

Fitofarmaci (introduzione). Sotto il nome di pesticidi sono compresi composti attivi contro gli insetti (insetticidi), crittogame parassitarie (anticrittogamici o fungicidi), fanerogame superiori (diserbanti ed erbicidi), inoltre contro gli acari, i nematodi, i molluschi ed i roditori.

Circa il 40% dei pesticidi prodotti nel mondo viene impiegato nel Nord America, il 25% in Europa occidentale ed il resto in altri continenti.

In Italia viene utilizzato circa il 2-3% della produzione mondiale. Negli ultimi anni in Italia il consumo di pesticidi, espresso in quantità impiegata, non è aumentato, ma è aumentato il loro costo. Le classi di maggior impiego (in peso) sono quelle dei fungicidi seguita dagli insetticidi e dagli erbicidi.. Tra gli insetticidi si è ridotto l'uso dei composti organoclorati (DDT e derivati), mentre è aumentata l'utilizzazione degli esteri fosforici e dei carbammati. I casi di intossicazione da pesticidi denunciati in Italia riguardano, per la maggior parte, agricoltori esposti ad esteri fosforici, ma sono segnalate anche intossicazioni da carbammati, ditiocarbammati ed altri composti. La maggior parte dei casi sono stati segnalati in Emilia, mentre in altre regioni come il Trentino, Alto Adige e l'Abruzzo non sono stati denunciati casi di intossicazione. Ciò probabilmente dipende sia dal fatto che in Emilia ed altre regioni del nord Italia alcune categorie di agricoltori possono avere esposizioni continuative a pesticidi (nelle regioni meridionali l'esposizione è saltuaria) sia dalla mancata denuncia dei casi di intossicazione.

In base alla Legge del 2,12,1975 pubblicata sulla Gazzetta ufficiale il 17 dello stesso mese i medici sono obbligati a denunciare all'Ufficiale Sanitario (in pratica alle ASL) entro due giorni i casi di intossicazione da pesticidi di cui siano a conoscenza.

Esposizione a fitofarmaci I gruppi di popolazione esposti a pesticidi sono:

- a) gli operai addetti alla produzione,
- b) gli agricoltori che li impiegano,
- c) i consumatori di prodotti agricoli.

Le fasi più pericolose dell'impiego dei fitofarmaci sono quelle della produzione e della manipolazione (specialmente se i pesticidi sono molto attivi). E' pericolosa anche la dispersione di pesticidi diluiti a meno che questi non siano attivi su insetti, piante ecc. in concentrazioni sicuramente non pericolose per l'uomo (es. alcuni moderni derivati del piretro).

Spesso vengono poste in commercio associazioni di più pesticidi: in tal caso il potere tossico dei singoli composti può essere aumentato o diminuito. Per es. alcuni pesticidi agiscono su enzimi microsomiali del fegato che detossificano altri pesticidi. E' importante anche conoscere il grado di biodegradabilità dei pesticidi sia nei riguardi dei lavoratori che li impiegano sia nei riguardi dei consumatori che utilizzano prodotti alimentari trattati con pesticidi. L'uso dei pesticidi in Italia è regolamentato da numerose leggi (es. divieti e limiti nell'impiego di presidi sanitari contenenti DDT, lindano, antibiotici, chemioterapici, composti organofosforici ecc., classificazione e disciplina dell'imballaggio e dell'etichettatura delle sostanze e dei preparati pericolosi, ecc.); secondo il DPR n 1255 del 1968 (non più in vigore) i pesticidi venivano divisi in quattro classi a seconda della loro tossicità acuta: nella prima classe erano compresi quei principi attivi che hanno una DL50 per via orale nel ratto inferiore a 50 mg/kg o che possono essere letali per l'uomo, nella seconda quelli con una DL50 inferiore a 500 mg/kg o che possono provocare gravi intossicazioni, nelle altre due classi composti che hanno effetti lievi o trascurabili sull'uomo.

Attualmente i fitofarmaci vengono divisi in due classi (che tiene conto anche della loro tossicità cronica e degli eventuali effetti mutageni e cancerogeni). Solamente coloro che sono in possesso di un "patentino" rilasciato dalle ASL competenti possono comprare ed utilizzare i fitofarmaci della I classe.

Prevenzione delle intossicazioni da fitofarmaci (a). Nel caso della produzione industriale e dell'uso continuativo di pesticidi in ambienti confinati (come le serre ed i silos) i problemi sono comuni a quelli della prevenzione per gli altri tossici industriali: è necessaria una corretta progettazione degli impianti, la messa in atto di sistemi di aspirazione o ventilazione, l'uso di guanti, tute, occhiali ed altri mezzi protettivi individuali, il controllo sanitario ed il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti.

Per quanto riguarda la prevenzione delle intossicazioni da pesticidi negli agricoltori è evidente che, al giorno d'oggi, essa è attuata ad un livello non adeguato. La legge 626/94 fa obbligo di sottoporre a sorveglianza sanitaria solo i lavori dipendenti. Prima di questa legge dovevano essere sottoposti a controllo sanitario solamente quelli esposti ad organofosforici, idrocarburi alifatici, oli minerali, acido cianidrico, anidride solforosa ed altri composti il cui uso è stato in seguito proibito. Risulta, anche per questo motivo, difficile, come ricordato all'inizio, poter acquisire informazioni sull'effetto dei pesticidi sugli agricoltori in modo da favorire la raccolta di dati epidemiologici che indirizzino le misure preventive.

Ciò è particolarmente utile perché da rilevazioni eseguite negli Stati Uniti e nella Comunità Europea risulta che non tutti i pesticidi in commercio sono stati accuratamente sottoposti ad indagini tossicologiche (quelli entrati in produzione prima del 1980) . Inoltre, benché per una disposizione della CEE i nuovi pesticidi prima di poter essere utilizzati debbano essere sottoposti a prove di tossicità acuta, subacuta e cronica, a causa del segreto commerciale, in pratica, è difficile conoscere nella loro completezza le indagini tossicologiche eseguite.

Gli agricoltori esposti a pesticidi dovrebbero essere sottoposti a visita medica non solo al termine del ciclo stagionale di impiego di questi prodotti ma anche prima, onde allontanare i soggetti non idonei. Negli agricoltori che usano esteri fosforici e carbammati vanno determinate le colinesterasi ematiche, test di effetto ma non di dose. Speriamo che nel prossimo futuro possano essere di facile applicazione anche altri test di esposizione a pesticidi.

Nell'impiego agricolo dei pesticidi, i fattori che maggiormente favoriscono il pericolo di intossicazione sono:

- a) gli agricoltori non sono consapevoli dei rischi inerenti i prodotti che usano,
- b) nelle aziende spesso manca un locale adibito specificamente a deposito di pesticidi,
- c) i prodotti tossici spesso non sono opportunamente etichettati e sono a portata di mano dei bambini,
- d) non vengono utilizzati mezzi di protezione durante la preparazione di miscele e l'irrorazione.

A seconda dei tipi di composti utilizzati vanno impiegati tute, guanti, occhiali e maschere ed, in situazioni particolari, protezioni a tipo scafandro con completo isolamento dell'operatore dall'ambiente. Bisogna ancora ricordare che non sempre i guanti sono completamente impermeabili, specie a solventi, e che, dopo l'irrorazione, la cute va accuratamente lavata con acqua e sapone. Ancora i lavoratori non devono irrorare i pesticidi contro vento ed, a causa dell'irrorazione solare, è preferibile che queste operazioni vengano effettuate al mattino o nel pomeriggio avanzato.

Non devono essere esposti a pesticidi (e per questo motivo è utile la visita medica preventiva) soggetti in cattive condizioni di salute come quelli affetti da dermatiti allergiche o da broncopneumopatia. E' chiaro che non devono essere esposti a pesticidi minorenni o donne in gravidanza ed in allattamento.

Misure precauzionali, oltre che nella preparazione e nell'irrorazione dei pesticidi, vanno attuate anche quando si entri in zone in precedenza irrorate a seconda della biodegradabilità dei prodotti impiegati; durante la raccolta della frutta lo squotimento delle foglie può causare inalazione di antiparassitari. Sono segnalati anche casi di intossicazione dovuti alla combustione del fogliame secco in precedenza trattato con pesticidi.

Classificazione dei fitofarmaci. il consumo dei fitofarmaci a livello nazionale o regionale può essere calcolato in base al peso od in base al costo. Circa il 30-40 dei fitofarmaci è utilizzato negli Stati Uniti, il 25 % in Europa ed il 2-3 % in Italia.

I principi attivi dei fitofarmaci sono oltre 300 e le formulazioni commerciali oltre 4000. La classificazione può essere fatta in base al peso od all'agente verso il quale questi sono attivi.

I fitofarmaci in base alla tossicità sono divisi in due classi. Per l'utilizzo dei composti della prima classe occorre il patentino rilasciato dai sanitari della ASL.

Classificazione:

1) Insetticidi:

- a) organofosforici,
- b) organoclorati (derivati del DDT),
- c) idrocarburi alogenati (fumiganti),
- d) vegetali (piretro e derivati),
- e) olii minerali (associati ai principi attivi).

2) Fungicidi od anticrittogamici:

- a) carbammati,
- b) ditiocarbammati,
- c) composti dello zolfo e del rame
- d) diazine e triazine
- e) paraquat

3) Molluschicidi

4) Rodenticidi (allio. cumarinici, scilla ecc.

5) Acaricidi

Esteri Fosforici. Sono composti in forma liquida studiati originariamente per usi bellici. Sono costituiti da esteri degli acidi ortofosforico, pirofosforico, tiofosforico e ditiofosforico. I più importanti sono il tetraetilpirofosfato (TEPP, la cui dose letale media è di 50 ug/kg), il malathion (un alchilpirofosfato la cui dose letale è di 1400 ug/kg) ed il parathion.

Metabolismo. Gli esteri fosforici possono essere assunti per via gastroenterica, respiratoria e transcutanea; sono rapidamente metabolizzati per cui danno fenomeni di tossicità acuta a meno che non vi siano esposizioni ripetute e ravvicinate nel tempo.

Gli esteri fosforici, oltre che ad azioni attivanti, possono andare incontro a processi di detossificazione (es il parathion o paraoxon è trasformato in paranitrofenolo a livello microsomiale).

L'escrezione urinaria del paranitrofenolo comincia qualche ora dopo l'assorbimento del tossico, raggiunge il massimo dopo 24 ore e scompare dopo 4 o 5 giorni.

Gli esteri fosforici sono inibitori della acetilcolinesterasi, essendo in grado di legarsi con il sito attivo dell'enzima come substrati competitivi con la acetilcolina. Nell'organismo sono presenti due tipi di colinesterasi:

- a) acetilcolinesterasi (o vera o del globulo rosso) specifica per l'acetilcolina situata nel sistema nervoso, nelle giunzioni mioneurali (muscolari), nei surreni oltre che nelle emazie,
- b) la pseudocolinesterasi (o colinesterasi plasmatica) meno specifica per la acetilcolina e capace di idrolizzare anche altri substrati. Oltre che nel plasma si trova localizzata nel miocardio, muscolo liscio, mucosa intestinale e cute.

Gli effetti degli esteri fosforici dal punto di vista farmacologico si possono distinguere in:

- a) muscarinici, indotti dalla stimolazione parasimpatica,
- b) nicotinosimili, da stimolazione delle sinapsi gangliari simpatiche e delle placche motrici
- c) sul sistema nervoso centrale.

Le sedi su cui agiscono gli esteri fosforici sono il sistema parasimpatico, il simpatico (in minore entità), le giunzioni neuromuscolari, il sistema nervoso centrale ed i vasi (tabella 1)

Tabella 1. Effetti degli organi fosforici sul sistema parasimpatico, ortosimpatico e sulla giunzione neuromuscolare (nei quali l'acetilcolina agisce come mediatore).

- parasimpatico: occhio = miosi; ghiandole esocrine (salivari, lacrimali, bronchiali, sudoripare) = ipersecrezione, cuore = bradicardia, bronchi = costrizione , aumento secrezione.
- ortosimpatico: si rendono evidenti solo dopo paralisi para-simpatica, sono rappresentate in particolare da stimolazione surrenalica.
- giunzione neuromuscolare: fascicolazione, blocco neuromuscolare.
- s.n.c.: eccitazione seguita da depressione e da coma.
- vasi: vasodilatazione.

Tabella 2. Sintomatologia clinica. a seconda della dose introdotta.

<u>Lieve</u>	<u>Media gravità</u>	<u>Grave</u>
<u>Cefalea</u>	//	//
<u>Vertigine</u>	//	//
<u>Ipotensione</u>	//	//
<u>Nausea, scialorrea</u>	//	//
	//	//
	<u>Diarrea</u>	//
	<u>Miosi</u>	//
	<u>Collasso</u>	//
		<u>Espettorazione mucosa</u>
		<u>Dispnea</u>
		<u>Eccitazione muscolare</u>

Nella grande maggioranza dei casi di intossicazione acuta la morte interviene per asfissia dovuta sia alla paralisi dei muscoli respiratori sia alle alterazioni broncopolmonari (tabella 2). Per contatti limitati possono prodursi nel luogo di esposizione effetti locali: es. miosi nel caso di esposizione degli occhi ed aumento della secrezione bronchiale e broncocostrizione nel caso di inalazione.

La esposizione ad esteri fosforici può provocare polinevriti con interessamento motorio e sensitivo insorgenti sia in modo isolato senza compromissione degli altri organi, sia a distanza di qualche settimana dall'avvenuta intossicazione. Le polinevriti non sono causate da inibizione dell'attività acetilcolinesterasica ma da una azione su una "esterasi neurotossica" situata sulle membrane assionali cui si legano molti composti fosforati modificandone la attività.

Diagnosi. Poichè l'intossicazione acuta da organofosforici è dovuta all'inibizione dell'acetilcolinesterasi, la determinazione di questo enzima è importante. La inibizione della acetilcolinesterasi eritrocitaria dura di meno di quella plasmatica (rispettivamente circa un mese e tre mesi). Tale conoscenza può essere utile per stabilire quando è avvenuta la pregressa esposizione.

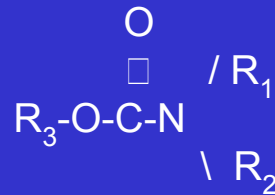
I segni clinici compaiono di solito quando l'attività della colinesterasi ematica è ridotta al di sotto del 25 %.

Terapia In caso di intossicazione grave, dopo aver decontaminato la cute, gli occhi e lo stomaco a seconda della via di introduzione del tossico, va attuata:

- a) la respirazione artificiale,
- b) somministrazione endovenosa di solfato di atropina in dosi di 2 o 4 mg ripetute ogni 5-10 minuti a seconda delle condizioni del paziente finchè non compaia atropinizzazione,
- c) somministrazione endovena a goccia lenta di 1 g di 2-PAM (N-metilpiridilio-2,aldossimaioduro, riattivatore delle colinesterasi), dose che può essere ripetuta dopo 3-4 ore. Il 2-PAM va utilizzato solo nelle intossicazioni gravi.

Cenni su i carbammati

I carbammati sono meno tossici degli esteri fosforici di cui hanno una persistenza maggiore; tuttavia essi si accumulano meno degli organoclorurati. Sono esteri dell'acido carbammico od amino- formico secondo la formula generale:



La tossicità acuta varia da una DL50 inferiore ad 1 mg/kg nel ratto dell'Aldicorb ad una DL50 di poco inferiore ad 1 g/kg del Carbaryl. I carbammati sono assorbiti per via respiratoria, digestiva e transcutanea e rapidamente metabolizzati ed escreti dall'organismo; sono come gli esteri fosforici inibitori delle colinesterasi, ma rispetto a questi ultimi prodotti si legano agli enzimi in modo meno stabile. I sintomi della intossicazione acuta da carbammati sono molto simili a quelli della intossicazione da esteri fosforici. Anche nel caso dei carbammati v'è inibizione delle colinesterasi eritrocitaria (vera) e plasmatica.

La sintomatologia clinica compare quando l'attività di questi enzimi è inibita per oltre il 50 %. Poichè è raro che vi siano intossicazioni gravi non sono richieste per il trattamento terapeutico dosi elevate di atropina come nella intossicazione acuta da organofosforici.. Nel caso della intossicazione da carbammati il 2-PAM non è di utilità.

Cenni sul DDT e gli insetticidi cloro-organici. L'uso di insetticidi cloro-organici è stato a norma di legge notevolmente diminuito in Italia poichè essi hanno una notevole persistenza nell'ambiente e sono sospetti di essere cancerogeni. Attualmente essi possono essere utilizzati solo in ambienti chiusi contro parassiti domestici come i pidocchi.

A seconda del composto, questi insetticidi sono in grado di provocare neoplasie in una o più specie di animali da esperimento; mancano però dati epidemiologici riguardanti l'uomo. Per questo motivo, essi sono generalmente compresi tra i composti potenzialmente cancerogeni nella classificazione CEE). Nonostante i riportati inconvenienti, essi vengono ancora utilizzati, e se ne prevede l'impiego per il futuro, in paesi del terzo mondo in cui il rapporto costo-benefici sul loro impiego è senz'altro a vantaggio di questi ultimi. Ad esempio, essi vengono utilizzati attualmente in Sud Africa ed in Mozambico contro le Anofeles portatrici della malaria.

I composti più importanti di questo gruppo sono i derivati fenil-alchilici (DDT o diclorodifenil-tricloroetano ed il metossicloro), i ciclopentadienici (clordano, aldrin, dieldrin ecc.) ed i derivati cicloparaffinici (esaclorocicloesano e lindano).

Metabolismo. Tranne il DDT il cui assorbimento percutaneo è praticamente nullo, tutti questi composti possono essere assorbiti per via cutanea, respiratoria e digestiva. Dopo l'assorbimento, essi vanno incontro a trasformazioni metaboliche ed, a causa della loro lipofilia, si accumulano nei tessuti ricchi di grasso, in particolare nel sistema nervoso. L'emivita del DDT depositato nel tessuto adiposo è stata calcolata essere di 3-4 anni, mentre gli altri composti hanno una persistenza nell'organismo minore. I metaboliti degli insetticidi cloro-organici sono eliminati prevalentemente con le urine. Nell'uomo i metaboliti principali del DDT sono il diclorodifenildicloroetano (DDD) e l'acido diclorodifenilacetico (DDA).

Sintomatologia clinica. La dose letale per l'uomo del DDT è di circa 30 g (la DL50 del ratto è di circa 250 mg/kg). La intossicazione acuta produce soprattutto effetti sul sistema nervoso (irritabilità, vertigine, prostrazione, tremori ed infine convulsioni). Gli insetticidi cloroorganici alterano l'elettroencefalogramma che pertanto si dimostra il mezzo più utile per individuare i casi subclinici di intossicazione. La esposizione cronica, oltre a provocare dermatopatie, ha effetti anche a basse dosi sul sistema microsomiale epatico. Vi sono studi sperimentali sugli animali di laboratorio dimostranti che i composti cloroorganici producono induzione enzimatica ed alterazioni morfologiche epatiche. Anche studi epidemiologici confermano l'ipotesi che l'esposizione cronica a questi insetticidi provochi nell'uomo lesioni epatiche, oltre a turbe nervose minori. Come già riportato, non vi sono finora conferme che questi composti siano cancerogeni per l'uomo (generalmente 3° classe CEE).

La terapia della intossicazione acuta è sintomatica e si basa sull'uso di sedativi

Cenni sui ditiocarbammati Sono usati in prevalenza come anticrittogamici (in Abruzzo in particolare nella coltura della vite) ed, in misura minore, come erbicidi e nematocidi. Derivati dall'acido ditiocarbammico, sono inibitori di attività enzimatiche agendo sui gruppi sulfidrilici e chelando i metalli costituenti la parte attiva di metalloenzimi. Ciò è confermato dal fatto che i ditiocarbammati vengono in parte trasformati nell'organismo in solfuro di carbonio, pure provvisto di attività chelante specie sullo zinco. Tuttavia, non si sono riscontrati finora quadri clinici di intossicazione da ditiocarbammati sovrapponibili a quelli del solfuro di carbonio.

I ditiocarbammati hanno un potente effetto irritante ed allergizzante provocando sia eritema ed altre alterazioni cutanee, sia asma bronchiale ed edema di Quincke. In casi di intossicazione acuta si è riscontrato anche un interessamento cerebrale confermato dalla presenza di alterazioni elettroencefalografiche, nonché di sofferenza epatocellulare. Viene discusso se questi composti, alcuni dei quali hanno attività mutagena, possano avere anche potere cancerogeno. In particolare essi potrebbero provocare alterazioni a livello tiroideo.