

•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



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 eranoserbatoio 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*
LOMBARDIA			
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)	
TRENTINO			
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
DDT	Protrombina plasmatica	Plasma	60% del valore basale
DDT	DDT, DDE	siero	250 µg/l
Dieldrin	Dieldrin	sangue	100 µg/l
Aldrin	Aldrin	urine	130 µg/g creatinina
Endrin	Anti-12 idrossidrin	Globulo rosso	70% del valore basale (*)
Composti inibitori acetilcolinesterasi	Attività colinesterasica	siero	25 µg/l
Lindano	Lindano	sangue	20 µg/l
Parathion	Paranitrofenolo	Urine	0,5 mg/g creatinina (*)
	Attività colinesterasica eritrocitaria	Globulo rosso	70% del valore basale (*)
Pentachlorofenolo (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**L'APPROCCIO:****VARIABILI INDAGATE**

- Estensione → dati catastali
- Quantità applicate → quaderni di campagna
- Dati antropometrici → cartella clinica
- Macchinari, equipaggiamento e DPI → osservazioni in campo

Raccolta campioni:

- Pads sopra il vestiario
- Pads sotto il vestiario
- Urine 24-h pre- e post-applicazione

Dalle osservazioni e dai dati sul campo:

➢ Quantità di pesticidi applicati

➢ Durata dell'applicazione

Dai dati antropometrici:

➢ Coefficienti per la normalizzazione della dose

Dalle quantità di pesticidi sui pads:

➢ dose totale di pesticidi sugli indumenti

➢ dose totale di pesticidi sulla cute

Dalle misure di escrezione urinaria

➢ Dose di pesticida effettivamente assorbita

Dalla letteratura scientifica e dai dossier

autorizzativi:

➢ Skin penetration rate

➢ Frazione di pesticida convertito in metaboliti

➢ Acceptable Operator Exposure Level (AOEL; mg/kg_{bw})

Dall'integrazione di tali dati:

→ ipotesi di BEI

→ Ipotesi di interpretazione

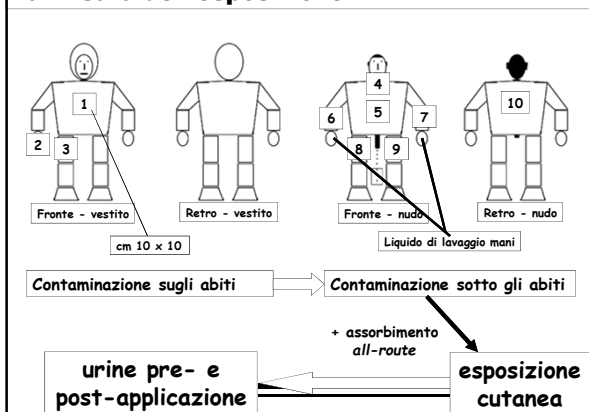
→ Modellizzazione / definizione di profili

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-MS² (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
Agricoltori (n=11)			
BMI	27.2	30.7	20.1
BS (m ²)	2.071	2.323	1.818

Terbutilazina: le Aziende e gli Agricoltori

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 ²)	1.818	2.115	1.750

Esposizione a propanil

Coefficiente di assorbimento cutaneo: 20%

AOEL: 0.02 mg/kg_{pc}

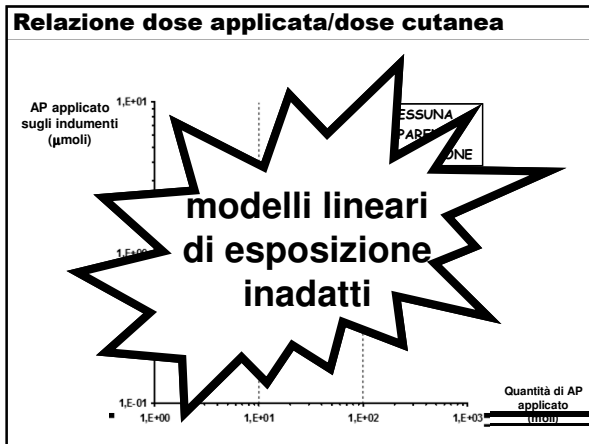
cutanea (n=11)	Med	Max	Min
Sugli abiti (mg)	0.3	0.6	0.6
Sulla cute (mg)	1.78	0.5	0.5
Stima della dose interna (µg/kg _{pc} /die)	1637	1.3	1.3
vecchio AOEL: 0.07 mg/kg _{pc} nuovo AOEL: 0.02 mg/kg _{pc}	3	16	0.01
Metaboliti Urinari (desetil-BCA) (n=11)			
Pre-esp (µg/24-h)	1.17	< 0.1	< 0.1
Post-esp (µg/24-h)	317,6	10.8	10.8

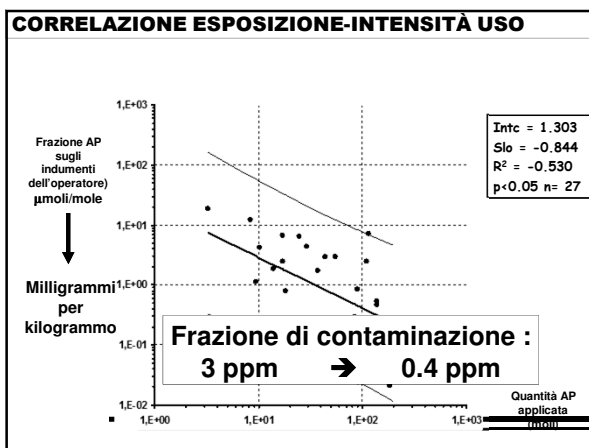
Esposizione a terbutilazina

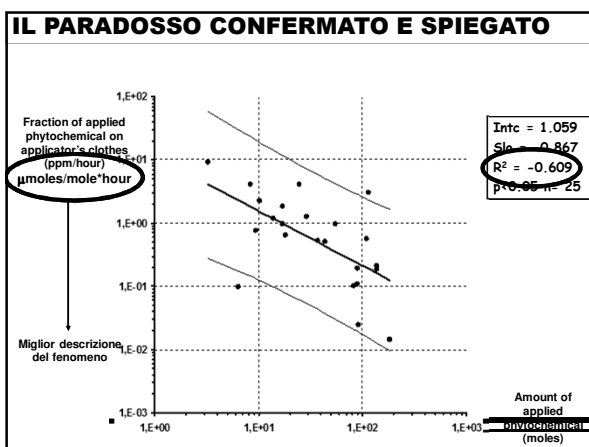
Coefficiente di assorbimento cutaneo : 1%

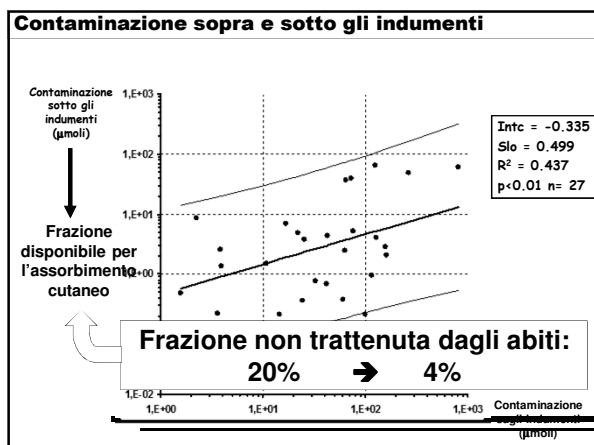
AOEL: 0.021 mg/kg_{pc}

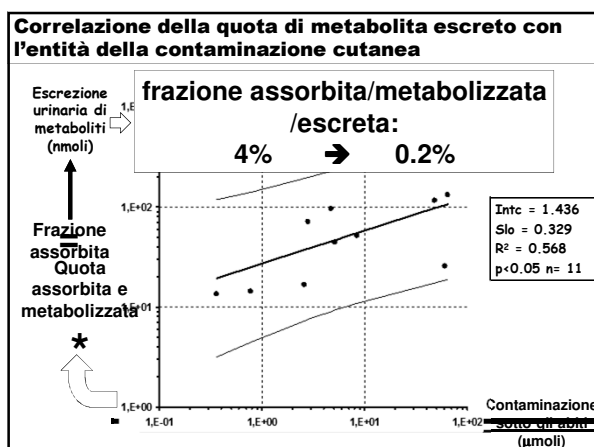
cutanea (n=13)	Mediana	Max	Min
Sugli abiti (mg)	8.5	36.7	0.36
Sulla cute (mg)	0.2	1.0	0.05
Stima della dose interna (µg/kg _{pc} /die)	0.03	0.12	0.01
AOEL/dose = 1 / RISCHIO	93	20	432
Metaboliti Urinari (desetil-TerB)(n=13)			
Pre-esp (µg/24-h)	< 0.4	< 0.4	< 0.4
Post-esp (µg/24-h)	1.02	1,26	< 0.4











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:

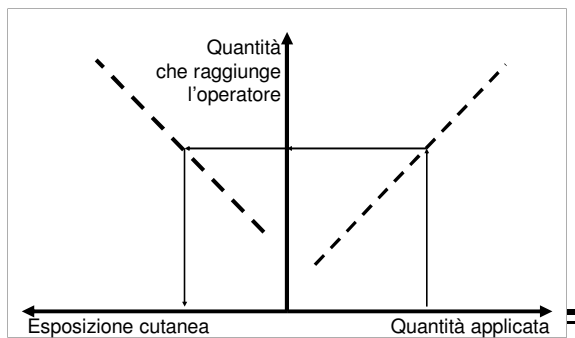
→ L'entità della dose che raggiunge l'operatore in funzione

→ Della quantità di prodotto applicata

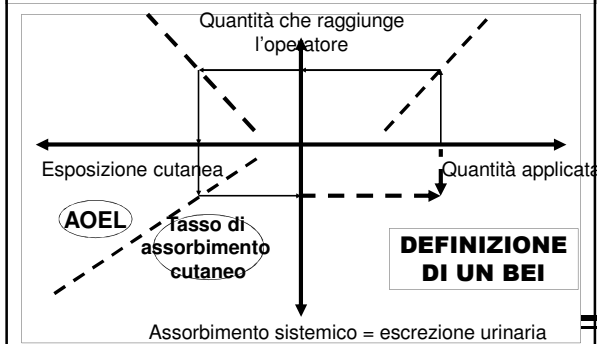
Nelle diverse condizioni di lavoro:

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

**Nessi causali e relazioni quantitative
esposizione – rischio
nell'applicazione dei fitofarmaci**



**Nessi causali e relazioni quantitative
esposizione – rischio
nell'applicazione dei fitofarmaci**



**Nessi causali e relazioni quantitative
esposizione – rischio
nell'applicazione dei fitofarmaci**



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'



8 x 12,5 cm
= 100 cm²

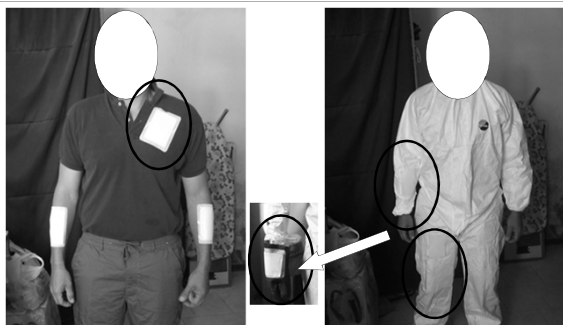
'pad' = campionatore passivo di deposizione
dispositivo autocostruito
non normalizzato

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

Estrapolazione dei risultati all'intera superficie corporea

• Posizionamento di pads sotto la tuta

- 2 avambracci
- 2 stinchi

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



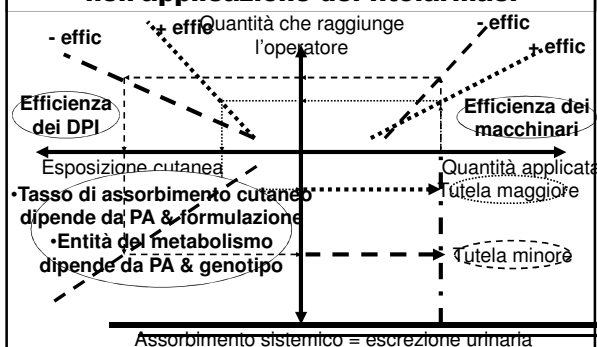
**Dose di principio attivo o di metabolita
corrispondente
alla dose assorbita
attraverso *tutte* le vie di esposizione**

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**

Nessi causali e relazioni quantitative esposizione – rischio nell'applicazione dei fitofarmaci



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	
R25 TOXIC IF SWALLOWED	2
R23 TOXIC IF INHALATED	
R43 SKIN SENSITIZER	
R26 HIGHLY TOXIC IF INHALATED	3
R62 CAN REDUCE FERTILITY	
	4

I criteri adottati per la categorizzazione:

- reversibilità degli effetti potenziali;
- Capacità di indurre tumori in animali da laboratorio;
- Capacità di causare il cancro o di aumentare 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)

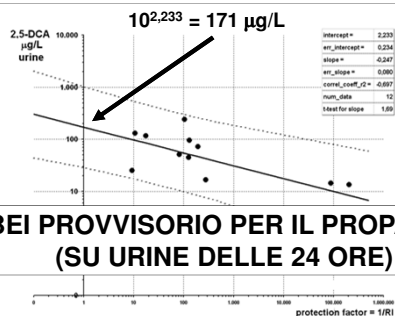
INTEGRAZIONE DATO AMBIENTALE – DATO BIOLOGICO: informazioni sulla relazione dose esterna-dose interna

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

Esempio: definizione di un BEI provvisorio, «AOEL based» per il propanil (urine 24 ore)



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!**