalle quantità di pesticidi sui pads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ dose totale di pesticidi sugli indumenti</li> <li>➢ dose totale di pesticidi sulla cute</li> </ul> <p>Dalle misure di escrezione urinaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Dose di pesticida effettivamente assorbita</li> </ul> <p>Dalla letteratura scientifica e dai dossier autorizzativi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Skin penetration rate</li> <li>➢ Frazione di pesticida convertito in metaboliti</li> <li>➢ Acceptable Operator Exposure Level (AOEL; mg/kg<sub>bw</sub>)</li> </ul>
--	---

**Dall'integrazione di tali dati:**

- ipotesi di BEI
- ipotesi di interpretazione
- Modellizzazione / definizione di profili

---

---

---

---

---

---

---

---

**Lo studio pilota sul diserbo del mais e del riso**

- **Soggetti:** 26 agricoltori in 10 aziende risicole (n=11) e in 15 maidicole (n=15)
  - **Raccolta dati *in campo*:** agronomo professionale
  - **Esposizione cutanea:** pesticidi e loro prodotti di degradazione su pads sopra e sotto gli indumenti, secondo il protocollo OECD
  - **Monitoraggio biologico:** misura dei prodotti di escrezione nelle urine delle 24h pre e post esposizione
  - **Indicatori di esposizione:**
    - Propanile → 3,4-Dichloro-anilina,
    - Terbutilazina → Desetil-terbutilazina
- Misurati mediante HPLC-DAD & LC-MS<sup>2</sup> (LoD<0.04 µg/mL)

---

---

---

---

---

---

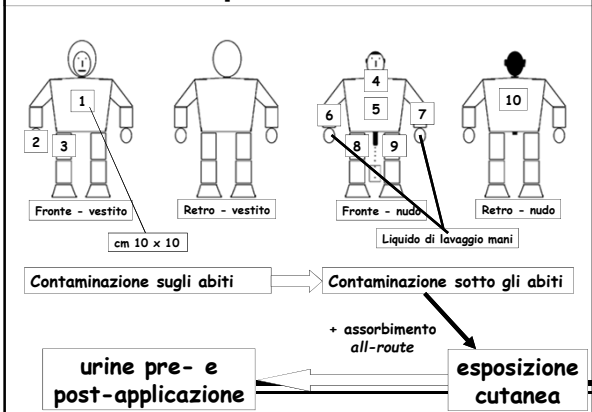
---

---

---

---

**La misura dell'esposizione**




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Propanil: le Aziende e gli Agricoltori**

Aziende (n=11)	Median	Max	Min
Estensione (ha)	16	40	3.3
Pesticida (kg)	22	40	6.3
Durata applicazione (h)	2.4	6	0.8
<b>Agricoltori (n=11)</b>			
BMI	27.2	30.7	20.1
BS (m <sup>2</sup> )	2.071	2.323	1.818

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Terbutilazina: le Aziende e gli Agricoltori</b>			
Aziende (n=13)	Median	Max	Min
Estensione (ha)	11.5	30	2.5
Pesticida (kg)	3.9	45	0.76
Durata applicazione (h)	2.25	5	1
Agricoltori (n=13)			
BMI	24.7	20.6	33.7
BS (m <sup>2</sup> )	1.818	2.115	1.750

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Esposizione a propanil</b>			
Coefficiente di assorbimento cutaneo: 20%			
AOEL: 0.02 mg/kg <sub>pc</sub>			
cutanea (n=11)	Med	Max	Min
Sugli abiti (mg)	178	178	0.6
Sulla cute (mg)	178	178	0.5
Stima della dose interna (µg/kg <sub>pc</sub> /die)	1637	1637	1.3
vecchio AOEL: 0.07 mg/kg <sub>pc</sub> nuovo AOEL: 0.02 mg/kg <sub>pc</sub>	3	16	0.01
Metaboliti Urinari (desetil-TerB) (n=11)			
Pre-esp (µg/24-h)	17	17	< 0.1
Post-esp (µg/24-h)	317,6	317,6	10.8

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Esposizione a terbutilazina</b>			
Coefficiente di assorbimento cutaneo : 1%			
AOEL: 0.021 mg/kg <sub>pc</sub>			
cutanea (n=13)	Mediana	Max	Min
Sugli abiti (mg)	8.5	36.7	0.36
Sulla cute (mg)	0.2	1.0	0.05
Stima della dose interna (µg/kg <sub>pc</sub> /die)	0.03	0.12	0.01
AOEL/dose = 1 / RISCHIO	93	20	432
Metaboliti Urinari (desetil-TerB)(n=13)			
Pre-esp (µg/24-h)	< 0.4	< 0.4	< 0.4
Post-esp (µg/24-h)	1.02	1,26	< 0.4

---

---

---

---

---

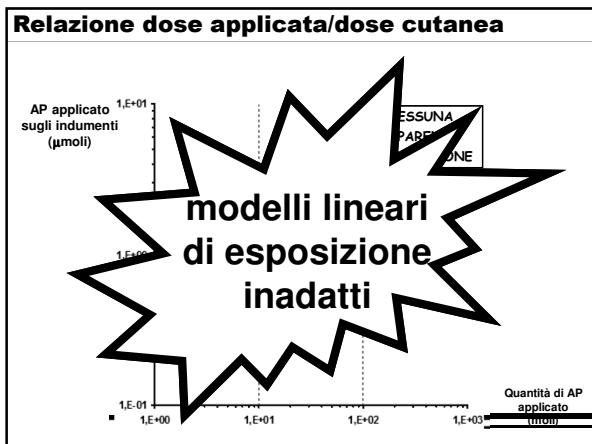
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

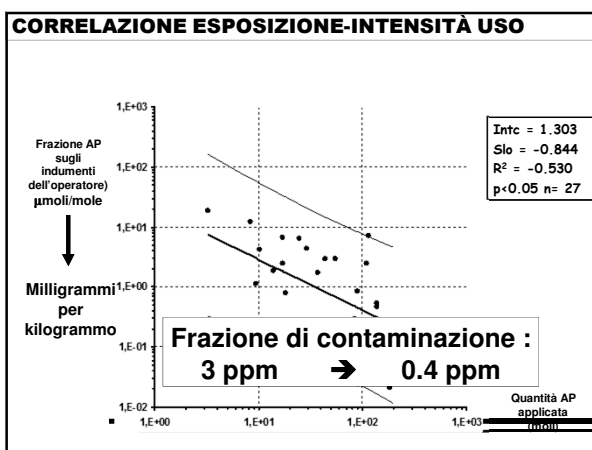
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

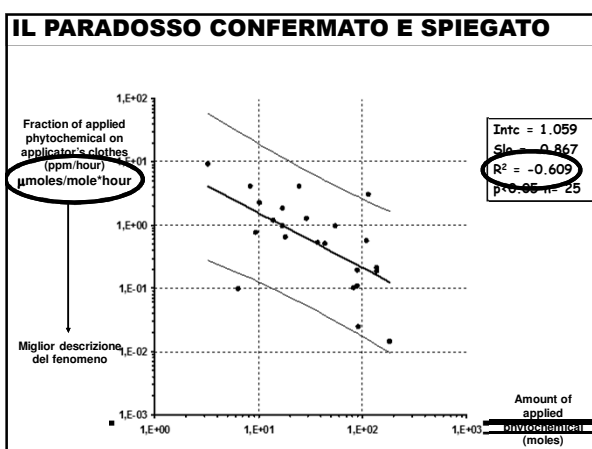
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

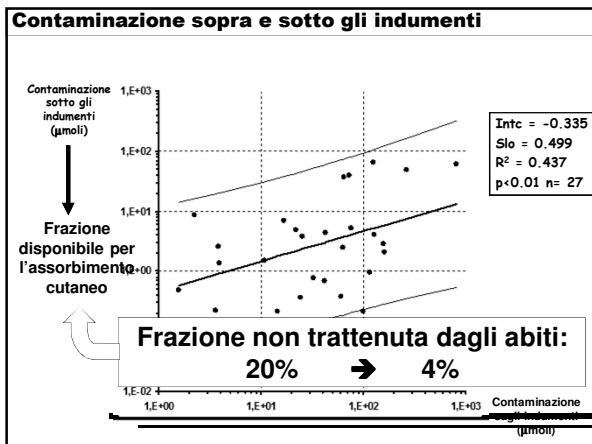
---

---

---

---

---




---

---

---

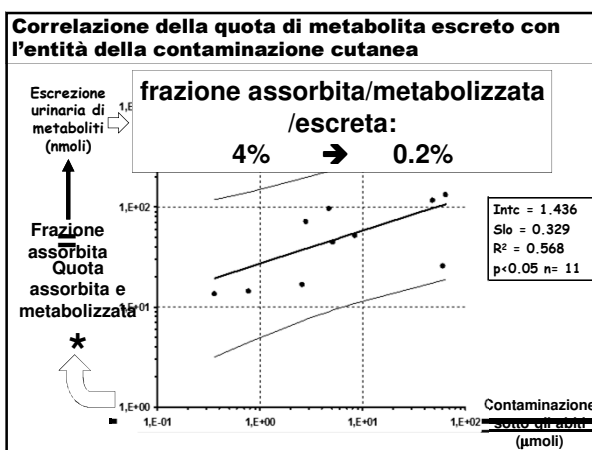
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**CONSIDERAZIONI**

**Le relazioni tra:**

- La presenza di pesticidi sugli indumenti e la quantità applicata
- La presenza di pesticidi sulla cute e quella sugli indumenti

sono governate da rapporti **NON-LINEARI**  
*che come tali vanno trattati*

---

---

---

---

---

---

---

---

**Accettare approssimazioni lineari comporta una SOVRASTIMA degli ALTI livelli di esposizione di un Eccesso di tutela = per ciascu spreco di risorse**

**Accettare approssimazioni lineari comporta una SOTTOSTIMA degli BASSI livelli di esposizione di un f Difetto di tutela = per ciascun rischio indebito**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Esposizione a fitofarmaci antifungini in viticoltura**

Misure di dose in campo durante l'applicazione in condizioni simulate e in condizioni reali di lavoro

$$I_{exp} = I[(MIX \%t + APPL \%t + REPAIR\%t)] * I[PPD] * I[formazione\ operator] * I[attrezzatura]$$

ove:

MIX = f (capacità serbatoio; numero carichi/die; concentrazione AP nel prodotto; superficie trattata quotidianamente; tipo di formulazione)

APPL = f (altezza coltura; tasso utilizzo; concentrazione AP in prodotto; tempo lavoro; modalità di applicazione; tipo di trattore; esecuzione interventi manutentivi estemporanei su ugelli e attrezzature)

REPAIR = f (frequenza interventi manutentivi; durata degli interventi stessi)

---

---

---

---

---

---

---

---

**L' algoritmo può essere utilizzato solamente se si possiedono i valori numerici dei coefficienti che legano tra loro:**

→ L'entità della dose che raggiunge l'operatore in funzione

→ Della quantità di prodotto applicata

Nelle diverse condizioni di lavoro:

- Tipo di macchinari a disposizione
- Natura ed uso degli equipaggiamenti protettivi
- Natura delle colture trattate
- Durata delle singole attività lavorative

---

---

---

---

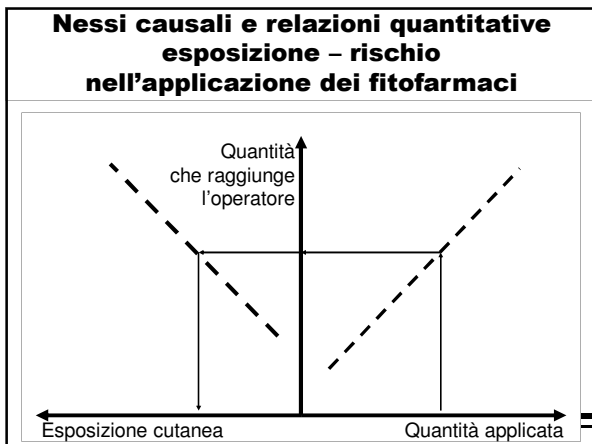
---

---

---

---






---

---

---

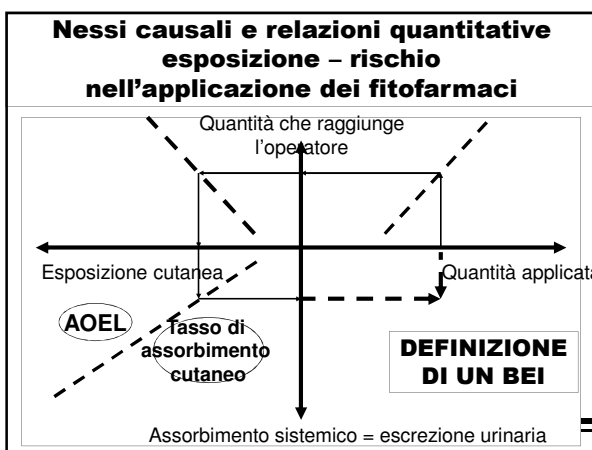
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Metodo 'whole body'

- Standardizzato in sede internazionale OECD
- Fedele nel misurare direttamente l'esposizione
- Utilizzato in sede normativa per valutare l'esposizione

ma ...

- Abbigliamento non rappresentativo di quello realmente utilizzato
- Valuta l'esposizione cutanea in condizioni differenti da quelle reali

---

---

---

---

---

---

---

---

### Scelta dei materiali

- Tuta in cotone bianco
- T-shirt in cotone bianco
- Boxer in cotone bianco
- Cuffia TNT sala operatoria



- Risciacquo domestico in acqua fredda senza detersivi
- Impacchettamento singolo dei capi
- Corredo individuale del soggetto

---

---

---

---

---

---

---

---

### Condizioni di campionamento

**•Vestizione con:**

- Slip individuali del soggetto (non fanno parte del piano di campionamento)
- T-shirt
- Boxer sopra gli slip individuali del soggetto
- Tuta bianca
- Calze e calzature individuali del soggetto (non fanno parte del piano di campionamento)



**•Uso documentato di:**

- DPI individuali del soggetto (non fanno parte del piano di campionamento)




---

---

---

---

---

---

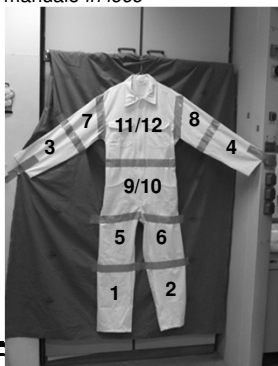
---

---

## Sezionamento degli indumenti

Riproducibilità del sezionamento manuale *in loco*

	% peso del tessuto
1.Stinco dx	10,6% ± 0,9%
2.Stinco sx	11,3% ± 0,7%
3.Avambraccio dx	5,3% ± 0,2%
4.Avambraccio sx	5,2% ± 1,1%
5.Coscia dx	7,4% ± 2,0%
6.Coscia sx	6,6% ± 1,1%
7.Braccio dx	3,4% ± 0,2%
8.Braccio sx	3,5% ± 1,0%
9.Lombo	8,7% ± 1,7%
10.Addome	10,7% ± 1,2%
11.Schiena	10,0% ± 0,9%
12.Petto	17,3% ± 1,0%




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sezionamento degli indumenti

- 13.T-shirt schiena
- 14.T-shirt petto
- 15.Boxer
- 16.Cuffia
- 17.Maschera monouso




---

---

---

---

---

---

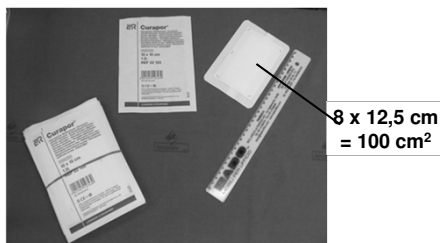
---

---

---

---

## Metodo 'pads'



'pad' = campionatore passivo di deposizione  
dispositivo autocostruito  
non normalizzato

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Metodo 'pads'**



**6 'pads' sotto gli abiti**

---

---

---

---

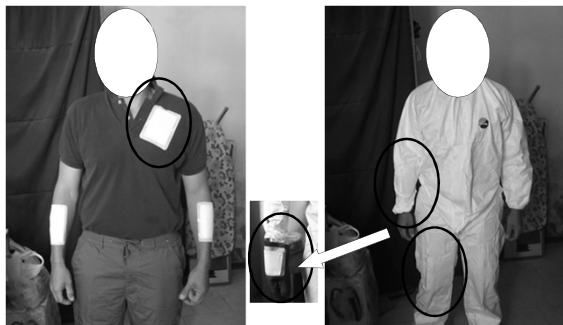
---

---

---

---

**Metodo 'pads'**



**4 'pads' sugli abiti**

---

---

---

---

---

---

---

---

**confronto tra le stime di dose esterna con le tecniche *whole body vs. pads***

- Posizionamento di pads sulla tuta
  - inalatorio sul petto
  - tasca anteriore dx
  - schiena
  - braccio dx
- Posizionamento di pads sotto la tuta
  - 2 avambracci
  - 2 stinchi



Estrapolazione dei risultati all'intera superficie corporea

Il campionamento 'limitato' è utilmente rappresentativo della reale contaminazione?

---

---

---

---

---

---

---

---

### Raccolta campioni urine

- Urine 24-ore pre-esposizione
  - Un campione complessivo
- Urine 24-ore post-esposizione
  - Un campione complessivo



**Dose di principio attivo o di metabolita corrispondente alla dose assorbita attraverso tutte le vie di esposizione**

---

---

---

---

---

---

---

---

### Elaborazione complessiva

- Dose applicata
  - funzione della superficie trattata
- Dose pre-esposizione
  - Efficienza dei DPI
- Dose post-esposizione
  - Efficienza dei macchinari
- Urine 24-ore post-esposizione
  - funzione dell'entità dell'assorbimento e della quota metabolizzata

**Tutti questi parametri vengono valutati in riferimento alle diverse condizioni reali di impiego**

---

---

---

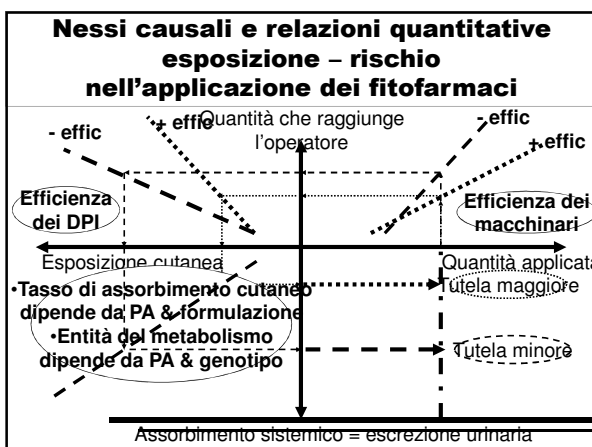
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Possibilità di creare un algoritmo adeguato a descrivere tali rapporti non lineari e a porre le base per l'extrapolazione a situazioni analoghe (profili): INDICE DI rischio**

Attribuiti punteggi alle diverse frasi di rischio presenti in etichetta.

FRASE DI RISCHIO	punteggio
R22 DANGEROUS IF SWALLOWED	1
R36 EYE IRRITANT	
R20 DANGEROUS IF INHALATED	2
R25 TOXIC IF SWALLOWED	
R23 TOXIC IF INHALATED	3
R43 SKIN SENSITIZER	
R26 HIGHLY TOXIC IF INHALATED	4
R62 CAN REDUCE FERTILITY	

I criteri adottati per la categorizzazione:  
 \*Reversibilità degli effetti potenziali;  
 \*Capacità di indurre il cancro;  
 \*Capacità di causare il cancro o di alterarne la frequenza;  
 \*Mutagenicità.

**Il «profilo» ottenuto dalla griglia di valutazione (indice di esposizione per indice di tossicità)**

Indice di esposizione	Indice di tossicità			
	Innocuo	2	3	Pericoloso
Basso	NO RISCHIO			
↑		Probabile BASSO		
↓			probabile ELEVATO	
Alto				NON ACCETTABILE!

**L'USO DELL'AOEL PER LA DEFINIZIONE DI UN BEI (anche provvisorio)**

INTEGRAZIONE DATO AMBIENTALE – DATO BIOLOGICO: informazioni sulla relazione dose esterna-dose interna

NORMALIZZAZIONE DOSE (in moli) per dati antropometrici

CONOSCENZA AOEL (in mg/kg pc/die)

POSSIBILITÀ DI DEFINIRE UN AOEL (ANCHE PROVVISORIO) PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

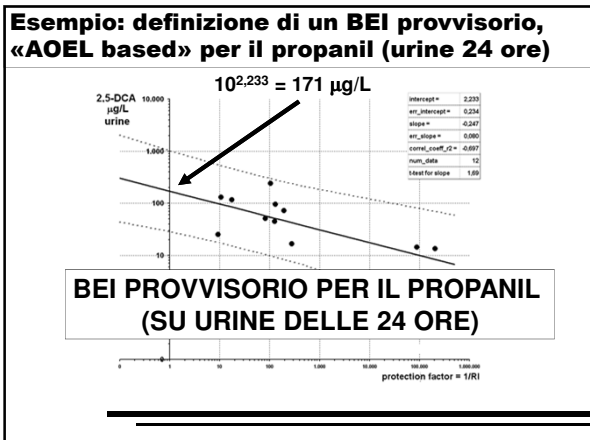
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

- CONCLUSIONI**
- **Necessario** definire gli scenari di applicazione/uso
  - **Necessario** integrare monitoraggio ambientale e biologico per produrre algoritmi necessari alla STIMA DELL'ESPOSIZIONE
  - **Possibile**, a partire dalla relazione dose esterna dose interna misurata sul campo, definire ipotesi di BEI (anche provvisori) per l'interpretazione dei dati di monitoraggio biologico

---

---

---

---

---

---

---

---

**GRAZIE PER LA GENTILE ATTENZIONE!**

---

---

---

---

---

---

---

---