



Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
ATS Milano
Città Metropolitana



INAIL
Direzione Regionale Lombardia



Centro per la Cultura della Prevenzione nei luoghi di lavoro e di vita

GESTIONE DEL RISCHIO CHIMICO E CANCEROGENO IN SANITÀ - PARTE 1: FOCUS FORMALDEIDE

Carlo Sala

Coordinatore GdL CIIP Rischio Chimico

28 settembre 2016

Milano FAST piazzale Morandi 2

Ore 9.00-13.30

Scopi obiettivi dell' incontro

- Interesse per la Sanità da parte CIIP (*dopo il disastro del Galeazzi*) e cura del sito ospedale sicuro
www.ospedalesicuro.eu
- Priorità della prevenzione del rischio cancerogeno in sanità in funzione anche del numero degli esposti e della prevenibilità del rischio grazie anche alla presenza di numerose professionalità
- Formaldeide come esempio guida per altri cancerogeni (valutazione, misure, prevenzione) e tema nuovo

Argomenti trattati

Produzione e uso della formaldeide

Presenza e reattività della formaldeide in :

- Atmosfera (Inalazione)
- Idrosfera (possibile contatto cutaneo)
- Componenti biochimiche
- Alimenti (assunzione per via alimentare)
- Organismo umano (origine endogena) e addotti al DNA

Mansioni esponenti in ambito sanitario

Valutazione dell'esposizione

Riferimento ai limiti

Misure precauzionali e linee guida

Compiti aggiuntivi in riferimento a sostanza cancerogena IB

Consumi di formaldeide riferiti al 2011

Global Consumption of 37% Formaldehyde:

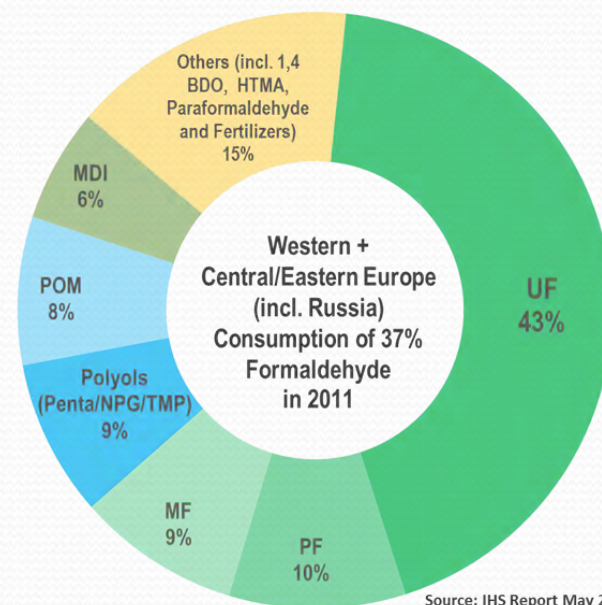
34 Million Tons

Western + Central/Eastern Europe Consumption
of 37% Formaldehyde:

9,8 Million Tons

Consumi e settori

Resina o polimero	sigla	Usi principali
Urea formaldehyde	UF	Pannelli truciolari
Phenol formaldehyde	PF	Laminati plastici
Melamine formaldehyde	MF	Plastiche uso anche domestico
Polyoxymethylenes	POM	Polimeri
Methylene bis (diphenyl diisocyanate)	MDI	Poliuretani
1,4-Butanediol	BDO	Industria chimica
Pentaerythritol	Penta	Esplosivi
Hexamine	HTMA	Resine
Paraformaldehyde	PFA	Laboratori, uso agricolo



Source: IHS Report May 2012

Produzione di formaldeide di una azienda italiana

Anno	Tonnellate di formaldeide 36% prodotte
1976	30 000
Fine anni 70	60 000
1985	200 000
2000	280 000

Fabbisogno presunto annuale di formaldeide di una
azienda ospedaliera di grandi dimensioni (2011)

Formaldeide 4% tamponata e stabilizzata

in fusti da 10 litri

~ **8 tons**

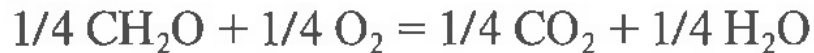
in contenitori monouso da 30- 90 ml

~ **1 ton**

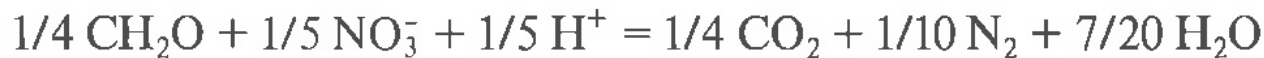
Presenza e reattività naturali della formaldeide

Reazioni nell'idrosfera

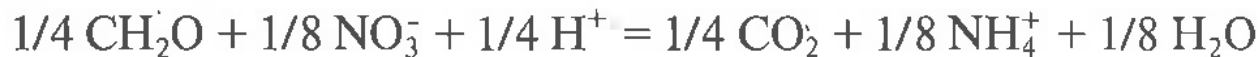
Aerobic respiration



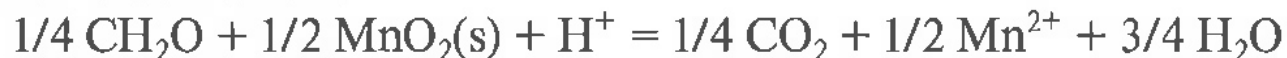
Denitrification



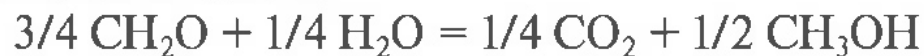
Nitrate reduction



Reduction of Mn-oxides



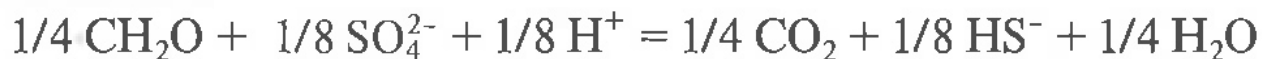
Fermentation reactions



Reduction of Fe-oxides



Sulfate reduction

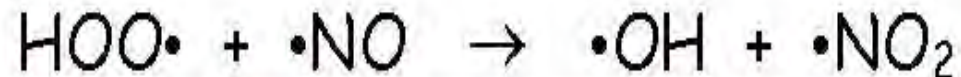
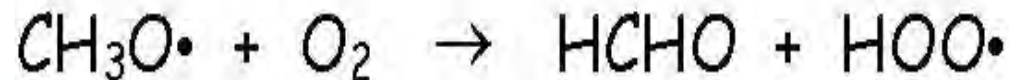
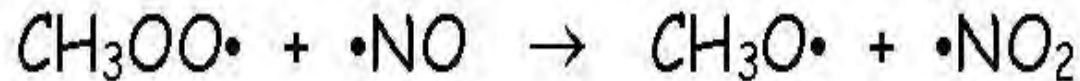
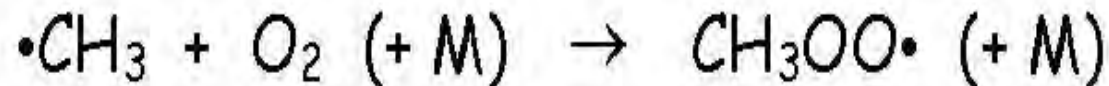


Methane formation

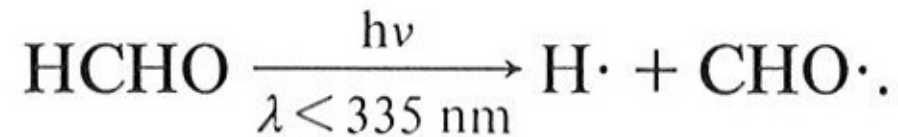
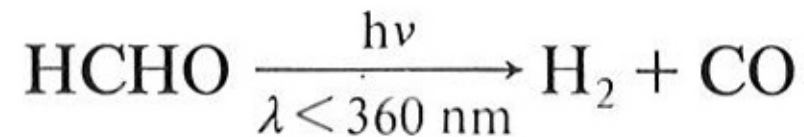


Neo-formazione in atmosfera

Ossidazione del metano

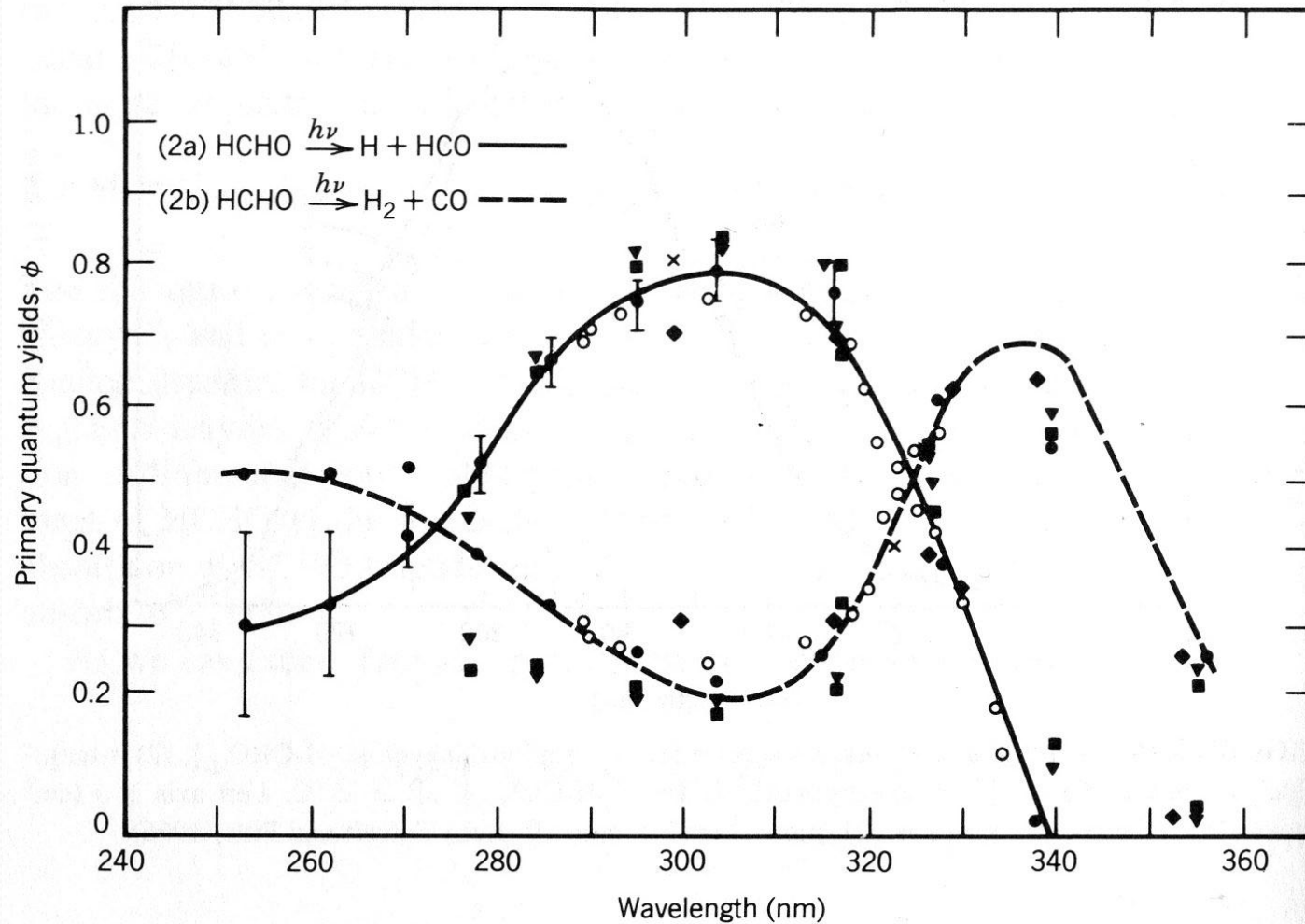


Reazioni radicaliche in atmosfera

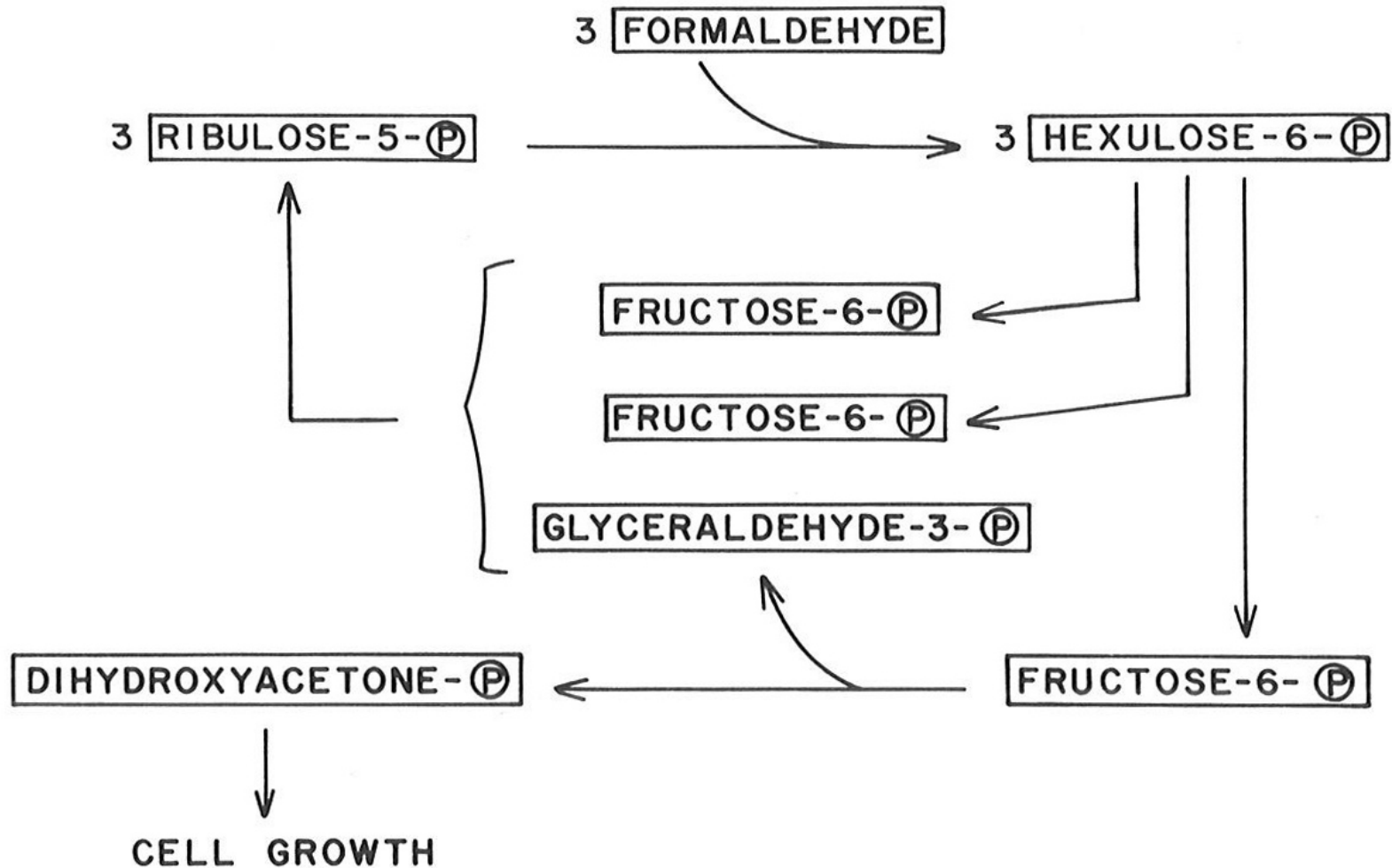


Presenza e reattività naturali della formaldeide

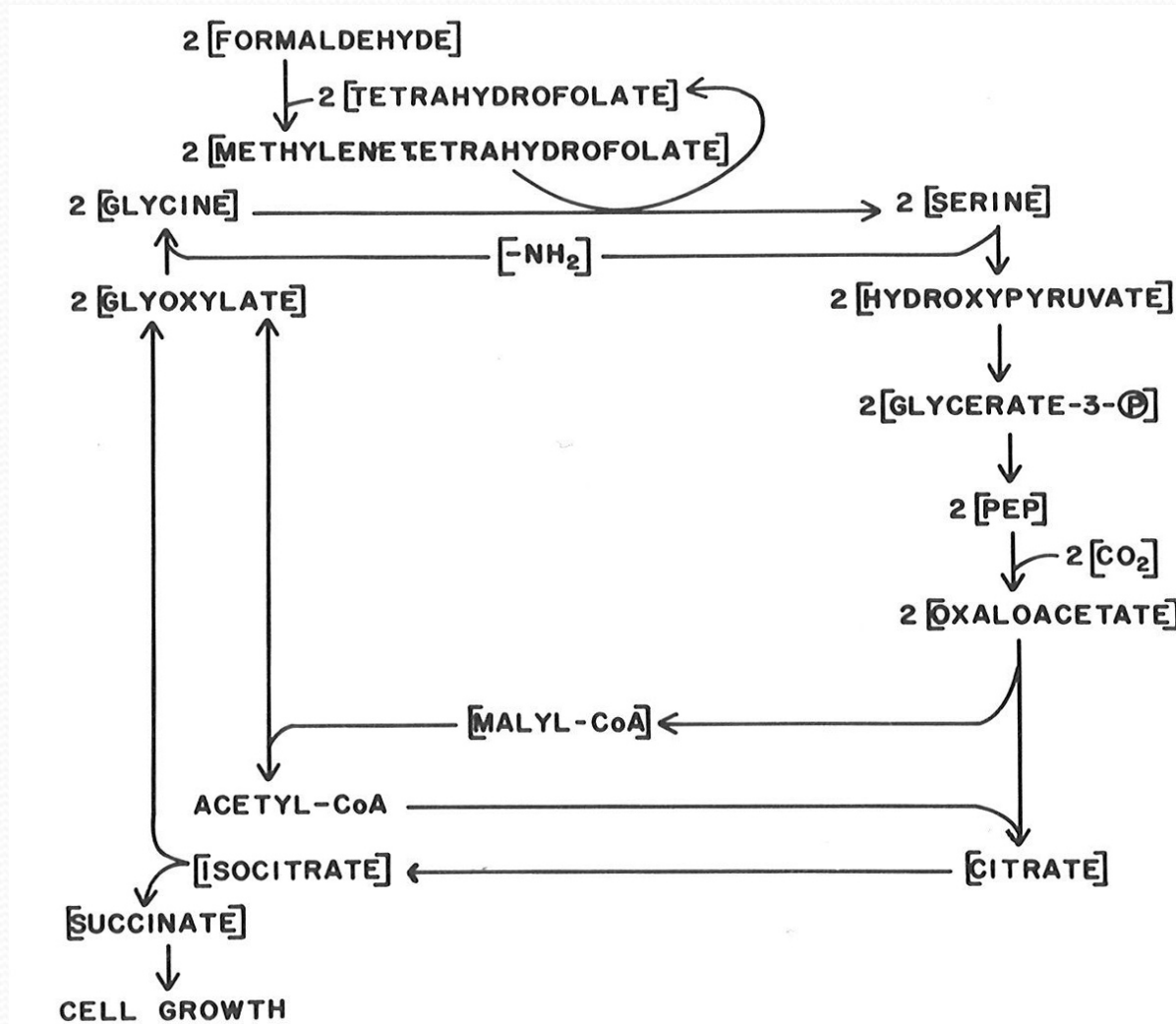
Fotolisi atmosferica



Presenza e reattività naturali della formaldeide vie metaboliche dell'ossidazione batterica

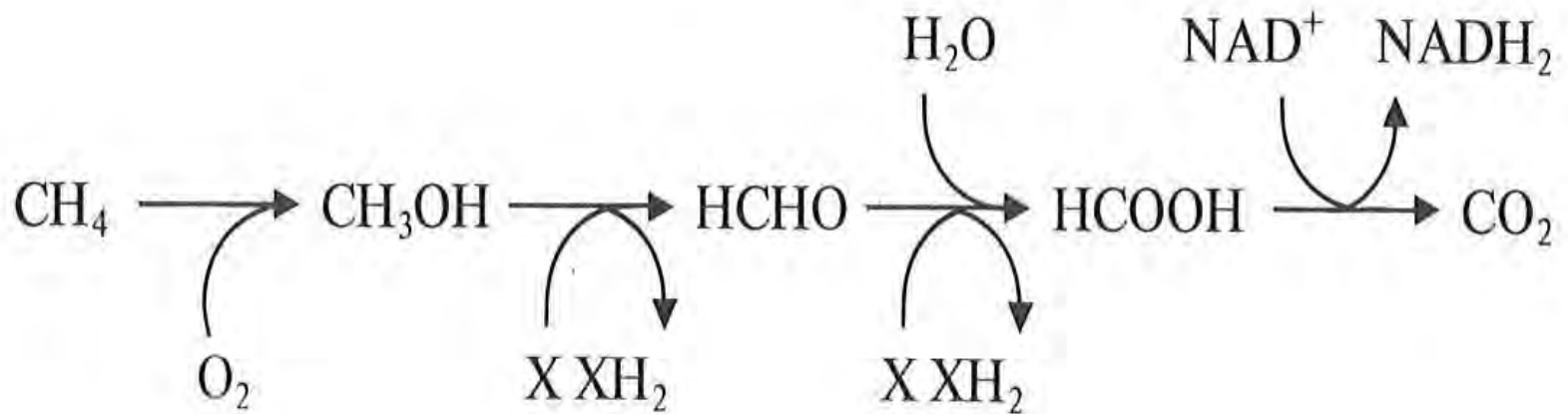


Presenza e reattività naturali della formaldeide vie metaboliche dell'ossidazione batterica



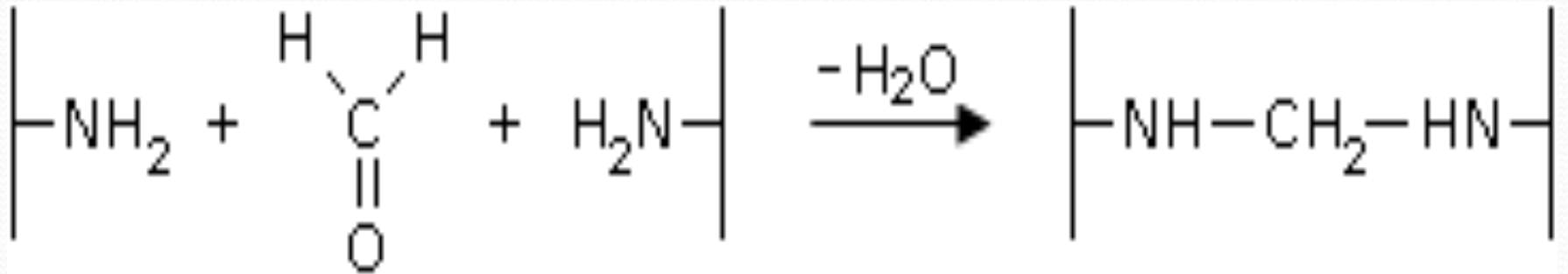
Presenza e reattività naturali della formaldeide

Ossidazione del metano per via enzimatica



Presenza e reattività naturali della formaldeide

Reazione sul gruppo amminico del collagene



Presenza e reattività naturali della formaldeide

Presenza naturale nei cibi

Foods Known to Contain Naturally Occurring Formaldehyde

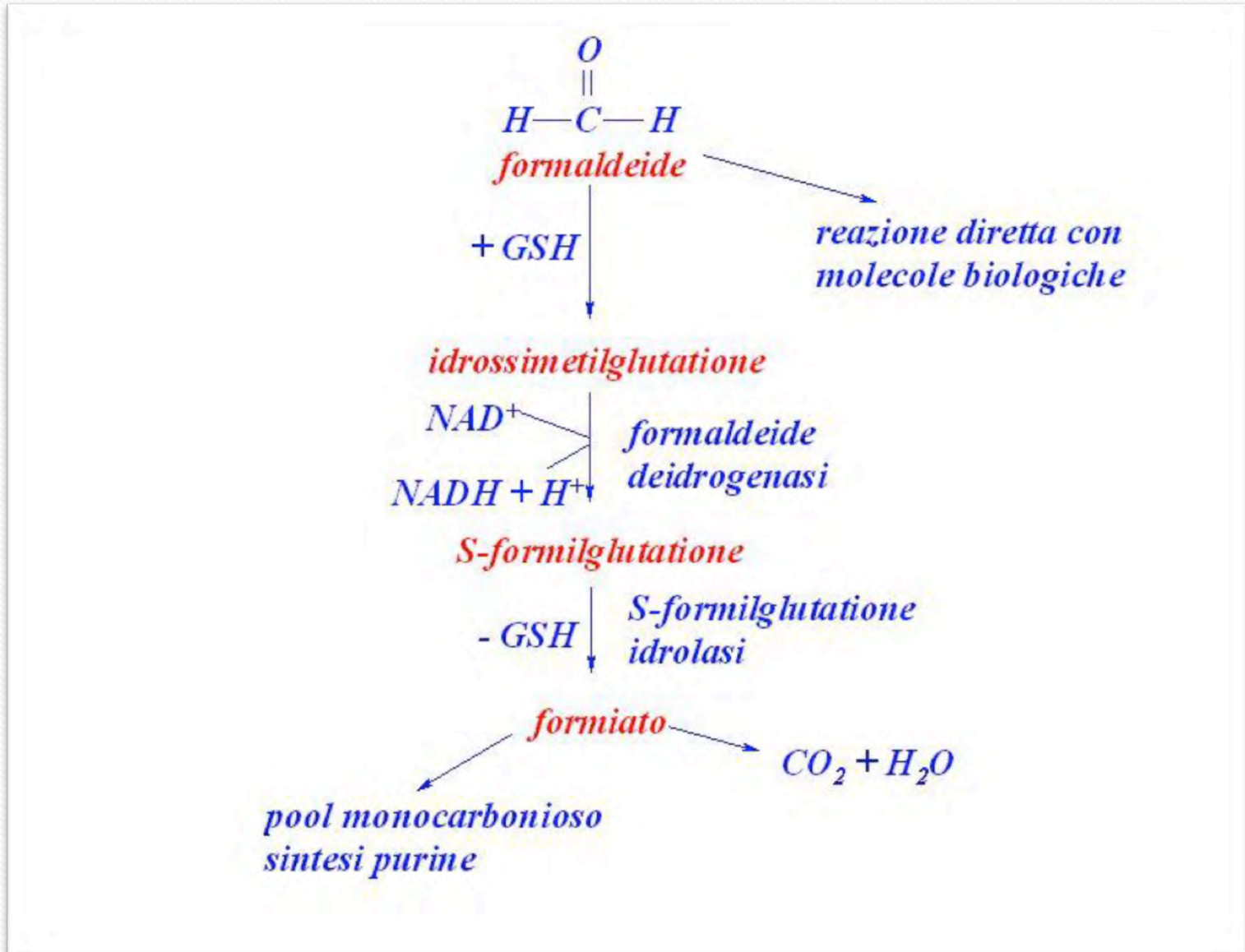
I. Fruits & Vegetables

Food type	Level (mg/kg)
Apple	6.3 – 22.3
Apricot	9.5
Banana	16.3
Beetroot	35
Bulb vegetables (e.g. onion)	11.0
Cabbage	5.3
Carrot	6.7 – 10
Cauliflower	26.9
Cucumber	2.3 – 3.7
Grape	22.4
Green Onion	13.3 – 26.3
Kohlrabi	31
Pear	38.7 – 60

Formaldeide endogena nell'uomo

- La formaldeide di origine endogena viene evidenziata dalla presenza nel sangue di **soggetti professionalmente non esposti** di 3 mg/L e nell'aria espirata di 0,005 mg/L
- Esposizioni per via inalatoria di formaldeide non alterano in modo apprezzabile tali valori
- **Gli addotti al DNA cominciano ad aumentare sensibilmente oltre il valore fisiologico di quelli endogeni dopo somministrazione per via nasale di formaldeide marcata a qualche ppm e solo a 10-15 ppm superano quelli endogeni**

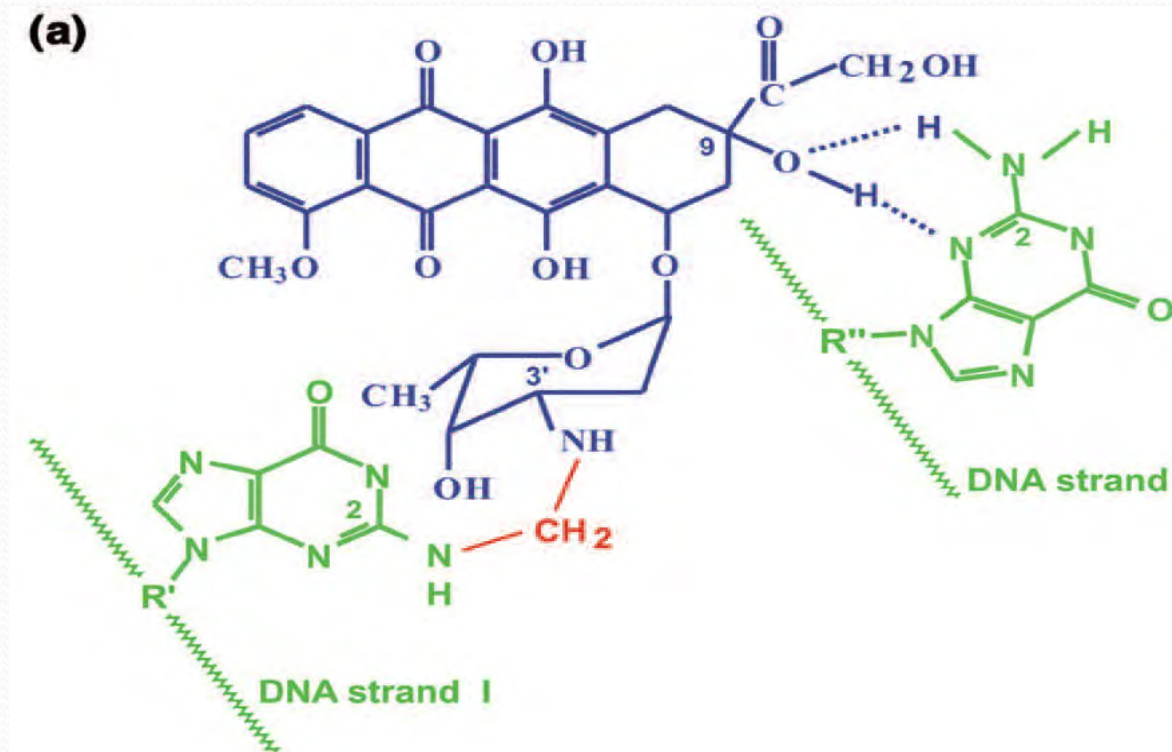
Metabolismo della formaldeide



Ruolo della formaldeide nella formazione di addotti con il DNA.

Source : Cutts S.M. et al. The Power and Potential of Doxorubicin-DNA Adducts.

IUBMB Life, 57(2): 73 – 81, February 2005



Effetti acuti in funzione della concentrazione

Effetti	Formaldeide (mg/m ³)
Soglia di percezione dell' odore	0,06 – 0,16
Soglia di irritazione oculare	0,1 – 1,3
Soglia di irritazione della gola	0,1 – 3,1
Irritazione intensa degli occhi e del naso	2,5 – 3,7
Lacrimazione, irritazione marcata delle vie aeree superiori	5,0 – 6,2
Lacrimazione intensa	12 - 25
Polmonite, edema polmonare, pericolo di morte	37 - 60
Morte	60 - 125

Monografie IARC

Anno	Numero	Titolo
1982	29	Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Formaldehyde
1995	62	Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Wood Dust and Formaldehyde
2006	88	Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol
2012	110 F	Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,. A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations

Evidenze acquisite

- Esiste una evidenza epidemiologica sufficiente per il tumore del rinofaringe nell'uomo, una forte ma non sufficiente evidenza di una relazione causale con la leucemia, ed una evidenza epidemiologica limitata per il tumore naso- sinusale nell'uomo *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 88, 2006*
- La Formaldeide è un potente irritante e agisce come allergizzante

Contributo di vari ambienti all'esposizione a formaldeide

Source	Concentration (mg/m ³)	Exposure (mg/day)
Ambient air (10% of time; 2 m ³ /day)	0.001 – 0.02	0.002 – 0.04
Indoor air		
Home (65% of time; 10 m ³ /day)		
– conventional	0.03 – 0.06	0.3 – 0.6
– mobile home	0.1	1.0
– environmental tobacco smoke	0.05 – 0.35	0.5 – 3.5
Workplace (25% of time; 8 m ³ /day)		
– without occupational exposure ^a	0.03 – 0.06	0.2 – 0.5
– with occupational exposure	1.0	8.0
– environmental tobacco smoke	0.05 – 0.35	0.4 – 2.8
Smoking (20 cigarettes/day)	60 – 130	0.9 – 2.0 ^b

^a Assuming the normal formaldehyde concentration in conventional buildings.

^b Total amount of formaldehyde in smoke from 20 cigarettes.

Source: WHO Regional Office for Europe (3).

Conservanti cessori di formaldeide

Specifici

- BENZYLHEMIFORMAL
- DIAZOLIDINYL UREA
- IMIDAZOLIDINYL UREA
- DMDM HYDANTOIN

Con altre funzioni

- 2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL
- 5-BROMO-5-NITRO-1,3-DIOXANE
- SODIUM HYDROXYMETHYLGLYCINATE
- TRIS-HYDROXYMETHYLNITROMETHANE
- POLYQUATERNIUM-15

Utilizzati in:

- Cosmetici
- Biocidi
- Etc.

Conservanti a bassa cessione di formaldeide

- ACETYLENEDIUREA/FORMALDEHYDE/TOSYLAMIDE CROSSPOLYMER
- METHOXYPOLYOXYMETHYLENE MELAMINE
- HYDROGENATED ACETOPHENONE/OXYMETHYLENE COPOLYMER
- FORMALDEHYDE CYCLODECYL METHYL ACETAL
- FORMALDEHYDE/MELAMINE/TOSYLAMIDE COPOLYMER
- FORMALDEHYDE CYCLODECYL ETHYL ACETAL
- EUGENIA CARYOPHYLLUS EXTRACT/FORMALDEHYDE
- DMHF
- CALCIUM POLYOXYMETHYLENE PYRROLIDONE
- BUTYLATED POLYOXYMETHYLENE UREA
- OXYMETHYLENE/MELAMINE COPOLYMER
- BENZOGUANAMINE/FORMALDEHYDE/MELAMINE CROSSPOLYMER
- ZINC FORMALDEHYDE SULFOXYLATE
- TOSYLAMIDE/FORMALDEHYDE RESIN
- SODIUM POLYNAPHTHALENESULFONATE
- SODIUM OXYMETHYLENE SULFOXYLATE
- ROSIN/FORMALDEHYDE COPOLYMER
- POLYOXYMETHYLENE CYANOguanidine UREA
- POLYOXYMETHYLENE MELAMINE UREA
- POLYOXYMETHYLENE UREA

Utilizzati in:

- Cosmetici
- Biocidi
- Etc.

1.500.000 lavoratori professionalmente esposti a cancerogeni chimici (Mirabelli e Kauppinen, periodo 2000-2003)

- circa 75.000 ad amianto (ne risultavano circa 350.000 alla precedente valutazione del 1990-1993);
- circa 250.000 a quarzo;
- circa 280.000 a polveri di legno;
- circa 180.000 a benzene;
- circa 160.000 a composti del cromo esavalente;
- circa 120.000 a idrocarburi policiclici aromatici (IPA) di provenienza diversa dal fumo di tabacco passivo;
- **circa 110.000 a formaldeide**

Mansioni esponenti in ambiente ospedaliero e di ricerca

- Manipolazione dei campioni
- Conservazione dei campioni
- Trasferimento dei campioni in Anatomia Patologica
- Attività istologica
- Smaltimento

Sostanze presenti nella soluzione acquosa di formaldeide (Formalina di uso ospedaliero)

Formaldeide

Metilenglicol

Oligomeri

Metanolo

Metilacetale

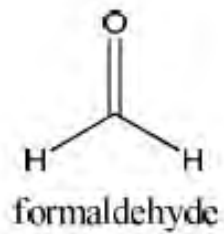
Dimetilacetale

Tampone

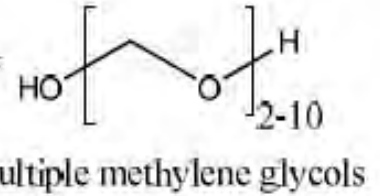
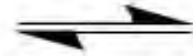
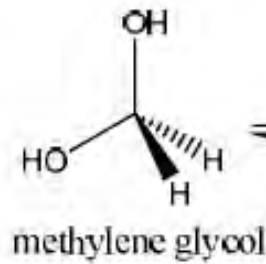
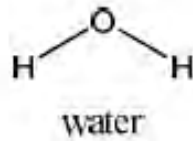
La formalina stabilizzata con metanolo, con tampone vicino alla neutralità, a temperatura ambiente, mantiene gli equilibri a favore della presenza prevalente di dimetilacetale



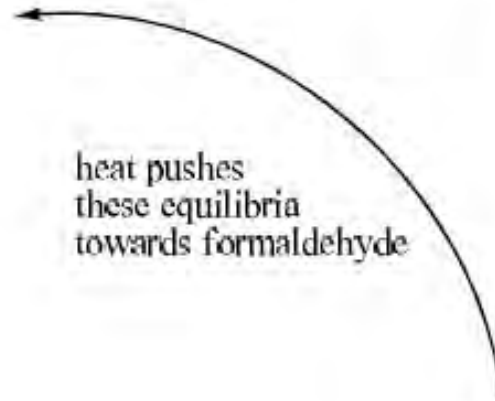
Reazioni in acqua



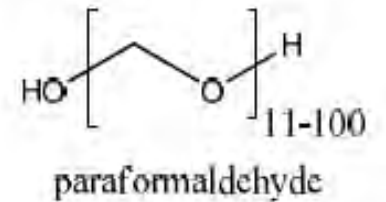
+



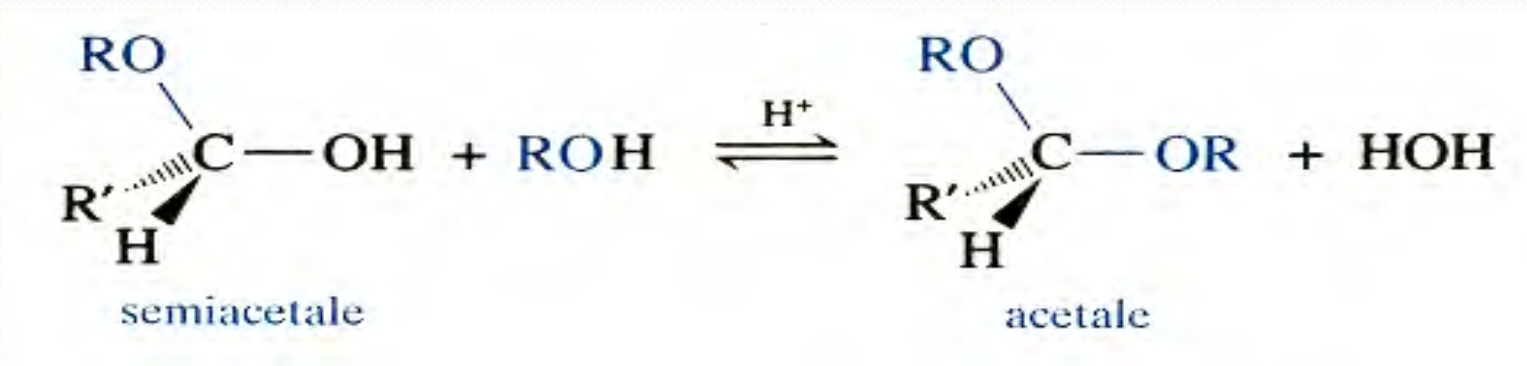
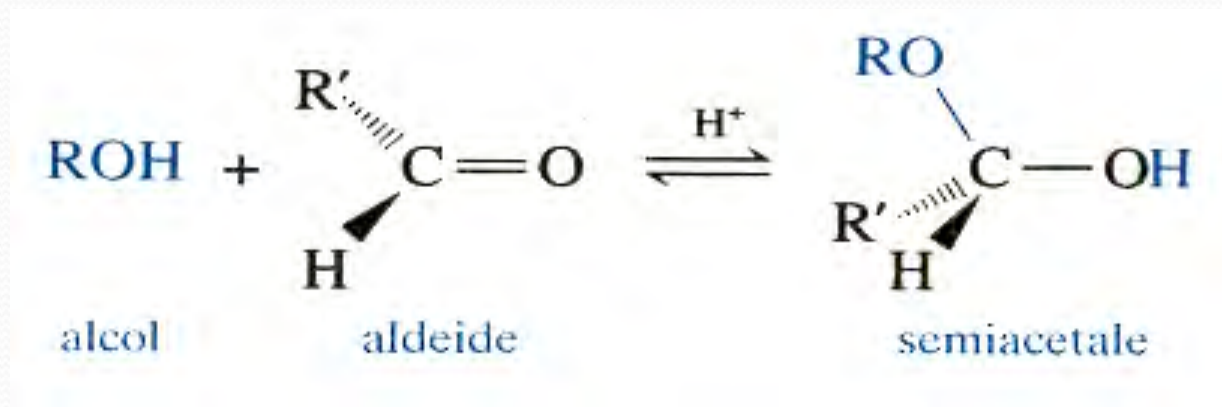
heat pushes these equilibria towards formaldehyde



without methanol



Formazione di semiacetali e acetali da aldeidi



Fattori che influenzano l'esposizione a Formaldeide

- Concentrazione e stabilizzazione della formalina
- Numero e dimensione dei pezzi anatomici
- Modalità operative
- Numero di operazioni condotte nello stesso locale
- Gestione dei residui contaminati da formalina
- Uso di recipienti a tenuta e corrette modalità di conservazione
- Modalità di confezionamento e gestione dei rifiuti
- Tipo ed efficienza delle aspirazioni localizzate
- Tipo ed efficienza dei Dispositivi di Protezione Collettiva
- Tipo ed efficienza della ventilazione generale

Determinazione dell'esposizione *(a cura dell'azienda)*

In attesa di un ospedale "formadheyde free" (ipotizzati 3 anni):

- Analisi delle mansioni attuali con il contributo degli operatori
- Determinazione delle esposizioni attuali e identificazione delle priorità di controllo
- Definizione dei livelli di esposizione e costruzione del registro degli esposti
- Comunicazione agli enti di controllo

Analisi epidemiologica

- Raccolta delle esposizioni pregresse (ambientali e di mansione)
- Ricerca attiva da parte dei servizi ASL e COR (registro tumori naso-sinusali)
- Utilizzo ai fini epidemiologici

Monitoraggio ambientale e monitoraggio biologico

Il monitoraggio ambientale è quello privilegiato in quanto:

- La via di esposizione di gran lunga prevalente è quella inalatoria
- Le tecniche di campionamento e analisi sono da tempo sufficientemente sensibili e affidabili
- L'acido formico di fine turno come indicatore di esposizione (IBE 80 mg/g creat. contro 21 dei non esposti) è meno affidabile in quanto troppo legato alla produzione endogena di acido formico che a sua volta dipende pesantemente da abitudine al fumo.
- Gli addotti all'albumina serica devono ancora passare dal livello di ricerca al livello applicativo

MINISTERO della SALUTE
CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ – SEZIONE 1
(Presidente Prof. Rocco Bellantone)

Linee Guida

Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di ANATOMIA PATOLOGICA

Maggio 2015

Protocolli e procedure dettagliate per l'applicazione delle linee di indirizzo, che derivano dal presente documento, dovranno essere fornite dalla Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPEC) per essere adottate a livello delle singole aziende sanitarie/ospedali.

Linee guida Ministeriali

- “...La formalina è il fissativo per eccellenza dei tessuti prelevati per diagnosi anatomopatologica, poiché **mantiene inalterata la morfologia cellulare e l'architettura del tessuto**”
- **Linee guida nazionali e internazionali**, raccomandano l'utilizzo di formalina tamponata sia per esami istologici che immunoistochimici e molecolari (mutazioni geniche).
- **Ad oggi non è ancora disponibile una valida alternativa alla formaldeide come fissativo dei tessuti nei servizi di anatomia patologica, risultandone indispensabile l'utilizzo ferma restando l'applicabilità obbligatoria delle procedure preventive a tutela della salute dei soggetti esposti....”**

Note relative all'utilizzo della formalina, ri-classificata "cancerogena"

Linee di indirizzo SIAPEC-IAP Divisione Italiana (Febbraio 2016)

Provvedimenti tecnico organizzativi e procedurali:

- Contenitori pre-caricati dotati di soprannatante oleoso e/o isoparaffine..
- Contenitori "a vuoto" con rilascio della formalina alla chiusura ...
- invio del materiale immediatamente dopo la asportazione chirurgica utilizzando sacchetti sigillati sotto-vuoto o contenitori in plastica rigida sigillati, sotto-vuoto o in atmosfera modificata.
- trasporto a bassa temperatura controllata per il trasferimento dei campioni dalle sale operatorie alle U.O. di Anatomia Patologica
- Sistemi di posta pneumatica (con utilizzo di bossoli di 16 x 30 cm in grado di contenere campioni di grandi dimensioni quali stomaco, mammella, polmone, colon ecc.)
- Collegamento diretto con le sale operatorie attraverso impianti elevatori;
- incentivare la collocazione delle U.O. di Anatomia Patologica in prossimità del blocco operatorio e degli ambulatori chirurgici.
- processazione dei campioni fissati in formalina sotto cappa chimica e/o su tavoli aspiranti

Neutralizzazione della formaldeide (sversamenti accidentali)

Acqua Ossigenata e Bicarbonato di Sodio !!



Confronto di alcuni Valori limite

Ente	Tempi di esposizione	Limite	Valori limite (ppm)	Valori limite (mg/m ³)
OSHA	8 ore	PEL - TWA	0,75	0,92
	15 minuti	STEL- TWA	2	2,46
NIOSH	10 ore	REL- TWA	0,016	0,020
	15 minuti	REL- STEL- TWA	0,1	0,123
ACGIH		TLV- C	0,3	0,37
DFG		MAK-C	1	1,23

Confronto tra OELs (*Occupational Exposure Limits*)

Lo SCOEL (*Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values*) aveva adottato in precedenza i valori:

OEL –TWA 0,2 ppm

OEL – STEL 0,4 ppm

Recentemente ha proposto valori meno restrittivi

OEL –TWA 0,3 ppm

OEL – STEL 0,6 ppm

Attribuzione al gruppo C SCOEL : cancerogeni genotossici per i quali è possibile definire un limite pratico (*as supported by studies on mechanism and/or toxicokinetics; health based exposure limits may be based on an established NOAEL*)

Nuovi obblighi : Classificazione secondo CLP

Categorie di pericolo	Indicazioni di pericolo	
Cancerogeno 1B	Può provocare il cancro	H350
Mutageno 2	Sospetto di provocare alterazioni genetiche	H341
Tossicità acuta 3	Tossico per ingestione	H301
Tossicità acuta 3	Tossico per contatto cutaneo	H311
Tossicità acuta 3	Tossico per inalazione	H331
Corrosione della cute 1B	Provoca gravi ustioni alla cute e gravi lesioni oculari	H314
Sensibilizzazione della cute 1	Può provocare reazione allergica cutanea	H317

Nuovi obblighi per il datore di lavoro in collaborazione con tutte le figure del sistema di prevenzione

- Aggiornamento delle schede di sicurezza
- Aggiornamento del documento di valutazione dei rischi
- Eseguire determinazioni ambientali per una corretta stima dell'esposizione che permetta di classificare i lavoratori esposti
- Iscrizione nel registro degli esposti
- Revisione della sorveglianza sanitaria
- Formazione