

UNIVERSITÀ DI PARMA

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA
DEL LAVORO

Direttore: Prof. Massimo Corradi

**CARATTERIZZAZIONE
DELL'ESPOSIZIONE AI PRODOTTI
FITOSANITARI NEI LAVORATORI
ADDETTI AI TRATTAMENTI DURANTE
LA STAGIONE AGRICOLA**

Specializzando: Dott. Diego Giussani

ANNO ACCADEMICO 2017 - 2018

INDICE

RIASSUNTO	1
INTRODUZIONE.....	4
1 PRODOTTI FITOSANITARI	4
1.1 INFORMAZIONI GENERALI SUI PRODOTTI FITOSANITARI	4
1.1.1 Caratteristiche	4
1.1.2 Classificazione	5
1.1.3 Utilizzo.....	7
1.1.4 Tossicocinetica.....	8
1.1.5 Tossicodinamica.....	10
1.2 Captano.....	14
1.2.1 Proprietà Chimico-Fisiche	15
1.2.2 Captano e Ambiente	15
1.2.3 Informazioni tossicologiche: Tossicocinetica	16
1.2.4 Tossicodinamica.....	18
1.3 Rischi connessi all'uso dei Prodotti Fitosanitari	21
1.4 Legislazione.....	22
1.4.1 Etichette e Schede di Sicurezza.....	25
1.4.2 Patentino Fitosanitario	26
2 ESPOSIZIONE LAVORATIVA AI PRODOTTI FITOSANITARI NEGLI OPERATORI ADDETTI AI TRATTAMENTI	26
3 MACCHINE PER LA DISTRIBUZIONE	27
3.1 Impolveratrici	28
3.2 Fumigatrici	29
3.3 Irroratrici	30
3.3.1 Irroratrici classiche.....	30
3.3.2 Irroratrici a barre	31
3.3.3 Irroratrici ad aeroconvezione e polverizzazione meccanica (Atomizzatori).....	31
3.3.4 Irroratrici ad aeroconvezione e polverizzazione pneumatica (Nebulizzatori)	32
3.3.5 Irroratrici dotate di carica elettrostatica	32
3.3.6 Irroratrici a tunnel	33
3.3.7 Principali componenti delle macchine irroratrici	33
3.4 Dispositivi a spalla per la distribuzione	42
4 DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE.....	43
5 CARATTERIZZAZIONE DELL'ESPOSIZIONE AI PRODOTTI FITOSANITARI NEI LAVORATORI	46

5.1	Monitoraggio Ambientale	48
5.1.1	Valori limite di riferimento nel monitoraggio ambientale	48
5.2	Monitoraggio Biologico	49
5.2.1	Indici di Esposizione Biologica	50
5.2.2	Determinazione delle sostanze attive e/o dei loro metaboliti in urina .	52
5.3	Raccolta dei dati relativi ai trattamenti e stima dell'esposizione	53
5.4	CAratterizzazione dell'esposizione al Captano.....	56
6	OBIETTIVI DELLO STUDIO	59
7	MATERIALE E METODI.....	64
7.1	Raccolta urine e questionario	66
7.2	Analisi in urina	67
7.3	Analisi delle acque	68
7.4	Stima esposizione al Captano.....	68
7.5	Analisi statistica	70
8	RISULTATI.....	71
9	DISCUSSIONE.....	78
10	CONCLUSIONI.....	83
	Allegato 1, Allegato 2 e Bibliografia	85

RIASSUNTO

I prodotti fitosanitari sono largamente utilizzati in ambito agricolo con il fine di aumentare la produzione delle colture e ridurre l'incidenza di malattie delle stesse. Il loro impiego, così come per ogni sostanza chimica, comporta l'insorgenza di un rischio per la salute dei lavoratori pertanto è opportuno conoscere quale sia il reale livello di esposizione a tali sostanze nei cicli produttivi. Numerosi studi scientifici hanno concluso che il monitoraggio biologico, con la ricerca delle sostanze attive e dei loro principali metaboliti nelle urine, è un valido ausilio per ottenere una caratterizzazione di tale esposizione in un protocollo di valutazione del rischio in ambito professionale. In diversi studi recenti si è concluso che il modello di campionamento impostato su raccolte ripetute di campioni estemporanei di urine, pur mantenendo la propria capacità di descrivere la realtà espositiva, si è dimostrato una valida alternativa alle precedenti metodiche dimostrandosi nel contempo più veloce, pratica e con un minore impatto sulle attività quotidiane dei soggetti esposti.

Lo scopo dello studio è quello di verificare se i tempi e le modalità di raccolta, previsti dal protocollo proposto, basato su raccolte ripetute di campioni di urine, permettono di riscontrare un'eventuale esposizione a sostanze con le quali si può venire a contatto sia direttamente (partecipando attivamente ai trattamenti), sia indirettamente vivendo nel contesto di una piccola azienda agricola.

Sono stati coinvolti tre lavoratori addetti ai trattamenti con prodotti fitosanitari e altri sei soggetti dei rispettivi nuclei familiari appartenenti a piccole aziende agricole del territorio di una provincia Emiliana.

Lo studio ha coperto le stagioni produttive 2018 e 2019 (due stagioni successive), dall'inizio delle attività in campo a fine inverno e fino alla chiusura della stagione in autunno, e ha comportato la raccolta di tre campioni di urina per ciascun lavoratore/operatore e per ogni membro del nucleo familiare ad ogni trattamento applicato alla coltura. Nel complesso i trattamenti monitorati sono stati nove.

Le analisi di tali campioni, con la ricerca della molecola tal quale Captano e/o il suo metabolita THPI, sono state eseguite presso il Centro di Eccellenza per la Ricerca Tossicologica (CERT) dell'Università di Parma.

In considerazione del fatto che nel contesto agricolo sono presenti molti fattori che possono influire sulla variabilità espositiva inter-individuale per ridurre tale criticità si è deciso di introdurre un protocollo standardizzato in modo da limitare, almeno nel metodo di raccolta e di analisi, i possibili errori interpretativi dei dati ottenuti. Nel raggiungere tale obiettivo ci si è avvalsi di un metodo allestito ad hoc che affianca ad un questionario semplice ed immediato, un modello di raccolta urine del tipo “spot sampling” e la cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem in modo da ridurre al minimo l’errore e la variabilità strumentale nell’ottenere i risultati analitici.

La raccolta di informazioni ha indagato nello specifico le terapie farmacologiche in atto (anamnesi farmacologica), le abitudini voluttuarie, le modalità di svolgimento del trattamento e le eventuali fonti di esposizione alternative ai PF dei soggetti reclutati.

Tali dati sono stati utilizzati per stimare eventuali interferenze metaboliche da parte dei farmaci od ulteriori fonti espositive alle molecole ricercate in urina. Inoltre con una parte delle informazioni è stato possibile raggiungere una stima del rischio espositivo utilizzando metodiche ed equazioni matematiche come già sperimentato da altri ricercatori nella letteratura scientifica.

I dati sopracitati sono stati raccolti tramite questionario ed intervista diretta con i lavoratori.

In base ai valori da noi ottenuti in laboratorio su campioni di urine il Captano tal quale è risultato essere al di sotto dei valori di rilevabilità in pressoché tutti i campioni, a differenza del suo metabolita (THPI) che è risultato rilevabile durante le diverse operazioni al campo che hanno coinvolto direttamente o indirettamente i soggetti volontari. Infatti tali valori si sono riscontrati sia nei lavoratori, che hanno applicato in prima persona il fungicida, o che hanno partecipato alla raccolta dei frutti in autunno, sia nei soggetti che non hanno svolto alcuna attività lavorativa nel contesto in studio. I valori del THPI hanno mostrato una cinetica di eliminazione alquanto variabile durante le 24 ore successive al trattamento. Sulle possibili cause di tale riscontro sono state formulate varie ipotesi che meriterebbero indagini più approfondite. Si è notato nel complesso che la cinetica di assorbimento tende a variare in correlazione al momento del trattamento, che le fasi produttive (trattamento e raccolta) presentano livelli di esposizione alla sostanza molto

differenti ed apparentemente inaspettati, e che la variabilità metabolica interindividuale potrebbe giocare un ruolo rilevante nelle cinetiche di eliminazione. Lo studio, considerati i limiti di numerosità campionaria, ha sottolineato ancora una volta quanto l'esposizione ai prodotti fitosanitari in ambito agricolo sia variabile e stratificata, e quindi di fatto quanto una valutazione del rischio legata all'uso di tali sostanze sia un compito arduo per la medicina del lavoro, che non può limitarsi al monitoraggio sulla base di una dosimetria passiva ma che deve raccogliere contemporaneamente più informazioni possibili per permettere in ultima istanza un'interpretazione sufficientemente accurata dei risultati del laboratorio.

INTRODUZIONE

1 PRODOTTI FITOSANITARI

I Prodotti Fitosanitari (PF) sono sostanze chimiche impiegate principalmente nel settore agricolo per proteggere le colture e impedire che queste vengano distrutte da malattie e infestazioni (1). Per trattamento fitosanitario si intende l'applicazione di uno o più agenti di natura fisica, chimica o biologica che hanno lo scopo di proteggere o migliorare la produzione agricola. La fitotossicità è definita come l'azione dannosa dei PF sulla pianta che si può manifestare sotto forma di necrosi, defogliazione, ustioni, alterazioni di funzioni: nel caso degli antifungicidi, si parla di sostanze che combattono le malattie causate da micosi della pianta(2).

Il D.P.R. n.290/01 del Presidente della Repubblica, a conferma di quanto stabilito dal D.Lgs. 17 marzo n. 194/95, precisa che il termine prodotti fitosanitari (PF) sostituisce i precedenti presidi sanitari, fitofarmaci, antiparassitari o gli stessi pesticidi. I PF sono destinati a:

- proteggere vegetali/prodotti vegetali da tutti gli organismi o a prevenirne gli effetti negativi;
- favorire/regolare i processi vitali dei vegetali, con esclusione dei fertilizzanti;
- conservare i prodotti vegetali, con esclusione dei conservanti;
- eliminare le piante indesiderate;
- eliminare/frenare o evitare un accrescimento indesiderato di alcune parti vegetali.

1.1 INFORMAZIONI GENERALI SUI PRODOTTI FITOSANITARI

1.1.1 CARATTERISTICHE

I fitofarmaci possono essere organici o inorganici, ottenuti per sintesi chimica. Un PF è composto normalmente da tre elementi: sostanza attiva, coadiuvante e coformulante.

Le sostanze attive sono gli elementi chimici e i loro composti, allo stato naturale o sotto forma di prodotti industriali, che rappresentano il costituente fondamentale del prodotto, ossia quello che gli permette di esercitare la sua azione (1).

I coadiuvanti aumentano l'efficacia delle sostanze attive e ne migliorano la distribuzione, contribuendo a ridurre la concentrazione della sostanza attiva. Sono sostanze o preparati miscelate alla sostanza attiva, di cui rafforzano le altre proprietà fitosanitarie. In alcuni casi possono essere sostanze di antidoto all'erbicida per limitare l'azione fitotossica sulle coltivazioni. Esempi di coadiuvanti sono gli adesivanti, gli emulsionanti, i sinergizzanti e, gli antischiuma. Particolare importanza per la salvaguardia ambientale è rappresentata dai coadiuvanti antideriva, che riduce l'allontanamento del prodotto dal bersaglio.

I coformulanti servono a ridurre la concentrazione della sostanza attiva (es. sostanze diluenti) (3).

Proprietà caratterizzanti i PF sono lo *spettro d'azione* e la *selettività*. Per *spettro d'azione* si indica la capacità di controllare contemporaneamente più avversità. La *selettività* è la capacità di agire nei confronti di un'avversità, preservando nel contempo gli organismi utili e la specie coltivata. Un fitofarmaco è tanto più selettivo quanto più è efficace contro un infestante rispettando al contempo la specie coltivata e gli organismi utili alla sua crescita. Sono volutamente dispersi nell'ambiente per contrastare i parassiti, funghi e patogeni che interferiscono con la coltura, ma dal momento che la loro specificità non può mai essere completa vi è la possibilità di effetti indesiderati nei confronti di organismi che esulano dal bersaglio previsto, compreso l'uomo, e che possono riguardare la catena alimentare e l'ambiente.

Con il progressivo affermarsi della produzione integrata il consumo si è spostato da agrofarmaci con ampio spettro d'azione a prodotti più selettivi, a limitato spettro d'azione.

1.1.2 CLASSIFICAZIONE

I prodotti fitosanitari in base all'attività che svolgono e alle modalità di azione si suddividono in diverse categorie fitoiatriche. Le classificazioni disponibili prevedono una classificazione funzionale in base all'agente contro cui sono diretti, la classificazione chimica, in base alla struttura chimica del principio attivo, e la

classificazione tossicologica in base alla loro tossicità. La classificazione funzionale comprende sostanze organiche e inorganiche, classificate in base al campo funzionale di impiego in: acaricidi, anticrittogamici, erbicidi, fitoregolatori, fungicidi, insetticidi, molluschicidi, nematocidi, rodenticidi. (6). Alcuni dei più utilizzati sono riportati in Tabella 1.

CLASSE	ESEMPI
Erbicidi	Atrazina, Glifosato, Metolachlor, Cyanazina
Insetticidi organofostati	Malathion, Diazinon, chlorpyrifos
Insetticidi carbammati	Carbaryl, Methomyl, Propoxur
Insetticidi repellenti	DEET (dietilmetatoluamide)
Fumiganti	Cloropiricina, Metilbromide
Rodenticidi	Warfarin, Crimidina
Fungicidi	Captano, Folpet, Mancozeb, Solfato di rame

Tabella 1 Classificazione dei prodotti fitosanitari in base alla funzione.

Altre classificazioni prendono in considerazione la struttura chimica del principio attivo, di seguito riportato un esempio di classificazione dei fungicidi (Tabella 2).

CLASSE CHIMICA	PRINCIPIO	AZIONE SULLA COLTURA	ESEMPI
Composti del rame	Multisito	Protettivo	CuO, CuO ₂
Inorganici	Multisito	Protettivo	Sulphur
Ditiocarbammati	Multisito	Protettivo	Maneb, Zineb, Metiram, Mancozeb, Propineb
Cloronitrile	Multisito	Protettivo	Clorotalonile
Dicarbosamidi	Multisito	Protettivo	Captano
Carbammati	Specifici	Protettivo	Propamocarb
Benzilimidazoli	Specifici	Protettivo	Tiofenato metile, Tiobendazole
Carbossiamidi	Specifici	Protettivo	Flutolanil, Fluxapyroxad

Tabella 2 Classificazione in base alla struttura chimica dei Fungicidi

Composti con strutture chimiche simili hanno caratteristiche simili e di solito analogo meccanismo d'azione. Così, per esempio, gli insetticidi includono composti

organofosfati, carbammati, piretroidi. Gli erbicidi, a loro volta, comprendono le famiglie chimiche dei derivati dell'acido fenossipropionico, dell'acido benzoico, triazine ed uree.

1.1.3 UTILIZZO

I prodotti fitosanitari possono essere destinati ad un uso professionale, come per esempio per il trattamento di colture agrarie (sia in pieno campo che in serra) e per quello delle derrate alimentari, o per uso non professionale come quelli destinati al trattamento di piante ornamentali per uso domestico e denominati prodotti per piante ornamentali, normati e definiti dal D.P.R. 290/2001.

Più nello specifico si distinguono anzitutto prodotti destinati ad uso professionale, di cui l'esposizione riguarda i lavoratori dell'industria addetti alla sintesi e confezionamento dei prodotti, i lavoratori agricoli e gli addetti alla sanità pubblica, da quelli ad uso non professionale che possono essere acquistati e maneggiati anche da chi non è in possesso di certificato di abilitazione all'acquisto, come l'impiego per piante ornamentali o prodotti utilizzati per la difesa di colture destinate al consumo familiare.

È nota infatti l'utilità di impiego dei fitosanitari in agricoltura per migliorare la qualità e quantità dei raccolti. Con l'affermarsi di colture specializzate è stata frequentemente rilevata una ridotta capacità da parte delle piante, protette artificialmente in modo prolungato, di difendersi dagli attacchi parassitari e micotici, a cui consegue l'utilizzo massiccio dei fitosanitari nelle ultime decadi. I fitosanitari sono utilizzati anche in ambiti non agricoli come la manutenzione di linee ferroviarie e stradali, in sanità nella lotta contro vettori come insetti o roditori, e in settori industriali particolari come l'industria della pelle e del legno, dove sono impiegati soprattutto fungicidi e insetticidi.

In commercio, per rispondere alle diverse esigenze di trattamento, sono presenti diverse formulazioni di tali composti. Le principali sono polveri (solubili, bagnabili e non bagnabili), emulsioni, concentrati emulsionabili, sospensioni (concentrate, di microcapsule) e granuli (solubili e disperdibili). Altro aspetto da non trascurare è che nella comune pratica agricola si eseguono i trattamenti utilizzando contemporaneamente più PF, combattendo in tal modo più avversità e risparmiando sui costi di distribuzione.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione si riportano di seguito vari esempi. Gli insetticidi possono agire, per ingestione, o per asfissia dei fitofagi, mentre gli insetticidi e acaricidi vengono distinti in base allo stadio di sviluppo dell'organismo che colpiscono in ovicidi, larvicidi e adulticidi. L'azione dei fungicidi può essere distinta in base alle capacità di essere assorbiti dalla pianta al momento del trattamento, ovvero: azione di copertura per contatto, quando l'azione è limitata alle superfici esterne, o endoterapica, ulteriormente suddivisibile in citotropica, quando penetrano superficialmente ma non traslocano attraverso il sistema linfatico, translaminare quando riescono a passare da una lamina all'altra della foglia, e sistemica quando raggiungono il circolo linfatico. Le miscele che vengono allestite variano a seconda del grado di sinergia o antagonismo delle sostanze, quindi vengono miscelati pochi agrofarmaci per volta calcolando l'intervallo di sicurezza sul prodotto che ha il maggiore tempo di permanenza.

1.1.4 TOSSICOCINETICA

1.1.4.1 Assorbimento

I soggetti esposti comprendono, oltre ai soggetti professionalmente esposti, anche la popolazione generale, attraverso il consumo di cibi trattati o tramite falde acquifere contaminate, o a causa di trattamenti in zone residenziali o di transito (4).

Nei lavoratori la principale via di assorbimento dei PF è quella cutanea. Tale aspetto è influenzato in modo rilevante dalle caratteristiche di solubilità del prodotto e dalle condizioni della cute (sudorazioni, soluzioni di continuo). Ad esempio per un composto liposolubile, un clima caldo e un aumento della sudorazione o la presenza di ferite cutanee l'assorbimento risulta aumentato. Le zone di cute più ricche in follicoli piliferi e ghiandole sebacee ne assorbono più rapidamente e in maggiore quantità, e in presenza di piccole ferite o abrasioni cutanee l'assorbimento può raddoppiare. L'assorbimento per inalazione è minimale e riguarda principalmente i lavoratori addetti alla produzione dei PF. Questa quota dipende dalle caratteristiche chimico fisiche della molecola (es. dimensioni), dalla ventilazione polmonare, dal coefficiente ventilazione/perfusione e dalla distribuzione dal sangue ai tessuti, in quanto gli scambi avvengono in gran parte a livello della membrana alveolo-capillare. L'assunzione per via orale invece riguarda casi di ingestione accidentale e contaminazione dovute al non rispetto delle basilari norme igieniche in ambiente

lavorativo, mentre nella popolazione generale può verificarsi a causa dei residui di antiparassitari o pesticidi presenti nelle acque potabili e negli alimenti. I composti che formano acidi deboli a pH acido vengono più facilmente assorbiti a livello gastrico, mentre le basi deboli come per esempio il paraquat ed il diquat sono assorbite a livello intestinale.

1.1.4.2 Distribuzione

La maggioranza dei fitofarmaci sono liposolubili e può quindi verificarsi una distribuzione attraverso il flusso ematico a seguito di legame con lipoproteine circolanti, mentre le sostanze idrosolubili si legano a proteine plasmatiche o circolano liberamente.

Trasportate nel sangue le molecole di questi prodotti raggiungono e si depositano quindi in organi di deposito (es tessuto adiposo) o negli organi bersaglio dell'azione tossica (es. sistema nervoso, fegato, rene, polmone). I principali fattori che influenzano la distribuzione sono il flusso ematico, l'affinità per il tessuto e la dose. Il flusso determina la distribuzione iniziale mentre la massa del tessuto e la sua affinità determinano la concentrazione tissutale all'equilibrio. Un particolare aspetto della distribuzione riguarda le donne in gravidanza e allattamento, ovvero il superamento della placenta e l'accumulo nel tessuto adiposo delle ghiandole mammarie: essendo inquinanti ubiquitari vengono rilevati comunemente anche in donne non professionalmente esposte.

1.1.4.3 Biotrasformazione

Gli organi adibiti alla biotrasformazione sono in primis il fegato ed a seguire altri tessuti (es rene, polmone, intestino). Come per ogni sostanza che viene metabolizzata nell'organismo anche nel metabolismo dei PF si distinguono reazioni di prima e di seconda fase. Le reazioni di prima fase che li coinvolgono sono catalizzate da monossigenasi citocromo P450 dipendenti, idrolasi, amidasi ed epossido idrolasi, nonché processi di perossidazione. Nelle reazioni di seconda fase i substrati sono i prodotti di prima fase di biotrasformazione con la formazione di glicosidi, glucuronidi, solfati e reazioni di coniugazione con glutazione o amminoacidi. In seguito alla biotrasformazione tali composti o i loro metaboliti possono andare incontro ad una riduzione o paradossalmente ad un aumento della propria tossicità,

inoltre la bioattivazione delle molecole di nuova sintesi può comportare il legame covalenti con macromolecole biologiche, gli addotti, come nel caso dell'interazione tra fungicidi della categoria dei carbammati e l'emoglobina a formare etilentiourea.

1.1.4.4 Escrezione

La molecola tal quale e i vari metaboliti vengono quindi escreti o nell'aria espirata (nelle formulazioni in gas e vapori come il tetracloruro di carbonio), o nelle urine (composti idrosolubili) o per escrezione biliare attraverso le feci (composti liposolubili come DDT e aldrin) (3).

1.1.5 TOSSICODINAMICA

La tossicodinamica studia le modalità di interazione tra la sostanza assorbita o i suoi metaboliti e i siti specifici, ovvero i recettori nei tessuti bersaglio dell'organismo.

La tossicità dei PF è legata alla loro capacità di interferire con i processi metabolici e fisiologici dei tessuti. Come per ogni altra sostanza essa dipende dalla dose penetrata nell'organismo, dalla modalità di assorbimento, dalla natura dell'esposizione (continua o saltuaria), dalle proprietà chimico fisiche della molecola e dalla suscettibilità individuale dei soggetti esposti. Gli effetti tossici sulla salute si possono suddividere in acuti e cronici.

1.1.5.1 Tossicità acuta

Per tossicità acuta s'intende la proprietà di una sostanza o miscela di produrre effetti nocivi che si manifestano in seguito alla esposizione e assorbimento per via cutanea o digestiva di una dose unica o di più dosi ripartite nell'arco di 24 ore, o in seguito ad una esposizione per inalazione di 4 ore. Le intossicazioni acute da fitofarmaci avvengono molto più frequentemente nei paesi in via di sviluppo piuttosto che nella realtà europea e in genere come conseguenza di incidenti o scorretto utilizzo di misure di protezione, specialmente durante la manipolazione e miscelazione di fitofarmaci ad elevata tossicità e assorbimento cutaneo. Anche per i PF per descrivere le proprietà tossicologiche in acuto si utilizzano i valori ottenuti sperimentalmente di Dose Letale 50 o mediana (DL 50) di una sostanza e sulla Concentrazione Letale 50 (CL 50). La prima è la dose di prodotto, che provoca la morte del 50% degli animali da laboratorio trattati dopo esposizione orale e cutanea,

ed è espressa in millesimi di grammo di prodotto per chilogrammo di peso dell'animale (ppm), estrapolabili per l'uomo; la seconda rappresenta la concentrazione in aria o acqua del prodotto che agisce allo stato di gas o di vapore causando gli stessi effetti prodotti dalla dose letale.

Nelle esposizioni di entità elevata in tempi relativamente brevi si assiste a comparsa di sintomatologia irritativa a carico della cute, degli occhi e dell'apparato gastrointestinale. A questi si possono associare sintomi neurologici più o meno gravi a carico del sistema nervoso periferico e centrale. Gli insetticidi organofosforici, per esempio, sono inibitori degli enzimi acetilcolinesterasi e colinesterasi a livello sinaptico, per accumulo dell'acetilcolina possono conseguire effetti muscarinici (miosi, salivazione, broncospasmo, vomito e diarrea, bradicardia), nicotinici (fascicolazioni e contratture muscolari anche del diaframma) e centrali, nei casi più gravi con aritmie e inibizione dei centri respiratori. A livello cutaneo il contatto con vari PF (es. ditiocarbammati ed altri fungicidi) può dar vita a dermatiti irritative o allergiche da contatto con ipersensibilità ritardata, pruriti e arrossamenti generalizzati. Le reazioni allergiche possono essere sia di natura IgE che cellulo mediata ed interessano la cute (DAC, orticaria ed altre dermatiti da contatto) e le vie respiratorie (Asma allergico, rinite allergica).

Altri effetti in acuto noti a carico dell'apparato respiratorio sono quelli per esempio dei composti derivati dell'urea che possono causare un'interferenza col metabolismo dei fosfolipidi dell'epitelio alveolare e portare al danno cellulare a tale livello. L'ingestione di un qualunque pesticida in dosi elevate per eventi accidentali è dimostrato che può causare vomito, nausea e dolori addominali.

1.1.5.2 Tossicità in cronico non neoplastica

Gli effetti neurologici descritti in acuto, a basse dosi ed esposizioni prolungate possono dare invece una neurotossicità cronica sul sistema colinergico con sintomi subdoli e aspecifici: a livello del sistema nervoso centrale l'interferenza dei neurotrasmettitori colinergici nei segnali mediati da serotonina, dopamina, catecolamine e GABA può comportare alterazioni della veglia, del controllo della temperatura e del respiro, sindromi neurocomportamentali fino alla demenza. A livello periferico, invece, si può verificare un deficit di conduzione del segnale, interruzione della fibra nervosa con conseguente degenerazione del neurone o neuropatia periferica ritardata. Nelle esposizioni in cronico sono oramai sospettati,

dalla letteratura scientifica il ruolo assunto dai PF come interferenti endocrini a livello di varie ghiandole (es. iper ed ipotiroidismo secondario ad esposizione a Mancozeb) (5), a livello del sistema riproduttivo(6,7,8) e come agenti ritardanti lo sviluppo fetale (9,10) e del bambino (11,12,13,14,15). Vari studi riguardanti i fungicidi hanno evidenziato che una erronea esposizione a tioftalimidi, come il Captano, composti alogenati, anilino pirimidine, derivati dell'acido carbamico, fungicidi benzimidazolo, conazolo e morfolina potrebbe essere associata a disturbi del ciclo mestruale, riduzione della fertilità, aborti spontanei e difetti dello sviluppo fetale.

1.1.5.3 Cancerogenicità

Le classificazioni delle sostanze come cancerogene e/o mutagene sono formulate da enti internazionali che si occupano di identificare e classificare i rischi di cancerogenicità delle sostanze. I principali sono la International Agency for Research on Cancer (Iarc), che pubblica le Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, e la Commissione dell'Unione Europea.

Il Dlgs 08 testo unico definisce come agente cancerogeno una sostanza o miscela che corrisponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena di categoria 1 A o 1 B del regolamento (CE) n. 1272/2008, ovvero sostanze di cui sono noti o di cui di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo. Per queste categorie di sostanze, il datore di lavoro è obbligato alla loro misurazione per verificare l'efficacia delle misure di prevenzione e per individuare precocemente eventuali esposizioni anomale, utilizzando metodi di campionatura e di misurazione conformi alle indicazioni.

Diversi studi epidemiologici condotti sulla cancerogenicità dei fitosanitari hanno evidenziato un aumento di rischio cancerogeno ed effetti teratogeni, ma questi studi spesso non consentono di identificare un'associazione certa tra esposizione e insorgenza della malattia. Esistono diverse segnalazioni che associano effetti di mutageni e cancerogeni indotti da gruppi di sostanze o singoli prodotti, ma nel complesso i dati in letteratura non offrono un quadro scevro di contraddizione. È stata osservata una correlazione per i prodotti chimici di molte principali classi funzionali di pesticidi, inclusi insetticidi, erbicidi, fungicidi e fumiganti, in modo particolare gli insetticidi clorurati, gli organofosfati e carbammati e gli erbicidi a base di fenossiacido e triazina. Tuttavia non tutti i prodotti chimici di queste classi sono

risultati cancerogeni nell'uomo. Ventuno pesticidi identificati in seguito all'ultima revisione IARC hanno mostrato significative associazioni di risposta degli espositori in studi su tumori specifici, controllando al contempo i principali fattori di confondimento(16).

Nel complesso comunque le esposizioni per periodi lunghi spesso legate ad accumulo delle sostanze nell'organismo, secondo i dati in letteratura possono correlarsi a vari effetti mutageni, teratogeni e cancerogeni. Questi ultimi sono a carico principalmente del sistema ematopoietico (leucemie, linfomi e mielomi) (17,18), ma anche di altri tessuti corporei come encefalo (19,20), polmone (18), rene (21,22), mammella (23), prostata (24,25,26) e cute (27). Nello specifico alcuni esempi di studi riportano un aumentato rischio di tumori della prostata per il butylate e il clordecone, del polmone per gli organofosfati e le trazine, cancro colon-rettale, tumori dell'encefalo, della vescica per gli *Imidazolinone*, del pancreas, melanoma per fungicidi *dithiocarbamate*. I disordini ematologici pesticidi-indotti sono maggiormente correlati all'esposizione lavorativa a insetticidi, erbicidi e fungicidi per insorgenza di leucemie per gli organofosfati, linfomi Hodgkin per insetticidi dei ciclodieni come il clorodano e erbicidi come il lindano, e linfomi non-Hodgkin, neutropenie, piastrinopenie, anemia aplastica, e porpora di Schonlein-Henoch. Alcuni studi hanno osservato un aumentato rischio di sviluppo di Mieloma Multiplo tra i lavoratori in agricoltura, il che ha attirato l'attenzione sui pesticidi come esposizioni potenzialmente rilevanti. Sono state osservate associazioni positive tra la medesima malattia e alcuni erbicidi, e insetticidi delle classi degli organoclorurati e carbammati. Inoltre una recente analisi condotta in Canada da Linda Kachuri, Paul A Demers et al. nell'ambito del Cross-Canada Study of Pesticides and Health (CCSPH) avrebbe dimostrato che l'insetticida Carbaryl e il fungicida Captano hanno rischi significativi di correlazione con mieloma multiplo. La maggior parte degli studi si è concentrata sui rischi per singoli pesticidi, ma essendo gli agricoltori in genere esposti a numerosi pesticidi diversi sarebbe importante quanto difficile distinguere i singoli effetti da quelli combinati (28).

1.2 CAPTANO

Il Captano è un fungicida organico della famiglia delle tioftalimmidi dove l'atomo di idrogeno legato all'azoto è sostituito da un gruppo cloruro di tiocarbonile.

Messo a punto e registrato come spray per alberi da frutto per la prima volta negli Stati Uniti l'8 marzo 1949, e le sue proprietà furono descritte nel 1953. Si è dimostrato estremamente efficace, spingendo i chimici negli anni seguenti a ricercare una serie di analoghi con le stesse proprietà fungicide. In Italia la prima registrazione risale al 1971(29).

L'azione fitoprotettiva e curativa del Captano avviene per contatto, in modo non sistemico, è multi-sito e ad ampio spettro. Viene utilizzato sia in trattamenti invernali preventivi contro le infezioni primarie e in trattamenti estivi per la sua efficacia sulle patologie post raccolta. L'impiego principale è appunto contro infezioni micotiche quali la Ticchiolatura o la Bolla, nella difesa di alberi da frutto, principalmente pomacee e drumacee. L'attività antifungicida si esplica per interferenza con i processi di respirazione cellulare e con la catena di trasporto degli elettroni, da cui derivano reazioni sulfidriliche che producono tiofosgene (SCCl_2), tossico per la cellula fungina (30).

Di seguito (Figura 1) sono riportate le formule di struttura delle tioftalimmidi più frequentemente utilizzate, accumulate dalla presenza di catene laterali contenenti cloro, carbonio e zolfo (31).

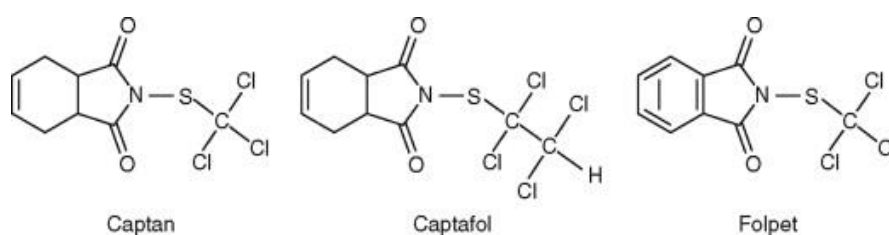


Figura 1 Formule di struttura delle tioftalimmidi più utilizzate

Secondo la nomenclatura della Iupac il Captano è definito N-(triclorometiltio)cicloesan-4-ene-1,2-dicarbossimide e la sua formula bruta è $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$ (32).

1.2.1 PROPRIETÀ CHIMICO-FISICHE

Per quanto riguarda il prodotto come si presenta in commercio, lo stato fisico e formulazione normalmente disponibili sono in granuli o polveri che vengono applicate come uno spray. La molecola possiede una massa molecolare pari a 300.66 g/mol, ha un pH basico (8.9-9.9), un colore biancastro tendente al beige, un odore aromatico e pungente. La sua temperatura di autoaccensione è pari a 174°C, non è infiammabile e la sua solubilità in acqua è 5,2 mg/l a 20°C a pH 1.9. Il prodotto è quindi poco miscibile con l'acqua, mentre è solubile nei comuni solventi organici come acetone, etanolo e xylene. Non è miscibile con altri antiparassitari a reazione alcalina (es polisolfuri) e prodotti a base di oli e zolfi, in caso di precedenti interventi eseguiti con queste sostanze il suo impiego deve essere distanziato di 15-20 giorni (33).

In commercio sono disponibili 11 composti a base di Captano che richiedono il possesso del patentino per l'acquisto e l'utilizzo. Tra i più usati vi appunto sono i formulati granulari all'80% di sostanza attiva come il Merpan 80 WDG, il Captane 80 DF, il Sarcap 80 WG e il Tetracap 80 DG, mentre tra le polveri bagnabili si annovera il Clomitano.

Le seguenti sostanze costituiscono impurità nelle formulazioni di miscele contenenti Captano per il trattamento, di significato tossicologico, ambientale o altro, e possono essere riscontrate nei prodotti alimentari destinati al commercio o al consumo familiare: perclorometilmercaptano (R005406) (massima dose consentita 5 g/kg), il Folpet (10 g/kg) e il tetracloruro di carbonio (0.1 g/kg).

1.2.2 CAPTANO E AMBIENTE

Il Captano può rappresentare una minaccia per l'ambiente, il pericolo principale è dato dallo stato liquido della miscela che viene preparata, perché può facilmente penetrare nel terreno e contaminare le falde acquifere. In caso di rilascio, è necessario adottare misure immediate per limitare la sua diffusione nell'ambiente. Nei paesi in via di sviluppo la maggior parte dei fungicidi utilizzati in giardini e fattorie, compreso il Captano, vengono scaricati negli ambienti acquatici. Ad esempio, da uno studio dell'università di Teheran sulla tossicità del Captano nelle carpe è emersa una probabile correlazione con danno grave delle branchie e del fegato e alterazione significativa dei valori ematochimici dei pesci (34).

L'impiego diffuso del Captano, tuttavia, è favorito da alcune caratteristiche che lo rendono complessivamente poco ecotossico se utilizzato correttamente, tra cui la selettività nei confronti degli organismi ausiliari (in modo particolare preserva i fitoseidi degli acari), la rapida degradazione nel suolo e nell'ambiente, la ridotta presenza di residui nelle derrate alimentari e nei prodotti derivati dalla lavorazione dello stesso, e un meccanismo d'azione ad ampio spettro complementare rispetto a quello dei prodotti endoterapici nelle strategie anti-resistenza.

1.2.3 INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE: TOSSICOCINETICA

1.2.3.1 Assorbimento

L'assorbimento nell'organismo del Captano avviene principalmente tramite due vie: orale e cutanea. L'assorbimento per via orale avviene prevalentemente attraverso il consumo di alimenti che contengono residui di sostanza o tra i lavoratori in seguito ad ingestione accidentale quando non sono rispettate le basilari norme di sicurezza.

Come detto in precedenza, quella cutanea è in molti casi la via principale di esposizione ed assorbimento dei pesticidi: per il Captano si stima che questa via rappresenti il 90% dell'esposizione, in modo dipendente non tanto dall'attività svolta (preparazione di miscela, irrorazione, pulizia dei materiali) quanto da una serie di variabili relative alla natura chimico-fisica della sostanza, dall'ambiente, dallo stato della cute del lavoratore eccetera.

1.2.3.2 Biotrasformazione

Nei tessuti dell'organismo, il Captano viene scisso a livello dei legami tra azoto e zolfo quando viene a contatto con gruppi tiolici (ad es. glutazione, cisteina, proteine) in una reazione favorita in mezzo alcalino. Da questo processo non enzimatico si formano una tetraidroftalimide 4,5-cicloesene 1,2-dicarbossimide, (THPI) e un cloruro di tiocarbonile. Quest'ultimo reagisce ulteriormente con gruppi tioli con la formazione di tiofosgene, un metabolita transitorio con azione fungicida. Il tiofosgene reagisce a sua volta con cisteina o glutazione portando quindi alla formazione di acido tiazolidin-2,2-tione-4-carbossilico (TTCA). Si possono formare ancora altri due metaboliti: il dithiobis (o acido metansolfonico) e il suo derivato del monossido di disolfuro, derivanti dalle reazioni con ioni dello zolfo. Gli intermedi

THPI e THCA hanno emivite molto brevi in matrici biologiche (Figura 2) (35). Sulla base di studi sugli animali e di due studi condotti da Winterlin et al. su lavoratori agricoli, THPI è stato suggerito come possibile biomarcatore di esposizione del Captano da parte della Environmental Protection Agency (US EPA, in quanto, a differenza dei due composti principali, i metaboliti possono essere quantificati nell'uomo plasma e urina).

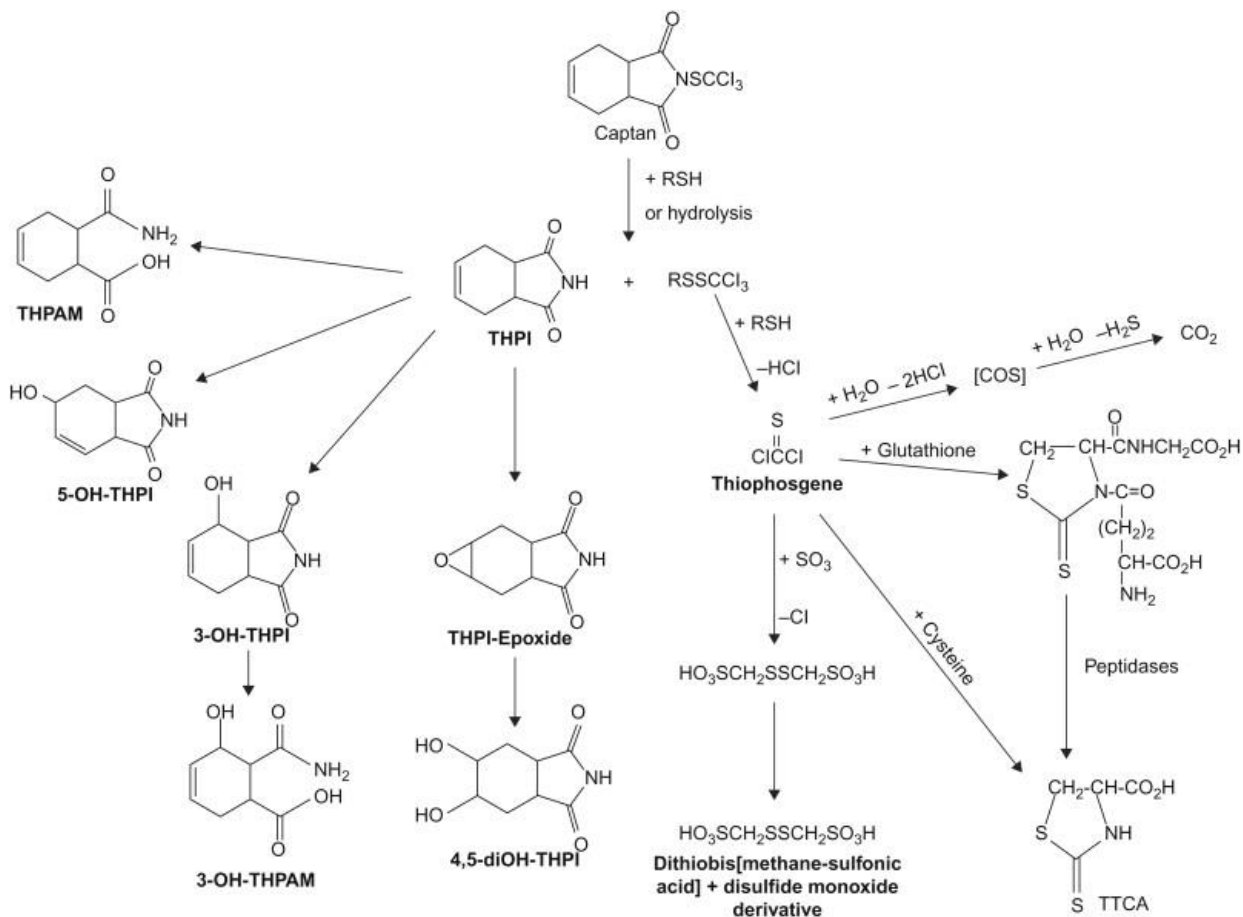


Figura 2 Principali metaboliti e vie metaboliche e metaboliti del Captano

1.2.3.3 Distribuzione

Secondo i risultati degli studi di Berthet et al. (35,36), nell'organismo umano si misura una concentrazione trascurabile di THPI nei tessuti del corpo, anzi, questi composti rimangono principalmente nella circolazione. Ciò è in linea con i precedenti studi sugli animali che hanno dimostrato un accumulo trascurabile di THPI nei tessuti a seguito di somministrazione orale o intraperitoneale Captano (36).

1.2.3.4 Escrezione

Dagli studi su volontari umani compiuti da Berthet et al. (2012) è emerso che il metabolita THPI ha una cinetica rapida nell'uomo poiché viene quasi completamente escreto dopo 96 ore dalla somministrazione di una dose orale pari a 1 mg kg⁻¹ peso corporeo. Il picco di livello plasmatico è stato osservato in media 10 ore dopo l'ingestione, e l'emivita di eliminazione dal plasma è di circa 15 ore. Da un ulteriore studio di Berthet et al. (2012) sulla tossicocinetica del Captano è emerso che, confrontando i profili di emivita plasmatica in seguito ad una somministrazione orale e cutanea e calcolando i rispettivi valori di escrezione urinaria, l'eliminazione di THPI di origine cutanea risulta leggermente più lenta rispetto al THPI prodotto in seguito a ingestione (tempo di dimezzamento di 18,7 e 11,7 h, rispettivamente). La concentrazione della dose di Captano e THPI rilevata nelle urine, invece, era anche 175 volte inferiore a seguito dell'esposizione cutanea rispetto alla somministrazione orale (in media 0,02 vs 3,5%), indicando una frazione di assorbimento cutaneo molto bassa (37).

1.2.4 TOSSICODINAMICA

1.2.4.1 Tossicità acuta

Sebbene le tioftalimmidi abbiano generalmente una bassa tossicità acuta, la loro interazione con i tessuti biologici può causare irritazione, quindi i lavoratori che maneggiano questi materiali devono procurarsi adeguata protezione respiratoria e oculare.

I principali pericoli per la salute riguardano possibili irritazioni severe a livello oftalmico e sensibilizzazione delle vie respiratorie, digerenti e cutanee: la via cutanea in particolare è la più colpita da fenomeni di sensibilizzazione. L'assorbimento registrato per via cutanea come concentrato emulsionabile in combinazione con un solvente come l'acetone nel topo è di 8% nelle 24 ore, nell'uomo si registrano 39 mg/h. La Dose Letale LD50 negli animali da laboratorio è, a seconda della via di esposizione, per ingestione superiore a 2000 mg/kg, per via cutanea superiore a 5000 mg/kg e per via inalatoria superiore a 4,72 mg/l/4 h (38).

1.2.4.2 Cancerogenicità

Più dell'80% del rischio oncogenico derivante dall'uso di pesticidi deriva da alcuni fungicidi, ad ogni modo è stato segnalato solo un numero limitato di decessi correlati all'esposizione (39). Per quanto riguarda il Captano, nel 1986, a seguito di studi sul topo in cui erano state riscontrate, oltre ad una somiglianza strutturale con altri agenti cancerogeni, anche fenomeni come mutazioni puntiformi conseguenti all'esposizione da Captano e folpet associate all'insorgenza di formazioni neoplastiche al duodeno, questi composti erano quindi stati classificati come potenzialmente cancerogeni(40). Tuttavia, sulla base dell'analisi in vivo e molecolare nei mammiferi, sono stati riclassificati come non genotossici (41). In particolare, il 24 novembre 2004 l'Environmental Protection Agency (EPA) tenendo conto delle nuove linee guida sul cancro ha cambiato la classificazione del cancro del Captano da un "probabile cancerogeno umano" (categoria B2) a "non probabile", quando usato secondo le indicazioni dell'etichetta. La nuova classificazione considera il Captano un potenziale cancerogeno solo se impiegato a dosi elevate e prolungate, che effettivamente causano citotossicità e iperplasia rigenerativa delle cellule. Queste alte dosi di Captano, che si stima possano avere effetto cancerogeno, di fatto superano di gran lunga le dosi che possono essere assorbite con la dieta o nei contesti professionali o residenziali. Le procedure di riclassificazione sono state svolte un gruppo di esperti del *Toxicology Excellence for Risk Assessment* (TERA), che ha concluso che il Captano ha agisce attraverso una modalità di azione non mutagena e che l'evento scatenante sarebbe piuttosto un'irritazione prolungata dei villi duodenali. Il Comitato per la valutazione del cancro (CARC) dell'EPA si è riunito il 9 giugno 2004 e ha approvato i risultati della Peer Review (42). Anche per l'ente di riferimento per l'Europa, la IARC, il Captano ad oggi è inserito nel gruppo 3, ovvero "Non classificabile come cancerogeno" per mancanza di evidenze (43).

1.2.4.3 Teratogenicità

Alcuni fungicidi sono noti per la loro interferenza con il sistema endocrino e possono portare a anomalie riproduttive e dello sviluppo. Sulla base della teratogenicità, numerosi fungicidi, incluso il cicloesimide, sono stati eliminati o vietati in molti paesi, ma sono ancora utilizzati in altre aree del mondo in via di sviluppo (44) . Sono stati avviati studi di tossicità sullo sviluppo da parte del folpet, molecola molto simile al Captano, in quanto era stata ipotizzata un'associazione tra il gruppo ftalimidico del

folpet e la struttura chimica del farmaco talidomide, notoriamente teratogeno, ma è stato dimostrato che queste strutture non sono tossicologicamente correlate.

1.3 RISCHI CONNESSI ALL'USO DEI PRODOTTI FITOSANITARI

Attualmente i prodotti fitosanitari sono sostanzialmente classificati in tossici di categoria 1, 2 e 3 quando in caso di inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo anche in piccole dosi, potrebbero essere mortali oppure provocare lesioni acute o croniche, mentre diventano tossici di categoria 4 quando in caso di inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo sono sicuramente mortali oppure provocano lesioni acute o croniche. Le classificazioni che tengono conto della tossicità dei fitosanitari sono quelle che forniscono indicazioni utili alla valutazione del rischio, pertanto la valutazione di pericolosità di un prodotto fitosanitario si basa sulla determinazione di tre tipologie di proprietà pericolose: le proprietà tossicologiche relative alla salute dell'uomo, le proprietà chimico-fisiche relative alla sicurezza dell'uomo, le proprietà eco-tossicologiche relative all'ambiente.

I fitofarmaci sono generalmente prodotti chimici di sintesi che hanno diversi livelli di pericolosità nei confronti dell'uomo e dell'ambiente. Per questo ad ognuno di essi è stata assegnata una classe, relativa all'entità e al tipo di rischio che esiste durante l'uso.

I principali rischi connessi all'utilizzo sono:

- Rischio diretto per l'*ambiente* e quindi indirettamente per l'uomo, dovuto alla presenza su vasta scala dei residui dei trattamenti, che si diffondono facilmente attraverso il trasporto. I residui possono infatti diffondersi rapidamente e raggiungere anche zone molto distanti dal punto di applicazione, tramite i corsi d'acqua, le falde acquifere e in generale il trasporto dovuto a fenomeni meteorologici (piogge, venti, ecc.).
- Rischio per *organismi animali e vegetali non bersaglio*. Oltre all'uomo, esistono anche altri organismi che sono sottoposti all'azione indiretta dei prodotti chimici distribuiti. La lotta condotta verso i parassiti (animali o vegetali), coinvolge spesso anche organismi la cui presenza è considerata utile, se non indispensabile, al mantenimento dell'equilibrio all'interno delle catene alimentari o per il corretto realizzarsi delle fasi fenologiche delle piante (es. insetti responsabili dell'impollinazione).

- Rischio per il *consumatore*, a causa dei potenziali residui presenti sui prodotti agricoli e sulle derrate alimentari. Questo rischio riguarda una vasta popolazione, sottoposta però a intensità di esposizione ridotte, anche se costanti. La legislazione prevede dei livelli massimi di residui chimici di fitofarmaci ammissibili negli alimenti, affinché non vi siano rischi per il consumatore. Per garantire il rispetto di questi limiti è necessario seguire alcune semplici regole quali effettuare la distribuzione nel modo il più efficiente possibile, non superare le dosi ammesse e rispettare scrupolosamente gli intervalli di carenza. L'intervallo di carenza o tempo di sicurezza è definito dal Ministero della Salute, è specificato sull'etichetta per ogni coltura per la quale il fitofarmaco è autorizzato e stabilisce il numero di giorni che deve intercorrere fra l'ultimo trattamento e la raccolta.
- Rischio per i *lavoratori*. Le categorie professionali a rischio di intossicazione riguardano i lavoratori addetti alla produzione industriale dei PF, al loro stoccaggio e alla loro utilizzazione in agricoltura, in particolare durante le fasi di miscelazione, applicazione, irrigazione, mieti-trebbiatura, potatura, raccolta, attività di manutenzione. I livelli di esposizione per gli operatori addetti ai trattamenti sono spesso elevati. In questo contesto i fenomeni di intossicazione sono dovuti principalmente alla non osservanza delle norme di sicurezza previste. Altre categorie esposte sono quelle che operano in ambienti confinati (come i lavoratori nelle serre), i disinfestatori di locali, i giardinieri e gli addetti alla cura del verde.

1.4 LEGISLAZIONE

La legislazione che riguarda l'utilizzo dei Prodotti Fitosanitari è molto ampia e complessa considerato che è il frutto di un dialogo legislativo che si è protratto per diversi anni. In Tabella 3 è stato sintetizzato un elenco delle principali leggi prodotte a livello europeo e le corrispettive leggi promulgate dallo stato italiano.

Legge Europea	Legge Italiana	Contesto	Principali Limiti
Direttiva 89/391/EEC	Decreto 81/2008	Occupational health and safety (OHS) dei lavoratori	Specifica Valutazione del rischio delle attività lavorative correlate all'uso dei prodotti chimici; Specifica informazione e formazione degli operatori che usano i pesticidi; Fornitura degli equipaggiamenti di lavoro sicuri e specifici dispositivi di protezione individuale (DPI).
Direttiva 2009/128/EC	Decreto 150/2012 e Piano Azione Nazionale (PAN)	Uso Sostenibile dei Pesticidi	Informazione e Formazione certificata degli operatori, dei distributori e consulenti; Controllo certificato dell'equipaggiamento per l'applicazione dei pesticidi per uso professionale; Regolare documentata calibrazione e controllo tecnico dell'equipaggiamento; Appropriata manipolazione e stoccaggio dei pesticidi e smaltimento dei rifiuti e degli imballaggi; Implementazione di buone pratiche e prodotti che consentano il contenimento delle avversità con limitati quantitativi di prodotto.
Direttiva 2006/42/EC	Decreto 17/2010	Sicurezza dei macchinari	Esigenze specifiche per la salute e sicurezza nella costruzione e manutenzione dei macchinari per l'applicazione dei PF.
Regolamento(EC) n. 1272/2008		CLP delle sostanze e delle miscele	Nuovo tipo di classificazione ed etichettatura delle sostanze pericolose.
Regolamento(EC) n. 1907/2006		REACH	Nuove esigenze per la scheda di sicurezza (che contengono informazioni concernenti pericoli, misure di primo soccorso, manipolazione e stoccaggio, protezione personale etc.)

Tabella 3 Legislazione Europea, sua implementazione nella legislazione Italiana, contesto e principali limiti.

Nella tabella sono contenuti solo i principali atti legislativi mentre i nuovi aggiornamenti/emendamenti non sono menzionati: e.g. concernenti la Direttiva 2006/42/EC, Direttiva 2009/127/EC non è stata menzionata. Similmente, quando si cita la Direttiva 89/391/EEC si intende il testo definitivo inclusa per esempio la Direttiva 2009/39/EC. (2) Regolamento (EC) n. 1907/2006 e i suoi emendamenti

(“REACH”) non ha avuto un forte impatto sugli utilizzatori di pesticidi; è stato comunque inserito nella tabella per le nuove regole delle schede di sicurezza.

Dal punto di vista della valutazione del rischio, la combinazione dei requisiti obbligatori sanciti dalle leggi vigenti può essere sintetizzata nelle seguenti necessità a cui le aziende devono sopperire:

- devono fornire un documento di valutazione dei rischi adeguato, nel quale si dimostri che il datore di lavoro ha tenuto in considerazione tutti i rischi legati all’impiego dei pesticidi;
- devono produrre la valutazione del rischio delle attività correlate all’utilizzo dei PF che deve considerare la peggiore condizione espositiva ipotizzabile per ogni attività;
- devono essere considerate tutte le fasi lavorative, partendo dalla semplice manipolazione, preparazione delle miscele e dell’equipaggiamento, la miscelazione, la ricarica delle botti, l’applicazione ed infine le operazioni finali di pulizia e manutenzione dei macchinari e dei dispositivi.
- La valutazione del rischio deve tener conto delle proprietà tossiche pericolose dei pesticidi, le informazioni sulla salute e sulla sicurezza fornite dalla scheda di sicurezza di ogni prodotto, il livello di esposizione, la durata dell’esposizione, così come ogni valore limite di esposizione o valore limite biologico associato ad ogni prodotto;
- devono essere definite le misure di prevenzione e protezione applicate, così come il periodo di sicurezza per il rientro per ogni tipo di applicazione.

L’implementazione pratica di questi aspetti richiede un alto livello di esperienza e, nonostante una formazione specifica per gli operatori sia obbligatoria per utilizzare i pesticidi, possono nascere delle difficoltà nel comprenderli e metterli in pratica (45).

Inoltre, se si considera il contesto italiano, le aziende che operano nel settore agricolo sono per la maggior parte di piccole dimensioni o sono aziende a conduzione familiare (46,47,48), dove la scarsità di risorse umane e finanziarie spesso rappresenta uno svantaggio per quanto riguarda l’introduzione di procedure di salute e sicurezza (49). Per ridurre queste difficoltà, che sono simili per le aziende di piccole e medie dimensioni che operano in diversi contesti (50,51,52), è stata sviluppata una procedura per la valutazione del rischio specifica e facile da usare che può consentire alle aziende di rispettare nel miglior modo possibile gli obblighi di legge sopra menzionati.

1.4.1 ETICHETTE E SCHEDE DI SICUREZZA

L'etichettatura e le Schede di Sicurezza allegate ad ogni prodotto fitosanitario obbligatorie per legge e sono state concepite come sistemi di sicurezza e modalità di prevenzione della salute. Un fornitore che immette sul mercato una sostanza nociva per l'uomo è obbligato a fornire anche la relativa scheda di sicurezza aggiornata. Attraverso l'etichettatura e le schede di sicurezza è possibile fare una valutazione del pericolo e del rischio, ovvero della tipologia e della gravità dei pericoli di tipo chimico-fisico, tossicologico e ecotossicologico. Il pericolo non è connesso all'uso ma rappresenta una caratteristica propria del prodotto che varia quindi in base alla dose.

L'etichettatura di pericolo è un'informazione sintetica delle principali proprietà pericolose dei prodotti fitosanitari, è costituita dall'insieme del pittogramma, delle avvertenze, delle indicazioni di pericolo, dei consigli di prudenza con il nome del prodotto fitosanitario e dell'impresa che lo ha immesso in commercio.

Nelle etichette vengono riportate le indicazioni di pericolo (Hazard statements), indicate con la lettera H (frasi H) seguita da numeri a tre cifre che indicano da 200-299 pericolo Fisico, da 300-399 pericolo per la Salute, da 400-499 pericolo per l'Ambiente. Sono queste che indicano le diverse classificazioni di pericolosità dei prodotti fitosanitari e l'eventuale via di assorbimento.

Invece i consigli di prudenza o Precautionary statements, rappresentano le minime, ma fondamentali precauzioni che occorre prendere al fine di consentire una corretta conservazione, utilizzazione e protezione dell'uomo e dell'ambiente. La scelta delle frasi P viene compiuta dal responsabile dell'etichettatura. Sono contrassegnate dalla lettera P e da un codice a tre cifre (suddivisi in quattro tipologie prevenzione, reazione, conservazione e smaltimento). Quindi ad ogni consiglio di prudenza corrisponde un codice alfanumerico composto dalla lettera P seguita da tre numeri, il primo numero indica il tipo di consiglio (1 carattere generale, 2 prevenzione, 3 reazione, 4 conservazione, 5 smaltimento), i due numeri successivi corrispondono all'ordine sequenziale della definizione.

1.4.2 PATENTINO FITOSANITARIO

È il documento che autorizza chi l'abbia conseguito all'acquisto, alla manipolazione e allo smaltimento dei relativi rifiuti derivanti dall'uso di prodotti fitosanitari.

Dal novembre 2014 è in vigore il nuovo sistema di formazione propedeutico al rilascio ed al rinnovo dei patentini, che prevede alcune modifiche ai corsi di formazione che riguardano sostanzialmente la durata ed i contenuti. Modifiche sono state introdotte dal PAN cioè il Piano d'Azione Nazionale emanato con D.M. 22/01/14 ai sensi dell'art. 6 del D.Lgs. 150/2012 a recepimento della "Direttiva 2009/128/CE. Dal 26 novembre 2015 il patentino serve per acquistare ed utilizzare tutti i prodotti ad USO PROFESSIONALE indipendentemente dalla classificazione di pericolo. Tutti coloro che acquistano, manipolano (conservazione, preparazione della miscela, distribuzione, pulizia delle irroratrici ecc..) e smaltiscono i relativi rifiuti devono avere il patentino.

Il documento è rilasciato ai maggiorenni dopo il superamento di un esame a cura dell'Autorità territorialmente competente in materia di agricoltura. Per i soggetti che non sono in possesso di particolari titoli di studio (diplomi di istruzione superiore di durata quinquennale o di laurea nelle discipline agrarie e forestali, biologiche, naturali, ambientali, chimiche, farmaceutiche, mediche e veterinarie) è previsto anche un corso di 20 ore in preparazione all'esame sopraccitato.

Il patentino è valido 5 anni al termine dei quali va rinnovato mediante il conseguimento di un'attestazione di frequenza ("Attestato di aggiornamento") al corso od alle iniziative di aggiornamento di almeno 12 ore.

2 ESPOSIZIONE LAVORATIVA AI PRODOTTI FITOSANITARI NEGLI OPERATORI ADDETTI AI TRATTAMENTI

Nell'utilizzo dei prodotti fitosanitari le operazioni che possono essere fonte di potenziale esposizione sono le fasi di *riempimento e svuotamento del serbatoio*, quella di *distribuzione del prodotto*, *le operazioni di manutenzione riparazione di attrezzature e dispositivi e le attività legate allo stoccaggio in azienda*. In Italia tali azioni devono comunque essere svolte da lavoratori che hanno conseguito il patentino fitosanitario.

Riempimento e svuotamento del serbatoio

Il riempimento del serbatoio viene fatto solitamente in azienda, ma la maggior parte delle macchine irroratrici prevedono la possibilità di utilizzare le loro pompe anche per effettuare, tramite apposite tubazioni, il riempimento del serbatoio attingendo l'acqua direttamente dai corsi d'acqua. Il principale rischio per l'operatore nella fase di riempimento/svuotamenti è dato dal contatto accidentale con i formulati utilizzati.

Operazioni di manutenzione e riparazione

Tutte quelle operazioni di manutenzione, lavaggio e riparazione che riguardano le attrezzature ed i dispositivi utilizzati per la distribuzione e quindi contaminati dal prodotto utilizzato espongono l'operatore agli effetti del medesimo. Inoltre in particolari condizioni di emergenza queste operazioni si possono svolgere all'interno o nei pressi del campo appena trattato.

Distribuzione del prodotto

Oltre all'ovvio rischio di contatto accidentale con il formulato da distribuire operando con macchine per la distribuzione, sussiste il rischio dovuto ad eventuale lancio di materiale da parte delle ventole (quando in uso) e di contatto accidentale con le stesse.

Stoccaggio del prodotto e smaltimento dei rifiuti derivanti dall'utilizzo.

Le fasi lavorative che riguardano la conservazione e lo stoccaggio dei PF in azienda possono rivelarsi ulteriori condizioni di rischio espositivo.

3 MACCHINE PER LA DISTRIBUZIONE

Le macchine per la distribuzione di prodotti fitosanitari svolgono un ruolo di primaria importanza che viene spesso sottovalutato sia nella valutazione dell'impatto ambientale dovuta al loro utilizzo che nella gestione ottimale della produzione agricoltura intensiva. Per tali macchinari vanno valutate con molta attenzione le caratteristiche di tipo tecnico-operativo, che potrebbero risolvere o quanto meno diminuire molte delle problematiche ambientali e produttive presenti in ambito agricolo. Tra queste ultime è d'uopo ricordare senza sottovalutarla la forte esposizione all'azione tossica dei prodotti fitosanitari a cui gli operatori agricoli che effettuano i trattamenti vanno incontro sia durante lo spargimento che durante la fase di preparazione delle miscele.

In base ai principi di funzionamento, le macchine per la distribuzione si suddividono in impolveratrici fumigatrici ed irroratrici.

3.1 IMPOLVERATRICI

Distribuiscono polveri tramite flussi d'aria prodotti da ventilatori. Le polveri possono essere umidificate o caricate elettricamente per aumentare l'adesività sulle foglie. Sono costituite da una tramoggia (50-100 l) per il prodotto, da un ventilatore centrifugo, da un sistema di dosaggio e distribuzione, da un telaio con i relativi attacchi per il sollevamento o il traino e per il collegamento alla presa di potenza per l'azionamento dei meccanismi. Nella tramoggia è generalmente presente un sistema agitatore-tritratore interno per permettere alla polvere di arrivare con regolarità sul flusso d'aria. Il ventilatore in genere è del tipo elicoidale o centrifugo. Negli ultimi anni, di pari passo con la "riscoperta" dello zolfo sia in agricoltura convenzionale che biologica, si è avuto anche un ammodernamento delle macchine impolveratrici, con la sostituzione dei vecchi modelli, nei quali l'estrazione della polvere avviene solo per gravità, con sistemi dotati di estrazione meccanica o, meglio ancora, pneumatica. I vantaggi dati da queste due tipologie sono rappresentati da una migliore possibilità di dosaggio e dal fatto che la polvere non viene direttamente in contatto con il ventilatore, un aspetto importante con lo zolfo il quale, essendo infiammabile, potrebbe dare vita a fenomeni di autocombustione.

Nelle macchine ad estrazione pneumatica una piccola parte del getto d'aria è utilizzato per creare turbolenza dentro il serbatoio, mentre il flusso principale, attraverso il tubo di lancio, trasporta sulla coltura la miscela aria- polvere. La regolazione dell'efflusso della polvere avviene manipolando opportunamente le aperture situate tra il serbatoio e il tubo di passaggio della corrente principale. Sono generalmente portate da un trattore e sono in grado di fornire una buona copertura della vegetazione e di far penetrare in maniera sufficiente il prodotto all'interno della stessa. Al tempo stesso generano una elevata dispersione del prodotto per deriva a seguito anche della dimensione estremamente limitata delle particelle. Con i trattamenti in polvere la percentuale di prodotto che non raggiunge il bersaglio (il cosiddetto "off-target") può essere molto alta e per questo motivo le macchine possono essere dotate di sistemi che migliorano l'efficacia di distribuzione e l'adesione del prodotto sulla vegetazione.

Un primo sistema consiste nel rendere umida la polvere all'atto dell'applicazione, attraverso la contemporanea polverizzazione tramite il getto d'aria di una vena di acqua che può anche contenere sostanze adesivanti. In questo caso l'acqua è contenuta in un serbatoio separato da quello delle polveri e arriva in depressione alla camera di miscelazione dove, finemente polverizzata, si unisce alla polvere.

In altri casi, una pompa separata, del tipo di quelle montate sulle macchine irroratrici, porta il liquido ad ugelli pneumatici posti a livello delle "bocchette" di distribuzione della polvere. Un secondo sistema, invece, riguarda l'applicazione del sistema elettrostatico, dove le particelle vengono caricate elettrostaticamente, in analogia con altri sistemi di origine industriale e in simili soluzioni già ampiamente sperimentate sulle macchine irroratrici.

Le particelle di polvere così caricate, sembrano in grado di aderire meglio alla vegetazione per attrazione elettrica e sono in grado di percorrere il tragitto tra erogatore e vegetazione riducendo la possibilità di formazione di aggregati di dimensioni maggiori di quelli ottenuti all'uscita degli ugelli, per la repulsione reciproca delle particelle stesse indotta dalla omogeneizzazione della carica elettrica.

I due sistemi descritti (elettrostatico e di bagnatura) possono pure essere presenti contemporaneamente.

3.2 FUMIGATRICI

Distribuiscono prodotti sotto forma di gas in campo, in serra, nei sili e nei magazzini. Si usano per i trattamenti fumiganti, ovvero interventi che prevedono la distribuzione nel terreno di sostanze particolari che per le loro caratteristiche (alta tensione di vapore) evaporano rapidamente dando luogo alla formazione di gas che si distribuisce uniformemente nel terreno.

Storicamente la disinfestazione del terreno da destinare a coltivazione impiegando il bromuro di metile (BM) era effettuata con macchine per applicazione dei fumiganti a caldo e per iniezione di retta o a freddo. Si trattava, nel primo caso, di macchine che permettevano la distribuzione del fumigante direttamente sotto forma gassosa. Con l'eliminazione del BM tale tecnica è caduta pressoché in disuso.

Al contrario, l'utilizzo delle macchine per iniezione a freddo prevedeva l'intervento su terreni non protetti e sui quali le strutture di protezione potevano essere realizzate successivamente alle fasi di trapianto. Attualmente la fumigazione con la tecnica gas

freddo è utilizzata per l'applicazione delle sostanze fumiganti liquide. Anche per l'impiego di formulati a base di metam sodio e metam potassio, particolari macchine fumigatrici sono state messe punto combinando sistemi di iniezione/irrorazione della sostanza fumigante a particolari macchine fresatrici in grado di miscelare il fumigante stesso allo strato di terreno interessato dalla lavorazione. Similmente, anche per formulati granulari sono disponibili macchine fumigatrici, di recente ulteriormente migliorate al fine di ottimizzare la distribuzione dei granuli di fumigante nel suolo.

3.3 IRRORATRICI

Con questo termine vengono indicate tutte le macchine che distribuiscono miscele di prodotto fitosanitario sotto forma liquida.

Queste ultime sono attualmente le più diffuse, perché la maggior parte dei prodotti fitosanitari oggi in commercio devono essere preventivamente mescolati con acqua per essere utilizzati. In relazione al sistema di polverizzazione e trasporto sulle piante del liquido che contiene il prodotto fitosanitario, le irroratrici possono essere classificate come di seguito riportato.

In relazione al sistema di polverizzazione e al trasporto della miscela sulle piante, le irroratrici possono essere suddivise in vari gruppi.

3.3.1 IRRORATRICI CLASSICHE

L'alta pressione impressa al liquido da una pompa ne provoca la rottura meccanica in gocce di diametro variabile tramite il passaggio attraverso ugelli calibrati. Il getto viene proiettato sul bersaglio per effetto della pressione stessa e la maggior parte delle popolazioni di gocce prodotte presenta diametri che oscillano tra i 300 e i 600 μm , mentre la restante frazione comprende gocce più piccole o più grosse. Il «deposito» del prodotto antiparassitario sul terreno o sul bersaglio risulta grossolano, eterogeneo (diametro medio 350 μm circa). Le traiettorie sono rettilinee e la gittata è in funzione della massa, per cui la frazione di gocce piccole percorrerà brevi distanze per inerzia propria e, molto spesso, non raggiungerà il bersaglio, o andrà persa per deriva, mentre quella delle gocce più grandi, che è anche quella che arriva più lontano, molto spesso determina perdite per caduta, scorrimento e sgocciolamento. Questo tipo di irroratrice è utilizzata per i trattamenti fungicidi e insetticidi in

bersagli complessi, come le chiome degli alberi. Le irroratrici classiche sono maggiormente impiegate nei trattamenti di copertura e nelle coltivazioni erbacee, in quanto sono più semplici, leggere e meno costose degli atomizzatori, ma a causa della scarsa deposizione del prodotto sulla vegetazione in seguito al trattamento, generano elevate dispersioni nell'ambiente.

3.3.2 IRRORATRICI A BARRE

Queste sono impiegate per i trattamenti sulle colture erbacee ed ortive in pieno campo, per il diserbo e la distribuzione di fitoregolatori. Sono costituite da un telaio, un serbatoio e da ugelli portati su una barra orizzontale che effettua la distribuzione del prodotto parallelamente al terreno.

Irroratrici A Barre Aeroassistite. Sono caratterizzate dalla presenza di una corrente d'aria applicata sull'erogazione degli ugelli. Hanno la possibilità di variare l'orientamento del sistema ariagetti ed offrono una maggiore penetrazione del prodotto nella vegetazione e una migliore copertura; inoltre rispetto alle barre tradizionali, consentono di contenere la deriva prodotta.

Irroratrici con barre a gocciolamento. Impiegate per la distribuzione di erbicidi sistemici o dissecanti nei fossi, canali, vigneti, frutteti e per concimazioni liquide. La miscela fuoriesce lentamente formando un filetto continuo di liquido che cadendo si frammenta in piccole gocce. La frazione di miscela sottoposta a deriva è estremamente ridotta. Per quanto riguarda il diserbo localizzato lungo le file possono essere utilizzate piccole barre, capaci talvolta di operare su entrambi i lati dell'interfilare, dotate di campane che permettono di contenere la deriva prodotta.

3.3.3 IRRORATRICI AD AEROCONVEZIONE E POLVERIZZAZIONE MECCANICA (ATOMIZZATORI)

Sono le macchine più diffuse e destinate alla protezione delle colture arboree. In questi sistemi la soluzione viene polverizzata meccanicamente per pressione attraverso una pompa e trasportata sulla vegetazione mediante una corrente d'aria prodotta da un ventilatore; normalmente si hanno gittate con velocità intorno ai 30-40 m/s, con portate variabili. Gli atomizzatori tradizionali presentano l'inconveniente di non permettere una perfetta direzionalità delle gocce verso il bersaglio, nonostante la possibilità di impiegare varie tipologie di ugelli, che permettono anche di operare a

bassi volumi. Il problema sostanziale è quello relativo alla asimmetria dei getti sui due lati di erogazione. La rotazione del ventilatore provoca un indirizzamento del getto irrorante più verso il basso da un lato e più verso l'alto dall'altro, a seconda del senso di rotazione del ventilatore. Tale inconveniente viene corretto introducendo sulla macchina deviatori di flusso e deflettori in prossimità dell'uscita dell'aria in modo tale che si verifichi uno schiacciamento del getto irrorante sulla vegetazione da trattare. Atomizzatori ad aeroconvezione di più recente introduzione utilizzano diffusori multipli dotati di propri polverizzatori aventi la capacità di regolazione indipendente. I moduli di irrorazione permettono di indirizzare il getto sulle diverse fasce produttive da trattare, limitando in tal modo le dispersioni fuori dal "bersaglio" ed ottimizzando la deposizione media sulla vegetazione. I principi progettuali di queste macchine sono mirati alla possibilità di poter regolare in modo indipendente la portata della miscela, il grado di polverizzazione, la portata e la velocità dell'aria ed il suo orientamento rispetto alla vegetazione.

3.3.4 IRRORATRICI AD AEROCONVEZIONE E POLVERIZZAZIONE PNEUMATICA (NEBULIZZATORI)

La miscela uscente, a bassissima pressione, dai diffusori viene investita da una corrente d'aria ad alta velocità (fino a 150 m/s) generata da un ventilatore centrifugo radiale. Sia la frantumazione del getto che il suo trasporto sono di natura pneumatica. Si ottiene una maggiore uniformità di distribuzione dovuta alla grande omogeneità e finezza delle gocce con dimensioni variabili tra 50-150 µm. Sono queste le cosiddette irroratrici a basso volume. Gli svantaggi sono rappresentati da: rumorosità, difficoltà a intervenire su piante con chiome espanse, elevata potenza richiesta, impatto ambientale causato dal lancio in atmosfera di piccole gocce facilmente trasportabili dal vento. Per operare correttamente con questo tipo di macchine è necessario trovare il giusto rapporto tra aria e vegetazione da trattare. Rispetto agli atomizzatori richiedono scarsi interventi di manutenzione, ma per il loro utilizzo necessitano di maggiore attenzione da parte dell'operatore.

3.3.5 IRRORATRICI DOTATE DI CARICA ELETTROSTATICA

Permettono la distribuzione mirata di prodotti fitosanitari su colture arboree, erbacee e nei vivai. La carica elettrostatica viene prodotta da elettrodi, posti in prossimità

degli erogatori, che forniscono alle gocce irrorate una carica opposta rispetto a quella del “bersaglio”. L’incremento dei depositi sulla vegetazione e la riduzione della dispersione sono stimabili nell’ordine del 30%. Il dispositivo elettrostatico consente di recuperare quella quota di prodotto che, non raggiungendo direttamente il bersaglio, andrebbe perduta soprattutto per deriva. Il funzionamento è limitato con l’impiego degli ugelli antideriva.

3.3.6 IRRORATRICI A TUNNEL

La delimitazione dello spazio in cui si effettua un trattamento fitosanitario rappresenta un vantaggio in termini di miglioramento della qualità dell’irrorazione e riduzione delle dispersioni. Le irroratrici a tunnel o a recupero si basano proprio su questo concetto e sono costituite essenzialmente da due schermi contrapposti dotati di ventilatori e di barre irroratrici verticali. La distribuzione omogenea e la riduzione delle perdite a terra fino al 50-60 % sono risultati raggiungibili dall’utilizzo di queste tecnologie, la cui diffusione è ancora limitata a causa del costo elevato (53).

3.3.7 PRINCIPALI COMPONENTI DELLE MACCHINE IRRORATICI

Nella maggior parte delle realtà agricole le irroratrici sono costituite da una trattrice/trattore e dall’apparato per l’applicazione. Tale apparato può essere indipendente e trainato dalla trattrice a cui è connesso mediante vari sistemi di ancoraggio o altrimenti può essere installato direttamente sul telaio nella zona posteriore del trattore. I soggetti che lavorano per conto terzi dovendo trattare durante l’anno superfici molto estese, spesso utilizzano dei mezzi semoventi più efficienti dove la motrice è un tutt’uno con il serbatoio e gli apparati per la distribuzione.

Nello specifico le principali componenti delle macchine per la protezione delle colture sono il *telaio*, *i serbatoi*, *la pompa*, *gli organi di regolazione e controllo della portata*, *i tubi di connessione*, *le rubinetterie ed i sistemi di filtrazione*, *gli strumenti di misura*, *di controllo della pressione e della portata e gli organi di erogazione e/o frantumazione della miscela*.

Telaio. È formato da profilati metallici in acciaio e garantisce il supporto per tutti i componenti principali della macchina; va trattato con procedimenti anticorrosione per proteggerlo dall’aggressività dei prodotti fitosanitari.

Serbatoio. Il serbatoio principale della macchina irroratrice contiene la miscela da distribuire e può assumere forme diverse. È solitamente costruito in vetroresina (può essere riparata facilmente in caso di lesioni), o materiali plastici, quali il polietilene e il poliestere, che garantiscono una buona resistenza alla corrosione e agli urti. Raramente è utilizzato l'acciaio inossidabile, solo quando si utilizzino prodotti chimici molto aggressivi.

I serbatoi devono avere una forma regolare e priva di spigoli vivi, questo per facilitare le operazioni di pulizia dello stesso ed agevolare l'agitazione della miscela liquida per evitare che il principio attivo rimanga maggiormente concentrato all'interno di "sacche stagnanti" e precipiti rispetto all'acqua che lo porta in soluzione. Per evitare tale fenomeno, all'interno del serbatoio sono presenti dei sistemi di agitazione della miscela che si possono dividere in:

Agitatore idraulico. È costituito da una pompa che immette nel circuito della macchina una quantità di miscela in pressione superiore a quella che serve per alimentare gli ugelli. La parte di miscela che non arriva agli ugelli viene reimpressa in pressione nel serbatoio effettuando così la miscelazione. Attualmente questo è il sistema più diffuso.

Agitatore meccanico. Ora quasi in disuso più diffuso in passato. In questo sistema l'agitazione è prodotta da organi rotanti costituiti da palette o eliche che prendono il moto direttamente dalla presa di potenza della trattrice.

La capienza del serbatoio principale di una macchina irroratrice è tipicamente compresa tra 10 e 25 litri nei piccoli modelli portati a spalla per passare ai 150-300 litri per le macchine da collegare ai motocoltivatori. Nei modelli portati dai trattori si va mediamente dai 300 ai 1000 litri mentre per i modelli trainati le capacità vanno mediamente dai 600 ai 2.500 litri. Sono rari, sul nostro territorio, i modelli semoventi che hanno capacità dei serbatoi variabili tra 2.000 e 6.000.

Sono spesso presenti, negli apparati più moderni, anche dei serbatoi supplementari quali ad esempio il serbatoio di premiscelazione, il cosiddetto serbatoio "lavamacchina", un ulteriore piccolo serbatoio comunemente detto "lavamani" e solamente sulle barre irroratrici il "serbatoio per il sistema tracciatore".

Serbatoio di premiscelazione Una terza tipologia di serbatoio che spesso viene offerta dai costruttori di macchine irroratrici come allestimento opzionale è il "serbatoio di premiscelazione". Esso è in grado di diminuire notevolmente la possibilità di contaminazione dell'operatore con principi attivi in forma concentrata

durante la fase di preparazione della miscela perché semplifica e velocizza questa operazione.

Serbatoio lavamacchina Serbatoio contenente acqua pulita avente una capacità di almeno il 10% del serbatoio principale. Questo permette, alla fine del trattamento e direttamente in campo, di immettere nel serbatoio principale l'acqua pulita presente all'interno del serbatoio lavamacchina, effettuare un lavaggio abbastanza approfondito del serbatoio e poi distribuire sulla stessa coltura oggetto del trattamento appena terminato la miscela risultante dal lavaggio. Questo procedimento permette di diminuire drasticamente le problematiche relative allo smaltimento di eventuali residui di miscela non distribuiti, e di mantenere in un migliore stato di efficienza le macchine irroratrici, grazie alla maggior frequenza di effettuazione dei risciacqui.

Serbatoio "lavamani". Su tutte le macchine irroratrici di recente costruzione deve essere obbligatoriamente presente un serbatoio, dotato di rubinetto, contenente almeno 15 litri di acqua pulita detto "serbatoio lavamani". Questo serbatoio è utilissimo in caso di emergenza (contatto degli occhi o del viso con la miscela) e consente all'operatore di lavarsi le mani anche in campo dopo aver effettuato un intervento sulla macchina e in ogni altro caso nel quale, per qualsiasi motivo, sia venuto a contatto con soluzione contenente il principio attivo (caso che si verifica piuttosto frequente nell'operatività normale).

Serbatoio per il sistema tracciatile. In questo serbatoio viene contenuto lo schiumogeno anche detto liquido del sistema tracciatile. Il sistema deposita a terra degli agglomerati di schiuma biodegradabile in corrispondenza dell'estremità della barra e indica quindi chiaramente al conducente, all'effettuazione della svolta a fine campo, quale sia la porzione di terreno già trattata, al fine di evitare inutili e deleterie sovrapposizioni di trattamento.

Pompa. La pompa ha lo scopo di mettere in pressione il liquido nel circuito idraulico per garantire una pressione e una portata adeguate ad ottenere la polverizzazione della miscela (fase di creazione delle gocce). La pompa, oltre a garantire una pressione e una portata sufficiente ad alimentare gli ugelli, deve sempre fornire un cospicuo surplus di portata (chiamato anche ricircolo), che viene continuamente reimpresso nel serbatoio per garantire che sia mantenuta una corretta miscelazione alla soluzione.

Le tipologie di pompe più diffuse sono le *centrifughe* e le *volumetriche*.

Pompa centrifuga. È caratterizzata da portate elevate (fino a 900 litri/min), ma da pressioni di esercizio relativamente basse (quelle impiegate sulle macchine irroratrici raggiungono normalmente pressioni massime di 3-4 bar). Si tratta di una macchina molto semplice che mette in pressione il fluido mediante la rotazione di una girante dotata di palette. La pompa di tipo centrifugo richiede minore manutenzione ed è solitamente impiegata su macchine a bassa pressione per la distribuzione di bassi volumi, oppure per operazioni di agitazione della miscela all'interno di serbatoio di elevate dimensioni. In alcuni casi è presente sulla macchina irroratrice come pompa ausiliaria utilizzata per il riempimento del serbatoio principale direttamente dai corsi d'acqua, (in questo caso deve essere di tipo autoadescante).

Pompe volumetriche. Mettono in pressione il liquido grazie al moto rettilineo e alternativo di uno o più pistoni azionati per mezzo di un eccentrico e di una biella. Sono dotate di valvole di aspirazione e mandata e vengono impiegate sulle macchine che utilizzano dei sistemi di formazione della goccia di tipo meccanico (polverizzazione meccanica della vena liquida), dove è sovente necessario raggiungere pressioni elevate per ottenere un buon livello di polverizzazione, ovvero per riuscire ad ottenere delle dimensioni della goccia medio piccole. Questa tipologia di pompe può raggiungere pressioni anche molto elevate, mentre la loro portata varia in funzione della cilindrata (volume della camera di compressione in cui lavora il cilindro) nonché del numero dei cilindri e del regime di rotazione. Le pompe volumetriche si possono dividere a loro volta in pompe a pistoni (meno diffuse) e pistoni-membrana; queste ultime rappresentano senza dubbio la tipologia di pompe più diffuse sulle macchine irroratrici. La pompa a pistoni-membrana si differenzia dal sistema a pistoni per la presenza di una membrana collocata sulla testa del pistone, che lo isola dal liquido da distribuire.

Le pompe volumetriche sono caratterizzate da una tipica azione pulsante, dovuta all'alternarsi delle fasi di aspirazione e compressione dei pistoni nel o nei cilindri. Le conseguenti variazioni di pressione possono causare delle elevate variazioni cicliche nella portata degli ugelli: che vengono smorzate o comunque ridotte inserendo nel circuito idraulico degli ammortizzatori idropneumatici (chiamati anche "polmoni"), costituiti da una camera d'aria separata dal circuito idraulico per mezzo di una membrana elastica. Il compensatore idropneumatico ha l'importante funzione di stabilizzare, o comunque di ridurre, le fluttuazioni della pressione all'interno del

circuito idraulico della macchina irroratrice, per evitare variazioni cicliche della portata.

Organi di regolazione e controllo della portata

La regolazione della portata può essere effettuata in diversi modi:

- *a pressione costante (PC);*
- *a pressione variabile e Distribuzione Costante (DC), come i DPM (a Distribuzione Proporzionale al regime Motore e i DPA Distribuzione Proporzionale all'Avanzamento*
- *altri sistemi (CPA). Concentrazione Proporzionale all'Avanzamento*

Sistemi a pressione costante. Nei dispositivi a Pressione Costante (PC) la pressione di esercizio viene mantenuta costante in modo indipendente da eventuali variazioni di portata della pompa. Pertanto per mantenere il volume distribuito per unità di superficie costante si deve mantenere la velocità di avanzamento altrettanto costante. Nei dispositivi PC la pressione viene mantenuta costante grazie ad una *valvola a molla*, che regola l'entità del flusso agli ugelli e di ritorno al serbatoio.

Sistemi a pressione variabile. In questi sistemi la pressione di esercizio, e conseguentemente la portata della barra, varia in funzione di variazioni della velocità di avanzamento.

I sistemi DPM (a Distribuzione Proporzionale al regime Motore) sono costituiti da:

- una valvola generale con valvola di massima pressione;
- una valvola regolatrice proporzionale (detta a “fetta di salame”);
- un gruppo di valvole di sezione, ad azionamento meccanico o elettrico, con ritorni calibrati.

In questo caso rimane costante il rapporto fra la quantità di liquido inviata agli ugelli e quella di ritorno al serbatoio. La pressione che viene fornita agli ugelli dipende dalla posizione della valvola proporzionale, la quale può essere collegata al pomello di regolazione (o all'elettrovalvola per i sistemi ad attuazione elettromeccanica) e manterrà fissa la sua posizione indipendentemente da variazioni di pressione. Quindi la portata sarà ripartita fra gli ugelli e il ritorno al serbatoio, in base alla posizione della valvola proporzionale stessa. In questo sistema di regolazione la portata agli ugelli risulta correlata alla portata della pompa e, di conseguenza, alla velocità di avanzamento.

Distribuzione Proporzionale all'Avanzamento. Nei dispositivi DPA con sistema di controllo esclusivamente meccanico, la pompa deriva il suo moto da una delle ruote di appoggio dell'irroratrice a cui è direttamente collegata. La portata della pompa, e pertanto degli ugelli sulla barra, viene regolata agendo sul rapporto di trasmissione tra la pompa stessa e una delle ruote. Ne risulta che la portata varia proporzionalmente al numero di giri delle ruote e quindi alla velocità della trattrice. Il collegamento fra pompa e ruota non è mai diretto e viene attuato tramite una serie di ingranaggi che permettono di variare il rapporto e quindi poter regolare la quantità di liquido che si intende distribuire.

Altri sistemi. Il sistema a Concentrazione Proporzionale all'Avanzamento (CPA) prevede un circuito dell'acqua generalmente a pressione costante mentre il prelievo del formulato è proporzionale all'avanzamento. È una soluzione costruttiva introdotta recentemente, dopo l'introduzione di pompe dosatrici di precisione, in grado di trattare quantitativi minimi.

La miscelazione avviene in un miscelatore a monte degli ugelli: il prodotto passa direttamente dal fusto alla pompa dosatrice e richiede pertanto solo acqua pulita nel serbatoio.

Sistemi di filtrazione. Sono sistemi che assicurano l'eliminazione di particelle solide di differenti dimensioni o altri corpi estranei che potrebbero potenzialmente danneggiare la pompa o causare intasamenti ed usura agli ugelli. Sono realizzati con reti di nylon o metalliche, montate su telaio di materiale plastico o in acciaio inox. La dimensione delle maglie è la loro caratteristica fondamentale e deve pertanto variare a seconda della funzione e del tipo di ugelli impiegati. Il primo filtro si trova solitamente sulla macchina, all'imboccatura del serbatoio ed è chiamato filtro "a panierino" e serve a trattenere eventuali impurità grossolane nella fase di riempimento. Il secondo filtro, detto "di aspirazione" è di solito presente sul tubo di aspirazione che porta il liquido dal serbatoio alla pompa ed ha il compito di impedire il passaggio di particelle che potrebbero danneggiare la pompa. La presenza di ulteriori filtri, oltre a quello di aspirazione, si rende necessaria su macchine ove si intendano installare degli ugelli aventi un calibro molto ridotto.

Dispositivi antigoccia. Sono atti ad evitare lo "sgocciolamento" di liquido dagli ugelli dopo l'interruzione dell'alimentazione agli stessi. Funzionano di solito grazie ad un semplice dispositivo meccanico, ma ne esistono anche tipologie (meno diffuse) in cui l'antigoccia è di tipo pneumatico e funziona per aspirazione; la velocità di

intervento di questi sistemi è però ridotta rispetto ai più semplici dispositivi meccanici. I più diffusi dispositivi antigoccia meccanici sono essenzialmente costituiti da una molla tarata in grado di chiudere il condotto che trasporta il liquido verso l'ugello quando la pressione di esercizio scende sotto determinati valori (normalmente 0,4 - 0,5 bar). A seconda del sistema di chiusura del tubo adduttore possono essere suddivisi in a valvola, a sfera o a membrana

Strumenti di misura. I principali strumenti di misura installati sulle macchine per la protezione delle colture sono: *manometri, flussimetri, trasduttori di pressione, sensori di velocità ecc.* Sono elementi che svolgono un ruolo chiave per una corretta distribuzione dei prodotti fitosanitari, soprattutto al fine di consentire di mantenere corrette le quantità distribuite per unità di superficie.

Manometri. Il manometro costituisce l'unico strumento di misura sempre installato sulla macchina e consente all'operatore agricolo di verificare con continuità il corretto funzionamento del circuito in pressione e, di conseguenza, la portata del liquido agli organi irroranti, le quantità distribuite per unità di superficie trattata nonché il grado di polverizzazione della miscela. Quelli a molla Bourdon sono molto diffusi e rappresentano circa il 90% degli strumenti per le misure meccaniche di pressione; sono pertanto anche quelli maggiormente impiegati sulle macchine per la distribuzione dei fitofarmaci. Esso viene chiamato anche manometro a quadrante e consente di rilevare la pressione o per mezzo di un elemento elastico, la cui deformazione fornisce all'indicatore la pressione misurata.

Flussimetri. Sono degli strumenti di misura che determinano istante per istante il quantitativo di liquido che li attraversa. Essi sono di tipo elettromagnetico e sono di norma montati solo sulle più sofisticate irroratrici con sistemi DPA a controllo elettronico. La misura della portata si basa sul principio che l'intensità di un campo magnetico prodotto dal passaggio di una corrente costante in un solenoide è soggetta ad una variazione proporzionale alla quantità di liquido che passa all'interno di un condotto calibrato. Questa variazione dà origine ad un flusso di induzione elettromagnetica che permette al flussimetro di misurare la quantità di acqua che lo sta attraversando.

Sistemi di polverizzazione del liquido: gli ugelli. Le macchine irroratrici sono inoltre dotate di sistemi che provvedono a polverizzare in modo adeguato il liquido da irrorare, cioè a produrre le minute goccioline che devono raggiungere la vegetazione da trattare. I sistemi di frantumazione del liquido in gocce (ugelli) sono generalmente

composti da un filtro, da guarnizioni di tenuta, da una ghiera di bloccaggio e da un convogliatore e una testa di spruzzo, che provvede alla effettiva frantumazione del flusso liquido. Esistono svariate tipologie di ugelli molto differenti tra loro, adatti per trattamenti di pieno campo e per trattamenti a bande e localizzati. Il materiale più utilizzato e diffuso per la fabbricazione degli ugelli è la plastica, seguita dalla ceramica e dagli acciai, mentre un tempo erano molto diffusi anche l'ottone e l'alluminio.

Tra le varie tipologie di ugelli si annoverano quelli *a ventaglio*, *a doppio ventaglio*, *a cono vuoto/pieno*, *a specchio*, *a più getti rettilinei*.

Ugello a ventaglio. Gli ugelli *a ventaglio*, detti anche più precisamente a “ventaglio singolo”, presentano una fessura longitudinale di forma ellittica, a spigoli vivi o arrotondati. Sono la tipologia più comunemente utilizzata sulle barre irroratrici, la loro pressione di esercizio tipica è compresa tra 2 e 4 bar per ugelli in materiale plastico e tra 1,5 e 5 bar per ugelli materiale ceramico. In tempi recenti sono stati messi sul mercato degli ugelli a ventaglio a “effetto venturi” con “induzione d'aria”. Sono caratterizzati da una maggiore lunghezza e dalla presenza di un forellino laterale, generalmente posto verso la parte superiore da cui lo stesso ugello aspira una certa quantità di aria che poi include all'interno delle goccioline generate. In sostanza gli ugelli ad inclusione d'aria sono meno soggetti all'effetto deriva ma, danno a parità di portata, una copertura meno efficace della vegetazione per via della formazione di goccioline con diametro medio più elevato rispetto a quelle generate dagli ugelli a ventaglio classici.

Con l'*ugello a ventaglio doppio*, rispetto al ventaglio singolo, si ottiene una migliore copertura e penetrazione nella coltivazione, con una buona uniformità del prodotto distribuito grazie alle gocce di dimensioni ridotte (a parità di portata) e quindi all'elevato numero di impatti. È consigliabile soprattutto per l'impiego di agrofarmaci che agiscano per contatto. Questi ugelli sono impiegati principalmente in colture con vegetazione fitta poiché presentano una capacità di penetrazione all'interno della vegetazione maggiore rispetto agli ugelli a ventaglio e a cono vuoto; sono inoltre impiegabili anche con fungicidi ad azione sistemica. La pressione tipica di esercizio è compresa tra 2 e 4 bar per ugelli in materiale plastico, tra 1,5 e 5 bar per ugelli materiale ceramico.

Ugello a cono. Si distinguono in *ugelli a cono vuoto* e *cono pieno*.

L'*ugello a cono vuoto* è caratterizzato dalla presenza del vorticatore (*piastrina vorticatrice o elica*) e dalla presenza di una camera a turbolenza di forma cilindrica (per questo tale tipo di ugello è definito anche "a turbolenza"). È la tipologia di ugello più comunemente utilizzata sui moderni atomizzatori a polverizzazione meccanica della vena liquida. Rispetto agli ugelli a ventaglio possiedono la capacità di generare una popolazione di goccioline caratterizzata da una migliore uniformità dimensionale, consentendo un eccellente rendimento soprattutto nei trattamenti di copertura; la loro pressione di esercizio sugli atomizzatori è generalmente compresa tra 3 e 25 bar.

Nell'*ugello a cono pieno* il getto prodotto è costituito da gocce di diametro elevato. Sono quindi utilizzati per la distribuzione di prodotti sistemici e fitoregolatori che richiedono un limitato numero di contatti prodotto/pianta. La pressione tipiche varia dagli 1,5 ai 5 bar.

Ugello a specchio. In questi ugelli è presente una superficie a specchio opposta al foro di uscita. La vena liquida esce a bassa pressione dal foro della testina, impatta sulla superficie a specchio e si allarga in un ventaglio di goccioline con un angolo di oltre 140°. Questi ugelli vengono impiegati per applicazioni di pieno campo e assicurano una copertura particolarmente uniforme. La spaziatura degli ugelli sulla barra varia tra 50 e 100 cm e la pressione di esercizio è compresa tra 0,7 e 3 bar; le gocce prodotte sono di grandi dimensioni, con una cospicua riduzione della deriva.

Ugello a più getti rettilinei. Sono impiegati per la distribuzione di concimi liquidi azotati in pre-emergenza. La punta di spruzzo è dotata di 2 o 3 fori di uscita, dai quali il liquido esce sotto forma di getto compatto, senza dividersi in goccioline. La spaziatura degli ugelli varia in funzione dei fori di uscita (0,3-0,5 m) e la pressione è ridotta (0,5 - 1 bar) perché bisogna evitare polverizzazione del concime che, a causa della sua formulazione, aderendo all'apparato fogliare potrebbe danneggiarlo.

Ugello composito. È la tipologia di ugello più frequentemente presente su atomizzatori di concezione classica ed ha una forma del getto a "cono vuoto". È composto di varie parti che necessitano di essere correttamente riassemblate dopo ogni intervento di pulizia. Viene sempre più frequentemente sostituito dagli ugelli a cono vuoto costituiti da un unico corpo.

3.4 DISPOSITIVI A SPALLA PER LA DISTRIBUZIONE

Si distinguono in base agli apparati costituenti in dispositivi a polverizzazione meccanica, a pompa o precaricate a mano; a polverizzazione centrifuga, dotate di ugelli rotativi ed irroratrici a polverizzazione pneumatica, caratterizzate da un ventilatore che crea una corrente di aria avente lo scopo di frantumare e trasportare la miscela sulla vegetazione. Queste ultime sono sicuramente più valide per la realizzazione di trattamenti in volume e per effettuare distribuzioni mirate. Sono costituite da un serbatoio che l'operatore si carica sulle spalle, da una pompa, da tubazioni e da una lancia dotata di ugello. Vengono realizzate in materiale plastico leggero e resistente ed in alcuni modelli è presente un limitatore di pressione (max 6 bar). Nell'impugnatura si può avere un manometro in essa integrato in modo da avere una facile lettura della pressione impostata. Nei modelli dotati di elettropompa, a membrana o a pistone, l'alimentazione è attuata con batteria ricaricabile a controllo elettronico. Il sistema di agitazione idraulico può essere avviato dall'esterno con uno switch. La lancia con ugello in ottone è a comando elettrico. La portata raggiunge il valore di un litro/min alla pressione massima di esercizio. L'altezza di spruzzo arriva a 6-7 metri, mentre la lunghezza raggiunge i 10-12 metri. I modelli più innovativi sono dotati di un display che indica il livello di pressione e quello di carico della batteria. Un segnale di allerta avvisa che la batteria si sta per scaricare. Altra possibilità è quella determinata dalla presenza di un indicatore dei passi che aiuta l'operatore a mantenere costante la velocità di camminamento. Una variante è rappresentata dai micronizzatori elettrici da diserbo alimentati a batteria, che vengono utilizzati per distribuire erbicidi puri o a basso volume d'acqua. Sono costituiti da un serbatoio in polietilene (capacità 10-12 litri), e dal micronizzatore, alimentato per caduta, che produce gocce con diametro da 200-250 micron. Il micronizzatore può anche avere una campana per diserbo, che ha lo scopo di limitare l'area di copertura e di ridurre l'effetto deriva. Tali attrezzature vengono spesso utilizzate in zone di coltivazione svantaggiate, ove la possibilità di meccanizzazione risulta particolarmente limitata. Altro campo di impiego è quello delle aziende addette al giardinaggio ed alla cura del verde in considerazione dei prezzi più contenuti di tali dispositivi e delle minori superfici da trattare.

4 DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE

Per tutti gli impieghi di PF è obbligatoria l'adozione di accorgimenti che possono limitare notevolmente i rischi, quali dispositivi di protezione individuali (DPI) e/o cabine, montate sul posto di guida dei trattori, pressurizzate e provviste di filtri a carbone attivo.

L'uso dei dispositivi di protezione individuale è indispensabile durante le operazioni di trattamento, durante la fase di preparazione delle miscele, durante interventi di manutenzione e pulizia delle macchine ed infine per un corretto e sicuro stoccaggio dei prodotti.

In funzione della gravità dei rischi, i DPI sono suddivisi nelle tre categorie (D.Lgs 475/92) di seguito descritte.

- I Categoria: protegge da rischi di danni fisici di lieve entità di cui l'operatore abbia la possibilità di percepire il progressivo verificarsi degli effetti lesivi.
- II Categoria: riguarda tutti i rischi non coperti dalle altre due categorie.
- III Categoria: DPI di progettazione complessa destinati a salvaguardare dai rischi di morte o di lesioni gravi e di carattere permanente; nel progetto si deve supporre che la persona che li indossa non possa percepire tempestivamente il verificarsi degli effetti lesivi. Quest'ultima categoria riguarda appunto la protezione da agenti chimici quali sono quasi tutti i prodotti fitosanitari.

I principali DPI adottabili per la protezione del corpo sono le tute, i guanti e gli stivali.

Tute. Le tute per la protezione del corpo possono essere di diversa fattura e di materiale, idoneo e certificato per il rischio chimico da cui ci si deve proteggere. Per i rischi classificati in III categoria esistono differenti tipologie di tute (il tipo 4 è a tenuta di spruzzi, il tipo 5 a tenuta di particelle, il tipo 6 a tenuta di schizzi di liquidi chimici). Le tute possono essere monouso o riutilizzabili.

Tra i materiali più diffusi troviamo il tyvek, il tyvek pro-tech "c", il kleenguard, cioè tessuti non tessuti utilizzati principalmente per le monouso; il goretex, l'impraperm ed altri tessuti sono utilizzati per quelle pluriuso. In ogni caso si tratta sempre di tessuti trattati atti alla protezione dalle sostanze chimiche.

Le tute ritenute più confortevoli sono quelle in tessuto non tessuto che, pur avendo minor resistenza meccanica, sono leggere e caratterizzate da una buona traspirabilità

e quindi sono anche le più adatte per lavorare nel periodo estivo. Le tute possono essere dotate di cappuccio (consigliato per la protezione del capo), elastici ai polsi, alla vita e alle caviglie. Possono essere intere o costituite da due pezzi; in ogni caso le maniche e i pantaloni devono essere sempre indossati all'esterno di guanti e stivali. La tuta riutilizzabile deve essere lavata facendo riferimento alle indicazioni riportate sulla nota informativa della tuta stessa. Complessivamente le tute devono possedere una buona traspirazione e una buona resistenza alla penetrazione e allo strappo, nonché cuciture resistenti.

Guanti. Devono essere a 5 dita, impermeabili e specifici per la manipolazione di sostanze tossiche (III categoria, protezione da rischio chimico). I materiali più impiegati sono il neoprene, la gomma di nitrile, il baypren ed altri.

I *guanti* devono essere indossati dal momento in cui si apre la confezione e per tutte le operazioni successive. Può essere opportuno indossare anche sottoganti di cotone per assorbire il sudore e migliorare il comfort soprattutto nei periodi estivi. Alcuni modelli sono già rivestiti in cotone.

Al termine del trattamento, o in caso di contaminazione, i guanti devono essere lavati, ancora calzati, con acqua e sapone e devono essere sfilati contemporaneamente, a poco a poco, aiutandosi con la mano più protetta.

Stivali. Devono essere in gomma e dotati di spessore adeguato. Al termine del trattamento devono essere lavati, ancora calzati, con acqua e sapone.

I principali DPI adottabili per la protezione delle vie aeree, del capo e degli occhi sono il casco, le maschere e semimaschere e gli occhiali.

Casco. Garantisce la protezione completa della testa, del viso, delle orecchie e del collo e aiuta una confortevole respirazione anche sotto sforzo (DPI III categoria). È concepito in modo tale che all'interno del casco vi sia un ricambio d'aria filtrata grazie a un motorino elettrico che la forza all'interno. I modelli in commercio si adattano a tutte le misure e ad operatori con barba ed occhiali. I caschi si differenziano per il punto d'appoggio (testa e spalle), per il tipo di alimentazione (pile a secco, batteria ricaricabile, sistemi misti, ecc.), nonché per la portata dell'aria (da 80 a oltre 200 l/min.).

La *maschera.* È un DPI di III categoria; può essere a facciale intero, soluzione più indicata, o a semimaschera. Il tipo facciale intero protegge tutto il volto evitando il contatto con occhi, naso, bocca; sono da preferirsi maschere con doppia valvola di espirazione.

La semimaschera protegge soltanto naso e bocca. È necessario utilizzare semimaschere a tenuta e provviste di filtro sostituibile. Le varianti più utilizzate sono quelle con doppio filtro, doppia valvola di espirazione e doppio laccio di trattenuta dietro il capo.

Maschere e semimaschere non sono adatte a soggetti con barba e basette poiché la tenuta non è garantita (non aderiscono).

Se la maschera non è a facciale intero bisogna abbinare degli idonei *occhiali* a tenuta, corredati di coperture laterali (specifici per la protezione da sostanze chimiche). La montatura solitamente è realizzata con materiali morbidi, leggeri e adattabili alla conformazione facciale. Le lenti devono essere trattate per evitare l'appannamento e alcuni modelli sono dotati anche di un particolare sistema di aerazione.

Casco, maschere e semimaschere, occhiali, dopo aver smontato i filtri, devono essere lavati accuratamente con acqua e sapone. Utilizzando le maschere e le semimaschere, la protezione del capo è assicurata dal cappuccio della tuta o dal copricapo usa e getta in tyvek o in altri materiali idonei.

Filtri. Ne sono dotati sia i caschi che le cabine pressurizzate sui trattori e sono considerati anch'essi DPI di III categoria. Devono essere a norma (UNI 8962 e DIN 3181) e sono di solito completati da un prefiltro (per le polveri grossolane) e da un feltro (che svolge azione deumidificante). La parte attiva del filtro è costituita da uno strato di carboni attivi, che riescono a reagire chimicamente con i residui di fitofarmaco presenti nell'aria, depurandola, senza pericolo per l'operatore. È pertanto di fondamentale importanza una loro corretta e puntale manutenzione, rispettando i tempi di pulizia e di sostituzione prescritti. Filtri intasati o esauriti sono fonte di notevole inquinamento aggiuntivo. Per quanto riguarda il tipo di filtri, inteso come capacità di filtrare determinate famiglie di sostanze, la scelta dipende dal DPI (maschera, casco, ecc.) che si intende utilizzare e dalle caratteristiche tossicologiche del principio attivo. Esistono diverse tipologie di filtri in commercio e di solito quelli usati in agricoltura sono contrassegnati dai seguenti colori e sigle: marrone - bianco, esempio A2P2 o A1P1 o A2P3. Le lettere e i colori individuano il tipo di protezione; la lettera A e il colore marrone indicano che il filtro è efficace contro i gas e i vapori organici, mentre la lettera P e il colore bianco indicano che il filtro è efficace contro polveri tossiche, fumi, nebbie. Relativamente al tipo A, i numeri indicano la capacità di captazione (classe 1 bassa, classe 2 media e classe 3 alta). Relativamente al tipo P, indicano l'efficienza filtrante (classe 1 - 78%, classe 2 - 92% e classe 3 - 98%).

In linea generale per i trattamenti fitosanitari, vista la variabilità dei componenti utilizzati nelle miscele antiparassitarie, si tende a consigliare almeno il doppio filtro combinato di colore marrone e bianco, contraddistinto dalla sigla A1P2.

I filtri hanno una data di scadenza e, dopo il trattamento, devono essere smontati e conservati in un luogo pulito e asciutto. Un filtro che ha accumulato più antiparassitario del dovuto, diventa una fonte di intossicazione invece che una protezione per l'operatore. I filtri devono sempre essere sostituiti:

- quando viene percepito cattivo odore all'interno del casco o della maschera;
- quando viene avvertito un aumento della resistenza respiratoria (maschera e semimaschera);
- una volta all'anno, quando si usano per brevi e saltuari periodi;
- secondo le indicazioni del fabbricante, quando riportate.

Cabine. Non sono presenti su tutte le trattatrici e quando lo sono limitano il contatto dell'operatore agricolo con le soluzioni distribuite solo se dotate di sistemi di pressurizzazione e di adeguata ventilazione e filtrazione dell'aria; in caso contrario possono diventare più pericolosi a causa del possibile accumulo di sostanze nocive all'interno dell'abitacolo della cabina. La pressurizzazione permette di mantenere una pressione all'interno dell'abitacolo leggermente superiore a quella atmosferica. In tal modo, pur non essendo la cabina a tenuta stagna, è impedito l'accesso di aria esterna inquinata, se non attraverso le bocchette dell'impianto di ventilazione e condizionamento dotate di filtri (54).

5 CARATTERIZZAZIONE DELL'ESPOSIZIONE AI PRODOTTI FITOSANITARI NEI LAVORATORI

Le fasi che definiscono la valutazione della tossicità di una sostanza utilizzata in ambito lavorativo sono l'identificazione della sostanza, la valutazione quantitativa che definisce una relazione dose-risposta, la valutazione dell'esposizione attraverso il monitoraggio biologico e ambientale e la caratterizzazione del rischio.

Il monitoraggio individua alterazioni dei parametri bioumorali, funzionali o strutturali, conseguenti all'esposizione a fattori di rischio, nella fattispecie l'esposizione ad una sostanza potenzialmente tossica. Il fine è quello di individuare l'insorgere di queste alterazioni in uno stadio preclinico e reversibile, attuando o

potenziando le opportune misure di prevenzione, e quindi di intervenire prima che si abbia progressione ad una patologia franca e irreversibile. I risultati ottenuti da entrambi i tipi di monitoraggio vengono integrati per determinare l'esposizione effettiva: il monitoraggio ambientale fornisce informazioni sulla concentrazione della sostanza nell'ambiente, ma non sulla dose assorbita dall' organismo, mentre la rilevazione degli indicatori biologici di esposizione offre la possibilità di effettuare una valutazione più esaustiva e corretta dell'esposizione (3).

I valori di riferimento indicano il limite di concentrazione di un agente al di sotto del quale la maggior parte dei lavoratori non dovrebbe subire effetti negativi sulla salute in un determinato periodo di esposizione. Secondo l'INAIL: "la conoscenza dei valori di riferimento è importante nel definire il limite inferiore cui si deve tendere quando si propongono misure preventive in un luogo di lavoro, e diventa fondamentale nel caso di sostanze per le quali non è scientificamente sempre corretto definire un valore soglia di tossicità, quali sostanze teratogene, mutagene o cancerogene." In generale i limiti di esposizione non costituiscono un confine preciso tra sicurezza e rischio per il lavoratore, e devono essere utilizzati nella pratica a titolo di orientamento o raccomandazioni; in ogni caso però rappresentano limiti oltre i quali è noto che possono presentarsi danni alla maggior parte dei lavoratori: sia i valori limite ambientali sia quelli biologici non possono essere superati in quanto il superamento implica, con elevata probabilità, il verificarsi di una condizione di rischio non accettabile, e per contro risultati inferiori al limite non devono essere intese come indice di totale sicurezza. Il mantenimento dell'esposizione al di sotto dei valori limite garantisce un adeguato margine di sicurezza per la salute del lavoratore o della popolazione in esame.

Nel complesso quindi, come accennato in precedenza per ottenere una valutazione dell'esposizione ai PF più accurata possibile ci si avvale principalmente del monitoraggio ambientale, del monitoraggio biologico o della raccolta di dati mediante questionari o intervista diretta del lavoratore.

In letteratura gli studi e i dati relativi all'esposizione a PF si concentrano principalmente sulla ricerca di tali molecole nell'ambiente e nei prodotti della filiera agro-alimentare inquadrando il problema dal punto di vista della popolazione generale e dei consumatori. Gli studi che riguardano l'ambito professionale risultano essere una parte minoritaria in considerazione della difficoltà di esecuzione dei

monitoraggi biologici in contesti ove le modalità di utilizzo di PF e quindi le modalità espositive sono molto varie.

5.1 MONITORAGGIO AMBIENTALE

Il Monitoraggio Ambientale (MA) è una misura periodica di un inquinante nell'ambiente di lavoro, con lo scopo di mettere a confronto i risultati ottenuti con appositi valori standard (57). Questa misura rappresenta una concentrazione media pesata nel tempo (es. 8 ore lavorative), di una sostanza chimica dispersa nell'aria o in altre matrici ambientali (acqua, cibo, terreno, ecc.) ed è una fase necessaria per identificare le sorgenti di esposizione e per facilitare eventuali interventi correttivi(3). Il monitoraggio ambientale quindi verifica la concentrazione di una sostanza potenzialmente nociva nell'ambiente di lavoro e permette di conseguenza la valutazione dei rischi associati alla loro esposizione, sempre in rapporto a valori di riferimento, e la valutazione dell'efficacia delle misure di prevenzione da attuare in conseguenza dell'esposizione.

Per quanto riguarda i PF tale procedura si può attuare mediante campionamenti personali sia per la via inalatoria che per la cute (55). In Italia l'organo che da un importante contributo nel monitoraggio ambientale dei prodotti fitosanitari è il Sistema nazionale per la protezione dell'ambiente (Snpa), istituito con la legge 132/2016. Snpa è una struttura a rete, che riunisce le 22 Agenzie regionali o provinciali per la protezione dell'ambiente e l'Istituto sperimentale per la protezione e la ricerca ambientale (Ispra). Ogni due anni Ispra realizza un rapporto nazionale pesticidi nelle acque, l'ultimo dei quali è quello citato, pubblicato nella primavera 2018, che contiene i risultati del monitoraggio delle acque interne superficiali e sotterranee nel biennio 2015-2016 e si pone l'obiettivo di rilevare eventuali effetti dei pesticidi nell'ambiente (56).

5.1.1 VALORI LIMITE DI RIFERIMENTO NEL MONITORAGGIO AMBIENTALE

Uno dei limiti dell'impostare un monitoraggio ambientale per i PF è il fatto che non siano comunque stati stabiliti, dagli organismi preposti, valori limite ambientali per tutte le molecole utilizzate in commercio. I valori più utilizzati nel monitoraggio

ambientale sono rappresentati dai Threshold Limit Values (TLV) o Time Weighted Average (TWA) se riguardano un'esposizione cronica. Dal momento che una popolazione viene definita di riferimento quando è costituita da soggetti sani selezionati secondo criteri predefiniti e senza esposizione lavorativa, ne consegue che i valori di riferimento indicano un'esposizione legata alla mansione quando vengono superati. Per quanto riguarda il Captano attualmente esiste un threshold limit value (TLV) time weighted average (TWA) stabilito dall'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) pari a $5\text{mg}/\text{m}^3$ e anche l'OSHA (US Occupational Safety & Health Administration) ha proposto un permissible exposure limit (PEL) pari $5\text{mg}/\text{m}^3$.

5.2 MONITORAGGIO BIOLOGICO

Per Monitoraggio Biologico (MB) si intende la misura periodica di un composto tossico o dei suoi metaboliti in matrici biologiche accessibili, al fine di confrontare i livelli misurati con opportuni standard di riferimento (57,58). Il MB viene anche definito come attività continua o ripetitiva ma sistematica di raccolta di campioni biologici, per l'analisi in essi di inquinanti, metaboliti o specifici parametri che descrivano effetti biologici negativi, allo scopo di valutare l'esposizione e i rischi per la salute di una determinata popolazione esposta. Esso può fornire una stima chiara della quantità della sostanza tossica in esame realmente assorbita dall'organismo (dose interna). Il MB può essere distinto in tre categorie:

- monitoraggio biologico dell'esposizione: determinazione di una sostanza o dei suoi metaboliti in un campione biologico, per confrontare i dati ottenuti con appropriati standard di riferimento;
- monitoraggio biologico della dose effettiva: misura della quantità di una sostanza tossica che interagisce con uno specifico bersaglio;
- monitoraggio degli effetti biologici: quantificazione dell'alterazione di parametri biochimici o funzionali attribuibili all'esposizione ad un particolare agente nocivo.

Il MB è una parte fondamentale della sorveglianza sanitaria, volta a individuare le situazioni di pericolo e rischio per i lavoratori il più precocemente possibile, prima che si manifestino effetti irreversibili sulla salute (59). Il MB si avvale dei biomarcatori (marcatori biologici) che sono composti frutto dell'interazione tra un

sistema biologico ed un agente ambientale. Tra questi si annoverano i biomarcatori di esposizione biologica che possono essere una sostanza esogena, un suo metabolita oppure il prodotto di un'interazione tra un agente xenobiotico e alcune molecole bersaglio misurati in uno specifico comparto o campione biologico proveniente dall'organismo (3).

L'interpretazione dei dati può essere effettuata a livello di gruppo quando è nota soltanto la relazione esposizione-dose della sostanza e può essere identificato un valore medio detto BEI (Biological Exposure Index). I BEI sono validi per concentrazioni pari ai TLV corrispettivi definiti dal monitoraggio ambientale della stessa sostanza, e di fatto rappresentano i risultati che più verosimilmente si osservano nel 50% dei campioni raccolti nei lavoratori esposti per via inalatoria a concentrazioni prossime al TLV-TWA. Per una valutazione a livello individuale invece deve essere nota la relazione dose-risposta, ovvero la presenza di un certo effetto per un determinato valore di dose assorbita in una percentuale di soggetti, oppure quando si conosce la quantità massima accettabile (BAT tedeschi) estrapolabili dalla massima concentrazione ambientale accettabile (nel caso dei BAT, i MAK).

5.2.1 INDICI DI ESPOSIZIONE BIOLOGICA

Gli indici di esposizione biologica (BEI) sono i limiti biologici di esposizione, ovvero i valori di un determinata sostanza tossica entro i quali si ritiene sicura l'esposizione della maggior parte (ma non della totalità) dei lavoratori. Un BEI si determina sulla base di informazioni riguardanti tossicocinetica, tossicodinamica (effetti sull'organismo riscontrabili specialmente a basse dosi), studi sperimentali, studi su modelli matematici e soprattutto gli studi sul campo riguardanti il rapporto tra indicatore biologico ed esposizione. È quindi necessaria una revisione della letteratura scientifica, integrando le informazioni relative a tutte le possibili vie di assorbimento (inalatoria, percutanea, digerente) e tenendo conto delle differenze anatomiche, fisiologiche e biochimiche. In secondo luogo vengono valutati i fattori che influenzano l'esposizione basale dell'agente, quali l'esposizione ambientale generale e la dieta dei lavoratori. I limiti di esposizione sono stabiliti da organizzazioni specializzate in base ai dati più aggiornati di ricerche sperimentali sull'uomo e sugli animali. L'organizzazione di riferimento che propone i BEI è la ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienist). Non si tratta

di valori direttamente correlati con l'insorgenza di effetti avversi, a differenza dell'altro parametro di riferimento nel monitoraggio biologico, il BLV (Biological Limit Values) che indica il limite della concentrazione di un agente tossico o del suo metabolita al quale generalmente non si riscontra l'insorgenza di effetti nocivi sulla salute del lavoratore nelle normali condizioni di lavoro. Quindi il singolo superamento di un BEI non è indicativo di aumentato rischio per la salute, ma diventa indicativo quando viene superato con una certa frequenza in un gruppo omogeneo di lavoratori che operano in uno stesso ambiente lavorativo.

Per caratterizzare il rischio nella realtà italiana, ai valori tossicologici forniti da altre associazioni sono affiancati i valori introdotti dalla normativa europea di riferimento: gli AOEL (Acceptable Operator Exposure Levels) definiscono il limite accettabile di esposizione per un operatore. La gazzetta ufficiale del ministero della salute definisce la dose accettabile di esposizione dell'operatore come la quantità massima di sostanza attiva alla quale può essere esposto senza che si determini alcuna conseguenza negativa per la salute. Gli AOEL sono espressi in milligrammi di prodotto chimico per chilogrammo di peso corporeo dell'operatore, e sono determinati quindi sulla base del profilo tossicologico del principio attivo del prodotto e della dose più elevata alla quale non si osserva alcun effetto nocivo nella specie animale adeguata più sensibile oppure, ove si disponga di dati adeguati, nell'uomo. Altro importante parametro correlato, che fornisce indicazioni sul livello di una sostanza a cui i lavoratori, ma anche i consumatori possono essere esposti è l'ADI, Acceptable Daily Intake, o DGA, dose giornaliera accettabile, espressa anch'essa in mg/kg di peso corporeo, che corrisponde alla quantità massima che può essere ingerita attraverso la dieta. Gli ADI sono formulati dalla WHO in collaborazione con la FAO per la salvaguardia della qualità degli alimenti in relazione all'utilizzo di pesticidi in agricoltura, e definisce contestualmente i Limiti Massimi residui che possono essere contenuti nelle derrate alimentari, che non hanno valore di legge ma costituiscono un'indicazione di riferimento.

La formula di riferimento è:

$$DGA = NOAEL / SF$$

dove il NOAEL è il dosaggio al quale non sono osservabili effetti avversi sull'animale da esperimento, SF è il fattore di sicurezza: quando non sono disponibili sufficienti studi ed informazioni sull'azione tossica della sostanza in esame sull'uomo, si assume un fattore di sicurezza che varia da 10 a 1000. Il Fattore di

sicurezza si basa sul presupposto che l'uomo possa essere 10 volte più sensibile della specie animale più sensibile sulla quale la sostanza è stata sperimentata.

Nel caso in cui non siano numerose le informazioni sulla tossicologia della sostanza in esame, si assume un SF uguale a 100. Se non esistono dati attendibili, si assume un SF uguale a 1000.

Gli AOEL e i TLV di fatto sono difficilmente applicabili per il monitoraggio in agricoltura perché sono riferiti ad esposizioni in ambienti confinati e specialmente per via inalatoria, mentre la via di esposizione prevalente in agricoltura è quella cutanea, e sono riferiti ad una giornata lavorativa di 8h su 5 giorni a settimana che non corrispondono affatto ai tempi di una giornata lavorativa dell'agricoltore.

5.2.2 DETERMINAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE E/O DEI LORO METABOLITI IN URINA

I PF, in ambito lavorativo, sono introdotti nell'organismo principalmente tramite la via percutanea ed in minor misura per via respiratoria ed orale (3). Nella quasi totalità dei casi questi composti vengono rapidamente metabolizzati e/o escreti attraverso l'urina e le feci. L'urina, per la elevata accessibilità, economicità e praticità è considerata una delle matrici biologiche più idonee per la valutazione dell'assorbimento corporeo di queste sostanze.

Allo stesso tempo, però, l'urina è una matrice biologica complessa, ricca anche di altre sostanze e metaboliti che devono essere normalmente eliminate dall'organismo e che possono interferire nelle misurazioni. Un altro svantaggio nell'utilizzo di tale matrice consiste nella difficoltà dell'interpretazione del risultato, difatti le concentrazioni urinarie di questi composti, pur essendo associate all'entità dell'esposizione, possono essere influenzate dall'efficienza dei meccanismi metabolici, da possibili attivazione o inibizione degli stessi, nonché dalla variabilità intra- e inter-individuale dei soggetti.

Nel corso degli ultimi anni sono stati proposti vari modelli di monitoraggio biologico su urine, per la valutazione dell'esposizione a PF (60,61). La raccolta delle urine nelle 24 ore rimane la metodica più utilizzata, ma in considerazione della difficoltà di attuazione di tale campionamento in ambito lavorativo ed extra-lavorativo, sono stati proposte altre metodiche di monitoraggio che richiedessero meno interferenze con le attività di trattamento. Un particolare modello di campionamento che prevede la raccolta seriata (modello "*multiple spot urine samples*") delle urine durante ogni

trattamento è stato utilizzato in vari studi (62,63) in alternativa alle precedenti metodiche cercando di sfruttarne la maggiore praticità ed il minore impatto sulle attività quotidiane dei soggetti esposti.

5.3 RACCOLTA DEI DATI RELATIVI AI TRATTAMENTI E STIMA DELL'ESPOSIZIONE

Negli ultimi anni sono stati introdotti, per motivi legati alle legislazioni vigenti, vari modelli di valutazione espositiva ai PF sia degli operatori che dei residenti o di chi non partecipa direttamente ai trattamenti (64). Sono stati creati diversi calcolatori multimediali o equazioni basati su database tra i quali i principali sono il modello BROWSE (65), l'EUROPOEM (66), o il TOXSWA (67). Nonostante la facilità di accesso, questi modelli hanno mostrato diverse problematiche quando utilizzati in un contesto pratico per la valutazione dei rischi espositivi (68,69). Similmente le matrici delle esposizioni lavoro correlate (JEMs) (70) hanno dimostrato una limitata utilità se applicate alle lavorazioni agricole (71,72) e, per avere una completa efficienza per valutare l'intensità dell'esposizione, dovrebbero essere usate con algoritmi che devono tener conto di altri parametri quali la frequenza di applicazione, il tipo di equipaggiamento e le caratteristiche della coltura (73). Le ultime metodiche comprendono il modello tra i più utilizzati dell'*Agricultural Health Study* (AHS), sviluppato per la stima espositiva più di 50 prodotti fitosanitari che utilizza le risposte dei lavoratori a questionari specifici e informazioni relative ai pesticidi pubblicate in letteratura. Tale approccio è considerato il più attendibile per stimare l'intensità delle esposizioni ai PF (74) e in sintesi è caratterizzato da una semplice equazione:

$$I = (MIX + APPL + REPAIR) \times PPE \quad (\text{Equazione 1})$$

dove MIX indica l'esposizione durante le operazioni di preparazione e miscela del prodotto, APPL l'esposizione durante il trattamento vero e proprio, REPAIR l'esposizione durante le operazioni di riparazione, manutenzione e regolazione dell'equipaggiamento e PPE è da riferirsi ai dispositivi di protezione individuale utilizzati. Questo sistema è stato creato per svolgere studi epidemiologici senza tener conto della legislazione vigente ed ha mostrato, nella sua applicazione, sia aspetti positivi che negativi. Il Professor Colosio ed i suoi collaboratori (75) hanno quindi

fornito un algoritmo che va a migliorare l'approccio dell'AHS e che permette una stima semi-quantitativa dell'esposizione occupazionale ed il conseguente livello di rischio dell'utilizzo dei pesticidi. Tale studio ha fornito anche criteri pratici e standardizzanti per la raccolta dei dati e ha preso in considerazione altri fattori rilevanti per una stima complessiva quali il tipo di trattore, i DPI, l'abilità e l'esperienza dell'operatore. Per valutare la tossicità il procedimento è quello di derivare uno score di tossicità basato sulle frasi di rischio presenti sulle etichette del prodotto stesso. Un vantaggio di questa metodica è l'utilizzo di informazioni rapidamente reperibili sull'etichetta, quindi non richiedendo approfondite conoscenze di tossicologia del lavoratore. Tenendo in considerazione vari studi in letteratura (76,77) è stato introdotto nell'equazione l'esposizione legata alle operazioni di rientro al campo. In seguito alle modifiche della legislazione italiana ed europea (introduzione delle indicazioni di pericolo) sono state introdotte ulteriori modifiche alla metodica (78). L'equazione al termine delle ulteriori modifiche e dei miglioramenti è così caratterizzata:

$$I_{exp} = [(MIX \times t_M + APPL \times t_A + REPAIR \times t_R + RE-ENTRY \times t_{RE}) \times SKILL \times PPE] \times FREQ$$

(Equazione 2)

dove sono state aggiunte le operazioni di rientro e le abilità dell'operatore.

La parte terminale della metodica prevede la definizione del livello di rischio applicando l'ulteriore equazione

$$R_E = I_{exp} \times I_{tox} \text{ (Equazione 3)}$$

dove I_{tox} è un indice ricavato dalle indicazioni di pericolo ricavate dalle etichette e dalle schede di sicurezza. Il valore R_E ricavato permette con l'ausilio di una tabella (tabella 4) di conoscere in quale categoria/livello di rischio espositivo si trovi il lavoratore.

R_E	Level	Meaning
≤15	I	Acceptable level of exposure risk
16–60	II	Medium level of exposure risk
61–150	III	High level of exposure risk
≥151	IV	Unacceptable level of exposure risk

Tabella 4 Livelli di Rischio espositivo (R_E)

Per ogni livello di rischio sono state fornite le necessarie misure preventive e di intervento per diminuire il rischio espositivo (Tabella 5). Tali procedure vanno dall'aggiornamento delle attività di formazione ed informazione e dalla verifica dei DPI fino all'aggiornamento e alla modifica delle procedure operative del ciclo produttivo.

Exposure Risk Level (RE)	Improvement Measures
Level I	No additional interventions are required.
Level II	Update information and training activities; verify the adequacy and the condition of PPE. Verify the adequacy of the pesticides used.
Level III	Update information and training activities; verify the adequacy and the condition of PPE. Verify the adequacy of the pesticides used and the possibility of selecting less hazardous products, providing specific biological/environmental monitoring. Verify the adequacy and the condition of the pesticide application equipment and its maintenance operations. Update the operative procedures and instructions and carry out a new risk assessment.
Level IV	The adequacy of the pesticides used needs to be verified and the use of less hazardous products should be considered. A specific biological/environmental monitoring, as well as the operators' health surveillance have to be implemented. Verify the selection of PPE and its condition as well as the adequacy of operative procedures and instructions. Verify the adequacy and the condition of the pesticide application equipment and its maintenance operations. Carry out a new risk assessment.

Tabella 5 Misure di intervento correlate al livello di rischio

5.4 CARATTERIZZAZIONE DELL'ESPOSIZIONE AL CAPTANO

Per identificare i fattori o le attività che hanno maggiori probabilità di aumentare l'esposizione al Captano dei lavoratori, alcuni autori hanno eseguito un monitoraggio ambientale con dosimetri portatili o cerotti, tenendo conto dell'utilizzo di DPI da parte dei lavoratori. Tuttavia, è noto che le misurazioni dell'esposizione esterna presentano limitazioni e portano a sopravvalutazioni delle dosi effettivamente assorbite. Il modo migliore per valutare accuratamente l'esposizione dei lavoratori a questo tipo di composto è il monitoraggio biologico, poiché consente di stimare l'assorbimento effettivo piuttosto che potenziale da parte dei lavoratori e di integrare l'esposizione su tutte le vie. La Comunità Europea dal punto di vista legislativo stabilisce un ADI ed un AOEL che sono valori, ricavati da studi su animale, al di sotto dei quali è ragionevole supporre che non vi siano rischi per la salute umana. Tali valori per il Captano e i propri residui corrispondono a 0,1 mg/kg di peso corporeo per giorno. A titolo esemplificativo per un soggetto di 70 Kg di peso tali

valori limite potrebbero essere raggiunti solo con l'introduzione nell'organismo di 7 mg di Captano al giorno. Il database dei pesticidi dell'Unione Europea riporta i seguenti valori di esposizione riferimento:

ADI 0.1 mg/kg peso corporeo/giorno

ARfD 0.3 mg/kg peso corporeo

AOEL 0.1 mg/kg peso corporeo/giorno

Tabella 6 valori di esposizione riferimento della Comunità Europea per il Captano

L'EPA ha inoltre ricavato una dose di riferimento (RfD) per prevenire gli effetti cronici di Captano e suoi residui ingeriti con la dieta nella popolazione generale. È stato rispettivamente stabilito a 0,1 mg /kg di peso corporeo per il Captano, valore stimato sulla base di un livello di effetti avversi non osservato (NOAEL) di 12,5 mg kg-1 di peso corporeo al giorno in uno studio di riproduzione di tre generazioni su ratti.

Data la loro struttura molecolare, quando questi fungicidi sono esposti a determinate condizioni fisico-chimiche come l'alta temperatura o un improvviso cambiamento nel pH della matrice tendono a degradarsi rapidamente nei loro metaboliti. A causa della loro natura instabile, l'analisi di questi composti è problematica. Specialmente nella caratterizzazione del rischio in cronico, la misurazione del Captano rappresenta un problema, in quanto la natura transitoria di queste molecole, unita a quella che è di fatto una bassa tossicità intrinseca, rende difficile assegnare endpoint significativi. Ad oggi non esiste un metodo in grado di analizzare il Captano senza che avvenga almeno in parte la sua degradazione. Negli ultimi anni, la cromatografia liquida abbinata spettrometria di massa tandem è stata individuata come una strategia utile per l'analisi, perché permette di individuare e quantificare lo ione corrispondente al peso molecolare i suoi ioni frammento principali (ovvero, c'è minore dissociazione di ioni molecolari energeticamente instabili). Ciò garantisce un metodo analitico che sia sensibile e riproducibile per verificare la conformità delle matrici alimentari agli LMR nazionali e internazionali e per il monitoraggio biologico dei lavoratori. Un'altra opzione analitica è la gascromatografia abbinata alla spettrometria di massa tandem, la gascromatografia però non risolve il problema della degradazione: il Captano tende ancora a degradarsi durante l'iniezione nel *liner*, causando due picchi di rilevazione. Tenendo conto dell'instabilità molecolare parentale e delle altre

problematiche sopra elencate, per dimostrare l'esposizione al Captano si è optato, in più occasioni, per la ricerca del THPI (metabolita specifico) nelle urine, nonostante le concentrazioni di quest'ultimo non siano molto elevate rispetto ad altri metaboliti.

6 OBIETTIVI DELLO STUDIO

In letteratura esistono relativamente pochi studi che cerchino di rappresentare le realtà espositive ai prodotti fitosanitari negli operatori addetti ai trattamenti. Nella maggior parte dei casi si è posto l'accento sulle esposizioni della popolazione generale, in modo particolare sui consumatori di prodotti della filiera agro-alimentare. Tutti quei soggetti che, per motivi lavorativo-produttivi, entrano in contatto con le suddette molecole in modo rilevante si può dire che siano stati lungamente trascurati dal mondo scientifico per quanto riguarda la tutela della propria salute. I motivi di questa disparità sono molteplici e spesso sono profondamente legati al contesto lavorativo agricolo ed extra-agricolo. In primis la popolazione dei lavoratori addetti ai trattamenti è molto limitata, basti pensare che solitamente gli operatori abilitati all'utilizzo dei PF (in Italia coloro che sono muniti di patentino) sono una ristretta minoranza all'interno di tutti i lavoratori di una azienda. Per tale motivo i numeri dei soggetti partecipanti ai vari protocolli di monitoraggio sono risultati sempre limitati. Un ulteriore fattore che può portare ad una limitazione della casistica è l'inevitabile costo elevato delle analisi di laboratorio. L'acquisto degli standards e il successivo allestimento del metodo analitico richiedono disponibilità di denaro relativamente alte per ogni centro di ricerca. Altro aspetto è quello legato al lavoro particolarmente intenso e frenetico nei periodi dell'anno in cui i fitosanitari sono più utilizzati. In tali contesti la raccolta dei campioni di matrici biologiche (urine) può risultare difficoltoso e non privo di rischi di perdita di attendibilità (es. contaminazioni del campione). Inoltre non è da trascurare il fatto che nelle realtà lavorative ove i pesticidi sono maggiormente impiegati, per quanto esistano indicazioni ed istruzioni standardizzate di utilizzo per ogni prodotto, le dosi, le modalità di impiego, i macchinari, i dispositivi, i DPI e quindi i livelli di esposizione sono molto differenti. Infatti esistono importanti differenze tra le diverse figure degli operatori del settore, tra questi vi sono gli stagionali, i piccoli, i medi e grandi agricoltori, i contoterzisti, gli addetti al giardinaggio e alla cura del verde, gli addetti alla produzione dei PF ed al loro stoccaggio. All'interno del contesto agricolo un lavoratore stagionale sarà esposto solo in particolari fasi produttive (maggiormente nella raccolta), mentre l'operatore

munito di patentino lo sarà anche nelle fasi di stoccaggio, di preparazione e di applicazione. Tra questi ultimi un piccolo agricoltore che dovrà trattare superfici più limitate potrebbe avere esposizioni molto diverse da un lavoratore che svolge le stesse operazioni su un maggior numero di campi coltivati. Ulteriori differenze si potrebbero avere tra chi utilizza i PF in campo aperto e chi in sistemi chiusi come le serre. Un contoterzista, una figura terza specializzata che viene assunto per svolgere esclusivamente operazioni di trattamento è solitamente esposto ai pesticidi per settimane o mesi dovendo trattare un numero di ettari molto elevato, anche se lo fa utilizzando i mezzi più moderni. Nell'ambito della cura del verde non è infrequente che si utilizzino i dispositivi portatili a spalla, che anche se impiegati per trattare zone meno estese possono comportare livelli espositivi relativamente elevati (magari se si associa una carenza dei dispositivi di protezione individuale). In ultimo va detto che la disponibilità economica di ogni azienda incide sulla possibilità di fornire agli operatori, macchine e dispositivi più o meno "protettivi" e moderni e quindi fornire più tutele e sicurezza. Pertanto è semplice supporre che l'esistenza di una così ampia variabilità inter-produttiva possa generare non poche problematiche quando si cerca di mantenere una certa omogeneità del campione dei soggetti studiati. Non ultimo per importanza tra i fattori che possono influire negativamente sul successo di uno studio vi è una certa diffidenza ed un certo timore del lavoratore di rivelare problematiche del proprio ciclo produttivo esponendosi a contestazioni o critiche.

Alla luce di queste considerazioni questo studio si pone il fine di ampliare le conoscenze sulle realtà lavorative ove le esposizioni ai PF sono più elevate. In modo particolare si è deciso di focalizzare l'attenzione su quella categoria di lavoratori che, effettuando i trattamenti in prima persona, entrano in contatto con rilevanti quantità di molecole potenzialmente molto tossiche.

In ragione del fatto che la molecola del Captano, una volta metabolizzata viene escreta principalmente per via urinaria (come tal quale o sottoforma di metaboliti), si è optato per la raccolta delle urine nel protocollo di campionamento. Tale scelta è stata inoltre dettata dalle caratteristiche tipiche della matrice biologica (urina), che sono in sintesi l'elevata accessibilità, l'economicità e la praticità per quanto riguarda le fasi di raccolta, conservazione ed utilizzo in laboratorio. In modo più specifico si è impostato il protocollo di raccolta sul modello "*multiple spot sampling*" per aggiungere un ulteriore fattore di semplificazione nel prelievo dei campioni al fine di aumentare la compliance dei partecipanti volontari. Si è ritenuto infatti che un

modello di campionamento impostato su raccolte ripetute di campioni estemporanei di urine, pur mantenendo la propria capacità di descrivere la realtà espositiva, potesse essere una valida alternativa ad altre metodiche (es raccolta urine delle 24 ore) dimostrandosi nel contempo più veloce, pratica e con un minore impatto sulle attività quotidiane dei soggetti esposti.

In un'ottica tipica della Medicina del Lavoro l'obiettivo primario dello studio è quello di caratterizzare l'esposizione ai prodotti fitosanitari nei lavoratori/operatori attraverso la determinazione delle sostanze attive e dei loro principali metaboliti nelle urine avvalendosi di procedure di cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem (HPLCMS/MS). Nel raggiungimento di tali scopi si è cercato di verificare se le tempistiche e le modalità di raccolta dei campioni di urina, previste dal protocollo allestito, permettono di riscontrare un'eventuale esposizione a sostanze con le quali l'operatore può venire a contatto partecipando in prima persona ai trattamenti con prodotti fitosanitari. Si è deciso quindi di introdurre, in un contesto purtroppo caratterizzato da una variabilità molto ampia, un protocollo il più standardizzato possibile in modo almeno da limitare, nel metodo di raccolta e di analisi, i possibili errori interpretativi dei dati ottenuti. Nel raggiungere tale obiettivo ci si è avvalsi di un metodo messo a punto e validato dal Laboratorio di Tossicologia del Centro di Eccellenza per la Ricerca Tossicologica (CERT) dell'Università di Parma. La validazione di un metodo cromatografico che utilizza come sistema di rivelazione la spettrometria di massa tandem permette di ridurre al minimo l'errore e la variabilità, almeno sotto l'aspetto analitico.

Tenendo conto delle suddette considerazioni sono stati reclutati, su base volontaria, i lavoratori di varie aziende agricole a conduzione familiare. In tale contesto, l'abitazione del nucleo familiare risulta ubicata all'interno del podere, pertanto sono stati volutamente coinvolti nello studio anche quei soggetti che non partecipano direttamente all'attività di trattamento, come quei familiari che esercitano professioni al di fuori del frutteto, ma che risiedono nell'azienda di famiglia, o che partecipano ad altre fasi della stagione agricola. Il fine di tale scelta è stato quello di indagare le esposizioni di quelle figure che pur non partecipando attivamente ai trattamenti sono potenzialmente esposti alle molecole in questione abitando nel contesto di una azienda agricola a conduzione familiare. Infatti se si considerano alcune delle principali vie di dispersione dei PF nell'ambiente (aria, terreno, foglie, falde, pozzi etc), è possibile supporre che anche coloro che non utilizzano o manipolano

direttamente i prodotti in questione, ma che vivono in prossimità delle zone trattate, possano esserne esposti in modo considerevole. Nei momenti dell'applicazione del fitosanitario, paradossalmente si potrebbe ipotizzare che i famigliari, non utilizzando dispositivi di protezione individuale, possano assorbire una dose maggiore di molecola rispetto al lavoratore/operatore. In ultima analisi i soggetti della famiglia hanno assunto anche il ruolo di soggetti controllo nell'ambito dello studio di caratterizzazione dell'esposizione lavorativa.

Sempre con il medesimo fine di ampliare la casistica si è deciso di proseguire il monitoraggio anche nella stagione agricola successiva sia con i soggetti già arruolati che con nuovi agricoltori che si sono volontariamente resi disponibili.

I contesti lavorativi selezionati sono stati quelli delle aziende agricole a conduzione familiare di una provincia emiliana con il fine di mantenere il più omogeneo possibile il campione di lavoratori e facilitare la fase finale di recupero dei campioni. All'interno del territorio selezionato oltre alle colture agricole principali come pomodoro, grano e mais, visto le condizioni climatiche favorevoli, si producono numerose varietà di frutta (in particolare mele, pere ed uva da pasto e per la produzione di vino).

Per facilitare la creazione di una rete di contatti e per mantenere l'omogeneità del campione si è selezionata la produzione frutticola come preponderante fonte di potenziali volontari. Nella produzione di prodotti agricoli, a livello industriale, si ritiene ancora che l'utilizzo dei pesticidi sia una fase imprescindibile e fondamentale del ciclo produttivo. Durante la stagione agricola dalla primavera all'autunno le molecole utilizzate possono facilmente raggiungere e superare la decina di prodotti diversi. I trattamenti possono iniziare nella fase di preparazione del terreno e di pre-emergenza (intervallo di tempo compreso fra la semina e la emergenza della coltura) per contenere la crescita di specie vegetali infestanti. Si prosegue con i trattamenti durante la crescita della pianta con antiparassitari e antifungini a seconda delle specie infestanti del periodo. Un ulteriore trattamento con erbicidi può essere attuato (non sempre avviene) dopo la raccolta o la mieti-trebbiatura prima che il terreno sia arato in preparazione ad una successiva coltura o prima dell'inverno. Nel contesto più ristretto della produzione frutticola, anche se non sono previsti i trattamenti a tappeto pre-semina e post-raccolta (visto che le piante da frutto rimangono in sede per numerose stagioni consecutive) durante la primavera, l'estate e l'autunno si susseguono trattamenti ogni due/tre settimane con numerose molecole diverse

compreso il Captano. Per quest'ultimo solitamente si può raggiungere una media di 5-6 applicazioni per stagione a seconda delle condizioni atmosferiche. Va inoltre ricordato che negli ultimi anni l'utilizzo del Captano ha mostrato un sensibile aumento in considerazione del suo costo contenuto, della sua efficacia antifungina, della relativa velocità di degradazione e difficoltà di accumulo nell'ambiente e non ultimo per le sue proprietà tossicologiche tutto sommato ben conosciute e limitate. È un prodotto quindi ancora molto utilizzato nell'ambito agricolo in generale e in modo particolare nella produzione di frutta e verdura, tutte considerazioni che permettono di stimare un ampliamento del bacino di soggetti su cui impostare un eventuale monitoraggio biologico per più stagioni consecutive.

Si è comunque ritenuto che, nonostante la conclusione della IARC e delle altre agenzie internazionali sulla non classificabilità come cancerogeno del Captano, la ricerca non debba esimersi dalla valutazione di eventuali esposizioni nei contesti produttivi a tale molecola, visto e considerato i numerosi studi anche recenti che ne indicano o sospettano una tossicità in acuto e cronico nell'organismo umano. Tutti questi fattori hanno influito sulla scelta finale di tale molecola per l'attuale studio di caratterizzazione dell'esposizione negli addetti ai trattamenti e nelle famiglie degli stessi.

7 MATERIALE E METODI

Il protocollo del reclutamento prevede tra i criteri di inclusione i soggetti appartenenti alla popolazione adulta sana in età lavorativa, mentre tra i criteri di esclusione vi sono la nota presenza di patologie croniche incluse le neoplasie.

Durante la stagione agricola 2018 sono stati reclutati, su base volontaria, 2 lavoratori/operatori afferenti ad aziende del settore agricolo (produzione di pere e vino) e i rispettivi membri familiari. Sono stati svolti diversi incontri preliminari durante i quali è stato presentato lo studio ed è stato consegnato il materiale per la raccolta dei campioni ed il questionario per la raccolta dei dati. In tale contesto sono state fornite tutte le informazioni utili per attuare le corrette procedure di raccolta, di manipolazione, conservazione dei campioni e di compilazione del questionario. Il consenso è stato raccolto in modalità cartacea.

Gli incontri preliminari e la campagna di monitoraggio si sono svolti dal Gennaio 2018 al Settembre 2018 in modo da contenere tutta la durata della stagione agricola dell'anno in questione.

Il nucleo familiare della prima azienda (frutticoltori) era composto dal padre, lavoratore principale, due figlie che non partecipano alle operazioni di trattamento bensì a quelle della raccolta a fine stagione, mentre la madre non prende parte ad alcuna attività lavorativa al campo. Nella seconda azienda (viticoltori) il padre agricoltore attua i trattamenti e tutti i componenti sono addetti all'attività di viticoltura.

Durante la stagione agricola 2019 sono stati reclutati, su base volontaria, 2 lavoratori/operatori afferenti alla produzione agricola delle pere unitamente ai membri della famiglia di uno di essi. Sono stati svolti ulteriori incontri prima dell'inizio della stagione agricola 2019, durante i quali è stato nuovamente presentato lo studio ed è stato consegnato il materiale per la raccolta dei campioni ed il questionario per la raccolta dei dati (allegato 1 e 2). Si è proceduto alla raccolta del consenso informato dei soggetti in formato cartaceo.

I nuovi incontri preliminari e la campagna di monitoraggio si sono svolti dal Gennaio 2019 al Settembre 2019 in modo da contenere tutta la durata dell'ultima stagione agricola.

Il nucleo familiare della prima azienda (frutticoltori) è lo stesso della stagione 2018 composto dal padre agricoltore, dalle due figlie e dalla moglie che non partecipano attivamente ai trattamenti.

Nella seconda azienda è stato reclutato per il monitoraggio il solo agricoltore/applicatore.

Durante gli incontri preliminari, oltre la consegna del consenso informato è stato anche consegnato il Kit per la raccolta dei campioni di urina, da utilizzarsi durante ogni trattamento. Il Kit prevedeva: un Contenitore Urine da 120 ml (tappo rosso), due provette da 15 ml, una pipetta per il travaso delle urine ed un sacchetto isolanti in plastica (Immagine 1). I contenitori, le provette e le buste isolanti sono stati preventivamente siglati, registrati e catalogati con codice alfanumerico dal personale medico, in modo da escludere ogni possibilità di identificazione di ciascun partecipante, da parte di estranei alla ricerca.

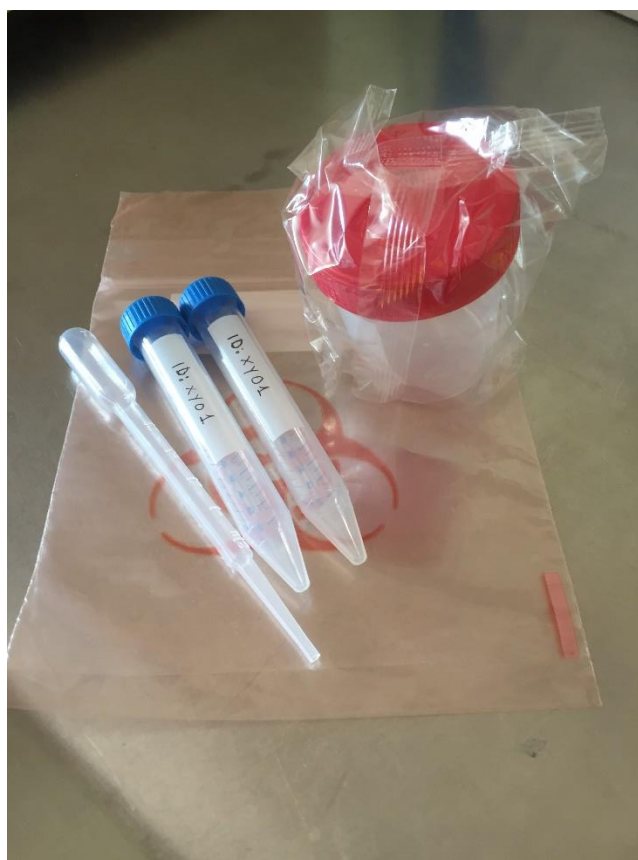


Immagine 1. Kit per la raccolta delle urine.

7.1 RACCOLTA URINE E QUESTIONARIO

In corrispondenza della somministrazione del prodotto fitosanitario si è richiesta ai lavoratori la raccolta di tre campioni di urina per ogni trattamento effettuato. Tale procedura è stata così organizzata:

- Primo campione raccolto prima di effettuare la preparazione del PF e prima del trattamento (Tempo T0);
- Secondo campione raccolto 12 ore dopo l'inizio del trattamento con PF (Tempo T1);
- Terzo campione raccolto il giorno successivo 24 ore dopo l'inizio del trattamento (Tempo T2).

Nei casi in cui il soggetto arruolato si sia dimostrato disponibile a raccogliere i campioni per più giornate, il procedimento è stato ripetuto per tutti i trattamenti effettuati con il medesimo prodotto fitosanitario.

Durante la prima stagione agricola (primavera, estate e autunno 2018) le raccolte dei campioni sono avvenute in fasi diverse. In marzo è stata fatta una prima raccolta di controllo che ha preceduto l'inizio dei trattamenti, in giugno è avvenuta la raccolta in corrispondenza del primo trattamento, a metà luglio del secondo trattamento e a fine luglio del terzo trattamento. Due ulteriori campioni sono stati raccolti nel periodo fine di agosto inizio settembre nelle fasi di pre e post raccolta dei frutti.

La famiglia di viticoltori ha effettuato la raccolta dei campioni solo nelle fasi prima e dopo la vendemmia volendo verificare l'eventuale contaminazione dai trattamenti effettuati in un frutteto confinante.

Durante la seconda stagione agricola (primavera, estate e autunno 2019) la prima famiglia ha provveduto alla raccolta dei campioni durante i sei trattamenti effettuati con Captano. Nello specifico a inizio e a fine maggio, nella prima e nella terza settimana di giugno, a inizio e a metà luglio.

Il frutticoltore della seconda azienda ha effettuato una sola raccolta durante un singolo trattamento a metà luglio.

La raccolta delle urine, per rendere l'operazione il più semplice possibile, è stata impostata in modo simile a quella di un esame chimico fisico delle urine utilizzando il contenitore da 120 ml. In un secondo momento ogni lavoratore, aiutandosi con la pipetta fornita con il kit, ha effettuato il travaso di una quota dell'urine dal contenitore grande (tappo rosso) alle due provette più piccole da 15 ml. Le due

aliquote così ottenute sono state confezionate nei sacchetti isolanti e quindi conservate a -20°C nell'abitazione, in attesa del recupero da parte del personale sanitario.

Ai lavoratori/operatori è stata inoltre richiesta la compilazione di un questionario volto ad ottenere informazioni inerenti ad eventuali terapie farmacologiche in atto, alle abitudini voluttuarie, alle modalità di svolgimento del trattamento, all'uso dei DPI e alle eventuali fonti di esposizione alternative al PF. Ai familiari dei lavoratori, sempre nelle medesime condizioni è stata richiesta di compilare solo la parte del questionario relativa ai dati antropometrici e alle abitudini di vita. Durante la seconda stagione agricola (2019) per aumentare il numero complessivo di informazioni raccolte e permettere quindi l'applicazione del modello di stime espositive messo a punto dal Colosio et al., al solo lavoratore è stato somministrato un questionario più ampio e centrato sulle modalità di applicazione del prodotto fitosanitario.

Il personale medico alla fine di ogni stagione, previa pianificazione, ha provveduto al recupero dei campioni, al trasporto ed alla conservazione degli stessi presso il Laboratorio di Tossicologi Industriale del Centro di Eccellenza per la Ricerca Tossicologica (CERT) dell'Università di Parma. Nel momento della presa in carico dei campioni si è provveduto alla raccolta dei questionari compilati e, se ritenuto necessario, la raccolta di ulteriori informazioni riguardanti le modalità di trattamento mediante successiva intervista diretta al lavoratore.

7.2 ANALISI IN URINA

Basandosi sui precedenti studi della letteratura scientifica (79, 80), come indice di un eventuale assorbimento corporeo del Captano, si sono ricercati la molecola del fungicida tal quale ed il suo principale metabolita, il Tetraidroftalimmide (THPI), nelle urine. Gli standards per le analisi di laboratorio di tali composti sono stati acquistati presso la ditta Sigma Aldrich. Per fornire un quadro descrittivo dei biomarcatori di esposizione è stato sviluppato un metodo analitico che permettesse la determinazione della sostanza attiva e/o di metaboliti escreti in forma libera nelle urine, mediante cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem (HPLCMS/MS), strumentazione in dotazione presso il Centro di Eccellenza per la Ricerca Tossicologica (CERT) dell'Università di Parma. La strumentazione utilizzata è composta da un HPLC 1100 Agilent accoppiato a uno spettrometro di massa a

triplo quadrupolo API 4000 della ditta AB Sciex. Nella fase di messa a punto del metodo il Captano è risultato essere non rilevabile con questa tecnica analitica per cui si è proceduto con la sola quantificazione del suo metabolita. L'analisi è stata effettuata in gradiente di eluizione, in ionizzazione negativa e in modalità di *Selected reaction monitoring* (SRM). Tutti i campioni sono stati conservati a -20 °C fino al momento dell'analisi. Al momento dell'analisi, i campioni d'urina sono stati centrifugati e poi diluiti 1:1 con acqua acida (200 µL campione + 200 µL HCOOH 0.2M) prima dell'iniezione di 2 µL nel sistema cromatografico. Per l'analisi quantitativa si è applicato il metodo delle aggiunte standard in un pool di urine di soggetti non professionalmente esposti a Captano. Il metodo prevede la creazione di una curva di calibrazione ottenuta mediante aggiunta di concentrazioni crescenti (0.2, 0.5, 1 e 2 µM) del composto d'interesse a un pool di campioni di urina privi del Captano. I campioni così ottenuti sono stati trattati allo stesso modo dei campioni reali prima dell'iniezione nel sistema cromatografico. Per ogni campione è stata inoltre determinata la creatinina urinaria per normalizzare il dato e permetterne la confrontabilità, andando così ad eliminare la variabilità dovuta alle diverse caratteristiche di ogni soggetto (altezza, peso, sesso, abitudini), secondo il metodo di Jaffè (81).

7.3 ANALISI DELLE ACQUE

Durante la prima stagione agricola del 2018 sono stati raccolti campioni dell'acqua proveniente dal pozzo della prima azienda che la famiglia usa abitualmente per irrigare l'orto e per la preparazione della soluzione con il Captano, per verificare se lo stesso è presente nell'acqua stessa. I campioni di acqua sono stati sottoposti ad analisi utilizzando lo stesso metodo messo a punto per i campioni di urina.

7.4 STIMA ESPOSIZIONE AL CAPTANO

I dati raccolti mediante questionario ed intervista ai lavoratori sono stati inseriti in un database. Avvalendosi delle equazioni elaborate da Colosio et al. (equazione 2) è stata creata una tabella di calcolo e con tale ausilio è stata determinata una stima dell'esposizione al PF Captano e di conseguenza una stima del livello di rischio espositivo utilizzando l'equazione (equazione 3) che ricava tale livello dal prodotto

tra l'indice di esposizione e l'indice di tossicità (estrapolato dalla scheda di sicurezza del Captano). Per ogni lavoratore è stato quindi ottenuto un valore numerico che, grazie alla tabella dei livelli di rischio espositivo (tabella 4), ne ha permesso l'inserimento in una specifica categoria di rischio. Con la determinazione della categoria suddetta sono stati infine stabiliti i possibili interventi e le possibili precauzioni da seguire (tabella 5) per diminuire l'esposizione complessiva ai prodotti fitosanitari selezionati e quindi ottenere una maggiore tutela della salute del lavoratore stesso.

Per aggiungere ulteriori informazioni utili per ottenere un completo quadro interpretativo dei risultati ottenuti in laboratorio si è deciso di raccogliere informazioni inerenti alle condizioni climatiche delle giornate dei trattamenti. Si è ritenuto infatti ipotizzabile che le temperature e l'umidità relativa potessero influire sul corretto utilizzo dei dispositivi di protezione individuale da parte dei lavoratori. In estate il clima caldo umido (tipico delle zone della pianura ove sono ubicate le aziende agricole monitorate) può spingere l'applicatore a non indossare la maschera, i guanti o la tuta protettiva nel momento della preparazione od utilizzare i necessari accorgimenti nelle fasi di trattamento vero e proprio. Ulteriore fattore climatico degno di considerazione è l'intensità del vento nei giorni dei trattamenti. L'aumento della deriva che consegue ad un aumento della forza del vento potrebbe potenzialmente aumentare l'esposizione dell'operatore, ma anche di quei soggetti che non partecipano direttamente alle operazioni di spargimento pur abitando nei pressi dei campi trattati. Tutte le informazioni necessarie attinenti alle condizioni climatiche della zona di interesse sono state raccolte mediante l'archivio informatico dell'Arpae Emilia Romagna (versione beta Dext3r) (82).

Dai valori urinari del metabolita si è risalito attraverso l'utilizzo di formule matematiche ricavate dai precedenti studi di tossicocinetica della letteratura scientifica (35,36), ad un valore, seppur stimato, del Captano effettivamente introdotto nell'organismo in corrispondenza delle giornate di applicazione. Tali valori stimati sono stati messi a confronto con l'ADI e l'AOEL stabiliti dall'Unione Europea per la molecola ed i suoi residui per avere un'idea anche se approssimativa della gravità dell'esposizione dei soggetti volontari.

7.5 ANALISI STATISTICA

Questo studio è uno studio pilota intrapreso su pochi soggetti, i dati sono quindi restituiti in forma tabellare, in cui ogni risultato rappresenta la concentrazione del metabolita normalizzata per creatinina, ottenuta dosando ogni singolo campione per ogni singolo trattamento e per ogni tempo di raccolta.

La normalizzazione per creatinina si rende necessaria per rendere i dati confrontabili tra di loro. Nei campioni dove il THPI è risultato rilevabile (con una concentrazione superiore al limite di quantificazione), al fine di stimare il contenuto di Captano a cui i soggetti sono stati esposti, si è utilizzato il valore ricavato dallo studio di Berthet et al (37) che è pari a 3,5%. Dai dati sperimentali ottenuti nello studio di tossicocinetica, a seguito di un'esposizione per via inalatoria, gli autori hanno evidenziato come la concentrazione urinaria del metabolita THPI rappresenti il 3,5% della concentrazione di Captano a cui i soggetti sono stati esposti.

8 RISULTATI

Durante la prima stagione (anno 2018) i membri del primo nucleo familiare hanno raccolto un totale di 44 campioni urinari. Il padre di famiglia agricoltore (FF) e la madre (FM) hanno raccolto tutti i campioni stabiliti (12). La figlia più grande (FD1) e la più piccola (FD2) hanno raccolto rispettivamente 11 e 9 campioni. I membri del secondo nucleo familiare (WF, WM, WS1 e WS2) hanno raccolto 2 campioni a testa mentre il secondo figlio (WS2) ha raccolto solo un campione alla fine della vendemmia per un totale di 7.

In tutti i campioni raccolti durante la prima stagione agricola, è stato possibile quantificare la concentrazione urinaria di THPI nel 23,5% dei campioni complessivi, che comprendono sia quelli della azienda frutticola che quelli dell'azienda vinicola.

Per quanto riguarda l'azienda frutticola (soggetti FF, FM, FD1 e FD2) il THPI è risultato rilevabile nei campioni prelevati in corrispondenza dei trattamenti preventivi con il fungicida e durante la raccolta dei frutti a fine stagione. In modo particolare il THPI è risultato rilevabile nei campioni prelevati a 12 ore e a 24 ore dall'inizio del trattamento (in data 05/06/2018 e 27/07/2018) nel lavoratore addetto allo spargimento (FF) e, sempre in corrispondenza dei trattamenti, in altri due campioni (delle 24 ore dopo) in due soggetti (FD1 e FD2) non direttamente coinvolti nello spargimento (in data 12/07/2018 e 27/07/2018 rispettivamente).

In corrispondenza della raccolta dei frutti all'interno della suddetta azienda il metabolita THPI è risultato rilevabile in un solo soggetto (FD2). Nel soggetto FD1 è risultato inoltre rilevabile il THPI in corrispondenza della raccolta presso altra azienda (in data 24/09/2018). Le urine del soggetto FM hanno mostrato valori di THPI inferiori ai limiti di rilevabilità in tutti i campioni raccolti.

Per quanto riguarda l'azienda vinicola (soggetti WM1, WF1, WS1 e WS2) il metabolita THPI è risultato rilevabile nelle urine di tre i soggetti in studio in data 30/08/2018.

I risultati della ricerca del metabolita THPI nelle urine al di sopra dei limiti di rilevabilità e i relativi valori stimati del Captano introdotto nell'organismo sono stati riportati in Tabella 7:

Sogg.	Data Campione	THPI $\mu\text{g/l}$	THPI Urinario (pg)	Captano introdotto (pg)	Captano introdotto (mg)
FF	05/06/2018	1,80	9,02	258	2,58E-07
	05/06/2018	3,23	16,2	462	4,62E-07
	27/07/2018	3,89	19,5	556	5,56E-07
	27/07/2018	1,14	5,71	163	1,63E-07
FD1	12/07/2018	0,70	3,51	100	1,00E-07
	24/09/2018	7,35	36,74	1050	1,05E-06
FD2	27/07/2018	1,18	5,88	168	1,68E-07
	30/08/2018	1,08	5,340	154	1,54E-07
	12/09/2018	4,94	24,7	706	7,06E-07
WM1	30/08/2018	0,79	3,93	112	1,12E-07
WF1	30/08/2018	1,67	8,37	239	2,39E-07
WS1	30/08/2018	4,60	23,0	6567	6,57E-07
LOD	-	0,10	0,5	14,3	1,43E-08

Tabella 7 Stagione agricola 2018. Date della raccolta dei campioni e rispettivi valori del THPI risultati al di sopra dei limiti di rilevabilità ed espressi come $\mu\text{g/l}$ e in pg; e relativi valori stimati del Captano introdotto nell'organismo (in pg e mg). Legenda: LOD; *limit of detection* (limite di rilevazione).

I campioni di acqua raccolti dal pozzo della azienda frutticola non hanno mostrato valori del Captano o del THPI al di sopra dei limiti di rilevabilità.

L'analisi delle informazioni raccolte durante la prima stagione mediante il questionario ha dimostrato che la popolazione campionaria aveva un'età compresa tra i 26 e i 65 anni. Tra i soggetti nessuno seguiva terapie in cronico tali da influenzare in modo significativo il metabolismo del fungicida e il padre e la madre risultavano fumatori attivi al contrario delle due figlie. I dati antropometrici hanno mostrato una media delle altezze di 166,5 cm e una media dei pesi corporei di 62,75 kg. Il primo nucleo familiare ha riferito di usare l'acqua del rubinetto/acquedotto per cucinare e lavarsi e quella del pozzo per innaffiare l'orto.

Nello specifico le dosi di prodotto utilizzato, le superfici e le ore di trattamento nella stagione agricola del 2018 sono state così caratterizzate:

- Durante il primo trattamento effettuato in data 05/06/2018 sono stati utilizzati 4,89 kg di Captano su 2,6 ettari di terreno per una durata complessiva di 2 ore.
- Durante il secondo trattamento effettuato in data 12/07/2018 sono stati utilizzati 2,4 kg di Captano su 1,2 ettari di terreno per una durata complessiva di 1 ora e 30 minuti.
- Durante il terzo trattamento effettuato in data 27/07/2018 sono stati utilizzati 0,1 kg di Captano su 0,05 ettari di terreno per una durata complessiva di 20 minuti.

Durante la seconda stagione (anno 2019) i membri del primo nucleo familiare hanno raccolto un totale di 53 campioni urinari. Il padre di famiglia agricoltore (FF) ha raccolto tutti i campioni stabiliti (18). La madre (FM), la figlia più grande (FD1) e la più piccola (FD2) hanno raccolto rispettivamente 15, 12 e 8 campioni. Il secondo agricoltore (OL) ha raccolto un totale di 3 campioni in corrispondenza dell'unico trattamento effettuato.

Durante la seconda stagione agricola la molecola di THPI ha superato i limiti di rilevabilità nelle urine dei soggetti in 17 campioni corrispondenti al 30,36% dei campioni complessivi, che comprendono entrambe le aziende frutticole.

Per quanto riguarda la prima azienda frutticola (soggetti FF, FM, FD1 e FD2) il THPI è risultato rilevabile nei campioni prelevati in corrispondenza di tutti i trattamenti con il fungicida. In modo particolare, nel lavoratore addetto allo spargimento (FF), il THPI è risultato rilevabile nei campioni prelevati a 12 ore dall'inizio del trattamento (in data 07/05/2019, 30/05/2019, 08/06/2019, 18/06/2019 e 11/07/2019) e a 24 ore dal trattamento (in data 30/05/2019, 08/06/2019 e 19/06/2019). Il metabolita è risultato rilevabile nello stesso soggetto anche in tre campioni prelevati prima del trattamento (in data 08/06/2019, 04/07/2019 e 11/07/2019). Anche nei soggetti che non hanno partecipato direttamente alle applicazioni si sono trovati valori del THPI al di sopra dei limiti di rilevabilità in diverse situazioni. Per quanto riguarda il soggetto FM si è rilevato il metabolita in un solo campione (in data 07/05/2019) a 12 ore dal trattamento. Nella prima figlia (FD1) i valori sopra il LOD si sono avuti in due campioni raccolti prima del trattamento (in data 04/07/2019 e 11/07/2019) e in una raccolta a 12 ore dal trattamento del 04/07/2019. Nella seconda figlia (FD2) sono stati rilevati due valori del THPI in due campioni raccolti a 12 ore dal trattamento (in data 07/05/2019 e 08/06/2019).

Nella seconda azienda frutticola non sono stati trovati valori del metabolita al di sopra del limite di rilevabilità nelle urine del soggetto OL.

I risultati della ricerca del metabolita THPI nelle urine al di sopra dei limiti di rilevabilità e i relativi valori stimati del Captano introdotto nell'organismo sono stati riportati in Tabella 8.

Sogg.	Data Campione	THPI µg/l	THPI Urinario (pg)	Captano introdotto (pg)	Captano introdotto (mg)
FF	07/05/2019	3,37	16,8	481	4,81E-07
	30/05/2019	2,07	10,4	296	2,96E-07
	30/05/2019	1,37	6,85	196	1,96E-07
	08/06/2019	2,12	10,6	303	3,03E-07
	08/06/2019	3,45	17,3	493	4,93E-07
	08/06/2019	2,94	14,7	420	4,20E-07
	18/06/2019	1,40	6,98	200	2,00E-07
	19/06/2019	1,21	6,04	173	1,73E-07
	04/07/2019	1,58	7,88	225	2,25E-07
	11/07/2019	1,97	9,84	281	2,81E-07
	11/07/2019	3,54	17,7	506	5,06E-07
FM	07/05/2019	1,17	5,87	168	1,68E-07
FD1	04/07/2019	3,58	17,9	511	5,11E-07
	05/07/2019	1,64	8,22	235	2,35E-07
	11/07/2019	2,48	12,4	355	3,55E-07
FD2	07/05/2019	1,69	8,47	242	2,42E-07
	08/06/2019	1,05	5,23	149	1,49E-07
LOD	Nd	0,10	0,50	14,3	1,43E-08

Tabella 8. Stagione agricola 2019. Date della raccolta dei campioni e rispettivi valori del THPI risultati al di sopra dei limiti di rilevabilità ed espressi come µg/l e in pg; e relativi valori stimati del Captano introdotto nell'organismo (in pg e mg). Legenda: LOD; *limit of detection* (limite di rilevazione).

L'analisi delle informazioni raccolte mediante il questionario ha dimostrato che la popolazione campionaria aveva un'età compresa tra i 27 e i 68 anni. Tra i soggetti nessuno seguiva terapie in cronico tali da influenzare in modo significativo il metabolismo del fungicida e il padre e la madre erano fumatori attivi al contrario

delle due figlie al momento della raccolta. I dati antropometrici hanno mostrato una media delle altezze di 167,2 cm e una media dei pesi corporei di 66,8 kg. Il primo nucleo familiare ha riferito di usare l'acqua del rubinetto/acquedotto per cucinare e lavarsi e quella del pozzo per innaffiare l'orto. Il formulato commerciale utilizzato durante i trattamenti sottoforma di granuli o liquido è risultato contenere una percentuale di sostanza attiva compresa tra il 50% ed il 90% (rispetto ai coformulanti, coadiuvanti ed acqua).

I Dispositivi di Protezione Individuale utilizzati dal padre agricoltore sono stati la tuta, la maschera, ed i guanti solo durante le fasi di miscelazione preparazione del composto. I dispositivi adoperati erano riutilizzabili e non venivano abitualmente lavati dopo ogni utilizzo.

I mezzi meccanici utilizzati per la distribuzione sono stati la botte trainata da trattrice e la distanza tra erogatore del pesticida ed operatore (in cabina) è stata valutata pari a circa 3 metri.

La cabina della trattrice è risultata munita di impianto di filtraggio dell'aria ai carboni attivi, ma è stato riferito che tale dispositivo è stato tenuto abitualmente aperto durante il trattamento ed i filtri non sono stati rinnovati e quindi probabilmente non erano più adeguatamente efficienti nei giorni dei trattamenti.

Le superfici trattate con Captano nella prima azienda corrispondevano a circa 7 ettari con una durata dei trattamenti, da correlarsi all'area di applicazione, che andava dalle 4 ore e mezza fino alle 7 ore. Sempre in relazione all'estensione dei campi da trattare il numero di ricariche della botte è risultato essere compreso tra 2 e 5 per ogni trattamento ed il tempo impiegato per ogni ricarica è stato pari a circa 10 minuti. La dose di prodotto fitosanitario per ettaro variava dai circa 2 Kg/ha ai 2,9 Kg/ha e la pressione di applicazione è risultata sempre bassa (al di sotto dei 3 Bar).

Nello specifico le dosi di prodotto utilizzato e le ore di trattamento nella stagione agricola del 2019 sono state così caratterizzate:

- Durante il primo trattamento effettuato in data 06/05/2019 sono stati utilizzati 20 kg di Captano su 7 ettari di terreno per una durata complessiva di 6 ore.
- Durante il secondo trattamento effettuato in data 30/05/2019 sono stati utilizzati 20 kg di Captano su 7 ettari di terreno per una durata complessiva di 7 ore.
- Durante il terzo trattamento effettuato in data 08/06/2019 sono stati utilizzati 20 kg di Captano su 7 ettari di terreno per una durata complessiva di 6 ore.

- Durante il quarto trattamento effettuato in data 17/06/2019 sono stati utilizzati 20 kg di Captano su 7 ettari di terreno per una durata complessiva di 6 ore.
- Durante il quinto trattamento effettuato in data 04/07/2019 sono stati utilizzati 14 kg di Captano su 7 ettari di terreno per una durata complessiva di 4 ore e 30 minuti.
- Durante il sesto trattamento effettuato in data 11/07/2019 sono stati utilizzati 16 kg di Captano su 7 ettari di terreno per una durata complessiva di 5 ore.

Si precisa che il primo, il quarto ed il quinto trattamento sono iniziati per motivi organizzativi e climatici nel tardo pomeriggio. Le condizioni climatiche sono state variabili durante il primo, il secondo, il quinto ed il sesto trattamento con qualche lieve precipitazione o nella giornata precedente o nella stessa giornata dell'applicazione. Il vento non ha mai superato gli 8 metri al secondo (picco raggiunto in prima e quarta giornata) e le temperature si sono aggirate intorno ai 20-25 gradi Celsius durante le quattro ultime giornate di trattamento mentre nelle prime due si sono attestate intorno ai 15 gradi Celsius. L'umidità relativa in tutte le giornate degli spargimenti è risultata compresa tra il 60% ed il 65%.

Le condizioni e l'efficienza della trattrice, dei macchinari e dei dispositivi di protezione individuale sono state ritenute buone. Nonostante non sia infrequente che l'agricoltore attui in prima persona le riparazioni dei guasti meno rilevanti delle attrezzature, tali riparazioni non sono avvenute in corrispondenza dei sei trattamenti monitorati. Va precisato che la maggior parte della manutenzione dei mezzi e degli equipaggiamenti rientra nelle competenze di organi terzi, in tali centri viene poi rilasciata documentazione che ne certifica la corretta ed adeguata funzionalità.

Nella seconda azienda l'acqua utilizzata per cucinare e l'igiene personale era attinta esclusivamente dall'acquedotto.

I Dispositivi di Protezione Individuale utilizzati dal secondo agricoltore sono stati la tuta, il casco integrale, ed i guanti durante le fasi di miscelazione preparazione del composto e durante l'applicazione ed il lavaggio degli attrezzi. I guanti e la tuta adoperati erano monouso e solo il casco veniva riutilizzato.

I mezzi meccanici utilizzati per la distribuzione sono stati la botte trainata da trattrice e la distanza tra erogatore del pesticida ed operatore (in cabina) è stata valutata pari a circa 3,5 metri.

La trattrice è risultata priva di cabina e quindi priva di ogni impianto di filtraggio dell'aria.

La superficie trattata con Captano nella seconda azienda è stata pari a circa mezzo ettaro con una durata del trattamento pari a 2 ore complessive. Per tale superficie è stato sufficiente ricaricare la botte solo una volta (periodo di ricarica 10 minuti), la dose di prodotto fitosanitario è stata di 250 grammi per 100 litri d'acqua e la pressione di applicazione è risultata sempre bassa (al di sotto dei 3 Bar). Il secondo agricoltore ha riferito di aver svolto almeno due interventi di calibrazione ed un intervento di riparazione (durato 30 minuti) al campo durante lo spargimento. Anche in questo contesto le condizioni e l'efficienza della trattatrice, dei macchinari e dei dispositivi di protezione individuale sono state ritenute buone.

Da tutti i soggetti è stata rispettata la regolamentazione che sancisce che non si debbano compiere operazioni di rientro al campo (cioè qualsiasi operazione effettuata nelle 48 ore successive al trattamento) nelle 24 ore successive all'applicazione. Non sono state altresì effettuate operazioni di alcun tipo nelle 48 ore successive al trattamento con il pesticida (infatti dalle 24 ore alle 48 ore il rientro è consentito dalla legge, ma solo con l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale). Per quanto riguarda gli agricoltori applicatori gli anni di esperienza nell'utilizzo dei PF, sono risultati di gran lunga superiori ai cinque anni.

L'analisi dei dati relativi ai trattamenti della stagione agricola 2019 ha permesso di inquadrare i due operatori che hanno effettuato l'applicazione del formulato di Captano nella categoria/livello di rischio accettabile (livello I; punteggio ≤ 15) secondo il modello stabilito da Colosio et al. Per tale livello non sono attese esposizioni tali da richiedere interventi e procedure correttive.

9 DISCUSSIONE

Sulla base dei risultati si possono estrapolare alcune considerazioni che descrivono l'esposizione al Captano durante l'attività lavorativa nel contesto delle piccole aziende agricole a conduzione familiare, pur considerando che si tratta di un'analisi a carattere quasi esclusivamente descrittivo visto il numero ridotto di soggetti.

Alla luce dei dati di laboratorio si evince che vi sia stata un'esposizione ed un conseguente assorbimento corporeo, se pur di entità molto variabile, del fungicida in tutti i soggetti presenti nelle aziende nelle giornate dei trattamenti. Una volta esclusi tutti quei valori che non sono stati ritenuti accettabili (per esempio quelli associati ad una creatinina eccessivamente bassa o alta) si può constatare che i dati ottenuti non hanno evidenziato dosi urinarie del metabolita THPI tanto elevate da comportare un rischio rilevante per la salute degli esposti. Dai valori urinari del metabolita si è potuto risalire, attraverso l'utilizzo di formule matematiche ricavate dai precedenti studi di tossicocinetica della letteratura scientifica, ad un valore, seppur stimato, del Captano effettivamente introdotto nell'organismo in corrispondenza delle giornate di applicazione. Tali valori stimati (Tabella 7 e Tabella 8), se si considerano l'AOEL e l'ADI stabiliti dall'Unione Europea per il fungicida, che corrispondono entrambi a 0,1 mg su Chilogrammo di peso corporeo, risultano di vari ordini di grandezza più bassi dei valori limite di riferimento al di sotto dei quali è logico supporre non vi sia pericolo per la salute dei soggetti.

Va precisato che nel seguente studio non si sono considerati i potenziali effetti tossici della molecola Captano e dei suoi metaboliti né tantomeno gli effetti secondari ad eventuali esposizioni multiple ai vari prodotti fitosanitari utilizzati negli stessi periodi nelle aziende considerate e nei terreni limitrofi.

Passando ad una analisi più dettagliata dei risultati ottenuti durante la stagione agricola 2018 si nota nel soggetto FF una apparente inversione della cinetica di escrezione del metabolita da una sessione di trattamento all'altra. In data 05/06/2018 infatti il valore del metabolita nel campione delle 24 ore successive al trattamento risultava più elevato di quello del campione delle 12 ore, mentre in data 27/07/2018 si è assistito all'inversione dei valori con un metabolita più elevato nelle urine delle 12 ore rispetto a quelle delle 24. Per giustificare tale aspetto si potrebbe ipotizzare che in data 05/06/2018, per ragioni organizzative o legate al clima, si sia rinviato il

trattamento con Captano dal mattino (momento in cui si è raccolto il campione T0) nel pomeriggio od in serata e quindi che in realtà al campione T1 non corrispondesse il campione di urina raccolto 12 ore dopo il trattamento ma 12 ore dopo la raccolta del campione T0. In questo modo la quantità di metabolita quantificato nel campione T1 non riflette la cinetica di eliminazione dello stesso tempo di raccolta effettuata in luglio. Questo punto potrebbe portare a considerare un maggiore impegno da parte degli organizzatori dello studio nello spiegare le corrette tempistiche di raccolta dei campioni. Se invece il dato dovesse risultare imputabile ad un'erronea etichettatura del campione, si potrebbe dover riconsiderare il protocollo in termini di compliance dei lavoratori, e quindi riesaminare l'effettiva semplicità del metodo di raccolta. Tali criticità potrebbero essere risolte o con una modifica del questionario che permetta l'inserimento degli orari delle raccolte o con l'affiancare al lavoratore del personale esperto con il rischio però in un caso di rendere la raccolta dati troppo complicata, nell'altro di rendere troppo gravoso il lavoro dei collaboratori allo studio.

Altro dato interessante sono i picchi particolarmente elevati (pur sempre ampiamente compresi entro i limiti consentiti) durante la fase di raccolta dei frutti nei soggetti FD1 e FD2. In tale caso il motivo potrebbe risiedere nella migliore formazione e quindi protezione (tramite l'utilizzo dei DPI e il rispetto delle avvertenze sulla pericolosità) di chi adopera i fitofarmaci (i soggetti con patentino) al contrario di chi ne entra in contatto in modo indiretto od in altri momenti della coltivazione. Inoltre la raccolta dei frutti potrebbe essere un momento del ciclo produttivo considerato meno pericoloso da parte dei lavoratori rispetto al trattamento vero e proprio. Per tale motivo si potrebbe supporre che in tutte quelle fasi della produzione (compresa la raccolta dei frutti), in cui spesso i DPI non sono utilizzati, vi sia una significativa esposizione alla sostanza, essendo questa probabilmente presente sulle matrici biologiche vegetali (rami, foglie e frutti). Per rispondere a tali quesiti ai campioni urinari si potrebbero affiancare la ricerca delle molecole di interesse nelle matrici alimentari (come la buccia del frutto) per avere un'indicazione di tipo ambientale che possa motivare o spiegare un eventuale assorbimento durante la raccolta. Si garantirebbe pertanto una maggiore completezza nell'individuare od escludere altre vie di esposizione alle suddette sostanze con lo svantaggio, tuttavia, di un probabile aumento sia in termini di complessità di impegni per i lavoratori sia di costi complessivi per il laboratorio.

Per quanto riguarda i soggetti afferenti alla azienda vinicola i campioni sono stati raccolti solo prima e dopo la vendemmia seguendo un protocollo diverso da quello utilizzato nel resto dello studio, volendo verificare l'eventuale contaminazione legata a trattamenti effettuati in un frutteto confinante. La positività del riscontro di THPI anche in queste circostanze potrebbe essere giustificato da un rilevante fenomeno di deriva durante lo spargimento in campi limitrofi. Tale esposizione ambientale potrebbe essere alla base, almeno in parte, della grande variabilità dei riscontri analitici di laboratorio e potrebbe essere meglio quantificata e caratterizzata con una casistica più ampia. Inoltre i livelli dei tre soggetti in questione differiscono sensibilmente come misure nonostante i tempi e le modalità di esposizione possano considerarsi molto simili, fenomeno forse spiegabile o da una differenza interindividuale per quanto riguarda il metabolismo del Captano o da una significativa differenza delle attività durante la vendemmia.

Come già spiegato, con il fine di aumentare la casistica complessiva dei volontari, si è proseguito il campionamento anche durante la stagione agricola 2019. In risposta a varie criticità riscontrate nell'esperienza precedente si è provveduto a spiegare con più attenzione le modalità e le tempistiche di raccolta ai volontari e si è cercato quindi di introdurre un ulteriore fattore di uniformità nelle fasi più pratiche dello studio. Nella maggior parte dei risultati ottenuti in tale periodo si può evidenziare una tendenza del metabolita THPI nel seguire una cinetica di eliminazione che vede dei livelli più elevati in corrispondenza dei campioni di urina raccolti a 12 ore con un successivo calo di tali valori nelle urine delle 24 ore. Però in data 30/05/2019 si è assistito, come già accaduto nel 2018, ad una apparente inversione della cinetica di escrezione del metabolita con valori urinari alle 24 ore più elevati rispetto a quelli di 12 ore prima. Tali risultati potrebbero essere giustificati, come già spiegato in precedenza, da un inizio del trattamento, per vari motivi, posticipato durante la giornata. Il fatto che anche in questo caso sia stato compiuto un errore di etichettatura per quanto non impossibile risulta piuttosto improbabile visto la maggiore attenzione ed esperienza acquisita l'anno precedente.

Una peculiarità dei riscontri dell'anno 2019 è stata quella legata ai trattamenti svolti in data 08/06/2019, 04/07/2019 ed 11/07/2019. In tali date nel soggetto direttamente coinvolto nell'applicazione (FF) sono stati riscontrati nelle urine del tempo zero (campione che precede il trattamento) valori di THPI superiori allo 0 atteso. L'interpretazione di tali risultati potrebbe portare a formulare varie ipotesi. In un

primo caso si potrebbe pensare che vi sia stata una esposizione antecedente legata alla preparazione della miscela da spargere effettuata con largo anticipo rispetto al trattamento (esempio del pomeriggio o sera prima del giorno di trattamento). Una seconda ipotesi potrebbe essere quella che vede una eventuale cinetica di accumulo del Captano evidenziata da campionamenti ravvicinati nel tempo. In favore di tale tesi vi sarebbe in almeno due casi dei tre citati il fatto che la data del trattamento precedente fosse piuttosto ravvicinata (una settimana prima). Un'ipotesi alternativa porterebbe a considerare una esposizione ambientale dovuta ad un eventuale effetto deriva provocato da spargimenti nei terreni limitrofi. In favore di tale supposizione vi è il fatto che almeno in due date vi è il riscontro dei medesimi livelli superiori a 0 di metabolita anche nelle urine della figlia (FD1), non direttamente coinvolta nelle applicazioni di prodotto. Un'ultima ipotesi potrebbe essere che i soggetti indicati abbiano partecipato ad attività lavorative (trattamento, raccolta o altro) nei campi di conoscenti o vicini nelle giornate precedenti (esponendosi direttamente o indirettamente al fungicida) senza averlo riferito nel momento della raccolta dei dati. Per approfondire tali aspetti le soluzioni rimangono o l'ampliamento del questionario somministrato con il rischio di renderlo troppo ampio e dispersivo o il ricorso ad un'intervista diretta del medico o di un collaboratore allo studio con inevitabili complicazioni dal punto di vista del carico di lavoro di questi ultimi. Comunque il riscontro di valori urinari di THPI superiori ai limiti di rilevazione durante le giornate dei trattamenti in altri soggetti appartenenti al gruppo familiare non direttamente coinvolti in tali procedure (FD1, FD2 e FM) potrebbe essere la conferma di un assorbimento del prodotto fitosanitario legato all'inquinamento ambientale.

Nel considerare entrambi i periodi temporali in studio si possono trarre alcune generali considerazioni sulla variabilità dei risultati riscontrata tra soggetto e soggetto e tra trattamento e trattamento.

Un fattore che potrebbe giustificare tali evidenti differenze potrebbe essere legata alle diverse quantità di Captano utilizzate, e alle diverse modalità e tempistiche di applicazione che vi sono tra un trattamento e l'altro. Nella variabilità delle modalità del trattamento possono rientrare l'uso più o meno corretto dei dispositivi di protezione individuale e le eventuali interruzioni del procedimento. Nelle comuni attività agricole non è infrequente infatti che l'operatore per vari motivi non termini l'applicazione in un'unica volta, ma che la interrompa per portarla a termine in un secondo momento. Le condizioni meteorologiche rimangono un inevitabile e

importante fattore di questa variabilità. Il clima ha infatti influito sul numero complessivo di trattamenti per stagione agricola (3 trattamenti per la stagione 2018 e 6 per la stagione 2019), sulle modalità, tempistiche di ogni applicazione e sulle eventuali misure preventive adottate.

10 CONCLUSIONI

L'analisi ha consentito una valutazione descrittiva dell'obiettivo primario dello studio, ovvero verificare l'esposizione dei lavoratori e delle rispettive famiglie a sostanze tossiche secondo i tempi e le modalità di raccolta stabiliti.

Il Captano tal quale non è risultato rilevabile nelle urine dei soggetti con la metodica di laboratorio messa a punto per lo studio. Per la caratterizzazione dell'esposizione dei volontari ci si è quindi basati sulla ricerca del metabolita THPI, rilevato contrariamente al parentale, nei vari contesti lavorativi e non lavorativi dell'azienda agricola.

Il riscontro del THPI nelle urine ha permesso di risalire con sufficiente precisione ad una stima dell'assorbimento complessivo del fungicida Captano negli esposti.

Tali valori, stimati nel contesto espositivo preso in considerazione, sono risultati di vari ordini di grandezza più bassi dell'AOEL e dell'ADI e pertanto le modalità e le tempistiche di utilizzo del prodotto fitosanitario e gli accorgimenti preventivi adottati porterebbero a supporre un accettabile livello di rischio per i lavoratori di queste realtà produttive. Rimane comunque il grande dubbio degli effetti cumulativi legati all'uso in contemporanea di varie molecole differenti.

È emersa l'importanza di tenere in considerazione durante l'analisi le diverse fasi produttive, come evidenziato dalle diverse cinetiche del metabolita riscontrate durante il trattamento e la raccolta. Rimane il dubbio, in un'ottica di valutazione dei costi e benefici, di quanto sia utile analizzare altre matrici ambientali (foglie e frutti) nell'ottenere un quadro dell'esposizione più completo.

Si è inoltre osservato come i tempi della raccolta dei campioni possano essere fondamentali per la corretta stima dell'esposizione, in particolare per le metodiche di caratterizzazione che adottano strategie di campionamento sul modello "spot sampling" per pesticidi con breve emivita biologica e rapida cinetica del metabolismo.

Per quanto riguarda invece le criticità emerse, per aumentare la significatività dello studio sarebbe opportuno aumentare la casistica complessiva del monitoraggio, quindi il numero di campioni ed il numero di soggetti reclutati. A questo proposito va ricordato l'importanza di creare saldi rapporti di collaborazione con le aziende per

ottimizzare la raccolta dei campioni e delle informazioni necessarie e permettere la prosecuzione dei monitoraggi per più stagioni agricole successive.

Questo studio, considerati i limiti di numerosità campionaria, ha sottolineato ancora una volta quanto l'esposizione ai prodotti fitosanitari in ambito agricolo sia variabile e stratificata, e quindi di fatto quanto una valutazione del rischio legata all'uso di tali sostanze sia un compito arduo per la Medicina del Lavoro, che non può limitarsi al monitoraggio sulla base di una dosimetria passiva ma che deve raccogliere contemporaneamente più informazioni possibili per permettere in ultima istanza un'interpretazione sufficientemente accurata dei risultati del laboratorio.

CODICE ALFANUMERICO:

Questionario Anamnestico Prodotti Fitosanitari

AL FINE DI UNA MIGLIORE INTERPRETAZIONE DEI DATI DI LABORATORIO LE
CHIEDIAMO DI COMPILARE IL SEQUENTE QUESTIONARIO NELLA GIORNATA DEL
TRATTAMENTO CON PRODOTTI FITOSANITARI:

1. ETA'..... PESO..... ALTEZZA.....

2. SEGUE TERAPIE FARMACOLOGICHE SI NO

SE SI, QUALI FARMACI UTILIZZA?

.....
.....
.....
.....

3. E' UN FUMATORE?
SI NO

4. QUALE TIPO DI ACQUA UTILIZZA PER

- CUCINARE RUBINETTO IN BOTTIGLIA POZZO

- LAVARSI RUBINETTO IN BOTTIGLIA
POZZO

- INNAFFIARE ORTO RUBINETTO IN BOTTIGLIA
POZZO

5. DA QUALI FONTI IDRICHE ATTINGONO I RUBINETTI DI CASA

POZZO ACQUEDOTTO

6. IN DATA ODIERNA HA EFFETTUATO TRATTAMENTO CON
.....

7. HA PARTECIPATO NEI GIORNI PRECEDENTI A TRATTAMENTI CON PRODOTTI FITOSANITARI? SI NO

SE SI, PER FAVORE SPECIFICHI QUANDO E QUALI PRODOTTI?

.....
.....
.....
.....

8. QUANTI GIORNI/MESI SONO TRASCORSI DALL'ULTIMO TRATTAMENTO CON IL PRODOTTO CHE UTILIZZA OGGI?

9. UTILIZZA I DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE? SI NO

SE SI QUANDO?

- PREPARAZIONE DEL PRODOTTO
- DURANTE I TRATTAMENTI
- ALTRO

QUALI DISPOSITIVI?

.....
.....
.....
.....

LI RIUTILIZZA? SI NO

LI LAVA, QUANDO POSSIBILE, DOPO OGNI UTILIZZO? SI NO

LI LAVA PERSONALMENTE? SI NO

10. QUALI APPARECCHIATURE UTILIZZA PER I TRATTAMENTI?

- IMPOLVERATRICI
- IRRORATRICI
- FUMIGATRICI

11. COME TRASPORTA TALI APPARECCHIATURE?

- PORTATE A MANO/ A SPALLA DA OPERATORE
- PORTATE DA UNA TRATTRICE
- TRAINATE DA UNA TRATTRICE (es. BOTTE CARRELLATA)

12. SU QUANTA SUPERFICIE (IN ETTARI) HA DISTRIBUITO IL PRODOTTO FITOSANITARIO?

13. DURATA DEL TRATTAMENTO IN ORE (DALLA PREPARAZIONE, se effettuata, FINO AL TERMINE DELLA SOMMINISTRAZIONE)?

14. PUO' FORNIRE UNA STIMA DELLA DISTANZA (IN METRI) TRA EROGATORE DELLA SOSTANZA E L'OPERATORE?

15. NEL CASO DI UTILIZZO DI TRATTRICE, LA CABINA É FORNITA DI SISTEMI DI FILTRAGGIO DELL'ARIA? SI NO

SONO IN FUNZIONE DURANTE IL TRATTAMENTO? SI
 NO

16. LA CABINA RIMANE CHIUSA PER TUTTA LA DURATA DEL TRATTAMENTO?

SI NO

17. SE LA CABINA RIMANE APERTA PER QUANTO TEMPO È APERTA?
PER QUANTO È CHIUSA?

18. UTILIZZA MANICA AD ARIA? SI NO

Allegato 2

ADDENDUM

TEMPO IN MINUTI (O ORE) DEDICATO AD OGNI ATTIVITÀ RIGUARDANTE IL TRATTAMENTO PER GIORNATA LAVORATIVA.

(A) PREPARAZIONE/CARICO, B) APPLICAZIONE, C) RIPARAZIONE, D) RIENTRO AL CAMPO*)

A)..... B)..... C)..... D).....

*SPOSTAMENTI NELLA PARTE DI CAMPO GIÀ TRATTATA

A) PROCEDURE DI PREPARAZIONE E CARICO DEL PRODOTTO FITOSANITARIO

NUMERO DI "RICARICHE" DELLA BOTTE PER GIORNO (COMPRESO RIEMPIMENTO INIZIALE)

>5 1 2-5

CONCENTRAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO <50% 50-90%
 >90%

TIPO DI FORMULAZIONE SOLUBLE BAGS GRANULI/LIQUIDO
 POLVERE

B)PROCEDURE DI APPLICAZIONE

QUANTITÀ DI PESTICIDA USATO (KG/ETTARO) 0,1 0,1-2,5
 >2,5

SUPERFICIE DI APPLICAZIONE (ETTARO) <3 3-10 10-20
 >20

PRESSIONE APPLICAZIONE (BAR) <3 3-5 5-10
 >10

NUMERI DI INTERVENTI AL CAMPO 0 1-2
 >2

C)RIPARAZIONE EQUIPAGGIAMENTO OPERATORE ALTRO
SOGGETTO

D)OPERAZIONI DI RIENTRO AL CAMPO

ALTEZZA PIANTE/DENSITÀ FOLIAME BASSA/BASSA BASSA/ALTA
ALTA/BASSA ALTA/ALTA

TEMPO DEL RIENTRO DOPO APPLICAZIONE P. FITOSANITARIO >2 GIORNI
 1-2 GIORNI

ALTRE INFORMAZIONI UTILI (FREQUENZA UTILIZZO, DPI, ESPERIENZA LAVORATORE)

GIORNI/ANNO DEDICATI ALL'USO DEL PESTICIDA 5 5-10 10-20
 >20

CONDIZIONI DPI BUONE NON BUONE

ANNI ESPERIENZA OPERATORE 5 1-5 >1

BIBLIOGRAFIA

- 1) Regolamento (CEE) n. 2078/92 del Consiglio, del 30 giugno 1992, relativo a metodi di produzione agricola compatibile con le esigenze di protezione dell'ambiente e con la cura dello spazio naturale. Gazzetta ufficiale n. L 215 del 30/07/1992.
- 2) M. Calliera, E. Capri, T. Galassi, F. Mazzini, P. Meriggi, A. Politi, L. Serrati; Linee guida per un uso sostenibile dei prodotti fitosanitari, Synerga, Dicembre 2016
- 3) Mutti A., Corradi M. Lezioni di Medicina del Lavoro. Nuova Editrice Berti.
- 4) Foà, Ambrosi; Medicina del lavoro, Cap 17 ; Utet, Torino 2003
- 5) Goldner WS et al. Pesticides use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 455-464.
- 6) Recio R et al. Organophosphorous pesticide exposure increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ Health Perspect* 2001. 109:1237-1240.
- 7) Oliva A et al. Environmental agents and erectile dysfunction: a study in a consultant population. *J Androl* 2002; 23: 546-550.
- 8) Greenlee Ar et al. Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology*. 2003; 14: 429-436.
- 9) Levario, Carrillo M et al. Relation between pesticide exposure and intrauterine growth retardation. *Chemosphere* 2004; 55: 1421-1427.
- 10) Arbuckle TE et al. Exposure to phenoxy herbicides and the risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 1999; 10: 752-60.
- 11) Loffredo CA et al. Association of transportation of the great arteries in infants with maternal exposure to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol*. 2001. 153: 529-536.
- 12) Gorini F. Potential effects on environmental chimica contamination in congenital hearth disease. *Pediatr Cardiol*. 2014:23.
- 13) Crisostomo L et al. Pregnancy outcomes among farming households of Nueva Ecija with conventional pesticide use versus integrated pest management. *Int J Occup Environ Health* 2002. 8:232-242.
- 14) Garry VF et al. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the red river Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect* 2002. 110: 441-449.
- 15) Sallmen M et al. Time to pregnancy among the wives of Finnish green house workers. *Scand J Work Environ Health*. 2003: 29:85-93.
- 16) Michael C.R. Alavanja, Dr.P.H Occupational pesticide exposures and cancer risk. A review *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012 ; 15(4): 238–263.
- 17) Agopian J et al. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *J Exp Med* 2009; 206: 1473-1483.

-
- 18) Weichenthal S et al. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort *Environm. Health Perspect* 2010;118: 1117-1125.
- 19) Van Wijngaarden E et al. Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 989-997.
- 20) Kristensen P et al. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer* 1996; 65: 39-50.
- 21) Buzio L et al. Occupational risk factors for renal cell cancer. An Italian case – control study. *Med Lav* 2002; 93: 303-309.
- 22) Hu J et al. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Oxf)* 2002; 52: 157-164.
- 23) Kettles MK et al. Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence: an ecologic study of Kentucky countries. *Environ Health Perspect.* 1997; 105: 1222-1227.
- 24) Sharma-Wagner S et al. Occupational and prostate cancer risk in Sweden. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 517-525.
- 25) Mills PK et al. Prostate cancer risk in California farm workers. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 249-258.
- 26) Cockburn M et al. Prostate cancer and ambient pesticide exposure in agriculturally intensive areas in California. *Am J Epidemiol.* 2011. 173: 1280-1288.
- 27) Leslie K. Dennis et al. Pesticide Use and Cutaneous Melanoma in Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 2010 Jun; 118(6): 812–817.
- 28) Linda Kachuri, Paul A Demers et al. Multiple pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in Canadian men *International journal of cancer.*2013; 133, 8, 10.
- 29) Robert Krieger *Handbook of Pesticide Toxicology: Principles and Agents, Volume 1. Seconda Edizione .Ottobre 2001.*
- 30) European Commission Health & Consumers Directorate-General. Directorate E Safety of the food chain Unit E.3 - Chemicals, contaminants, pesticides:
Captan SANCO/10030/2006 – rev. 4 11 July 2001
- 31) P.K. Gupta, *Biomarkers in Toxicology, Chapter 24. Herbicides and fungicides.* 2014, Pages 409-431.
- 32) National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Captan, CID=8606, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Captan> (accessed on Oct. 2, 2019)
- 33) <https://www.adama.com/documents/301402/302457/Merpan%C2%AE-80-WDG-Scheda-di-Sicurezza-CLP.pdf>
- 34) Mehdi Mohammadalikhani et al.; Acute Toxicity of Captan on Blood Factors. Total Immunoglobulin, Liver, and Gill Tissues of Fingerling Grass Carps: *Ctenopharyngodon idella* *Journal of Chemical Health Risks* (2017) 7(1), 77–84.
- 35) Aurélie Berthet, Michèle Bouchardand, David Vernezb: Toxicokinetics of captan and folpet biomarkers in dermally exposed volunteers. *Journal of Applied Toxicology* 2012; 32 (3): 202-209.
- 36) Aurélie Berthet, Michèle Boucharda and Brigitta Danuserb. Toxicokinetics of captan and folpet biomarkers in orally exposed volunteers. *Journal of Applied Toxicology* 2012; 32: 194–201.

-
- 37) Berthet, A.; Heredia-Ortiz R. ; Vernez, D. ; Danuser, B. ; Bouchard, M. A Detailed Urinary Excretion Time Course Study of Captan and Folpet Biomarkers in Workers for the Estimation of Dose, Main Route-ofEntry and Most. Appropriate Sampling and Analysis Strategies. *Annals of Occupational Hygiene*.2012; 56(7):815-828.
- 38) U.S. National Library of Medicine; Toxicology data network: hsdB: Captan
Cas: 133-06-2.
- 39) P.K.Gupta Reproductive and Developmental Toxicology, Chapter 39. Herbicides and fungicides 2011, Pages 503-521.
- 40) V.F. Simmon, A.D. Mitchell, T.A. Jorgenson, US Environmental Protection Agency. Report n?EPA- 600/1-77-028. 1997.MRID 132582
- 41) E. Zeiger. The history and rationale of genetic toxicity testing—an impersonal, and sometimes personal, view. *Environ. Mol. Mutagen*. 2004, 44, 363.
- 42) Gordon E. Captan: transition from 'B2' to 'not likely'. How pesticide registrants affected the EPA Cancer Classification Update. *J Appl Toxicol*. 2007 Sep-Oct;27(5):519-26.
- 43)World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Geneva. 1983, 30, 295; 1987, Suppl. 7, 59.
- 44) Pawan K.Gupta Toxicity of Fungicides, Veterinary Toxicology. Chapter 45. Third Edition, 2018
- 45) Lichtenberg, B.; Mischke, U.; Scherf, S.; Röver, M.; Martin, S. Hazard and risk based allocation of safety instructions to operators handling pesticides. *J. für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 2015, 10, 373–384.
- 46) Vitali, M.; Protano, C.; Del Monte, A.; Ensabella, F.; Guidotti, M. Operative modalities and exposure to pesticides during open field treatments among a group of agricultural subcontractors. *Arch. Environ. Contam. Toxic*. 2009, 57, 193–202.
- 47) Cividino, S.R.S.; Pergher, G.; Gubiani, R.; Moreschi, C.; Da Broi, U.; Vello, M.; Rinaldi, F. Definition of a Methodology for Gradual and Sustainable Safety Improvements on Farms and Its Preliminary Applications. *Agriculture* 2018, 8, 7.
- 48) Lombardi, M.; Fagnoli, M. Prioritization of hazards by means of a QFD-based procedure. *Int. J. Saf. Secur. Eng*. 2018, 8, 342–353.
- 49) Cecchini, M.; Colantoni, A.; Monarca, D.; Cossio, F.; Riccioni, S. Survey on the status of enforcement of European directives on health and safety at work in some farms of central Italy. *Chem. Eng. Trans*. 2017,58, 103–108.
- 50) Vassie, L.; Tomàs, J.M.; Oliver, A. Health and safety management in UK and Spanish SMEs: A comparative study. *J. Saf. Res*. 2000, 31, 35–43.
- 51) Micheli, G.J.; Cagno, E. Dealing with SMEs as a whole in OHS issues: Warnings from empirical evidence. *Saf. Sci*. 2010, 48, 729–733.
- 52) Fagnoli, M.; Lombardi, M.; Haber, N.; Guadagno, F. Hazard Function Deployment: A QFD based tool for the assessment of working tasks—A practical study in the construction industry. *Int. J. Occup. Saf. Ergon*. 2018, 1–53.

-
- 53) Servizio Sanitario Regione Toscana. Prodotti Fitosanitari rischi e corretto impiego. <http://www.regione.toscana.it/documents/10180/12459221/Prodotti+Fitosanitari+Rischi+e+impiego/a6ee6295-1f30-4501-b879-fcbdfac55f93>.
- 54) Provincia di Bergamo Assessorato Urbanistica e Agricoltura. Le macchine per la distribuzione dei prodotti fitosanitari sulle colture agrarie. <https://www.provincia.bergamo.it/provpordocs/macchine%20irroratrici.pdf>
- 55) P. Basilicata et al. evaluation by environmental monitoring of pesticide absorption in farm workers of 18 italian tomato cultivations. international journal of immunopathology and pharmacology vol. 26. 2013; no. 2, 517-523 ().
- 56) ISPRA. Rapporto nazionale pesticidi nelle acque dati 2015-2016. Edizione 2018. http://www.isprambiente.gov.it/files2018/publicazioni/rapporti/Rapporto_282_2018.pdf.
- 57) Mutti A. Linee guida per il Monitoraggio Biologico. PI-ME Editrice, Pavia, Italia. 2006.
- 58) Manini P et al. Exposure assessment at the workplace: implications of biological variability. Toxicol Lett 2007; 168: 210-218.
- 59) World health organization. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. Geneva WHO. 1993.
- 60) Sexton, K., Needham, L.L., Pirkle, J.L. Human biomonitoring of environmental chemicals. Am. Sci. 2004; 38–45.
- 61) Chester, G. Chapter 52-Worker Exposure: Methods and Techniques A2-krieger, Robert, Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition), third ed. Academic Press, New York. 2010; pp. 1127–1138.
- 62) Alison C. et al. Characterising glyphosate exposures among amenity horticulturists using multiple spot urine samples. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2018; 221: 1012–1022.
- 63) Kissel JC et al. Comparison of organophosphorus pesticide metabolite levels in single and multiple daily urine samples collected from preschool children in Washington State. J Expo Anal Environ Epidemiol. 2005 Mar; 15(2):164-71.
- 64) EFSA (European Food Safety Authority). Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. EFSA J. 2014, 12, 3874.
- 65) Ellis, M.C.B.; van den Berg, F.; van de Zande, J.C.; Kennedy, M.C.; Charistou, A.N.; Arapaki, N.S.; Butler, A.H.; Machera, K.A.; Jacobs, C.M. The BROWSE model for predicting exposures of residents and bystanders to agricultural use of pesticides: Comparison with experimental data and other exposure models. Biosyst. Eng. 2017, 154, 122–136.
- 66) Van Hemmen, J.J. EUROPOEM, a predictive occupational exposure database for registration purposes of pesticides. Appl. Occup. Environ. Hyg. 2001, 16, 246–250.
- 67) Sumon, K.A.; Rico, A.; Ter Horst, M.M.; Van den Brink, P.J.; Haque, M.M.; Rashid, H. Risk assessment of pesticides used in rice-prawn concurrent systems in Bangladesh. Sci. Total Environ. 2016, 568, 498–506.
- 68) Protano, C.; Guidotti, M.; Vitali, M. Performance of different work clothing types for reducing skin exposure to pesticides during open field treatment. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2009, 83, 115–119.

-
- 69) Rubino, F.M.; Mandic-Rajcevic, S.; Ariano, E.; Alegakis, A.; Bogni, M.; Brambilla, G.; De Paschale, G.; Firmi, A.; Minoia, C.; Micoli, G.; et al. Farmers' exposure to herbicides in North Italy: Assessment under real-life conditions in small-size rice and corn farms. *Toxicol. Lett.* 2012, 210, 189–197.
- 70) Sieber, W.K., Jr.; Sundin, D.S.; Frazier, T.M.; Robinson, C.F. Development, use, and availability of a job exposure matrix based on national occupational hazard survey data. *Am. J. Ind. Med.* 1991, 20, 163–174.
- 71) Dick, F.D.; Semple, S.E.; Van Tongeren, M.; Miller, B.G.; Ritchie, P.; Sherriff, D.; Cherrie, J.W. Development of a task-exposure matrix (TEM) for pesticide use (TEMPEST). *Ann. Occup. Hyg.* 2010, 54, 443–452.
- 72) Perry, M.J.; Marbella, A.; Layde, P.M. Nonpersistent pesticide exposure self-report versus biomonitoring in farm pesticide applicators. *Ann. Epidemiol.* 2006, 16, 701–707.
- 73) Baldi, I.; Carles, C.; Blanc-Lapierre, A.; Fabbro-Peray, P.; Druet-Cabanac, M.; Boutet-Robinet, E.; Soulat, J.M.; Bouvier, G.; Lebailly, P.; Barrau, M.; et al. A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT. *J. Expos. Sci. Environ. Epidemiol.* 2017, 27, 56–63.
- 74) Dosemeci, M.; Alavanja, M.C.; Rowland, A.S.; Mage, D.; Zahm, S.H.; Rothman, N.; Lubin, J.H.; Hoppin, J.A.; Sandler, D.P.; Blair, A. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann. Occup. Hyg.* 2002, 46, 245–260.
- 75) Colosio, C.; Rubino, F.M.; Alegakis, A.; Ariano, E.; Brambilla, G.; Mandic-Rajcevic, S.; Metruccio, F.; Minoia, C.; Moretto, A.; Somaruga, C.; et al. Integration of biological monitoring, environmental monitoring and computational modelling into the interpretation of pesticide exposure data: Introduction to a proposed approach. *Toxicol. Lett.* 2012, 213, 49–56.
- 76) Van der Mark, M.; Vermeulen, R.; Nijssen, P.C.; Mulleners, W.M.; Sas, A.M.; van Laar, T.; Brouwer, M.; Huss, A.; Kromhout, H.; Kromhout, H. Occupational exposure to pesticides and endotoxin and Parkinson disease in the Netherlands. *Occup. Environ. Med.* 2014, 71, 757–764.
- 77) Negatu, B.; Vermeulen, R.; Mekonnen, Y.; Kromhout, H. A method for semi-quantitative assessment of exposure to pesticides of applicators and re-entry workers: An application in three farming systems in Ethiopia. *Ann. Occup. Hyg.* 2016, 60, 669–683.
- 78) Colosio et al. The Safe Use of Pesticides: A Risk Assessment Procedure for the Enhancement of Occupational Health and Safety (OHS) Management. *International journal of environmental research and public health.* 2019, 16, 310.
- 79) Krieger RI, Thongsinthusak T. Captan metabolism in humans yields two biomarkers, tetrahydrophthalimide (THPI) and thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid (TTCA) in urine. *Drug Chem Toxicol.* 1993;16(2):207-25.
- 80) Hines CJ1, Deddens JA, Coble J, Kamel F, Alavanja MC. Determinants of captan air and dermal exposures among orchard pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg.* 2011 Jul;55(6):620-33.
- 81) Kroll MH, Chesler R, Hagengruber C, Blank DW, Kestner J, Rawe M. Automated determination of urinary creatinine without sample dilution: theory and practice. *ClinChem*1986 Mar;32(3):446-52.
- 82) Arpae Emilia Romagna. Archivio informatico dei dati climatici Dext3r versione beta.
<https://simc.arpae.it/dext3r/>

