



REGIONE DEL VENETO



arpav

Agenzia Regionale per la Prevenzione  
e Protezione Ambientale del Veneto

VERDENAUTA

Metodologie di analisi  
per l'individuazione di relazioni tra  
esposizione a prodotti fitosanitari  
e salute degli operatori di settore



Metodologie di analisi  
per l'individuazione di relazioni  
tra esposizione a prodotti fitosanitari  
e salute degli operatori di settore

## **REGIONE DEL VENETO**

### **Presidente**

*Giancarlo Galan*

### **Assessore Regionale alle Politiche Sanitarie**

*Sandro Sandri*

### **Segretario Regionale Sanità e Sociale**

*Giancarlo Ruscitti*

### **Direzione Regionale Prevenzione**

*Giovanna Frison*

### **Assessore Regionale alle Politiche dell'Ambiente**

*Giancarlo Conta*

### **Segretario Regionale Ambiente e Territorio**

*Roberto Casarin*

### **Direzione Regionale Tutela Ambiente**

*Fabio Fior*

## **ARPAV**

### **Direttore Generale**

*Andrea Drago*

### **Direttore Area Tecnico-Scientifica e Area Ricerca e Informazione**

*Sandro Boato*

### **Settore per la Prevenzione e la Comunicazione Ambientale**

*Paola Salmaso*

### **Servizio Valutazioni Ambientali e degli Impatti sulla Salute**

*Paolo Bortolami, Susanna Lessi, Francesca Meneghini, Claudia Visentin*

## **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

### **Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica – Medicina del Lavoro**

*Guido Marcer, Giuseppe Mastrangelo*

### **Coordinamento editoriale**

*Maria Carta - ARPAV Settore per la Prevenzione e la Comunicazione Ambientale*



Iniziativa realizzata nell'ambito del progetto FAS  
Fitosanitari Ambiente Salute

## **Dal rapporto ambiente e salute nuovi modelli e strategie regionali**

Il ruolo di programmazione svolto dalla Regione, unito all'impegno assicurato a livello territoriale dalle strutture sanitarie, ha determinato un' incisiva presenza istituzionale all'interno di un particolare settore di vita e di lavoro della nostra regione: quel settore rappresentato dalle attività di vendita e impiego dei prodotti fitosanitari.

La collaborazione della Regione con ARPAV e con il Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica – Medicina del Lavoro dell'Università di Padova sviluppa in termini scientifici un'attività programmata di vigilanza sanitaria, attuata dai Dipartimenti di Prevenzione, che prevede anche un controllo ambientale da parte dell'Agenzia regionale.

È, quindi, di vitale importanza l'attenta considerazione del rapporto ambiente-salute e, in questo senso, la Regione del Veneto intende proseguire e rafforzare l'impegno da tempo assunto col potenziare le attività di analisi e monitoraggio della realtà, le azioni programmate di prevenzione e gli interventi mirati, in relazione a singoli e particolari eventi.

All'interno di un efficiente sistema di tutela della salute, dunque, l'insieme di appropriate misure di prevenzione sanitaria costituisce un'imprescindibile area di intervento, caratterizzata da iniziative di promozione, informazione ed educazione, volte a favorire, da parte dei soggetti e delle imprese, l'assunzione di precisi atteggiamenti, caratterizzati da responsabilità e cautele.

Infine, nell'esprimere piena soddisfazione per la collaborazione instauratasi tra Regione del Veneto, ARPAV e Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova, sottolineo l'importanza e la necessità di agire con lungimiranza e progettualità per realizzare interventi fattivi che, grazie all'interazione e il coordinamento con altri soggetti, creano beneficio al Veneto e all'intera comunità.

Il Presidente della Regione del Veneto

*On. Giancarlo Galan*



## **Negli ambiti di vita e di lavoro una tutela efficace della salute**

Il sistema avviato in ambito regionale fin dal 2003 per consentire la raccolta, l'archiviazione e l'elaborazione dei dati di vendita dei prodotti fitosanitari nella nostra regione, ha determinato un importante risultato, al di là del puro adempimento previsto dalla normativa, rappresentata in materia dall'art. 42 DPR n. 290/2001.

Dall'insieme dei dati - resi disponibili attraverso un accurato metodo di acquisizione delle quantità e delle tipologie di prodotti fitosanitari commercializzati nella nostra regione - è stata prodotta una mappatura della distribuzione quantitativa delle sostanze nelle varie aree del territorio regionale e possiamo apprezzare una prima analisi scientifica con la proposta di alcuni filoni di ricerca, utili a correlare le pratiche di impiego dei prodotti fitosanitari con l'insorgenza di patologie nelle persone che sono esposte agli stessi prodotti.

Giunge così ad uno stadio avanzato il percorso avviato attraverso la realizzazione delle attività del Progetto Regionale FAS "Fitosanitari - Ambiente - Salute", promosso dalla Direzione Regionale Prevenzione con il coinvolgimento operativo dei Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende ULSS e la collaborazione dell'ARPAV.

Il rafforzamento e la razionalizzazione dell'attività di vigilanza sanitaria all'interno del settore di vendita ed impiego dei prodotti fitosanitari è stato quindi accompagnato da una valorizzazione dei flussi informativi sulle dinamiche di vendita degli stessi prodotti.

Il progressivo miglioramento del sistema di rilevazione, garantito dall'azione dei Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende ULSS, ha alimentato la banca dati sui prodotti fitosanitari venduti nella nostra regione e la produzione da parte di ARPAV di mappe significative sulla distribuzione territoriale dei prodotti fitosanitari, per aree e per tipologia di prodotto venduto.

La disponibilità di tali dati, sia in termini quantitativi che di dettaglio, ha consentito negli ultimi anni un'appropriata programmazione dell'attività di vigilanza sanitaria nel settore, mentre l'insieme dei dati relativi alla vendita di prodotti fitosanitari e l'articolazione territoriale delle dinamiche di commercializzazione degli stessi prodotti sono stati oggetto di attenzione da parte del Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova, che ha elaborato un preliminare studio scientifico sul tema.

Il notevole contributo proposto dall'Istituto universitario costituisce una validissima premessa per l'avvio di un'indagine di rilevazione ed approfondimento della relazione esistente tra l'insorgenza di malattie di specifici contesti territoriali della nostra regione e l'utilizzo dei prodotti fitosanitari.

È mia convinzione che efficaci interventi di prevenzione potranno essere concretizzati proprio partendo da singoli contesti di vita di lavoro. Partendo infatti dalle caratteristiche della realtà agricola veneta e dagli elementi normativi di settore, l'Istituto ha già individuato alcuni filoni metodologici di ricerca, i cui sviluppi offriranno utili indicazioni per attivare più mirate iniziative di prevenzione sanitaria, a tutela della salute degli operatori che impiegano prodotti fitosanitari e della popolazione in genere.

La collaborazione interistituzionale realizzata in questo particolare settore orienterà efficacemente i singoli soggetti coinvolti verso il miglior raggiungimento dei risultati connessi alle rispettive aree di competenza ed interesse.

L'insieme delle iniziative realizzate attorno alla problematica dei prodotti fitosanitari in ambito regionale, attraverso un metodo interattivo e coinvolgente di tutte le componenti interessate, rappresenta un modello da adottare nel più ampio e complesso rapporto tra ambiente e salute.



## **Tutela dell'ambiente, sicurezza nei luoghi di lavoro, salubrità degli alimenti: tre temi per un approccio integrato alla sostenibilità**

Inquinamento ambientale, salubrità degli alimenti, sicurezza nei luoghi di lavoro, sono questioni che in questi anni animano frequentemente la ribalta nazionale e internazionale preoccupando i cittadini, determinando insicurezza e accrescendo i timori per il futuro.

Un buono stato di salute, un ambiente salubre e pulito, alimenti sicuri e di qualità, sono desideri di tutti, e devono costituire aspirazioni e obiettivi anche per chi ha responsabilità pubbliche, per i benefici economici e sociali in senso lato che ne derivano per la società.

Questi temi rappresentano in molti casi tre diverse declinazioni di uno stesso problema. L'utilizzo di antiparassitari in agricoltura ne è un tipico esempio: il loro corretto uso garantisce prodotti alimentari di qualità, riduce la dispersione dei principi attivi nelle acque superficiali e l'esposizione nei luoghi di lavoro, ma il superamento delle dosi previste, il mancato rispetto dei tempi di carenza, e delle modalità di distribuzione per le diverse colture, si ripercuotono pesantemente in tutti gli ambiti considerati compromettendo la salute dei consumatori, dei lavoratori e causando danni agli ecosistemi.

E' un tema che va quindi affrontato in modo trasversale coniugando doveri istituzionali e legittime esigenze di produzione attraverso una forte collaborazione tra enti pubblici e privati mettendo in gioco competenze in campo ambientale, sanitario, agronomico, in cui il ruolo della ricerca nel campo dei nuovi principi attivi riveste un ruolo determinante.

Questo lavoro condotto in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica - Medicina del Lavoro - dell'Università di Padova nell'ambito del progetto FAS – Fitosanitari Ambiente Salute, promosso e finanziato dalla Direzione Prevenzione della Regione del Veneto, costituisce un ulteriore passo in avanti per rafforzare e ampliare lo stato di conoscenza sull'impiego di antiparassitari nella Regione già avviato con l'importante lavoro di registrazione dei dati di vendita avviato nel 2003.

Obiettivo del lavoro è la definizione di metodologie di analisi per l'individuazione di relazioni tra esposizione a prodotti fitosanitari e salute degli operatori di settore ma al suo interno si è dato spazio anche all'analisi dei monitoraggi ambientali attuati in Regione e degli strumenti di raccolta e organizzazione delle informazioni attualmente disponibili. Ciò ha consentito di evidenziare ambiti di intervento ritenuti prioritari per affrontare il problema sanitario legato all'utilizzo dei fitosanitari e formulare alcune proposte per favorire la messa in comune e la valorizzazione del patrimonio di informazioni detenute dai diversi enti competenti in materia, utili alla creazione di una base informativa su cui sviluppare idonee misure di prevenzione, nonché indagini di tipo epidemiologico.

La pubblicazione pertanto si pone nell'ambito della collaborazione avviata tra Sistema Sanitario Regionale e ARPAV sul tema della tutela della salute dai rischi ambientali, che ha lo scopo di realizzare un sistema regionale in grado di integrare le informazioni sullo stato dell'ambiente e sulla salute; ciò consentirà di valutare con maggiore efficacia l'impatto complessivo dell'ambiente sulla salute umana tenendo conto degli effetti cumulativi e l'esposizione combinata agli inquinanti.

Il Direttore Generale ARPAV  
*Andrea Drago*

# Indice

Premessa .....	1
<b>1. Quadro generale di riferimento.....</b>	<b>2</b>
1.1 Introduzione .....	2
1.1.1 Agricoltura e agricoltori .....	2
1.1.2 Studi epidemiologici .....	3
1.2 Classificazione e misura dell'esposizione a fitosanitari.....	5
1.2.1 Classificazione.....	5
1.2.2 Misura dell'esposizione.....	7
1.2.2.1 Monitoraggio ambientale	
1.2.2.2 Monitoraggio biologico	
1.2.2.3 Stime surrogate di esposizione	
1.3 Effetti acuti .....	14
1.3.1 Elementi di tossicologia – tossicocinetica degli antiparassitari.....	15
1.3.2 Composti organofosforici (OP).....	15
1.3.3 Erbicidi organofosforici .....	17
1.3.4 Carbammati .....	17
1.3.5 Ditiocarbammati.....	18
1.3.6 Piretroidi.....	19
1.3.7 Triazine.....	19
1.3.8 Cumarinici .....	20
1.3.9 Fenossiacidi clorurati.....	20
1.3.10 Composti dell'ammonio quaternario.....	21
1.3.11 Composti organici dello stagno.....	22
1.3.12 Bromuro di metile.....	22
1.4 Effetti cronici non cancerogeni .....	22
1.4.1 Sorgente dei dati e selezione degli studi .....	22
1.4.2 Risultati.....	23
1.4.2.1 Effetti dermatologici	
1.4.2.2 Effetti neurologici	
1.4.2.3 Effetti sulla riproduzione	
1.4.2.4 Effetti genotossici	
1.4.2.5 Effetti sul sistema immunitario	
1.4.2.6 Effetti sul sistema endocrino (Endocrine Disrupting Pesticides)	
1.4.3 Limitazioni e conclusioni .....	28
1.5 Effetti cancerogeni .....	28
1.5.1 Sorgente dei dati e selezione degli studi .....	28
1.5.2 Risultati.....	28
1.5.2.1 Linfoma non-Hodgkin	
1.5.2.2 Leucemia	
1.5.2.3 Neoplasie nei bambini	
1.5.2.4 Tumore dell'encefalo	
1.5.2.5 Tumore della prostata	
1.5.2.6 Tumore del rene	
1.5.2.7 Tumori della mammella	
1.5.2.8 Tumore del pancreas	
1.5.2.9 Altri tumori	
1.5.3 Limitazioni e conclusioni.....	31
<b>2. Stato del problema nel Veneto.....</b>	<b>32</b>
2.1 Monitoraggio dei prodotti fitosanitari in diverse matrici ambientali ....	32
2.1.1 Rilevazione diretta e indiretta dell'esposizione .....	32
2.1.2 Rilevazione effettuate da ARPAV nelle diverse matrici ambientali .....	33
2.2 Rilevazione dei dati di vendita di prodotti fitosanitari .....	45
2.2.1 Dati relativi alla vendita di fitosanitari nella Regione Veneto .....	45
2.2.2 Valutazione della tossicità.....	46
2.2.3 Conclusioni.....	53
2.3 Dati sanitari - analisi critica delle fonti locali.....	53
2.3.1 Registro regionale delle cause di morte.....	53
2.3.2 Archivio regionale delle schede di dimissione ospedaliera .....	54
2.3.3 INAIL.....	55
2.3.4 SPISAL.....	57
2.3.5 Registro malformazioni congenite.....	58
2.3.6 Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Centri Antiveleeni (CAV) .....	58
2.4 Autorizzazione all'uso di fitosanitari nel Veneto.....	59
<b>3. Quadro normativo: il nuovo Testo Unico in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro .....</b>	<b>62</b>
3.1 Norme del d.lgs n.81/2008 con particolare riferimento al settore agricolo .....	62
<b>4. Metodologie per l'individuazione di relazioni tra esposizione a fitosanitari e salute degli operatori .....</b>	<b>66</b>
4.1 Agricultural Health Study .....	66
4.1.1 Introduzione .....	66
4.1.2 Metodi .....	66
4.1.2.1 Questionari	
4.1.2.2 Valutazione dell'esposizione	
4.1.2.3 Accertamento degli effetti	
4.1.3 Risultati.....	68

4.1.3.1 Effetti sull'apparato respiratorio	
4.1.3.2 Effetti neurologici	
4.1.3.3 Effetti sul metabolismo (diabete)	
4.1.3.4 Altri effetti non cancerogeni	
4.1.3.5 Studi di mortalità	
4.1.3.6 Studi di incidenza di cancro	
4.1.4 Limitazioni e conclusioni .....	76
4.2 Studi epidemiologici condotti in Italia.....	76
4.2.1 Studio caso – controllo multi-site.....	76
4.2.1.1 Soggetti	
4.2.1.2 Raccolta dei dati	
4.2.1.3 Valutazione dell'esposizione a fitosanitari	
4.2.1.4 Analisi statistica	
4.2.2 Studio caso – controllo multi-center.....	78
4.2.2.1 Soggetti	
4.2.2.2 Raccolta dei dati	
4.2.2.3 Valutazione dell'esposizione a fitosanitari	
4.2.2.4 Analisi statistica	
4.2.3 Limitazioni e conclusioni .....	79
<b>5. Considerazioni conclusive e prospettive .....</b>	<b>80</b>
5.1 Considerazioni conclusive e prospettive .....	80
5.2 Ambiti di intervento e proposte progettuali .....	83
<b>Bibliografia.....</b>	<b>86</b>



# Premessa

Il presente lavoro si inquadra nelle iniziative previste dal progetto FAS – Fitosanitari Ambiente Salute – promosso e finanziato dalla Direzione Prevenzione della Regione del Veneto.

Con deliberazione n. 2987 del 25.09.2007, la Giunta Regionale del Veneto ha approvato un incarico a favore di ARPAV che ha previsto oltre che la raccolta e l'archiviazione informatizzata delle dichiarazioni di vendita di prodotti fitosanitari nel Veneto, già in atto dall'anno 2003, e conseguente elaborazione dei dati, anche la produzione di uno studio di fattibilità relativo alla definizione di metodologie di analisi per l'individuazione di relazioni tra esposizione a prodotti fitosanitari e salute degli operatori di settore.

Questo tipo di approccio si sviluppa da un esame approfondito di tutte le condizioni esterne e valuta la convenienza e la logica di fondo di un certo intervento, di cui definisce le attività specifiche e stima i risultati attesi.

Il presente lavoro si articola in cinque capitoli. Il primo capitolo si propone di comporre un quadro generale di riferimento, dal punto di vista epidemiologico, di misura dell'esposizione a prodotti fitosanitari relativamente agli effetti sulla salute, acuti e cronici, cancerogeni e non cancerogeni, mediante un esame della letteratura scientifica internazionale.

Il secondo capitolo "fotografa" lo stato del problema nel Veneto attraverso i dati ARPAV di monitoraggio, nelle diverse matrici ambientali, delle sostanze attive contenute nei prodotti fitosanitari, la rilevazione dei dati di vendita di prodotti fitosanitari, gestiti da ARPAV, e una ricerca sulle fonti informative locali per costruire un quadro di contestualizzazione.

Nel terzo capitolo viene esposta la parte normativa di riferimento.

Il quarto capitolo focalizza le metodologie di analisi, "punti di attenzione". A questo scopo vengono presentati i dettagli metodologici del più grande studio epidemiologico mai intrapreso sugli effetti dei fitosanitari, e degli studi nel campo condotti in Italia.

Il quinto capitolo, a conclusione della trattazione, evidenzia alcune considerazioni in merito al problema dell'esposizione a fitofarmaci degli operatori agricoli, ponendo in evidenza alcune criticità presenti in termini di conoscenza del fenomeno (entità esposizione, cause derivate) e di raccolta, organizzazione e gestione delle informazioni sul territorio. Seguono poi alcune proposte di intervento prioritarie da cui potranno essere sviluppati specifici progetti.

# 1. Quadro generale di riferimento

## 1.1 Introduzione

### 1.1.1 Agricoltura e agricoltori

Nel Veneto, secondo l'INPS, i lavoratori agricoli autonomi erano 78155 (47134 maschi e 31021 donne) nel 1997 e 62674 (39586 maschi e 23088 donne) nel 2002, una riduzione del 20%; gli operai agricoli dipendenti erano 26945 (19337 uomini e 9608 donne) nel 1997 e 34055 (22439 uomini e 11616 donne) nel 2002, un aumento del 26% [Mastrangelo 2008].

Le statistiche INPS non possono includere i lavoratori privi di documentazione adeguata (permesso di soggiorno e/o contratto di lavoro). Non si conosce quanti lavoratori emigranti e/o stagionali sono inclusi in questi conteggi. Tutti gli agricoltori immigrati e stagionali sono lavoratori saltuari. La mancanza di occupazione a lungo termine riduce la possibilità di stimare l'esposizione cumulativa ai fitosanitari e di riconoscere le conseguenze a lungo termine sulla salute causate dall'esposizione a queste sostanze. Nei lavoratori giornalieri è difficile persino stabilire se un effetto a breve termine è dovuto all'esposizione a fitosanitari durante il lavoro agricolo o all'esposizione ad altre sostanze in altri comparti.

La composizione della popolazione di agricoltori sta cambiando con il tempo. I salariati agricoli attuali sono in gran parte arrivati in Italia solo di recente e, inoltre, appartengono a vari gruppi etnici. In questi soggetti, la percezione della gravità dei rischi chimici può essere quella "importata" dai loro paesi di provenienza. Le percezioni e le convinzioni dei coltivatori sulla malattia e sui fitosanitari sono state recentemente studiate in agricoltori delle Filippine [Palis 2006], combinando i metodi della ricerca quantitativa e qualitativa (interviste informali, focus-group e osservazioni nel campo).

Circa un quarto degli intervistati non prendeva nessuna precauzione, nella convinzione che fossero non-suscettibili o immunizzati, e che i fitosanitari fossero dannosi solo per gli anziani e i deboli. I fitosanitari venivano considerati come una medicina (per le piante) e non come una minaccia per la salute umana. L'esposizione per via inalatoria o digestiva veniva ritenuta pericolosa, ma non quella per via dermica. Il mantenimento del corpo ben bilanciato dal punto di vista termico veniva considerato importante per il mantenimento della salute. Conseguentemente, l'effetto di sovrariscaldamento prodotto dall'uso di guanti o fare una doccia fredda alla fine del lavoro di irrorazione venivano considerati dannosi. Queste convinzioni, così diverse dai principi di sanità pubblica, inducevano i lavoratori a sottovalutare gli effetti dell'esposizione a fitosanitari e guidavano il loro comportamento verso un'inadeguata protezione [Palis 2006]. Forse per motivazioni simili i lavoratori immigrati richiedono con minore frequenza di usare dispositivi di protezione individuale (DPI). Anzi, i salariati a cottimo possono rifiutare l'uso di DPI se questi fanno diminuire la loro efficienza al lavoro.

Altre caratteristiche che rendono difficile contattare i lavoratori agricoli immigrati sono: la mancanza di documenti (che conduce gli agricoltori irregolari ad evitare il contatto con individui che non conoscono); le differenze linguistiche e le limitazioni nel saper leggere e scrivere (la grande maggioranza degli agricoltori ha generalmente meno di 9 anni di formazione scolastica e il livello di analfabetismo è alto); il fatto di vivere sparsi su ampie aree e spesso in piccoli gruppi in cui l'accesso ai luoghi di lavoro è spesso negato perché gli agricoltori non vogliono fermare il lavoro e perché sono preoccupati che venga scoperta l'inosservanza delle norme di esposizione. Non disponiamo di informazioni attendibili sull'incidenza del fenomeno nel Veneto. E' probabile che sia maggiormente rilevante per le attività agricole stagionali (raccol-

ta della frutta, vendemmia, ma anche nel lavoro in serra.

Gli studi epidemiologici condotti in molti paesi mostrano che gli agricoltori hanno rispetto alla popolazione generale tassi più alti per malattia di Hodgkin, leucemia, mieloma multiplo, linfoma non-Hodgkin, e tumori di stomaco, prostata, cute (melanomi e non), encefalo e tessuto connettivo, anche se l'eccesso di rischio non è sempre statisticamente significativo [Blair 1992; Pearce 1990]. Queste neoplasie inizialmente sembrano non avere molto in comune. Variano nella frequenza, nell'istologia e nella prognosi. Emergono, tuttavia, due fattori comuni [Alavanja 1996]:

- in primo luogo, non sono associati fortemente con il fumo;
- in secondo luogo, alcuni di questi tumori (per es. nel linfoma non Hodgkin, nella leucemia, e nel sarcoma dei tessuti molli, nelle neoplasie cutanee, nello stomaco, nel cervello e nelle labbra) si riscontrano soprattutto tra i soggetti affetti da immunodepressione, sia iatrogena che non.

Come si vedrà oltre, i fitosanitari presenti nell'ambiente agricolo possono comportare un aumentato rischio di alterazioni immunologiche e, anche, di altre alterazioni non neoplastiche: effetti sul sistema nervoso, renale, respiratorio e riproduttivo sia negli uomini che nelle donne [Greaves 1992].

### 1.1.2 Studi epidemiologici

L'epidemiologia (da un punto di vista etimologico: studio di popolazioni) ha come obiettivi quelli di:

- descrivere lo stato di salute di popolazioni, quantificando l'occorrenza delle malattie, studiandone la frequenza in gruppi particolari, evidenziandone gli andamenti rilevanti (epidemiologia descrittiva);
- spiegare l'eziologia delle malattie, identificandone fattori causali e modi di trasmissione (epidemiologia eziologica);
- valutare l'efficacia di interventi curativi e riabilitativi messi in atto dopo l'insorgenza della malattia (epidemiologia sperimentale). Studi di epidemiologia sperimentale possono essere

anche di tipo preventivo, ad esempio la valutazione dell'efficacia di interventi di prevenzione.

**L'epidemiologia descrittiva** studia la distribuzione delle malattie nel tempo e nello spazio. Gli studi descrittivi o ecologici sono basati sull'uso di statistiche correnti in cui le informazioni sono disponibili solo a livello di gruppo, non individuale. La semplicità di questi studi sta nella disponibilità di dati raccolti routinariamente per aree definite. Possono essere affetti dalla cosiddetta "fallacia ecologica", quando si interpreta come valida a livello individuale una relazione esistente solo a livello di aggregato geografico o temporale, o dalla "fallacia cronologica", quando i risultati sono dovuti ad altre variabili cambiate con il tempo: lo stile di vita, il progressivo invecchiamento della popolazione, le differenze nelle procedure diagnostiche, nelle terapie, e nei sistemi di classificazione e certificazione dei decessi. Questi studi quindi sono meramente esplorativi e non consentono di saggiare ipotesi.

**L'epidemiologia eziologica** indaga le relazioni causa-effetto tra fattori di rischio e malattie a livello individuale. Le tecniche d'indagine sono: gli studi coorte, caso-controllo, e trasversali. Per saggiare le ipotesi formulate, viene utilizzato il disegno più appropriato, i dati sono raccolti preoccupandosi di valutare la loro qualità, i risultati sono infine interpretati considerando le possibili fonti di distorsione e concludendo circa la plausibilità di una relazione causale.

#### Studi trasversali (o di prevalenza)

Sono studi analitici che si basano sull'osservazione di campioni di popolazione in cui si rileva la prevalenza di una determinata malattia in un determinato periodo di tempo. Questi studi offrono risultati immediati e sono economicamente poco impegnativi in quanto non richiedono l'impiego di mezzi, tempo e personale per lunghi periodi. D'altro canto però questi studi non consentono di misurare l'incidenza né consentono di associare con sicurezza un fattore di rischio ad una malattia.

#### Studi caso-controllo

L'indagine caso-controllo (e l'indagine trasversale) è l'approccio



generalmente seguito nello studio degli effetti cronici. Questa tecnica consente di studiare una malattia alla volta ma di indagare simultaneamente l'associazione di una malattia con molteplici fattori di rischio sia professionali che non professionali. La misura epidemiologica di associazione è l'odds ratio (OR), con intervallo di confidenza al 95% (IC), aggiustato per l'effetto dei fattori di rischio non professionali.

In questi studi la raccolta di dati con l'uso di questionari è basata sul ricordo di esposizioni occorse molti anni prima e questo può comportare una misclassificazione dell'esposizione. Questo studio, tuttavia, ha il vantaggio di essere un'opzione poco costosa ed efficiente.

#### Studio di coorte prospettico e studio caso-coorte

L'indagine di coorte studia un'esposizione alla volta ma consente di indagare simultaneamente molteplici effetti (malattie tumorali e non tumorali). Negli studi di coorte – studi prospettici – l'informazione sull'esposizione viene raccolta prima della comparsa della malattia; viene in tal modo eliminato il bias del ricordo che rappresenta una debolezza metodologica degli studi caso-controllo. Questo approccio tuttavia ha lo svantaggio di essere molto costoso per la necessità di seguire una coorte molto grande per lunghi periodi di tempo; inoltre la perdita di soggetti in una qualunque fase dello studio può minacciare la validità dei risultati.

Nell'analisi statistica, l'esperienza di mortalità di una coorte è confrontata con quella della popolazione generale (considerata come gruppo di riferimento), calcolando un indicatore epidemiologico di rischio – denominato Standardized Mortality Ratio (SMR) con l'intervallo fiduciario al 95% (IC) – che indica il rapporto tra i decessi osservati e quelli attesi sulla base della composizione della coorte per sesso ed età. Alternativamente, l'analisi statistica può essere condotta all'interno della coorte, suddividendo i soggetti in gruppi di crescente esposizione e considerando come gruppo di riferimento quello a minore esposizione. I dati vengono analizzati tramite la regressione di Poisson che restituisce un indicatore epidemiologico di rischio.

Nel corso dello studio coorte, possono essere condotti studi caso-controllo su varie malattie. Nell'approccio caso-coorte i controlli

vengono selezionati dalla coorte all'inizio dello studio e costituiscono l'unico gruppo di riferimento con cui vengono confrontati differenti gruppi di casi, in ciascuno dei quali i soggetti sono affetti da una particolare malattia. Questo è un efficiente disegno di studio quando è necessario ottenere informazioni più dettagliate sui fattori di rischio e sulla diagnosi di malattia. Nei casi di tumore, è possibile richiedere il vetrino o il tessuto tumorale per una revisione anatomo-patologica della diagnosi. Inoltre, è possibile ottenere un campione di sangue, che può essere analizzato per i biomarkers genetici di suscettibilità o per gli indicatori biologici di esposizione e di malattia.

### Misura dell'esposizione professionale

La qualità di informazione sull'esposizione dovrebbe essere tanto accurata quanto quella sulla variabile di effetto. Fintantoché l'epidemiologia occupazionale si preoccupava di studiare gli effetti di fattori di rischio forti, era sufficiente anche una stima approssimativa della esposizione. Da quando l'interesse si è spostato su effetti meno manifesti, come quelli causati da bassi livelli di esposizione o da cancerogeni a basso potere mutageno, la richiesta di informazioni accurate sull'esposizione è cresciuta in modo sostanziale. In questi casi, infatti, una bassa qualità dell'informazione sull'esposizione può portare a mascherare o almeno sottostimare l'effetto. Anche la crescita di importanza dell'epidemiologia quantitativa ha evidenziato la necessità di informazioni sull'esposizione di alta qualità.

Deve essere comunque detto che un'informazione sufficiente sull'esposizione a volte non esiste. Questo è un problema comune a tutta l'epidemiologia dei tumori, in cui il periodo di interesse ha una durata di decenni addietro nel tempo. Alcune fabbriche nelle quali i lavoratori hanno prestato servizio talora non esistono più e altre potrebbero non aver conservato le misure di esposizione. In queste situazioni non si può fare nulla. Comunque in altre situazioni può essere ricercata qualche informazione sui dati di esposizione o almeno possono essere stimate delle variabili surrogate di esposizione.

Uno dei problemi più frequenti è la presenza di esposizioni

multiple. Molti lavoratori sono contemporaneamente esposti a una varietà di agenti chimici e fisici, come rumore e vibrazioni. L'esposizione addizionale durante il tempo libero è un fattore da tenere presente ma non facilmente valutabile. Inoltre durante la vita lavorativa, la maggior parte delle persone si dedica a diverse occupazioni, ognuna con uno specifico pattern di esposizione, che oltretutto cambia nel tempo per il cambiamento dei processi industriali. Tradurre molteplici esperienze lavorative in una storia espositiva è di solito un compito arduo.

La qualità scadente dell'informazione sull'esposizione può portare a errori che in uno studio qualitativo tendono a mascherare o almeno a ridurre le reali differenze tra i gruppi (per esempio tendono a determinare risultati falsamente negativi), mentre in uno studio quantitativo appiattiscono la curva di esposizione-effetto e di esposizione-risposta. Questo appiattimento determina una sovrastima delle azioni di basse dosi di esposizione e una sottostima di quelle ad alte dosi.

## 1.2 Classificazione e misura dell'esposizione a fitosanitari

### 1.2.1 Classificazione

I fitosanitari comprendono un'ampia categoria di composti, di sintesi o di origine naturale, in grado di procurare effetti tossici sia negli organismi bersaglio che in altri organismi viventi tra cui l'uomo. I fitofarmaci possono essere classificati secondo diversi criteri che tengono conto della loro struttura chimica e/o dello scopo per cui sono usati e della loro tossicità. Dato il numero elevato di prodotti a disposizione sono state elaborate numerose classificazioni. Riportiamo di seguito un esempio di classificazione funzionale:

- acaricidi;
- anticrittogamici;
- antidoti agronomici;
- coadiuvanti;

- prodotti per la difesa biotecnologica;
- diserbanti;
- fitosfarmaci;
- fitoregolatori;
- fungicidi;
- insetticidi;
- modificatori del comportamento;

- molluschicidi;
- nematocidi;
- repellenti;
- rodenticidi.

Alcune classificazioni tengono conto insieme del tipo di impiego e della natura chimica degli antiparassitari. Un esempio è riportato in tabella 1.

<b>Acaricidi specifici non fungicidi</b>	Organoclorurati	<b>Insetticidi</b>	Composti chimici inorganici (arsenato di calcio)
	Organostannici		Estratti vegetali (nicotina, piretrina)
<b>Acaricidi fungicidi</b>	Dinitrocomposti		Organoclorurati
<b>Diserbanti erbicidi</b>	Fenoli		Organofosforici sistemici e non sistemici
	Fenossiacidi		Carbammati sistemici e non sistemici
	Carbammati		Piretroidi sintetici
	Sostituti dell'urea		Microbici (batteri)
	Alifatici alogenati		
	Triazine	<b>Molluschicidi acquatici</b>	Estratti vegetali
	Diamine		Composti chimici inorganici e organici (solfato di rame, niclosamide, ecc.)
	Composti dell'ammonio quaternario	<b>Molluschicidi terrestri</b>	Carbammati
	Acidi benzoici		Altri (Metaldeide, ecc.)
	Arsenicati	<b>Nematocidi</b>	Idrocarburi alogenati
	Dinitroaniline		Generatori di isotiocianato di metile
	Benzonitrili		Composti organofosforici
	Amidi e anilidi	<b>Rodenticidi</b>	Carbammati
	Altri (aminotriazolo, picloram, ecc)		Fumiganti (cloropicrina, bromuro di metile)
<b>Fungicidi ad azione preventiva</b>	Composti chimici inorganici (miscela bordolese, zolfo)		Cumarinici
	Ditiocarbammati		Inandioni
	Ftalimidi		Tiouree
	Organostannici		
	Altri (dicloran, ecc.)		
<b>Fungicidi ad azione curativa</b>	Morfoline		
	Altri (benomyl, tiabendazolo)		

Tabella 1 – Esempio di classificazione mista, funzionale e chimica degli antiparassitari

### Classificazione sulla base della tossicità

La valutazione e l'indicazione della tossicità dei fitofarmaci è stata progressivamente modificata in ambito normativo. Il grado di tossicità viene valutato sulla base dei risultati degli studi sperimentali condotti su animali da esperimento, con determinazione della dose letale 50 (DL50), vale a dire la dose della sostanza in esame che provoca la morte del 50% della popolazione sottoposta ad esperimento (in genere ratti o conigli) dopo assunzione per via orale, percutanea o inalatoria. La DL50 si esprime in mg/Kg, vale a dire milligrammi di prodotto saggiato per chilogrammo di peso vivo, tenendo conto della via di somministrazione. Per la via inalatoria viene indicata la concentrazione letale (CL50) cioè la concentrazione gassosa (in mg del principio attivo per litro di aria) che sopprime metà della popolazione in esame (ratti o conigli) dopo una inalazione di quattro ore. Più bassa è la DL50 o la CL50, più tossica è la molecola.

A seconda della DL50 o della CL50 si stabilisce una classificazione di tossicità. Le prove sopra esposte vengono in realtà ripetute per ogni prodotto commerciale (anche se con lo stesso principio attivo) poiché, come è noto nei formulati commerciali fitosanitari variano la percentuale di principio attivo e i coformulati e di conseguenza varierà anche la DL50 di quel dato formulato commerciale.

Il D. Lgs. n. 194 del 17/03/1995, che recepisce la direttiva 91/414 CEE ha abolito la vecchia divisione in quattro classi tossicologiche già prevista (DPR 1255/68, DPR 223/88) sostituendola con la classificazione comunitaria che, dal punto di vista della tossicologia acuta, distingue i prodotti fitosanitari in molto tossici (indicazione di pericolo T+), tossici (T), nocivi (Xn) e irritanti (Xi).

Le sostanze non pericolose per le quali non è richiesto né simbolo né indicazione di pericolo sono considerate non classificate (vedi Tabella 2)

I prodotti "molto tossici" e "tossici" corrispondono alla vecchia I classe. I prodotti "nocivi" corrispondono alla II classe; gli altri prodotti non classificabili come molto tossici, tossici e nocivi corrispondono alle vecchie III e IV classe. In tabella è sintetizzata la nuova classificazione in relazione alle vecchie classi tossicologiche e ai rispettivi parametri di esposizione.

### 1.2.2 Misura dell'esposizione

I fitofarmaci vengono di solito formulati come soluzioni, sospensioni o emulsioni e vengono distribuiti sotto forma di nebbie. Nell'ambiente i principi attivi si possono trovare sotto forma di liquido aerodisperso (gocce), di vapore (vapori provenienti dall'evaporazione delle gocce oppure da fumiganti), o infine di solidi aerodispersi provenienti dai fumiganti (fumi) o dall'essiccazione delle gocce. L'esposizione lavorativa a fitofarmaci può avvenire sia per via inalatoria che cutanea; l'esposizione a fitofarmaci (cioè il dosaggio del principio attivo) deve quindi riguardare la valutazione dell'esposizione inalatoria e cutanea. Insieme al monitoraggio ambientale può essere condotto il monitoraggio biologico. Nella valutazione dell'esposizione in agricoltura, tuttavia, non sono applicabili i pochi limiti di esposizione per sostanze aerodisperse (TLV = Threshold Limit Value) esistenti per i fitofarmaci nel monitoraggio ambientale e neppure il limitato numero

Classificazione	Solidi (DL50 in mg/Kg)	Solidi (DL50 in mg/Kg)	Liquidi (DL50 in mg/Kg)	Liquidi (DL50 in mg/Kg)	Gassosi (CL50 in mg/l)
	orale	cutanea	orale	cutanea	inalatoria
<b>Molto tossici</b>	< 5	< 10	< 25	< 50	< 0,5
<b>Tossici</b>	5 -50	10 -100	25-200	50-400	0,5-2
<b>Nocivi</b>	50 -500	100 -1000	200-2000	400-4000	2-20

Tabella 2 – Classificazione dei fitofarmaci in base alla tossicità acuta

di limiti utilizzati per il monitoraggio biologico (BEI = Biological Exposure Index) esistenti per i fitofarmaci [Sciarra 2003].

### 1.2.2.1 Monitoraggio ambientale

#### Misura dell'esposizione inalatoria

Il comportamento aerodinamico dei liquidi e solidi aerodispersi è sostanzialmente identico e vengono campionati allo stesso modo. Quando vengono respirate particelle aerodisperse, la bocca e il naso agiscono come un selettore granulometrico, per cui vengono inalate solo particelle con diametri aerodinamici compresi in un range in funzione della velocità di respirazione. Il sistema di campionamento viene quindi tarato per campionare le stesse particelle che vengono inalate durante un normale atto respiratorio. I sistemi di campionamento possono essere diversi, ma tutti utilizzano normalmente:

- un selettore granulometrico (tipo IOM), che consente la filtrazione dell'aria durante il campionamento dei fitofarmaci particellati. Indipendentemente dal sistema di captazione del fitofarmaco, l'aria deve essere prelevata il più vicino possibile alla zona respiratoria (tra bocca e naso) dell'operatore;
- una pompa (anche nel caso dei vapori) per far passare l'aria attraverso il sistema di captazione del fitofarmaco. Si utilizzano pompe leggere di piccole dimensioni (funzionanti a batteria e fissate all'altezza della vita con una cintura) per seguire il lavoratore in ogni suo movimento. Il volume dell'aria campionata è direttamente proporzionale alla temperatura e inversamente proporzionale alla pressione di campionamento. Tenendo conto del fatto che la pompa durante il funzionamento tende a scaldare, la temperatura di campionamento da considerare dovrebbe essere quella interna alla pompa, purtroppo misurabile solo se questa contiene un termometro interno. In mancanza di questo si ricorre alla misurazione della temperatura media esterna tramite un termometro;
- un sistema di captazione: il gorgogliatore e la membrana fil-

trante. Il gorgogliatore è un dispositivo di captazione degli aerosol, generalmente di vetro, che, collegato alla pompa, aspira aria dall'esterno facendola gorgogliare all'interno di un liquido che ha la capacità di bloccare i liquidi o i solidi (ma anche i vapori) aerodispersi. I liquidi utilizzati non devono essere infiammabili, schiumogeni, volatili e viscosi. Il gorgogliatore è difficilmente utilizzabile per i campionamenti personali. Le membrane filtranti più utilizzate per i fitofarmaci sono quelle in fibra di vetro (che hanno il vantaggio di avere una maggiore capacità di carico in presenza di aerosol di liquidi e di prestarsi alle analisi per estrazione con solvente) e in esteri di cellulosa. Dopo il campionamento, il sistema di captazione viene portato in laboratorio, dove il fitofarmaco viene separato dal substrato di captazione (membrana, materiale di riempimento della fiala, liquido di gorgogliamento) ed analizzato. La quantità assoluta ottenuta dall'analisi viene rapportata al volume di aria campionato e il risultato viene espresso normalmente in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Questa grandezza esprime la concentrazione del fitofarmaco nell'aria inalata dall'addetto. La "dose inalatoria", ovvero la quantità di fitofarmaco inalata, viene calcolata con una formula che tiene conto della ventilazione polmonare [Apra 2003].

#### Misura dell'esposizione cutanea

In agricoltura la contaminazione della cute può avvenire per immersione o per deposizione diretta sulla cute o per passaggio attraverso gli abiti con successiva deposizione sulla cute. Un caso particolare di immersione si ha quando vengono indossati indumenti (ad es. guanti) internamente contaminati. In questo caso l'indumento può funzionare da bendaggio occlusivo, facilitando la penetrazione dell'agente tossico.

Le tecniche di campionamento sono:

- i pad: fogli di forma rotonda o quadrata di vario materiale (alfa-cellulosa, fibra di vetro, garza chirurgica), di pochi  $\text{cm}^2$  di superficie, generalmente supportati da un leggero foglio di plastica posto al di sotto, che vengono applicati tramite cerotti

collocati sui bordi del supporto esterno sulla cute in modo da stimare la quantità di tossico che raggiunge realmente la pelle nonostante la presenza di indumenti. L'EPA (Environmental Protection Agency, USA), per valutare la contaminazione da fitofarmaci consiglia l'utilizzo di 10 pads posizionati come segue: parte posteriore delle braccia tra il polso e il gomito; parte superiore del torace posteriore appena sotto il collare; parte superiore del torace anteriore vicino alla giugulare; spalle destra e sinistra; parte anteriore delle gambe appena sotto il ginocchio; cosce anteriori;

- wipe test: pezzi di garza o carta con i quali si strofina una superficie nota di cute, di solito alla fine del turno di lavoro. La superficie da frizionare è solitamente abbastanza limitata, compresa tra 9 e 10 cm<sup>2</sup>. Si tratta di una tecnica più approssimativa dell'uso di pads;
- lavaggio: la tecnica consiste nel lavare la cute al termine dell'esposizione con un solvente (etanolo, acqua, tensioattivi, metanolo/acqua, isopropanolo/acqua) che viene raccolto e analizzato. Viene utilizzata per la valutazione dell'esposizione delle mani (lavate a fine turno con 150-250 ml di liquido), congiuntamente all'uso di pads. La tecnica ha il difetto di sottostimare l'esposizione, poiché, prima del lavaggio il fitofarmaco ha già in parte attraversato la cute.

La stima della dose cutanea viene effettuata moltiplicando la concentrazione riscontrata in un pad con la superficie di cute della regione anatomica che il pad rappresenta, e sommando le quantità di fitofarmaco riscontrate nelle varie regioni.

La quantità assoluta di fitofarmaco entrata in contatto con l'organismo (dose totale) è pari a: dose inalatoria + dose cutanea. Le dosi cutanee sono generalmente di 2-3 ordini di grandezza superiori rispetto alle dosi respiratorie; maggiori precauzioni dovrebbero quindi essere prese per ridurre la contaminazione cutanea specialmente in condizioni di elevata umidità che facilita l'assorbimento [Aprea 2003].

### 1.2.2.2 Monitoraggio biologico

La quantità di fitofarmaco realmente assorbita è diversa dalla dose totale stimata sopra, poiché dipende dalla percentuale di fitofarmaco che attraversa la cute o che viene assorbita a livello polmonare e gastrico. La quantità realmente assorbita viene stimata tramite il monitoraggio biologico. Il confronto tra la concentrazione del fitofarmaco (o del suo metabolita) e il valore di riferimento o il valore basale dei soggetti interessati (ottenuti prima dell'inizio dell'esposizione) è estremamente utile nella valutazione dell'efficacia dei Dispositivi di Protezione Individuali (DPI) e dei sistemi di abbattimento degli inquinanti.

Recenti studi hanno mostrato che solo i prodotti chimici organoclorurati ed i difenili policlorati (PCB) persistenti possono essere misurati nel plasma per caratterizzare l'esposizione.

In uno studio caso-controllo sul linfoma non-Hodgkin, Cocco e coll. [2008] hanno misurato sei analiti di insetticidi organoclorurati (beta-esaclorocicloesano; p,p'-DDE; esaclorobenzene; mirex; oxychlordane; e trans-nonachlor) sono stati misurati da Spinelli [2007] e 17 (hexachlorobenzene; 4 isomeri di lindano: alpha-, beta-, gamma- e delta-hexachlorocyclohexane; 2 specie di chlordane: heptachlor e oxy-chlordane; 4 insetticidi ciclodienici: aldrin, dieldrin, endrin e mirex; 6 isomeri del dichloro-diphenyl-trichloroethane), oltre a 9 congeneri di PCB (PCBs 28, 52, 101, 118, 138, 153, 170, 180 e 194);

In uno studio caso-controllo sui tumori germinali del testicolo McGlynn e coll. [2008] hanno determinato il livello nel plasma di otto analiti di insetticidi organoclorurati (cis-nonachlor, trans-nonachlor, oxychlordane, total chlordanes, beta-hexachlorocyclohexane, mirex, p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene, e p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane).

Questi prodotti tendono, tuttavia, ad essere usati con sempre minore frequenza; tutti gli altri vengono escreti generalmente entro 72 ore dall'esposizione assieme ai loro metaboliti.

Infine, in un ampio studio caso-controllo sul carcinoma renale, è stato osservato che il rischio associato con l'esposizione a fitosanitari riguardava esclusivamente i soggetti con genotipo GSTM1/T1 "active", supportando l'ipotesi che i polimorfismi di

glutadione S-transferasi possono modulare il rischio di cancro renale associato all'esposizione professionale a fitosanitari [Karami 2008].

### 1.2.2.3 Stime surrogate di esposizione

Le misure ambientali e biologiche sono generalmente considerate indicatori certi di esposizione recente; tuttavia, la valutazione dell'esposizione basata su misure individuali in tutti i soggetti di un ampio studio epidemiologico non è fattibile per una serie di motivazioni:

- fitosanitari diversi sono usati nelle varie stagioni agricole. La notevole variabilità dei compiti svolti da un agricoltore sia nel corso dell'anno, sia nel corso di una singola giornata lavorativa rende estremamente difficile valutare le caratteristiche di una giornata lavorativa "tipica";
- la variabilità temporale: i fitofarmaci vengono applicati solo in alcune giornate e solo in alcuni periodi dell'anno;
- la variabilità dei principi attivi impiegati, spesso utilizzati in miscele. Bisogna tener conto anche dei coformulati presenti nei diversi prodotti;
- l'intermittenza delle applicazioni di fitofarmaci (i prodotti vengono applicati solo in determinate giornate e in alcuni periodi dell'anno);
- i tempi stretti di ogni fase della produzione agricola rappresentano un'ulteriore complicazione della misura di esposizione a fitosanitari perché fattori atmosferici (per es. pioggia) possono avere un effetto determinante sui risultati della misura;
- le differenze legate alle modalità di applicazione (ad es. manuali o automatizzate), all'utilizzo di mezzi di protezione individuale (DPI) o all'impiego di veicoli protetti.

Questi fattori, insieme ad altri, legati alle peculiari caratteristiche delle aziende agricole ha fatto sì che siano estremamente rari in letteratura gli studi condotti direttamente sul campo indirizzati a misurare i livelli di esposizione dei lavoratori.

Poiché l'informazione sull'esposizione a fitosanitari è quasi sempre assente, soprattutto per quanto riguarda l'esposizione pregressa, sono state messe a punto metodiche alternative allo scopo di stimare i livelli di esposizione. Se i soggetti interessati sono deceduti o introvabili non si può fare nulla. Comunque in altre situazioni almeno una qualche informazione sui dati di esposizione può essere ricercata o almeno possono essere utilizzate delle variabili surrogate di esposizione (exposure scores). Anche se non sono misure assolute, le misure surrogate di esposizione rappresentano un notevole progresso rispetto all'informazione dicotomica esposto/non esposto, e servono a confrontare i gruppi nelle indagini epidemiologiche.

#### Questionari

I metodi impiegati per valutare l'esposizione a fitosanitari negli studi epidemiologici variano dai surrogati indiretti (professione di coltivatore) a grandi questionari progettati per raccogliere informazioni complete sugli antiparassitari specifici applicati, sui più importanti fattori determinanti di esposizione, e sui fattori temporali corrispondenti.

Sono stati sviluppati vari algoritmi per validare il questionario e fornire un metodo sistematico e riproducibile per combinare le risposte a numerose domande in un singolo indicatore quantitativo di intensità di esposizione. In uno studio canadese [Colbe 2005], l'algoritmo di calcolo dello score di intensità di esposizione era:

$$\text{score} = (\text{MIX} + \text{APPLY} + \text{REPAIR}) \times \text{PPPE}$$

dove:

MIX è un fattore che includeva una serie di score che riguardavano l'esposizione nella fase di manipolazione di soluzioni concentrate e di caricamento delle soluzioni nell'apparecchiatura di applicazione;

- APPLY rappresentava l'esposizione durante l'applicazione dei prodotti fitosanitari e includeva una serie di score assegnati a ciascuna delle varie tecniche di applicazione;
- REPAIR riguardava la manutenzione delle attrezzature da parte del soggetto;
- PPE l'ultimo fattore, prendeva in considerazione i vari dispositivi individuali di protezione, cui assegnava un "peso" proporzionale all'efficacia protettiva.

Un algoritmo simile, basato su un grande database di indagini ambientali, è stato costruito nello studio Agricultural Health Study: un grande studio coorte con oltre 55.000 utilizzatori di fitosanitari, in cui gli utilizzatori compilavano un questionario sui fitosanitari usati e su tutte le condizioni di esposizione. Di questo studio si parlerà diffusamente nel capitolo 4.

L'indicatore di intensità, assieme alla frequenza e alla durata di esposizione, consente di calcolare uno score di esposizione cumulativa. La validazione di un questionario mediante confronto con i valori di monitoraggio biologico (misure urinarie di metaboliti di fitosanitari) è metodologicamente discutibile, per possibili differenze fisiologiche inter-individuali legate:

- all'assorbimento, al metabolismo, alla distribuzione e all'escrezione delle sostanze;
- alla ventilazione, allo sforzo fisico concomitante, alla presenza di lesioni cutanee;
- alla temperatura e all'umidità dell'aria, alla formulazione dei fitosanitari, e alla presenza di altre sostanze chimiche sulla cute o nelle soluzioni da applicare.

Per queste ragioni gli algoritmi sopra presentati rappresentano stime di intensità di esposizione esterna e non di dose assorbita.

#### Matrici coltura/esposizione

Se i soggetti non ricordano i nomi specifici e le date di uso di fitosanitari, può essere utile la costruzione di matrici coltura/esposizione.



Una matrice coltura/esposizione (crop/exposure matrix, CEM) è concettualmente una matrice a tre dimensioni, in cui i tre assi rappresentano: l'esposizione (fitosanitari ed altri agenti); il tipo di lavoro (che è una combinazione di regione, coltivazione, nome della mansione e operazioni svolte); e il tempo (periodo d'uso di ciascun prodotto). Un numero limitato di CEM è presente in letteratura, probabilmente a causa della specificità regionale delle pratiche agricole [Miligi 1993; Young 2004]. Malgrado la complessità della produzione agricola, questi studi suggeriscono che una CEM ben progettata può essere un modo economico e fattibile di valutare l'esposizione professionale a fitosanitari [Wood 2002].

Lo sviluppo di CEM comporta all'inizio una raccolta di informazioni sulle pratiche agricole locali che possono essere ottenute da agenzie governative, pubblicazioni storiche, consulenza di esperti. In base a queste informazioni viene compilata una lista – specifica per coltura e regione – di fitosanitari raccomandati per l'uso negli ultimi 50 anni. Le circostanze e le modalità d'uso (anno, stagione, frequenza, formulazione, additivi, attrezzature usate, tempo impiegato nelle varie attività) dei prodotti inclusi in ciascuna lista vengono indagate mediante intervista di agricoltori, scelti dalle organizzazioni di categoria fra quelli con maggiore durata di lavoro nella regione e con maggiore competenza, o di tecnici agricoli governativi. Siccome gli agricoltori coltivano più prodotti, questi soggetti vengono intervistati riguardo a ciascuno tipo di coltivazione; pertanto le interviste possono durare anche diverse ore. Successivamente, la CEM viene validata da esperti (che esaminano criticamente tutte le fasi di raccolta dei dati) e/o mediante confronto dei dati quantitativi (mg/Kg peso corporeo/giorno) ottenuti da CEM con quelli pubblicati in letteratura o con i risultati di indagini sul campo nella stessa coltura con impiego della stessa sostanza attiva. Alla fine del processo, ciascuna cella di una CEM contiene – per ciascuna combinazione di tipo di lavoro, esposizione e tempo – una stima di:

- livello di esposizione: stima quantitativa (mg/Kg peso corporeo/giorno) oppure dicotomica (esposto/non esposto) se le

informazioni non sono sufficienti;

- prevalenza: percentuale di lavoratori esposti per coltura, regione, periodo di uso;
- frequenza: giorni/anno di esposizione;
- hazard: rapporto stima dose assorbita/standard di riferimento.

#### Database generici di esposizione

Metodiche più complesse utilizzano i cosiddetti "Database Generici di Esposizione", che contengono misure di esposizione cutanea ed inalatoria ottenute da studi sul campo, e che consentono una stima della dose "tipica" alla quale può essere sottoposto un lavoratore in diverse condizioni di impiego dei prodotti e per diversi scenari lavorativi tipici dell'agricoltura. Il presupposto per l'uso di questi database generici deriva dalla constatazione che l'entità dell'esposizione è indipendente dalla natura chimica del prodotto utilizzato e dipende invece da alcuni fattori, denominati "determinanti di esposizione", fra i quali si possono citare:

- individuazione del prodotto fitosanitario considerato utile e delle modalità di applicazione (dose, frequenza) ritenute appropriate;
- confezione del prodotto sanitario (monodose, multidose);
- concentrazione della sostanza attiva nel prodotto fitosanitario e caratteristiche dei coformulati;
- modalità di preparazione della miscela e di caricamento nel mezzo di distribuzione;
- caratteristiche del mezzo di distribuzione: irroratrice a pressione (diametro ugello e pressione applicata), turboatomizzatore (flusso d'aria), distanza del posto di guida dal punto di distribuzione, capacità del serbatoio;
- diluizione del prodotto fitosanitario nel serbatoio del mezzo di distribuzione;
- intervallo di tempo tra l'ultimo trattamento e il rientro in coltura;
- quantità distribuita per unità di superficie della coltura;
- caratteristiche della coltura: specie e varietà, modalità di allevamento, fase fenologica (altezza dei vegetali, sviluppo fogliare);

- caratteristiche climatiche: vento (preparazione, caricamento, distribuzione), pioggia (rientro in coltura), temperatura elevata (coltura protetta);
- organizzazione del lavoro: dalla preparazione della miscela sino alla pulizia e manutenzione di macchine, attrezzi e luoghi impegnati, solo preparazione e caricamento, solo distribuzione, solo pulizia e manutenzione, solo rientro in coltura, durata di tutte e di ogni attività;
- caratteristiche dei dispositivi di protezione del lavoratore: cabina (ventilazione, filtro), dispositivi di protezione individuale;
- buona tecnica individuale: operazioni in coltura, uso e manutenzione attrezzature, uso e manutenzione dei dispositivi di protezione;
- idonea igiene personale del lavoratore: disponibilità di luoghi, mezzi e tempi, abitudini individuali.

In [http://www.pesticides.gov.uk/uploadedfiles/Web\\_Assets/PSD/UK\\_POEM1.xls](http://www.pesticides.gov.uk/uploadedfiles/Web_Assets/PSD/UK_POEM1.xls) è disponibile un database (UK Predictive Operator Exposure Model, UK POEM) in forma di file Microsoft Excel che contiene 3 pagine: la prima per le istruzioni d'uso; la seconda contiene il modello da usare per le formulazioni concentrate liquide; la terza il modello per le formulazioni concentrate solide. Questa modellizzazione dell'esposizione può essere usata dalle strutture competenti per classificare la pericolosità di un nuovo composto, ma non per determinare il livello di esposizione storica nei lavoratori negli studi epidemiologici.

#### Registro dei trattamenti

Il "Registro dei trattamenti con prodotti fitosanitari e loro coadiuvanti" è stato istituito nel Veneto con deliberazione della Giunta Regionale del 9 agosto 2002, n. 2225, e prevede l'obbligo della compilazione, e la conservazione presso l'azienda per almeno tre anni, da parte di tutte le aziende agricole che effettuano trattamenti con prodotti fitosanitari. Il registro è composto da 5 schede:

- scheda A, "Dati anagrafici azienda", che serve a raccogliere i

dati anagrafici aziendali e il nome o i nomi di coloro che possono acquistare e utilizzare prodotti fitosanitari (dopo aver conseguito la necessaria autorizzazione (vedi oltre);

- scheda B, "Trattamenti con prodotti fitosanitari (uso agricolo)", che prevede la registrazione dei prodotti fitosanitari usati a fini agricoli; si possono utilizzare tante schede B quante sono le colture presenti in azienda. Oltre alla data e al nome commerciale del prodotto fitosanitario, vanno indicate la quantità impiegata, la superficie trattata, le avversità oggetto del trattamento, la coltura trattata, le principali fasi fenologiche, cioè di sviluppo in cui si trova la coltura (semina, trapianzo, inizio fioritura, raccolta), l'indicazione di chi ha effettuato il trattamento;
- scheda C, "Trattamenti con prodotti fitosanitari (uso extragratico)", che va compilata per le aree extra agricole aziendali (strade, cortili, aie, canali ecc.) o da chi effettua interventi in aree non agricole (bordi stradali, aree ferroviarie o metanodotti, aree ludiche, siti archeologici ecc.);
- scheda D, "Trattamenti su derrate vegetali immagazzinate", che deve essere compilata da chi esegue trattamenti con prodotti fitosanitari su derrate vegetali immagazzinate;
- scheda E, "Trattamento con prodotti fitosanitari effettuato da contoterzista", che può essere sostituita più semplicemente apponendo timbro e firma del terzista nella colonna "Nome di chi effettua il trattamento" nella scheda B, C o D.

Scopo del registro è quello di fornire il quadro complessivo della pressione ambientale derivante dall'utilizzo di prodotti fitosanitari nelle aziende agricole, contoterziste e in quelle operanti in settori extra agricoli, fornendo una registrazione cronologica in cui vengono annotati i dati dei trattamenti effettuati per coltura. L'obbligo di conservazione del registro è di soli 3 anni dopo l'anno di compilazione. In tal modo di fatto è impossibile realizzare un quadro informativo riferito al singolo operatore, protratto nel

tempo e pertanto utilizzabile per la valutazione longitudinale dell'esposizione. In assenza di informazioni sui determinanti di esposizione le notificazioni degli antiparassitari usati non consentono di stimare l'intensità dell'esposizione e l'esposizione cumulativa, informazioni di rilevanza cruciale nelle indagini epidemiologiche.

### Patentini

Interessante può essere considerare, come "gruppo di esposti", gli operatori agricoli in possesso di "patentino" (autorizzazione alla vendita ed uso di prodotti fitosanitari).

Con Decreto del Presidente della Repubblica n° 290 del 23 aprile 2001, i prodotti fitosanitari molto tossici, tossici o nocivi possono essere venduti solo a persone autorizzate. L'autorizzazione (normalmente chiamata "patentino") può essere richiesta dai rivenditori di prodotti, dagli imprenditori agricoli, dai loro familiari, dai coadiuvanti, e dai salariati agricoli. Per ottenere l'autorizzazione (disciplinata dalla DGR della Regione del Veneto n.3992 del 23.12.02) l'utilizzatore deve:

- presentare domanda all'Ispettorato Regionale per l'Agricoltura competente per provincia, utilizzando un apposito modulo;
- partecipare ad un corso di formazione obbligatorio;
- sostenere la valutazione finale mediante una prova scritta costituita da 30 domande a risposta multipla, di fronte ad un'apposita commissione.

L'autorizzazione ha validità di 5 anni dalla data di emissione. Il rinnovo non è automatico, ma avviene con le stesse modalità previste per il primo rilascio: è necessario pertanto frequentare un corso e sottoporsi ad una valutazione. I laureati in Scienze Agrarie, i Periti Agrari, e gli Agrotecnici sono esentati dalla frequenza del corso ma non dalla prova di esame.

Il possesso di "patentino" potrebbe essere usato come surrogato di esposizione a fitosanitari. Tuttavia l'informazione dicotomica

esposto/non esposto non consente di evidenziare relazioni quantitative tra esposizione e risposta negli studi epidemiologici.

### 1.3 Effetti acuti

Le intossicazioni acute da pesticidi costituiscono un problema sanitario di notevole rilievo, considerando che a livello mondiale l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) stima per l'anno 2000 la mortalità intorno a 315.000 casi/anno [Peden 2002]. La maggior parte dei casi mortali sono legati all'esposizione ad organofosforici e pesticidi organoclorurati. L'entità e le condizioni dell'esposizione variano in misura notevole nelle diverse realtà, in ragione del livello tecnologico di impiego, della preparazione degli operatori e della legislazione vigente, nonché del grado di applicazione della stessa. Mentre nei Paesi in via di sviluppo prevalgono le intossicazioni professionali, nei paesi industriali l'intossicazione si verifica prevalentemente in ambito domestico, spesso per cause accidentali o dolose.

In Italia le intossicazioni acute da fitofarmaci in occasione di lavoro sono classificate dalla legge come infortuni sul lavoro. Il Testo Unico delle disposizioni per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali (D.P.R. n. 1124 del 30 giugno 1965) stabilisce che: "l'assicurazione comprende tutti i casi di infortunio avvenuti per causa violenta in occasione di lavoro da cui sia derivata la morte od una inabilità permanente al lavoro, assoluta o parziale, ovvero una inabilità temporanea assoluta che importi l'astensione dal lavoro per più di tre giorni...".

L'infortunio si definisce quindi come un evento non solo traumatico, ma di qualsiasi natura (tossica, infettiva, ecc.) che in ristretto periodo di tempo agisca, in occasione di lavoro, con concentrazione lesiva tale da produrre un danno, anche se gli effetti si manifestano soltanto in un periodo tardivo, quali che siano il loro grado e il loro modo di svolgersi.

### 1.3.1 Elementi di tossicologia – tossicocinetica degli antiparassitari

#### Assorbimento

La via inalatoria è un'importante via di assorbimento degli antiparassitari per i lavoratori addetti alla produzione, mentre l'assorbimento nei lavoratori addetti all'agricoltura avviene in genere soprattutto per via percutanea. L'ingestione è la via di assorbimento più importante per la popolazione generale e nel caso di intossicazione accidentale o dolosa (omicidio o suicidio).

L'assorbimento per via cutanea è funzione delle caratteristiche di solubilità del prodotto e delle condizioni della cute. Abbiamo così che i composti liposolubili vengono più facilmente assorbiti rispetto agli idrosolubili. Gli insetticidi organofosforici e i clorurati agiscono come veri "veleni da contatto", in quanto le stesse caratteristiche che consentono loro di penetrare la cuticola degli insetti permettono l'assorbimento attraverso la cute dei mammiferi.

#### Distribuzione

Nell'apparato circolatorio i composti liposolubili sono veicolati soprattutto da lipoproteine fino a raggiungere i tessuti e gli organi di deposito (ad esempio tessuto adiposo) o bersaglio dell'azione tossica (ad esempio sistema nervoso, fegato, rene, polmone, ecc.).

#### Biotrasformazione

Il fegato è il principale organo deputato alla biotrasformazione degli xenobiotici, che tuttavia possono essere metabolizzati anche a livello di altri tessuti, come rene, polmone, intestino. Le reazioni cui vanno incontro gli antiparassitari, come in generale gli altri xenobiotici, sono reazioni di ossidoriduzione, di coniugazione, di desolforazione ossidativa e altri processi metabolici. Va ricordato che a seguito dei processi di biotrasformazione la tossicità di molti prodotti può essere ridotta, mentre per alcune sostanze i prodotti del metabolismo possono acquistare una tossicità più elevata. E' il caso di alcuni esteri fosforici, come ad esempio il Parathion.

#### Escrezione

Dipende dalle caratteristiche fisico-chimiche dei singoli prodotti e dei loro metaboliti. Può avvenire tramite l'aria espirata, come nel caso di fumiganti utilizzati come gas o vapori; per via urinaria, come avviene per i composti idrosolubili (lindano, benzene, alchilfosfati, ecc.); per escrezione biliare per i composti liposolubili, come DDT, aldrin, dieldrin, ecc..

#### Tossicodinamica degli antiparassitari

Questa fase comporta l'interazione tra le molecole della sostanza estranea assorbita (gli antiparassitari) o dei suoi metaboliti con specifici recettori sugli organi bersaglio. Come conseguenza di questa interazione, lo xenobiotico è in grado di inibire attività enzimatiche, liberare metaboliti tossici, interferire con processi fisiologici dei tessuti, causando l'effetto tossico. Passeremo rapidamente in rassegna le caratteristiche delle principali famiglie tossicologiche di antiparassitari.

### 1.3.2 Composti organofosforici (OP)

#### Generalità

Gli esteri organofosforici (OP) derivano dall'acido fosforico o tiofosforico e sono utilizzati in agricoltura come insetticidi. Alcuni OP (ad esempio il glifosate) vengono utilizzati anche come erbicidi. Gli OP ad azione diserbante tuttavia differiscono per alcune caratteristiche chimico-fisiche dagli OP utilizzati come insetticidi. Questi composti sono caratterizzati da una ridotta capacità di inibire in maniera significativa l'enzima acetilcolinesterasi. Di conseguenza, gli episodi di intossicazione acuta sono meno frequenti e la gravità delle reazioni avverse è minore.

Oltre all'esposizione a OP legata all'impiego lavorativo, si può verificare frequentemente un'esposizione accidentale, soprattutto nelle realtà produttive agricole a conduzione familiare, in cui non vengano rispettate le norme igieniche e di sicurezza nell'uso degli antiparassitari. In Italia la maggior parte delle intossicazioni sono infatti accidentali o a scopo suicida. Gli OP, in ragione

della loro liposolubilità, sono assorbiti principalmente per via percutanea. Possono essere assorbiti anche per via inalatoria (nel caso di polveri e aerosol) e per via digestiva. In quest'ultimo caso si tratta spesso di ingestioni accidentali o volontarie a scopo suicida. L'entità del metabolismo è molto variabile così come la velocità di eliminazione. In generale gli OP sono rapidamente eliminati (possiedono infatti un'emivita di poche ore), con alcune eccezioni come nel caso del clorpirifos che possiede un'emivita di durata maggiore.

#### Meccanismo d'azione ed effetti tossici

Gli esteri organofosforici possono essere responsabili di due distinti quadri di tossicità: la sindrome colinergica (che talora si complica con la cosiddetta sindrome intermedia), e la polineuropatia ritardata, che si manifesta solo con un numero limitato di composti.

#### Intossicazione acuta

##### *Sindrome Colinergica*

L'azione tossica degli OP si esplica inibendo l'enzima acetilcolinesterasi (AChE). La tossicità acuta è pertanto causata dall'accumulo di acetilcolina (un importante mediatore delle giunzioni sinaptiche del Sistema Nervoso) a livello delle terminazioni nervose. L'inibizione dell'acetilcolinesterasi da parte degli OP si verifica in seguito all'interazione con il sito attivo dell'AChE, che blocca l'attività catalitica dell'acetilcolina. La riattivazione spontanea dell'enzima inibito non avviene o avviene molto lentamente tranne che nel caso dei dimetilfosfati. Come accennato precedentemente, la tossicità di un singolo estere organofosforico dipende sia dalle sue caratteristiche tossicocinetiche (velocità di assorbimento, biodisponibilità, distribuzione, destino metabolico, eliminazione) sia dalla sua potenza tossicodinamica che si esplica come inibitore dell'AChE. Alcuni OP sono tossici già a basse o bassissime dosi (come nel caso dei cosiddetti gas nervini, utilizzati come armi chimiche), mentre altri sono dotati di tossicità relativamente bassa, che può essere di lunga e di più breve durata.

I sintomi della sindrome colinergica si manifestano a intervalli di tempo variabili dopo l'episodio di intossicazione acuta e possono essere variamente combinati tra loro. Sono classificati in base al tipo di recettore per l'acetilcolina che viene coinvolto. Generalmente nelle intossicazioni lievi (inibizione dell'AChE fra il 40 e il 60%) compaiono i sintomi dovuti alla eccessiva stimolazione dei recettori muscarinici (nausea, vomito, diarrea, salivazione, lacrimazione, broncocostrizione, aumento delle secrezioni bronchiali, bradicardia) e modesti segni centrali (cefalea, vertigine). A livello oculare si osserva una miosi non reattiva alla luce, compare incontinenza urinaria e/o fecale. La stimolazione dei recettori nicotinici si estrinseca in maniera caratteristica con fascicolazioni muscolari. Compaiono poi nei casi più gravi, quando l'inibizione dell'AChE è fra il 60 e l'80%, sintomi a carico del sistema nervoso centrale, quali disartria (disturbi della parola) e atassia (perdita della coordinazione muscolare che rende difficile eseguire i movimenti volontari). Con inibizione dell'AChE maggiore dell'80% le fascicolazioni muscolari interessano anche il diaframma e i muscoli respiratori, si possono avere convulsioni ed evoluzione infausta fino al coma.

##### *Sindrome Intermedia*

In alcuni casi di grave intossicazione acuta, dopo alcuni giorni dall'episodio, mentre la sintomatologia colinergica è già in via di regressione, compare la cosiddetta sindrome intermedia, caratterizzata da un'insufficienza respiratoria a rapida evoluzione per paralisi dei muscoli respiratori, da paralisi dei muscoli prossimali degli arti, dei muscoli flessori del collo e dei muscoli innervati dai nervi cranici [De Blecker e coll., 1993].

##### *Polineuropatia ritardata*

Alcuni insetticidi OP (metamidofos, clorpirifos-etile, isofenfos, diclorvos, triclorfon, ecc.) possono causare anche una polineuropatia ritardata (OPIDP, Organophosphate-Induced Delayed Polyneuropathy) quale esito o complicanza di una grave intossicazione acuta. La malattia esordisce dopo 3-5 settimane dall'intossicazione, quando la sintomatologia colinergica è completamente regredita. La polineuropatia ritardata è caratterizzata da degenerazione assonale distale dei nervi degli arti inferiori e,

nelle forme gravi, anche dei nervi degli arti superiori, con interessamento del midollo spinale.

#### *Diagnosi*

La diagnosi di intossicazione da OP è relativamente semplice e si basa sulla evidenza di una recente esposizione e sul tipico quadro di iperstimolazione colinergica. La misura dell'inibizione dell'AchE eritrocitaria serve a confermare la diagnosi, che comunque deve basarsi sui dati clinici. La terapia deve essere instaurata prontamente, senza attendere la conferma definitiva dai dati tossicologici di laboratorio.

### **1.3.3 Erbicidi organofosforici**

Gli erbicidi organofosforici sono una classe di composti ampiamente utilizzati in agricoltura. Tali composti non sono significativi inibitori dell'acetilcolinesterasi e sono caratterizzati da livelli di tossicità acuta modesti. Allo stato attuale, non sono segnalate patologie conseguenti all'esposizione professionale a tali composti.

### **1.3.4 Carbammati**

#### Generalità

Questo gruppo di sostanze azoto-organiche, la cui struttura molecolare di base è costituita dall'acido carbammico, comprende un rilevante numero di principi attivi impiegati principalmente come insetticidi, ma anche come erbicidi e fungicidi. Ciascun gruppo presenta quindi una specificità chimica e tossicologica, anche se l'inibizione reversibile di AchE accomuna tutti gli insetticidi di questo gruppo.

#### Meccanismo d'azione ed effetti tossici

I carbammati usati come insetticidi presentano una tossicità acuta legata all'inibizione reversibile della AchE. I sintomi sono simili a quelli dell'intossicazione acuta da OP, ma il quadro clinico è ca-

ratterizzato da una minore durata (minuti-ore) a causa della reversibilità, spesso rapida, dell'inibizione dell'AchE. La reversibilità rende praticamente superflua la misura dell'inibizione dell'AchE, dato che l'esame presenta anche difficoltà metodologiche legate proprio alla rapida reversibilità dell'inibizione [Moretto, 2003]. Diversamente dagli OP, non è stata descritta una polineuropatia di tipo ritardato. Una volta assorbiti nell'organismo, i carbammati vengono rapidamente idrolizzati. L'escrezione di questi composti, che avviene per via urinaria, è rapida, e non si osserva alcuna tendenza all'accumulo.

Come già accennato, i carbammati con attività erbicida e fungicida non inibiscono in modo significativo l'acetilcolinesterasi. Generalmente questi composti presentano una tossicità acuta significativamente minore se paragonati agli insetticidi della famiglia dei carbammati.

#### Segni e sintomi di intossicazione nell'uomo

Non sono mai state segnalate gravi intossicazioni in seguito all'uso professionale di questi prodotti. I rari casi mortali sono dovuti a ingestioni accidentali o volontarie a scopo suicida. Nella maggior parte dei casi di assunzione di dosi non letali, il recupero completo avviene entro poche ore dall'ingestione.

I sintomi da intossicazione acuta da carbammati usati come insetticidi insorgono in genere rapidamente dopo l'assorbimento e sono quelli propri dell'azione colinergica di questi prodotti. Rari sono i sintomi da intossicazione acuta provocati da esposizione professionale a carbammati con attività erbicida e fungicida. Si può avere diarrea, disorientamento spazio-temporale con progressivo aggravamento fino al coma solo in seguito ad assorbimento di dosi molto elevate. Sono stati anche riportati casi di reazioni allergiche, per lo più a livello cutaneo, per esposizione a barban e benomil.



### 1.3.5. Ditiocarbammati

#### Generalità

I ditiocarbammati (DTC) sono derivati dell'acido tiocarbammico. Sono utilizzati in agricoltura principalmente come fungicidi. I diversi composti si differenziano per l'introduzione di radicali chimici che conferiscono al prodotto specifiche caratteristiche chimico-fisiche e tossicologiche. Sulla base delle caratteristiche chimiche, i ditiocarbammati possono essere suddivisi in tiurami, dimetil-ditiocarbammati (DMDC), etilen-bis-ditiocarbammati (EBDC) e propilen-bis-ditiocarbammati. A differenza dei carbammati, questi prodotti non inibiscono le colinesterasi. L'etilentiourea (ETU) è un metabolita attivo degli EBDC.

#### Meccanismo d'azione e sintomi di intossicazione nell'uomo

I DTC sono assorbiti principalmente per via cutanea e inalatoria. Non danno bioaccumulo ma sono rapidamente metabolizzati ed escreti nelle urine. Una piccola quota dei DTC assorbiti è eliminata con l'aria espirata sotto forma di solfuro di carbonio (CS<sub>2</sub>). Sono stati segnalati nausea, atassia, vomito, diarrea, emicranie e affaticamento in seguito ad ingestioni accidentali di tiurami, DMDC e EBDC. In lavoratori professionalmente esposti si possono riscontrare dermatiti da contatto anche su base allergica.

La tossicità acuta degli EBDC è limitata. Studi sugli animali indicano tuttavia che gli EBDC causano alterazioni della funzionalità tiroidea. Questi composti sono infatti in grado di stimolare la tiroide, causando contemporaneamente una riduzione della sua capacità di concentrare lo iodio. Si determina una inibizione della sintesi degli ormoni tiroidei, con iperincrizione compensativa di TSH, in grado di provocare una ipertrofia tiroidea. Un metabolita comune degli etilenbis-ditiocarbammati, l'etilentiourea, ha dimostrato un significativo potere cancerogeno per la tiroide nell'animale da esperimento. Nell'uomo un'esposizione protratta a ditiocarbammati può causare un'iperplasia tiroidea, non sono tuttavia noti casi di carcinomi tiroidei in soggetti esposti [Hill e coll, 1998]. Casi di ipertrofia tiroidea sono stati riportati negli anni '70 in lavoratori di paesi dell'est europeo, ma non vi sono

segnalazioni in paesi occidentali. Esistono numerose evidenze della capacità cancerogena dei ditiocarbammati [Belpoggi 2002]. L'EPA (Environmental Protection Agency, USA) classifica maneb e mancozeb come B2: probabili cancerogeni per l'uomo.

### 1.3.6 Piretroidi

#### Generalità

I piretroidi sono una classe di insetticidi e acaricidi di sintesi. Sono gli analoghi sintetici delle piretrine, costituenti naturali dei fiori di piretro. Il meccanismo d'azione è lo stesso dei corrispondenti principi attivi di origine naturale, superando però il principale limite delle piretrine che è rappresentato dalla fotolabilità. Le molecole di sintesi sono quindi molto più persistenti nell'ambiente. Il primo piretroide di sintesi, il fenvalerate, fu immesso sul mercato nel 1978, ad oggi questa classe di fitofarmaci comprende almeno 42 principi attivi. I piretroidi non sono in grado di penetrare nella pianta per cui esercitano azione prevalentemente per contatto, favorita dalla loro liposolubilità che ne permette la penetrazione nelle cere epicuticolari.

I piretroidi sintetici vengono impiegati come insetticidi. Sono caratterizzati da elevata tossicità per gli insetti e da bassa tossicità per i mammiferi e per l'uomo. Queste caratteristiche hanno favorito un ampio consumo di piretroidi sia in agricoltura sia nell'igiene pubblica e in ambiente domestico. Le esposizioni più importanti a piretroidi avvengono in agricoltura, mentre sono eccezionali le intossicazioni accidentali o a scopo suicida.

#### Meccanismo d'azione ed effetti tossici

I piretroidi possono essere assorbiti per via inalatoria, cutanea e attraverso il tratto gastroenterico. L'assorbimento percutaneo nell'uomo è sostanzialmente irrilevante (inferiore al 5% della dose applicata sulla cute). I piretroidi vengono metabolizzati rapidamente a metaboliti non tossici, quali acidi e alcoli, e rapidamente escreti nelle urine.

#### Segni e sintomi di intossicazione nell'uomo

L'esposizione professionale può essere causa di parestesie, a tipo bruciori e formicolii, localizzate soprattutto al volto e alle parti scoperte del corpo. I piretroidi possono causare modesta irritazione delle prime vie aeree, a volte con rinorea (secrezione acquosa dal naso). Questi sintomi appaiono poco dopo l'inizio dell'esposizione e regrediscono spontaneamente entro 2-24 ore. Si tratta di un effetto locale legato alla deposizione del composto sulla cute e sulle mucose, con interazione dei piretroidi con i canali del sodio delle terminazioni sensitive cutanee. Non sono state evidenziate alterazioni di tipo infiammatorio né alterazioni elettrofisiologiche del sistema nervoso periferico. A conferma del carattere locale del fenomeno sta la mancanza di correlazione fra quantità di composto (o di suoi metaboliti) presenti nelle urine e l'entità e la durata di queste sensazioni. Questi sintomi non richiedono alcuna terapia.

L'intossicazione acuta per via sistemica è di solito accidentale o a scopo suicida e nei paesi occidentali sono riportati solo casi aneddotici. Un elevato numero di casi gravi, a volte anche mortali, è invece segnalato in Cina, probabilmente legato all'inosservanza delle norme igieniche di impiego [He e coll., 1989]. La terapia delle intossicazioni acute è sintomatica. Non sono segnalati nell'uomo effetti da esposizione cronica a piretroidi.

### 1.3.7 Triazine

#### Generalità

Le triazine vengono utilizzate soprattutto come diserbanti per il controllo delle erbe infestanti. Agiscono bloccando la fotosintesi nelle piante attraverso l'inibizione del trasporto degli elettroni. Alcune triazine hanno un'attività insetticida, con un'azione di regolazione dello sviluppo delle larve.

#### Meccanismo d'azione ed effetti tossici

L'Organizzazione Mondiale della Sanità classifica le atrazine fra i prodotti che non presentano alcun rischio nelle normali condizio-

ni d'uso. In effetti, tutti gli erbicidi triazinici presentano un basso grado di tossicità negli animali di laboratorio. Non è inoltre dimostrata un'azione teratogena o mutagena. Esistono segnalazioni relative ad un eccesso di neoplasie alle ghiandole mammarie nel ratto, non confermate da esperimenti su altre specie animali.

#### Segni e sintomi di intossicazione nell'uomo

Nessun segno di intossicazione è stato osservato nell'uomo in seguito all'esposizione professionale o accidentale a questi composti, che sono tuttavia dotati di potere irritante.

### **1.3.8 Cumarinici**

#### Generalità

Sono utilizzati come rodenticidi. I composti di prima generazione come il warfarin sono caratterizzati da emivita breve, mentre i composti di seconda generazione come il brodifacoum e il difenacoum, sono caratterizzati da una emivita prolungata sia plasmatica (fino a 140 ore nel cane rispetto alle 15 ore del warfarin) che nel terreno (fino a circa 15 giorni).

#### Meccanismo d'azione ed effetti tossici

I cumarinici interferiscono con l'attività della vitamina K, indispensabile per la sintesi epatica della protrombina e di altri fattori della coagulazione. Essi inibiscono l'azione di due enzimi epatici coinvolti nel ciclo della vitamina K con la riduzione della sintesi dei fattori II, VII, IX e X della coagulazione. Nell'uomo il ripristino di questi fattori richiede dalle 6 alle 60 ore.

#### Segni e sintomi di intossicazione nell'uomo

L'ingestione, l'inalazione e/o l'assorbimento percutaneo di dosi elevate può causare emorragie che possono interessare tutti i distretti dell'organismo. La comparsa dei sintomi avviene dopo 36-72 ore dall'esposizione. Nel caso di intossicazioni da composti di nuova generazione, le alterazioni della coagulazione possono permanere per periodi prolungati (sino a due mesi).

### **1.3.9 Fenossiacidi clorurati**

#### Generalità

I fenossiacidi clorurati sono largamente utilizzati come erbicidi. Si tratta di sostanze poco volatili, dotate di bassa solubilità in acqua. Il loro meccanismo d'azione consiste nell'interferenza con gli ormoni regolatori della crescita delle piante. Appartengono a questa famiglia il 2,4-D (Acido 2,4-dichlorophenossiacetico), il 2,4,5-T (Acido 2,4,5-trichlorophenossi-acetico) come pure l'MCPA (Acido 4-chloro-2-metilphenossiacetico). Il 2,4-D e il 2,4,5-T sono stati usati come defolianti nella giungla del Vietnam del sud, come componenti del cosiddetto "Orange Agent". In alcuni paesi, fra cui l'Italia, il 2,4,5-T non è più autorizzato all'uso, poiché nel passato è risultato contaminato da quote significative di diossina (2,3,7,8-TCDD).

#### Meccanismo d'azione ed effetti tossici

La somministrazione per via orale di dosi elevate di questi prodotti provoca nell'animale di laboratorio fenomeni irritativi a carico delle mucose, debolezza muscolare, spasmi, paralisi, fibrillazione fino alla morte. I fenossiacidi possono inoltre agire come inibitori del sistema nervoso centrale con conseguente letargia, torpore e coma. Il picco a livello plasmatico è rilevabile dopo 30 minuti – un'ora dall'esposizione. I fenossiacidi sono escreti immutati nelle urine dopo 24 - 120 ore.

#### Segni e sintomi di intossicazione nell'uomo

Nell'uso professionale la principale via di assorbimento è la cute. Tra il gennaio 1962 e il gennaio 1999 sono stati riportati in letteratura 66 casi di intossicazione da fenossiacidi clorurati da ingestione. Ventidue casi sono risultati mortali. Gli effetti precoci sono rappresentati da vomito, dolore addominale, diarrea e, occasionalmente, da emorragia gastrointestinale. Segue ipotensione, legata alla perdita di liquidi, ma anche a vasodilatazione e tossicità a livello del miocardio. I sintomi neurotossici, che possono arrivare fino al coma, includono ipertonia muscolare, ipereflessia, atassia, nistagmo, miosi, allucinazioni, convulsioni, fascicolazioni e paralisi. Possono essere presenti segni di miopatia con aumen-

to dell'attività della creatin kinasi. Altri sintomi includono acidosi metabolica, rhabdomiolisi, insufficienza renale.

In soggetti esposti a 2,4,5-T sono stati segnalati casi di cloracne, attribuiti alla 2,3,7,8-TCDD che è stata segnalata in passato presente come impurità nei preparati per uso commerciale. La morte avviene per insufficienza renale e respiratoria. È stata segnalata una correlazione possibile fra esposizione a fenossiacidi e insorgenza di alcuni tipi di tumore (sarcomi del tessuto molle e linfomi). Studi recenti e revisioni della letteratura hanno però portato alla conclusione che non c'è evidenza di un effetto cancerogeno sull'uomo dei fenossiacidi [EPA - Environmental Protection Agency, 1994].

### 1.3.10 Composti dell'ammonio quaternario

#### Generalità

Il paraquat e il diquat sono degli erbicidi dipiridilici molto utilizzati, che agiscono come essiccanti.

#### Meccanismo d'azione ed effetti tossici

Questi composti sono in grado di determinare la liberazione di radicali liberi e di anioni superossidi, in grado di provocare danno per morte cellulare e necrosi tessutale.

La cute integra non assorbe il paraquat in quantità significativa, tuttavia se sono presenti soluzioni di continuo del mantello cutaneo, talora causate dall'azione irritante del paraquat stesso, con formazione di ulcere, l'assorbimento aumenta fino a causare talvolta sintomi sistemici. I composti dell'ammonio quaternario agiscono con meccanismo analogo sia nelle piante sia negli animali.

#### Caratteristiche cliniche e diagnosi dell'intossicazione da paraquat

Il paraquat è uno dei pesticidi più frequentemente utilizzati a scopo suicida. L'esposizione professionale comporta il rischio di lesioni su base irritativa, legate all'azione corrosiva del composto, a carico della cute e delle mucose. Il paraquat è responsabile di lesioni ulcerative cutanee, lesioni alle unghie e lesioni corneali. L'intossicazione acuta da paraquat avviene di solito per ingestione

accidentale o a scopo suicida. L'intossicazione lieve è caratterizzata da vomito e diarrea, seguiti in genere da completa guarigione. Nell'intossicazione grave (assunzione di dosi di 20-40 mg di paraquat/kg o superiori) compaiono sintomi sistemici, di notevole gravità. L'apparato polmonare è il principale organo bersaglio dell'intossicazione acuta da erbicidi piridilici. L'azione ossidoriduttiva di questi composti causa danni irreversibili del tessuto polmonare, interferendo anche con la sintesi del surfactante alveolare, con aumento della tensione superficiale negli alveoli, tendenza all'atelettasia e stimolo alla fibrosi. Anche dopo una intossicazione per ingestione si sviluppa nel giro di pochi giorni una fibrosi polmonare maligna ingravescente, insensibile alle terapie, che porta a morte il soggetto nel giro di 1-3 settimane. A causa dell'effetto corrosivo del paraquat compaiono immediatamente lesioni ulcerative boccali, faringee ed esofagee fino alla perforazione dell'esofago o dello stomaco. Successivamente (entro 2-5 giorni) si manifestano i segni dell'insufficienza renale da necrosi tubulare, principalmente localizzata al tubulo prossimale, ed insufficienza epatica da necrosi epatocellulare. Il danno epatico e renale può tendere alla risoluzione, ma il paziente muore per la progressiva insufficienza respiratoria legata alla fibrosi polmonare. Il paraquat si accumula selettivamente nel polmone mediante un meccanismo di trasporto attivo all'interno degli pneumociti, di cui causa la necrosi con meccanismo ossidativo. Il danno tissutale attiva il processo di fibrosi che porta a morte il paziente.

Nell'intossicazione fulminante per ingestione (assunzione di oltre 40 mg/kg) si verificano ulcerazioni delle mucose, insufficienza renale ed epatica e successivo interessamento di altri organi e apparati. La morte può avvenire nel giro di 1-2 giorni.

Sulla base dei dati ottenuti da vari episodi di intossicazione acuta è stata ricavata una serie di curve che mettono in relazione la concentrazione ematica di paraquat e il tempo trascorso dall'intossicazione e che sono correlate alla probabilità di sopravvivenza. [Sabapathy, 1994].

#### Caratteristiche cliniche e diagnosi dell'intossicazione da diquat

Il diquat ha una tossicità inferiore a quella del paraquat; i casi fatali riportati in letteratura sono scarsi. A differenza del paraquat,

il diquat non causa fibrosi polmonare perché non è suscettibile di trasporto attivo all'interno degli pneumociti. Gli effetti corrosivi e quelli a carico del rene sono simili a quelli riportati per il paraquat, mentre non sono segnalate lesioni significative a carico del fegato e dei polmoni. La guarigione avviene entro 2-3 settimane. Non ci sono dati in letteratura che indichino la possibilità che esposizioni ripetute a bassi livelli di paraquat o di diquat siano associate ad effetti cronici.

### 1.3.11 Composti organici dello stagno

Il trifenilstagno acetato (fentin) e il trifenilstagno idrossido sono utilizzati come fungicidi e molluschicidi. Sono stati descritti alcuni casi di intossicazione con lesioni cutanee, nausea, sensazione di vertigine, talora segni obiettivi di danno epatico. È stato anche descritto un caso di intossicazione per via cutanea caratterizzato da orticaria del tronco e delle braccia e edema dei genitali [Colosio et al. 1991].

### 1.3.12 Bromuro di metile

Il bromuro di metile è un antiparassitario gassoso ad ampio spettro usato soprattutto per il trattamento di derrate alimentari o di sementi e come fumigante dei suoli, oppure nella disinfestazione di edifici. Date le caratteristiche fisiche del composto, l'esposizione avviene per via inalatoria e l'applicazione deve essere fatta da personale autorizzato, adeguatamente addestrato e dotato di mezzi di protezione individuale. Il bromuro di metile è praticamente inodore anche a concentrazioni potenzialmente tossiche, motivo per cui è formulato in associazione con un agente irritante, ad eccezione dell'impiego su derrate alimentari.

L'esposizione a concentrazioni tossiche di bromuro di metile è in grado di causare effetti a carico del sistema nervoso centrale, che vanno da una modesta sedazione con offuscamento della visione e vertigini a sintomi gravi come convulsioni fino al coma. A con-

centrazioni molto elevate è stato descritto edema polmonare. La depressione dei centri respiratori per effetto sul sistema nervoso centrale può portare a morte. La guarigione dalle intossicazioni gravi è spesso lenta e possono reliquare deficit neurologici di lunga durata o permanenti, quali disturbi sensitivi, vertigini, alterazioni dell'andatura. L'esposizione topica può causare irritazione e lesioni cutanee e oculari.

## 1.4 Effetti cronici non cancerogeni

Questa sezione riporta una revisione sistematica di articoli pubblicati tra il 1992 e il 2003 sugli effetti cronici (dermatologici, neurologici, riproduttivi e genotossici) associati con l'esposizione a fitosanitari [Sanborn, 2007]. Gli effetti cancerogeni saranno descritti nella sezione successiva.

### 1.4.1 Sorgente dei dati e selezione degli studi

La sorgente dei dati è costituita dagli studi peer-reviewed pubblicati fra 1992 e 2003 trovati in PreMedline, MEDLINE, CancerLit e LILACS (base di dati di articoli in lingua Portoghese e Spagnola), usando come parole-chiave "pesticides" e l'effetto di interesse (effetti dermatologici, neurologici, riproduttivi e genotossici). La bibliografia di ogni articolo è stata analizzata per identificare altri studi interessanti. Sono stati inclusi solo studi sulla salute umana. La qualità metodologica di ogni studio è stata valutata da 2 reviewer indipendenti, che assegnavano ad ogni studio uno score (scala da 1 a 7 punti). Sono stati trovati 150 studi, 26 dei quali, con score inferiore a 4, sono stati esclusi. In totale sono stati inclusi 124 studi, con un punteggio medio di qualità di 4,88.

I risultati degli studi inclusi sono descritti secondo l'effetto sulla salute invece che in base all'esposizione specifica, perché nella maggior parte l'esposizione a fitosanitari era mista.

## 1.4.2 Risultati

### 1.4.2.1 Effetti dermatologici

La cute è la via di esposizione primaria a fitosanitari. La dermatite di contatto, irritativa o allergica, è probabilmente l'effetto più frequente degli antiparassitari [Spiewak 2000]. 7 su 10 studi inclusi nella rassegna riportavano risultati positivi [Bruynzeel 1993; Bukowski 1996; Castro-Gutierrez 1997; Cellini 1994; Cole 1997; Cooper 1997; Guo 1996; Paulsen 1998; Penagos 2002; Rademaker 1998], tuttavia la frazione eziologica attribuibile ai fitosanitari era difficile da stimare, perché gli operai agricoli con dermatite da contatto presentavano anche una sensibilizzazione a sostanze vegetali [Bruynzeel 1993; Paulsen 1998]. In uno studio che aveva usato un indicatore biologico di esposizione fu trovata una relazione esposizione-risposta tra dermatite e anni di esposizione a fungicidi: il 61% degli esposti a fungicidi e il 41% dei controlli aveva dermatite ( $p < .001$ ) [Cole 1997]. Uno studio aveva considerato lavoratori esposti a piretro nel trattamento anti-pulci di animali da compagnia; quelli che facevano più di 75 trattamenti all'anno avevano più eruzioni cutanee ( $OR=2.04$ ;  $CI=1.02-4.09$ ) e più sintomi oculari ( $OR=4.75$ ;  $CI=1.14-18.23$ ) di quelli con un minore numero di trattamenti.

### 1.4.2.2 Effetti neurologici

41 studi erano di qualità sufficiente [Amado 1997; Ames 1995; Baldi 2001; Baldi 2003; Bazylewicz-Walczak 1999; Beach 1996; Boiler 1994; Calvert 1998; Cole 1998; Cole 1997; Dick 2001; Engel 1998; Engels 2001; Ernest 1995; Farahat 2003; Faria 1999; Fiedler 1997; Gauthier 2001; Gorell 1998; Guillette 1998; Hubble 1998; Keifer 1996; Liou 1997; London 1998; McConnell 1994; McGuire 1997; Misra 1994; Petrovitch 2002; Pickett 1998; Pilkington 2001; Ritz 2000; Sack 1993; Srivastava 2000; Stallones 2002; Stallones 2002; Steenland 1994; Stephens 1995; Tuchsén 2000; Van Wijngaarden 2003; Wesseling 2002; Kamel 2000]. La maggior parte degli studi aveva analizzato l'effetto di covariate che hanno influenza sulle funzioni del sistema nervoso. Le in-

tossicazioni da fitosanitari includono: sindromi acute (che sono ben documentate e descritte) e sindromi croniche da esposizione di bassa o media intensità (che sono molto meno documentate) [Savage 1988]. Gli effetti cronici dei fitosanitari sul sistema nervoso includono alterazioni cognitive e psicomotorie, effetti neurodegenerativi, e alterazioni dello sviluppo nervoso.

### Neurotossicità generale

Nel loro insieme, questi studi hanno evidenziato effetti subclinici dei fitosanitari sul sistema nervoso, che possono diventare clinicamente manifesti solo in pochi soggetti. Gli studi che avevano considerato l'associazione fra precedenti episodi di intossicazione da antiparassitari (specialmente da organofosforici e carbammati), e successiva diminuzione di funzioni neurocomportamentali hanno fornito risultati costantemente positivi. Similmente, la riduzione di funzioni neuro-comportamentali sono state più costantemente osservate in soggetti con elevate esposizioni, per esempio negli utilizzatori di termiticidi [Dick 2001] o in agricoltori che manipolavano soluzioni concentrate di fitosanitari [Pilkington 2001].

Malessere generale e leggere disfunzioni cognitive sono state descritte come risposte neurotossiche iniziali dell'esposizione ad antiparassitari [Kamel 2000]. Un'aumentata prevalenza di alterazioni dell'umore e di alterazioni neuro-comportamentali e cognitive sono state rilevate negli esposti a fitosanitari usando questionari convalidati e test di prestazione. Sindromi psichiatriche minori [Bowler 1994], incluso depressione [Stallones 2002] e suicidio [Pickett 1998], sono state più frequentemente trovate negli agricoltori. Infine, sintomi mentali ed emotivi erano più frequenti nei soggetti (incluso gli adolescenti) residenti lungo la rotta di aerei che nebulizzavano fitosanitari [Keifer 1996].

### Malattie neurodegenerative

Unitamente ai risultati di una recente metanalisi [Priyadarshi 2000], i risultati di 15 su 26 studi mostravano risultati positivi per l'associazione tra pregressa esposizione professionale a fitosanitari e morbo di Parkinson, con OR che andavano da 1.8 a 2.5. Nella maggior parte degli studi esaminati, le esposizioni

professionali a fitosanitari erano miste. Alcuni studi hanno messo a fuoco gli erbicidi.

Di due studi sulla malattia di Alzheimer, uno non ha evidenziato nessuna associazione [Gauthier 2001], mentre l'altro ha trovato un'associazione solo nei maschi [Baldi 2003].

Un ulteriore studio ha evidenziato un elevato rischio di sclerosi laterale amiotrofica negli esposti a fitosanitari sia negli uomini che nelle donne [Mcquire 1997].

#### Alterazioni di sviluppo del sistema nervoso

Sono stati trovati soltanto due studi [Guillette 1998; Keifer 1996] – uno condotto in Messico e l'altro in Nicaragua – che hanno associato l'esposizione a fitofarmaci (esposizione materna, nell'utero, o nella prima infanzia) ad anomalie di sviluppo del sistema nervoso nei bambini di età prescolare. Generalmente l'esposizione a fitofarmaci era mista.

#### **1.4.2.3 Effetti sulla riproduzione**

Sono stati scelti sei diversi gruppi di effetti sulla riproduzione:

##### Difetti alla nascita

15 studi (da nove paesi) [Engels 2000; Garry 2002; Garry 2002; Loffredo 2001; Shaw 1999; Garcia-Rodriguez 1996; Garcia 1998; Garcia 1999; Rojas 2000; Medina-Corrilo 2002; Kristensen P, 1997; Nurminen 1995; Weidner 1998; Cristosomo 2002; Dimich-Ward 1998] hanno mostrato costantemente associazioni fra esposizione a fitosanitari nei genitori [Loffredo 2001; Shaw 1999; Garcia-Rodriguez 1996; Garcia 1998; Garcia 1999; Rojas 2000; Nurminen 1995; Cristosomo 2002] e aumentato rischio di difetti alla nascita nei figli. Difetti specifici evidenziati erano:

- alterazioni degli arti (3 studi) [Garry 2002; Shaw 1999; Kristensen 1997];
- anomalie urogenitali (3 studi) [Garcia-Rodriguez 1996; Kristensen 1997; Weidner 1998];
- difetti del sistema nervoso centrale (2 studi) [Garcia-Rodriguez 1996; Kristensen 1997];

- labio-palato-schisi (1 studio) [Nurminen 1995];
- difetti cardiaci (2 studi) [Loffredo 2001; Shaw 1999];
- anomalie dell'occhio (1 studio) [Dimich-Ward 1998].

In molti studi le esposizioni erano multiple. Due studi hanno identificato fitosanitari specifici: glicofosati [Garry 2002] e derivati piridilici [Garcia 1998].

##### Fecondabilità (time to pregnancy)

5 su 8 studi hanno mostrato associazioni positive fra esposizione ad antiparassitari e aumento del tempo di attesa della gravidanza [Abell 2000; Larsen 1998; Thonneau 1999; Thonneau 1999; Sallmen 2003; Petrelli 2001; De Cock 1994; Curtis 1999]. Nei tre studi che non mostravano associazione significativa, le informazioni riguardo all'esposizione e all'effetto erano state raccolte nei maschi [Larsen 1998; Thonneau 1999; Thonneau 1999].

##### Fertilità

La fertilità si riferisce alla capacità di avere una gravidanza durante 1 anno. 7 su 14 studi hanno mostrato risultati positivi [Tielemans 1999; Tielemans 2000; Smith 1997; Tomenson 1999; Abell 2000; Harkonen 1999; Larsen 1999; Potashnik 1995; Recio 2001; Oliva 2001; Oliva 2002; Padungtod 1999; Greenlee 2003; Heacock 1998]. La riduzione della fertilità può essere dovuta a fattori femminili e maschili. Nei maschi è stata evidenziata un'associazione tra esposizione a organofosforici e aneuploidia del cromosoma sessuale nello sperma [Recio 2001] e tra disfunzione erettile ed esposizione a fitofarmaci [Oliva 2002]. Fra le donne che avevano lavorato con i diserbanti nei 2 anni prima del tentativo concepimento è stato trovato un rischio aumentato di sterilità [Greenlee 2003].

##### Alterato sviluppo fetale

L'alterato sviluppo fetale, che include basso peso alla nascita e prematurità, è un importante determinante di salute nel primo anno di vita, e rappresenta un fattore di rischio di malattie croniche nell'età adulta [Barker 2002]. 7 su 10 studi mostravano associazioni positive indicate fra esposizione a fitosanitari e sviluppo fetale alterato [Cristosomo 2002; Dimich-Ward 1998; Dabrowski 2003];

Hanke 2003; Hourani 2000; Karmaus 1995; Kristensen 1997; Munger 1997; Levario-Carrillo 2004; Perera 2003]. Due antiparassitari sono stati implicati negli studi positivi, i piretroidi e chlorpyrifos.

#### Morte fetale

La morte fetale include aborto spontaneo, natimortalità e morte neonatale. 9 di 11 studi hanno trovato associazioni positive con l'esposizione a fitosanitari [Garry 2002; Cristosomo 2002; Dimich-Ward 1998; Arbuckle 2001; Arbuckle 1999; Gerhard 1998; Jarrell 1998; Petrelli 2000; Savitz 1997; Bell 2001; Pastore 1997]. In uno studio condotto in agricoltori canadesi, l'esposizione prima del concepimento era associata con aborti nel primo trimestre di gravidanza, mentre l'esposizione dopo il concepimento era associata con aborto spontaneo tardivo [Arbuckle 1999]. In uno studio dalle Filippine [Cristosomo 2002], il rischio di aborto spontaneo era 6 volte maggiore nelle famiglie di agricoltori che facevano un uso pesante di antiparassitari in confronto alle famiglie di agricoltori che usavano un approccio integrato contro i parassiti (che comporta una riduzione dell'uso di fitosanitari).

#### Altre alterazioni riproduttive

Sette studi hanno esaminato altre alterazioni riproduttive [Garry 2002; Levario-Carrillo 2004; Gerhard 1999; Levario-Carrillo 2001; Jarrell 2002; McGready 2001; Zeljezic 2001]; solo uno studio condotto in Messico [Bell 2001] ha trovato un tasso di infarto placentare più elevato in donne esposte a insetticidi organofosforici; l'esposizione era documentata da un biomarker (basso livello di colinesterasi nei globuli rossi) [Garry 2002; Savitz 1997]. Infine, le alterazioni del rapporto M/F non erano costanti attraverso i vari studi.

#### **1.4.2.4 Effetti genotossici**

La genotossicità è stata misurata come percentuale di aberrazioni cromosomiche per 100 linfociti del sangue circolante. Pochi studi hanno misurato tutti i confounders, fra i quali: fumo, consumo dell'alcool, dieta, caffè, radiazioni ionizzanti e farmaci mutageni (methotrexate, usato ampiamente per l'artrite reumatoide e la malattia di Crohn). Associazioni positive fra esposi-

zione ad antiparassitari e aberrazioni cromosomiche sono state trovate in 11 di 14 studi [Antonucci 2000; Au 1999; Carbonell 1993; Carbonell 1995; Garaj-Vrhovac 2002; Gregio d'Arce 2000; Hoyos 1996; Joksic 1997; Kaioumova 1998; Kourakis 1996; Lander 2000; Mohammad 1995; Paz-y-Mino 2002; Varona 2003]. Due studi hanno indicato che le piretrine sintetiche [Mohammad 1995] e gli organofosforici [Paz-y-Mino 2002] sono altamente genotossici. Nella pratica clinica, queste aberrazioni potrebbero causare aborto spontaneo, difetti di nascita, anomalie dello sperma, o aumentare il rischio di cancro. Generalmente, l'esposizione a fitosanitari ha raddoppiato il rischio di danni genetici evidenziati dalla percentuale di aberrazioni cromosomiche nei linfociti.

#### **1.4.2.5 Effetti sul sistema immunitario**

La letteratura ha dimostrato molteplici effetti degli antiparassitari sul sistema immunitario, soprattutto nell'animale da esperimento, ma talora anche sull'uomo. Citiamo di seguito alcuni esempi.

Pesticidi organofosforici (OP). Sono stati documentati effetti sulla funzione dei leucociti neutrofili, sui macrofagi, sulla produzione di anticorpi, sulla produzione di interleuchine (IL 2), sul complemento serico e sulla proliferazione di cellule linfatiche T indotta da concanavalina. A (Con A) e fitoemoagglutina (PHA), sia negli animali da esperimento che nell'uomo [Quing Li 2007]. In esposti a chlorpyrifos è stata inoltre segnalata una maggiore frequenza di manifestazioni di allergia/intolleranza ad antibiotici, un calo di cellule CD5, un aumento di cellule CD26 e di anticorpi, suggerendo l'ipotesi di un'azione favorente l'insorgenza di patologie autoimmuni [Trasher 2002]. In alcuni ceppi di topi la somministrazione di malathion per via orale aumenta i livelli di anticorpi anti-dsDNA [Rodgers 1997]. Il meccanismo d'azione degli OP non è conosciuto a fondo ed è verosimilmente legato a cause molteplici.

Atrazina. L'azione immunotossica dell'atrazina è stata ampiamente studiata su modelli animali adulti, ma anche su roditori

giovani e in fase prenatale o di allattamento. Questi ultimi studi in particolare hanno evidenziato effetti dell'atrazina sullo sviluppo delle cellule immunocompetenti, probabilmente correlate all'interazione dell'erbicida con il sistema endocrino [Rowe 2007].

Pesticidi organoclorurati. L'esposizione di ratti adulti a pesticidi organoclorurati (MXC e HEP) ha determinato un'inibizione reversibile di alcune funzioni proprie del sistema immunitario [Smialowicz 2002].

Autoimmunità e pesticidi. Una rassegna su differenti parametri propri degli studi immunotossicologici, non ristretti soltanto all'effetto immunosoppressivo o alla capacità sensibilizzante IgE mediata o cellulo-mediata, che rappresenta l'aspetto più approfondito dell'immunotossicologia, soprattutto per le immediate ricadute di carattere commerciale. Le informazioni più complete sull'argomento sono disponibili per l'esaclorobenzene (HCB), un fungicida che determinò l'intossicazione di 3-500 soggetti nella Turchia sudorientale alla fine degli anni '50. L'uso del prodotto è drasticamente diminuito negli anni successivi. L'intossicazione fu conseguenza dell'ingestione di semi contaminati. I pazienti svilupparono una patologia caratterizzata da porfiria epatica con lesioni cutanee bollose da fototossicità, sintomi neurologici, ipertrofia tiroidea, epatomegalia, splenomegalia, iperplasia di alcune stazioni linfonodali, irsutismo e manifestazioni articolari dolorose, localizzate soprattutto alle mani. Lo studio dei livelli di immunoglobuline, del tasso di autoanticorpi, del volume di linfonodi e milza, condotto anche molti anni dopo l'episodio acuto confermano l'ipotesi di un'origine autoimmune del quadro clinico [Holsapple 2002]. Lo studio tossicologico del sistema immunitario in fase prenatale o nei primi mesi di vita (developmental immunotoxicology), consente di raccogliere informazioni più precise su possibili alterazioni del sistema immune che compaiono più tardivamente, in età adulta, incluse le possibili azioni che riguardano l'autoimmunità. Oggi la possibilità di dosare e studiare le diverse molteplici citochine consente uno studio più sensibile ed accurato dei fenomeni autoimmuni.

La Regione Lombardia ha di recente programmato uno studio della funzionalità del Sistema Immunitario in una popolazione selezionata, sulla base di un protocollo messo a punto dalla Clinica del Lavoro di Milano. Un'approfondita analisi della letteratura condotta presso la Clinica del Lavoro di Milano [Colosio 2004], ha portato alla conclusione che esiste evidenza di un effetto dei pesticidi sul sistema immunitario, nell'uomo e nell'animale da esperimento. Tuttavia gli studi fino ad ora condotti forniscono informazioni limitate e talora contraddittorie. I dati a disposizione non sono pertanto sufficienti per trarre conclusioni definitive sull'entità e reversibilità dell'effetto di modulazione e soppressione degli xenobiotici impiegati in agricoltura, alle dosi di esposizione abitualmente presenti e sul relativo meccanismo d'azione. Vengono proposti studi in acuto (immediatamente dopo l'esposizione) e studi longitudinali prospettici.

#### **1.4.2.6 Effetti sul sistema endocrino (Endocrine Disrupting Pesticides)**

Per numerosi pesticidi è stata dimostrata o viene sospettata una capacità di interferenza negativa di diversa gravità sul sistema endocrino. I prodotti dotati di tale proprietà vengono definiti Endocrine Disrupting (ED) pesticides dagli autori anglosassoni. La capacità di causare malattie o deformità nell'animale selvatico e nell'uomo, in alcuni casi trasmissibili alle generazioni successive, pongono nuovi problemi per la valutazione del rischio nell'impiego di composti dotati di queste proprietà, sia in ambito agricolo, che in altre situazioni d'impiego [McKinlay 2008].

Il termine endocrine disruptor è stato introdotto nel 1993 [Colborn 1993]. Diverse Agenzie ambientali europee hanno stilato un primo elenco di 91 pesticidi potenzialmente dannosi per il sistema endocrino. Nel giro di pochi anni l'elenco si è allargato fino a comprendere 127 composti, utilizzati negli ultimi 50 anni.

#### Definizione

Viene definita "Endocrine Disrupting Chemical" una sostanza esogena capace di causare effetti nocivi su un organismo sano o sulla sua progenie, come conseguenza di modificazioni della

funzione endocrina [ECC 1996]. Il meccanismo con cui l'ED esercita la sua azione tossica consiste nell'ostacolare la comunicazione che si svolge tramite gli ormoni tra cellule, tessuti ed organi. L'aumento delle segnalazioni di questi particolari effetti è certamente in parte legato alla maggiore sensibilità delle metodiche d'indagine e ai nuovi criteri diagnostici impiegati. La difficoltà di individuare un preciso rapporto dose/risposta in questo capitolo della tossicologia, può essere legato a differenze genetiche e di suscettibilità tra specie e anche tra singoli individui.

Va segnalato inoltre che gli effetti nocivi ED sono riproducibili in laboratorio a dosi estremamente basse, mentre elevate concentrazioni si rivelano prive di effetti dimostrabili. Questa paradossale osservazione ha portato all'ipotesi che le basse dosi di EDs non sarebbero in grado di attivare i normali meccanismi di detossificazione dell'organismo, pur conservando la capacità di interferire negativamente sullo sviluppo, soprattutto nel corso dell'embriogenesi [Edwards 2006; Guillette 2006]

Gli effetti più frequenti riguardano il sistema riproduttivo e gli ormoni preposti alle funzioni sessuali e riproduttive sia maschili che femminili e i loro recettori. Altri effetti sono:

- ridotta fertilità e fecondità;
- aborto spontaneo;
- modificazioni del rapporto maschi/femmine nella prole;
- anomalità del sistema riproduttivo maschile e femminile;
- pubertà precoce;
- sindrome dell'ovaio policistico;
- alterazioni della funzione tiroidea;
- danno alle ghiandole surrenali e disfunzione del metabolismo degli ormoni steroidei;
- inibizione della secrezione di catecolamine, aumentata sintesi di melatonina;
- disordini neurocomportamentali;
- alterazioni delle funzioni del sistema immunitario;
- cancerogenesi a carico delle ghiandole endocrine.

Nella tabella 3 sono riportati gli effetti di alcuni fitofarmaci di largo impiego, indicando gli ormoni coinvolti ed il meccanismo d'azione dimostrato o ipotizzato.

Pesticidi	Impiego	Ormoni interessati	Meccanismo
Organoclorurati	Insetticidi	Androgeni, estrogeni, prolattina	Effetti di inibizione competitiva
Organofosfati	Insetticidi, erbicidi	Estrogeni, ormoni tiroidei	Inibiscono il legame ormone tiroideo-recettore. Aumentano l'espressione di geni responsivi agli estrogeni
Carbammati	Erbicidi, fungicidi	Androgeni, estrogeni, steroidi	In parte sconosciuto. Azione sui recettori ormonali
Triazine	Erbicidi	Androgeni	Inibizione del legame androgeno-recettore
Piretroidi	Insetticidi	Estrogeni, progesterone	Antagonismo o potenziamento dell'azione estrogena per azione sul recettore

**Tabella 3** – Effetti di alcuni fitofarmaci sul sistema endocrino

### 1.4.3 Limitazioni e conclusioni

La limitazione maggiore degli studi osservazionali sugli effetti degli antiparassitari è l'impossibilità di dimostrare la causalità dell'associazione. Per motivi etici non è possibile condurre nell'uomo studi sperimentali per studiare gli effetti avversi dei fitofarmaci o di altri agenti. Poiché è difficile misurare l'esposizione professionale a fitofarmaci, e per le limitazioni insite negli studi epidemiologici osservazionali, gli effetti degli antiparassitari sulla salute sono ancora incerti.

Tuttavia, questa rassegna di letteratura fornisce una chiara evidenza che l'esposizione a fitosanitari aumenta il rischio di neurotossicità, di danni sulla riproduzione e su altri organi e apparati. L'evidenza scientifica disponibile è sufficiente per suggerire di:

- evitare l'esposizione a fitosanitari (per lavoro o per hobby) durante i periodi riproduttivi critici. Nelle donne, il periodo critico è prima del concepimento per l'aborto spontaneo precoce e durante la gravidanza per l'aborto spontaneo ritardato. Negli uomini, il periodo critico è i 3 mesi della spermatogenesi prima del concepimento;
- ricostruire l'esposizione a fitosanitari nei soggetti che hanno avuto eventi riproduttivi avversi, come limitazione di sviluppo intrauterino, prematurità, inabilità a concepire entro 1 anno, o difetti di nascita. I difetti alla nascita sono associati con l'esposizione sia materna che paterna agli antiparassitari prima del concepimento e durante il primo trimestre. La maggior parte delle esposizioni sono lavorative ma alcuni difetti alla nascita sono associati con l'esposizione indoor a fitosanitari;
- esaminare attentamente la presenza di alterazioni neurologiche (che possono essere anche sfumate) nei soggetti esposti ad antiparassitari. Questi soggetti sono a rischio di alterazioni neuro-comportamentali e malattia di Parkinson;
- incoraggiare i pazienti a usare indumenti protettivi guanti e mascherine durante l'uso gli antiparassitari sul lavoro;
- informare i pazienti circa gli effetti potenzialmente nocivi degli antiparassitari sulla salute.

### 1.5 Effetti cancerogeni

Per valutare le prove oggi disponibili sugli effetti cancerogeni legati all'esposizione professionale ad antiparassitari, è stata condotta una rassegna narrativa (revisione sistematica non quantitativa) della letteratura sull'argomento [Bassil 2007].

#### 1.5.1 Sorgente dei dati e selezione degli studi

Gli studi peer-reviewed pubblicati fra 1992 e 2003 sono stati trovati in PreMedline, MEDLINE, CancerLit e LILACS (base di dati di articoli in lingua Portoghese e Spagnola), usando come parole-chiave "pesticides" e il tumore di interesse (gli 8 tumori più frequenti). I riferimenti bibliografici di tutti gli studi sono stati controllati per cercare articoli non identificati. La qualità metodologica di ogni studio è stata valutata da 2 reviewer indipendenti, assegnando ad ogni studio uno score (scala da 1 a 7 punti); gli studi con score inferiore a 4 sono stati esclusi perché la qualità metodologica era insufficiente per fornire dati validi.

I dati dei 104 studi inclusi sono stati raccolti e descritti secondo l'effetto sulla salute piuttosto che in base all'esposizione specifica dell'antiparassitario, perché nella maggior parte le esposizioni ad antiparassitari sono miste.

#### 1.5.2 Risultati

##### 1.5.2.1 Linfoma non-Hodgkin

27 di 32 articoli esaminati avevano uno score > 4 [Asp 1994; Becher 1996; Blair 1998; Bloemen 1993; Buckley 2000; Bueno de Mesquita 1993; Burns 2001; Cantor 1992; Costantini 2001; Fontana 1998; Hansen 1992; Hardell 1999; Hardell 2002; Hoar 1993; Hooiveld 1998; Kogevinas 1995; Kross 1992; Lyngge 1998; MacLennan 2003; McDuffie 2002; McDuffie 2001; Morrison 1994; Persson 1993; Sathiakumar 1996; Schreinemachers 1999; Sperati 1999; Thorn 2000; Viel 1993; Waddell 2001; Zahm 1993; Zahm 1997; Zheng 2001]. Di questi:

- 14 erano studi caso-controllo (di cui 8 riportavano un rischio significativamente elevato di linfoma non-Hodgkin con diverse classi di antiparassitari, in particolare erbicidi e insetticidi);
- 12 erano studi coorte (di cui 4 riportavano risultati statisticamente significativi). In particolare:
  - in 155000 coltivatori, il RR di linfoma non-Hodgkin era 2.11 (IC 1.1-3.9) e aumentava con il numero di acri di terreno trattati con fitosanitari [Morrison 1994];
  - in soprintendenti di campi da golf questo rischio era 2.37 (IC 1.37-4.10); i soggetti però erano anche esposti a fumi diesel e fertilizzanti [Kross 1992].

#### 1.5.2.2 Leucemia

Un significativo eccesso di leucemia era riportato in 16 articoli con score > 4 [Beard 2003; Ciccone 1993; Clavel 1996; Cuneo 1992; Heacock 2000; Infante-Rivard 1999; Kristensen 1996; Kristensen 1996; Leiss 1995; Ma 2002; Meinert 1996; Meinert 2000; Nanni 1996; Reynolds 2002; Richardson 1992; Waterhouse 1996]. Questi erano:

- 6 studi coorte, generalmente condotti in maschi adulti bianchi che lavorano come coltivatori, utilizzatori di antiparassitari, e soprintendenti di campi da golf. L'esposizione era stimata attraverso surrogati (durata di impiego, tipo di coltivazioni, superficie trattata, e altri). In altri due studi, gli esposti erano allevatori di bestiame (non coltivatori);
- 8 studi caso-controllo, tutti con risultati positivi statisticamente significativi. Solo uno studio includeva donne esposte (tuttavia gli agenti non erano nominati né quantificati) affette da leucemia mielocitica acuta e cronica [Ciccone 1993].

#### 1.5.2.3 Neoplasie nei bambini

Linfoma non-Hodgkin. Uno studio caso-controllo in cui i bambini avevano avuto un'esposizione postnatale diretta (OR=2.4; p=0.001) o vivevano in case in cui gli antiparassitari erano usati



la maggior parte dei giorni (OR=7.3;  $p < 0.05$ ), o quando i genitori avevano avuto un'esposizione professionale (OR=1.74; NS) [Buckley 2000].

Leucemia. In diversi studi caso-controllo erano aumentati tutti i tipi di leucemie in bambini i cui genitori avevano usato insetticidi nel giardino e sopra piante d'appartamento. Il periodo di esposizione più cruciale era durante la gravidanza [Infante-Rivard 1999]; periodi critici erano anche il periodo pre-concezionale, prenatale e post-natale [Ma 2002].

#### **1.5.2.4 Tumore dell'encefalo**

Tutti e gli 11 studi condotti in Stati Uniti, Canada ed Europa hanno mostrato un aumentato rischio di tumori cerebrali nei soggetti esposti ad antiparassitari [Kross 1992; Kristensen 1996; Davis 1993; Efird 2003; Figa-Talamanca 1993; Littorin 1993; Pogoda 1997; Rodvall 1996; Smith-Rooker 1992; Van Wijngaarden 2003; Viel 1998]. Uno studio europeo di grande dimensione ha trovato questa associazione in bambini di genitori esposti agli antiparassitari al lavoro, specialmente per tumori neuro-epiteliali non-astrocitici [Kristensen 1996]. Infine, è stata trovata un'associazione con l'esposizione agli antiparassitari all'interno delle abitazioni [Pogoda 1997].

#### **1.5.2.5 Tumore della prostata**

Otto studi hanno esaminato l'associazione fra cancro della prostata e l'esposizione ad antiparassitari e tutti hanno costantemente trovato associazioni positive [Kross 1992; Alavanja 2003; Dich 1998; Fleming 1999; MacLennan 2002; Mills 2003; Settini 2003; Sharma-Wagner 2000]. In una coorte di più di 55000 uomini che lavoravano come utilizzatori di fitosanitari, il rischio di cancro della prostata era aumentato particolarmente nei soggetti con familiarità per cancro prostatico e specialmente in quelli che usavano un fumigante (bromuro di metile, un nematocida) [Alavanja 2003].

#### **1.5.2.6 Tumore del rene**

Sei studi hanno valutato il rapporto fra esposizione ad antiparassitari e cancro del rene e tutti hanno trovato un'associazione positiva [Buzio 2002; Fear 1998; Hu 2002; Mellemggaard 1994; Ramlow 1996; Sharpe 1995]. L'associazione è stata trovata non solo in popolazioni direttamente esposte, ma anche in bambini di genitori esposti. L'associazione era più costante quando l'esposizione era stata più prolungata.

#### **1.5.2.7 Tumori della mammella**

5 di 6 studi [Abdalla 2003; Band 2000; Dolapsakis 2001; Duell 2000; Hopenhayn-Rich 2002; Kettles 1997] inclusi nella rassegna hanno mostrato risultati di associazione positiva fra esposizione a fitosanitari e tumore della mammella. 1 studio ha trovato una diminuzione di questo rischio in donne coltivatrici [Band 2000], anche se all'interno del gruppo il rischio era aumentato nelle donne che non avevano usato dispositivi di protezione durante l'applicazione di fitosanitari. Generalmente l'esposizione ad antiparassitari era mista. Uno studio invece ha esaminato l'esposizione solo a diversi tipi di diserbanti. Il rischio era aumentato per esposizione ad alti e medi livelli di diserbanti della classe delle triazine (ma non con l'esposizione solo ad atrazina) [Kettles 1997].

#### **1.5.2.8 Tumore del pancreas**

Tre studi valutano la relazione tra il tumore al pancreas e l'esposizione a fitosanitari e tutti e tre hanno trovato associazioni positive [Alguacil 2000; Cantor, 1999; Ji 2001].

#### **1.5.2.9 Altri tumori**

- Cancro dello stomaco: un solo studio che non ha trovato un rapporto fra cancro dello stomaco e atrazine [Van Leeuwen 1999].
- Cancro ovarico: sono stati trovati pochi studi, non è stata trovata nessuna associazione [Hopenhayn-Rich 2002].
- Cancro polmonare: dei quattro studi [Kross 1992; Figà-Tala-

manca 1993; Brownson 1993; Pesatori 1994] disponibili solo due riportavano informazioni sul fumo; in entrambi l'intervallo fiduciario era estremamente largo e l'interpretazione dei rischi era difficile.

### 1.5.3 Limitazioni e conclusioni

Molti studi hanno mostrato non solo un rischio aumentato ma anche una reazione esposizione-risposta tra esposizione a fitosanitari e sviluppo di alcuni tumori, specialmente di encefalo, prostata e rene, così come del linfoma non-Hodgkin e della leucemia. Un certo numero di studi ha trovato un aumentato rischio di cancro nei bambini, che era associato con l'esposizione dei genitori in periodi critici di esposizione, sia prenatale che postnatale.

I problemi di queste evidenze sono:

- le limitazioni insite negli studi osservazionali di tipo coorte (uso di misure indirette di esposizione: mansione, durata di occupazione, altro; mancanza di dati sull'anamnesi familiare e sul fumo; tempi di follow-up a volte troppo brevi per il lungo periodo di latenza fra esposizione e malattia), e di tipo caso-controllo (accertamento dell'esposizione basata sui ricordi del soggetto, percentuale di risposta a volte bassa, informazioni ottenute non dai soggetti ma dai parenti più prossimi, mancanza di misure storiche di esposizione a fitosanitari) [Maroni M, 1993; Alavanja MC, 2004];
- problemi delle rassegne di letteratura, in particolare il "publication bias", dovuto al fatto che gli studi epidemiologici negativi vengono pubblicati meno frequentemente degli studi positivi.

Per tutti questi problemi, gli effetti cancerogeni degli antiparassitari sono ancora incerti. Nessuno dei tumori descritti sopra è incluso tra i tumori professionali nelle tabelle delle malattie professionali dell'agricoltura. Ci sono tuttavia prove sufficienti per raccomandare a tutti, soprattutto ai bambini e alle donne in gravidanza, di ridurre l'uso di fitosanitari il più possibile sia al lavoro che a casa, nelle scuole e nelle comunità.



## 2. Stato del problema nel Veneto

### 2.1 Monitoraggio dei prodotti fitosanitari in diverse matrici ambientali

#### 2.1.1 Rilevazione diretta e indiretta dell'esposizione

Al momento attuale gli strumenti in grado di fornire indicatori reali, seppur indiretti, dei possibili scenari di esposizione a prodotti fitosanitari sono costituiti dal Registro dei trattamenti dei prodotti fitosanitari e dalla Rilevazione dei dati di vendita.

##### Registro dei trattamenti con prodotti fitosanitari

Il Registro è entrato in vigore con il D.P.R. 23 aprile 2001 n. 290 sostituendo, nell'ottica della semplificazione amministrativa, il vecchio "Quaderno di campagna" istituito dal Ministero della Sanità nel 1987.

Scopo del Registro è quello di fornire il quadro complessivo della pressione ambientale derivante dall'utilizzo di prodotti fitosanitari nelle aziende agricole, contoterziste e in quelle operanti in settori extra agricoli, fornendo una registrazione cronologica in cui vengono annotati i dati dei trattamenti effettuati per coltura. Punto debole del sistema di rilevazione è l'obbligo della conservazione per soli 3 anni successivi all'anno di compilazione, che di fatto impedisce la realizzazione di un quadro informativo riferito al singolo operatore, protratto nel tempo, e pertanto utile per le valutazioni sull'esposizione cronica.

Si evidenzia pertanto l'opportunità di avviare un processo di valutazione a livello regionale per una maggiore valorizzazione di questa importante fonte informativa.

##### Rilevazione dei dati di vendita

La Regione del Veneto, a partire dal 2003, all'interno del pro-

getto regionale "F.A.S. – Fitosanitari Ambiente Salute" ha dato ad ARPAV l'incarico di realizzare un sistema informatizzato di acquisizione di dati provenienti dalle dichiarazioni di vendita/esportazione effettuati dai titolari di autorizzazione alla vendita e dagli esercizi di vendita. Attraverso una dettagliata analisi dei dati relativi alla vendita ed esportazione dei prodotti fitosanitari, si è potuto così redigere un esaustivo elenco, aggiornato annualmente e georiferibile, dei principi attivi commercializzati nel Veneto con riferimento sia alle quantità annualmente vendute sia all'area di presumibile impiego (in considerazione dell'ambito prevalentemente locale in cui avviene il commercio di tali prodotti).

Tale elenco, può rappresentare un'utile base informativa per costruire protocolli di monitoraggio dei residui negli alimenti e nelle acque, che consentano di rilevare:

- i principi attivi effettivamente presenti nelle matrici oggetto di studio, rendendo di conseguenza efficaci le attività di ricerca dei residui nei campioni indagati;
- predisporre eventuali protocolli di indagine di principi attivi diversificati per area geografica o matrice (ed eventualmente diversificato nell'ambito della stessa matrice) che consentano di ottimizzare le attività di screening condotte dai laboratori, gravando il meno possibile sul loro carico di lavoro.

Tale banca dati può inoltre consentire l'avvio di ricerche più mirate al rafforzamento dell'attività di vigilanza e controllo quali ad esempio:

- approfondimento di eventuali indagini su principi attivi segnalati come particolarmente pericolosi, sia per la salute umana che per l'ambiente, commercializzati in quantità rilevante;

- predisposizione di piani di controllo per monitorare l'eventuale presenza di residui di principi attivi per i quali non è più consentita la vendita ma di cui è probabile una persistenza nell'ambiente o un utilizzo fraudolento nelle derrate

### 2.1.2 Rilevazioni effettuate da ARPAV nelle diverse matrici ambientali

#### Alimenti

Il Ministero delle Politiche Agricole e Forestali ha trasferito alle Regioni e Province autonome i fondi per l'attuazione dei programmi interregionali fra i quali il "controllo dei residui di prodotti fitosanitari sulle colture agrarie per il miglioramento qualitativo delle produzioni agricole". La Regione ha conseguentemente incaricato ARPAV di identificare e quantificare i residui di sostanze attive delle principali produzioni ortofrutticole e vitivinicole del Veneto. A partire dal 2006, infatti, vengono analizzati circa 1000 campioni/anno per la ricerca di fosforati, piretroidi, carbammati, regolatori di crescita, clorurati, acilalanine, benzimidazoli e ditio-carbammati.

I campioni provengono da Organizzazioni dei Produttori (OP) e Cantine Sociali che partecipano al progetto in forma volontaria: l'identificativo dei campioni raccolti ed esaminati è una sigla, che appartiene alla OP o Cantina Sociale che ha aderito al programma, più un codice numerico progressivo. Al fine di recuperare le informazioni relative alla ubicazione dell'azienda che ha conferito il campione occorre quindi il coinvolgimento dei tecnici delle OP che hanno la corrispondenza tra codice ed azienda. Ad oggi la codifica dei campioni inviati all'analisi non permette di risalire alla località di provenienza/produzione.

Anche per questo aspetto si evidenzia pertanto l'opportunità di avviare un processo di valutazione a livello regionale per una maggiore valorizzazione di questa importante fonte informativa attraverso l'integrazione con le banche dati di altri Enti che nella Regione del Veneto effettuano controlli sulle derrate alimentari.

Acqua (Fonte: Rapporto finale Progetto I.S.PER.I.A. – ARPAV Servizio Acque Interne)

Per quel che riguarda la ricerca dei fitosanitari nella matrice acqua, e in particolare acque superficiali, ARPAV ha da poco terminato il progetto I.S.PER.I.A (Identificazione delle Sostanze Pericolose Immesse nell'Ambiente Idrico) il cui obiettivo principale era di dare attuazione al Decreto del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio del 6 Novembre 2003 n. 367: "Regolamento concernente la fissazione di standard di qualità nell'ambiente acquatico per le sostanze pericolose ai sensi dell'art. 3 comma 4 del D.Lgs 152/1999".

Tra i risultati attesi vi era la redazione di un elenco di sostanze pericolose potenzialmente presenti sul territorio regionale, gli ambiti di presenza e le relative fonti di origine.

Alla prevista attività di monitoraggio delle acque superficiali interne si è affiancata un'attività aggiuntiva che ha riguardato i pesticidi.

Le campagne sono state condotte nei mesi di ottobre 2006 e maggio 2007, su tutte le stazioni del progetto I.S.PER.I.A. (22 stazioni della rete di monitoraggio ARPAV di acque superficiali destinate alla potabilizzazione e a partire da giugno 2005, su ulteriori 20 stazioni dell'attuale rete di monitoraggio acque superficiali).

#### Metodologia d'indagine

Al fine di indagare sull'inquinamento di tipo diffuso derivante dall'utilizzo dei pesticidi in agricoltura è stata sviluppata una metodologia di indagine che si è articolata nelle seguenti azioni:

- acquisizione dei dati di vendita dei prodotti fitosanitari nel Veneto relativi all'anno 2005;
- stima del carico di pesticidi gravante sul territorio mediante l'attribuzione dei principi attivi ai tipi di colture in cui sono impiegati e la successiva distribuzione delle vendite sul territorio in relazione all'utilizzo del suolo agricolo;
- calcolo dell'Indice di Priorità (IP), in base ai carichi stimati a partire dai dati di vendita: è un metodo per la selezione delle sostanze attive con più elevato rischio ambientale, sulle quali orientare il monitoraggio delle acque superficiali.

Sia la stima dei carichi che il successivo calcolo dell'Indice di Priorità hanno interessato le 94 unità idrografiche elementari, definite nel Piano di Tutela delle Acque, in cui si suddividono i bacini idrografici. Esse rappresentano le unità territoriali utilizzate nella cartografia prodotta. Tuttavia, ai fini del confronto tra pressioni e stato chimico delle acque superficiali, e della riorganizzazione del monitoraggio regionale, si è ritenuto opportuno considerare un livello di dettaglio inferiore, estendendo l'analisi alle Unità Idrografiche Aggregate (UIA) ottenute dall'aggregazione delle unità idrografiche elementari secondo i seguenti criteri:

- variazioni nello stato di gestione idraulica dei corsi d'acqua (passaggio da caratteristiche di "naturalità" a spiccata artificialità);
- considerazioni geografiche (suddivisione, in alcuni bacini, tra territorio montano e territorio di pianura);
- variazioni significative dell'entità delle pressioni antropiche (ad es. fiume Bacchiglione a monte e a valle di Padova).

#### Elenco delle sostanze oggetto d'indagine

Per l'analisi territoriale dei pesticidi sono stati utilizzati i dati relativi alle quantità di principi attivi venduti nell'anno 2005 nel territorio veneto.

Le fasi successive dell'analisi dei pesticidi hanno interessato le sostanze sotto elencate:

- Acido 2,4 diclorofenossiacetico (2,4 D)
- Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)
- Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)
- Alachlor
- Azinfos metile
- Bentazone
- Cloridazon
- Clorpirifos
- Diclorvos
- Diuron
- Endosulfan
- Fenitrotion

- Fention
- Foxim
- Linuron
- Malation
- Ometoato
- Propanile
- Simazina
- Triclorfon
- Trifluralin

I rimanenti principi attivi inclusi nella succitata tabella del DM 367/2003 non sono stati rilevati nelle vendite riferite all'anno 2005.

#### Stima del carico di pesticidi

Le quantità di principi attivi vendute a livello di Aziende U.L.S.S. sono state disaggregate tra i comuni in funzione della superficie agricola ripartita per utilizzo dei terreni come riportato nel 5° Censimento Generale dell'Agricoltura ISTAT.

A tale scopo sono state prese in considerazione 3 macro categorie (seminativi, legnose ed orticole) e 3 utilizzazioni specifiche dei terreni (barbabietole, riso ed olivo).

Per ciascun principio attivo è stato ipotizzato un campo di applicazione prevalente in base ad informazioni specifiche del territorio veneto ed alla letteratura permettendo di creare la relazione coltura – pesticidi.

I dati di utilizzo presunto dei principi attivi su base comunale sono stati poi riaggregati per unità idrografica elementare. Applicando la procedura descritta è stato stimato per ciascun principio attivo, a partire dai dati di vendita aggregati per U.L.S.S., il carico complessivo (kg/anno) ed il carico per unità di Superficie Agricola Utilizzata (kg/anno ha SAU), sia a livello di unità idrografica elementare sia di Unità Idrografica Aggregata.

Il carico per unità di SAU derivante dalla somma dei carichi dei singoli pesticidi, per unità idrografica elementare, è disponibile nel dettaglio cartografico. Le unità idrografiche sulle quali incide il carico maggiore (0,54 ÷ 0,86 kg/anno haSAU) sono, in ordine decrescente:

- Alto Fratta (bacino: Brenta Bacchiglione);
- Canale Busse ed altri (bacino: Fissero – Tartaro – Canalbianco);
- Tartaro, Tione ed altri (bacino: Fissero – Tartaro – Canalbianco);
- Adige Medio Corso (bacino: Adige);
- Mincio (bacino: Po).

#### Calcolo dell'Indice di Priorità (IP)

L'Indice di Priorità, proposto dal gruppo di lavoro APAT – ARPA – APPA Fitofarmaci, è stato utilizzato quale metodo per stabilire la priorità da assegnare alle diverse sostanze. Vengono presi in considerazione i seguenti fattori discriminanti:

- i dati di vendita;
- il tipo di utilizzo;
- la distribuzione ambientale calcolata con un modello teorico;
- la degradazione.

La combinazione di questi fattori determina il valore dell'Indice di Priorità attraverso la seguente relazione:

$$IP = [Pv + (Pu \times Pa)] \times Pd$$

dove:

Pv = Punteggio vendite

Pu = Punteggio utilizzo

Pa = Punteggio distribuzione ambientale

Pd = Punteggio degradazione

Sono stati così calcolati gli Indici di Priorità per Unità Idrografica Aggregata (UIA) e dall'analisi dei valori di IP si possono trarre indicazioni utili alla definizione dell'elenco delle sostanze potenzialmente presenti nel territorio.

Pur considerando che ogni UIA è caratterizzata dalla presenza di specifiche sostanze con relativo IP, in generale si riscontrano alcune sostanze spesso presenti e con IP elevato come l'acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mpca) con IP 10.8 - 7.2, la simazina con IP 9.6 – 7.2, l'alachlor con IP 9 – 5, il linuron con IP 8.4 – 6 l'azinfos metile con IP 8.6 – 5.6 e il cloridazon con IP 8 – 4.8 (tabella 4).



Parametro	Bacino idrografico	Unità idrografica Aggregata	Indice di priorità
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	10,8
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	10,8
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Bacchiglione	Bacchiglione (a monte di Padova )	9,6
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	9,6
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Po	Po	9,6
Simazina	Po	Po	9,6
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Tagliamento	Tagliamento	9,6
Alachlor	Bacchiglione	Bacchiglione tra Padova e la foce in Brenta	9,0
Alachlor	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	9,0
Alachlor	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	9,0
Alachlor	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	9,0
Alachlor	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	9,0
Alachlor	Lemene	Lemene	9,0
Alachlor	Tagliamento	Tagliamento	9,0
Azinfos metile	Adige	Adige	8,6
Azinfos metile	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	8,6
Azinfos metile	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	8,6
Azinfos metile	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	8,6
Azinfos metile	Po	Po	8,6
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Adige	Adige	8,4
Simazina	Adige	Adige	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Bacchiglione	Bacchiglione tra Padova e la foce in Brenta	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Brenta	Brenta tra Piazzola sul Brenta e Bacchiglione	8,4
Linuron	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	8,4

**Tabella 4** – Principali pesticidi riscontrati nei vari bacini e Unità Idrografiche Aggregate con IP maggiore di 4.8

Parametro	Bacino idrografico	Unità idrografica Aggregata	Indice di priorità
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	8,4
Simazina	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	8,4
Linuron	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Lemene	Lemene	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Livenza	Livenza	8,4
Linuron	Po	Po tra Mincio e foce a mare	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Po	Po tra Mincio e foce a mare	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Sile	Sile	8,4
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	8,4
Alachlor	Bacchiglione	Bacchiglione (a monte di Padova )	8,0
Cloridazon	Bacchiglione	Bacchiglione tra Padova e la foce in Brenta	8,0
Alachlor	Brenta	Brenta tra Piazzola sul Brenta e Bacchiglione	8,0
Cloridazon	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	8,0
Cloridazon	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	8,0
Alachlor	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	8,0
Alachlor	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	8,0
Cloridazon	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	8,0
Cloridazon	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	8,0
Cloridazon	Lemene	Lemene	8,0
Alachlor	Livenza	Livenza	8,0

**Tabella 4** – Principali pesticidi riscontrati nei vari bacini e Unità Idrografiche Aggreate con IP maggiore di 4.8 - segue

Parametro	Bacino idrografico	Unità idrografica Aggregata	Indice di priorità
Cloridazon	Livenza	Livenza	8,0
Alachlor	Po	Po	8,0
Alachlor	Sile	Sile	8,0
Cloridazon	Tagliamento	Tagliamento	8,0
Azinfos metile	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	7,6
Azinfos metile	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	7,6
Azinfos metile	Lemene	Lemene	7,6
Azinfos metile	Po	Po tra Mincio e foce a mare	7,6
Azinfos metile	Tagliamento	Tagliamento	7,6
Simazina	Bacchiglione	Bacchiglione (a monte di Padova )	7,2
Linuron	Bacchiglione	Bacchiglione tra Padova e la foce in Brenta	7,2
Simazina	Bacchiglione	Bacchiglione tra Padova e la foce in Brenta	7,2
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Brenta	Brenta a monte di Piazzola sul Brenta	7,2
Simazina	Brenta	Brenta a monte di Piazzola sul Brenta	7,2
Simazina	Brenta	Brenta tra Piazzola sul Brenta e Bacchiglione	7,2
Cloridazon	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	7,2
Simazina	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	7,2
Linuron	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	7,2
Simazina	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	7,2
Simazina	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	7,2
Cloridazon	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	7,2
Simazina	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	7,2
Linuron	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	7,2
Simazina	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	7,2

**Tabella 4** – Principali pesticidi riscontrati nei vari bacini e Unità Idrografiche Aggreate con IP maggiore di 4.8 - segue

Parametro	Bacino idrografico	Unità idrografica Aggregata	Indice di priorità
Linuron	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	7,2
Simazina	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	7,2
Cloridazon	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	7,2
Linuron	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	7,2
Cloridazon	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	7,2
Simazina	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	7,2
Linuron	Lemene	Lemene	7,2
Simazina	Lemene	Lemene	7,2
Diuron	Livenza	Livenza	7,2
Simazina	Livenza	Livenza	7,2
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Piave	Piave	7,2
Diuron	Piave	Piave a valle del Cordevole	7,2
Acido 2,4 metilclorofenossiacetico (mcpa)	Piave	Piave a valle del Cordevole	7,2
Simazina	Piave	Piave a valle del Cordevole	7,2
Cloridazon	Po	Po tra Mincio e foce a mare	7,2
Simazina	Po	Po tra Mincio e foce a mare	7,2
Cloridazon	Sile	Sile	7,2
Simazina	Sile	Sile	7,2
Linuron	Tagliamento	Tagliamento	7,2
Cloridazon	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	7,2
Linuron	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	7,2
Simazina	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	7,2
Clorpirifos	Adige	Adige	7,1
Clorpirifos	Bacchiglione	Bacchiglione tra Padova e la foce in Brenta	7,1
Clorpirifos	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	7,1

**Tabella 4** – Principali pesticidi riscontrati nei vari bacini e Unità Idrografiche Aggregate con IP maggiore di 4.8 - segue

Parametro	Bacino idrografico	Unità idrografica Aggregata	Indice di priorità
Clorpirifos	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	7,1
Clorpirifos	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	7,1
Clorpirifos	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	7,1
Clorpirifos	Lemene	Lemene	7,1
Clorpirifos	Livenza	Livenza	7,1
Clorpirifos	Piave	Piave a valle del Cordevole	7,1
Clorpirifos	Po	Po	7,1
Clorpirifos	Sile	Sile	7,1
Alachlor	Adige	Adige	7,0
Alachlor	Brenta	Brenta a monte di Piazzola sul Brenta	7,0
Alachlor	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	7,0
Alachlor	Piave	Piave a valle del Cordevole	7,0
Alachlor	Po	Po tra Mincio e foce a mare	7,0
Azinfos metile	Bacchiglione	Bacchiglione tra Padova e la foce in Brenta	6,6
Azinfos metile	Livenza	Livenza	6,6
Azinfos metile	Sile	Sile	6,6
Bentazone	Bacchiglione	Bacchiglione tra Padova e la foce in Brenta	6,4
Bentazone	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	6,4
Propanile	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	6,4
Bentazone	Lemene	Lemene	6,4
Bentazone	Po	Po tra Mincio e foce a mare	6,4
Propanile	Po	Po tra Mincio e foce a mare	6,4
Bentazone	Tagliamento	Tagliamento	6,4
Diuron	Adige	Adige	6,0
Linuron	Adige	Adige	6,0
Diuron	Bacchiglione	Bacchiglione (a monte di Padova )	6,0
Linuron	Bacchiglione	Bacchiglione (a monte di Padova )	6,0
Diuron	Bacchiglione	Bacchiglione tra Padova e la foce in Brenta	6,0
Diuron	Brenta	Brenta a monte di Piazzola sul Brenta	6,0

**Tabella 4** – Principali pesticidi riscontrati nei vari bacini e Unità Idrografiche Aggragate con IP maggiore di 4.8 - segue

Parametro	Bacino idrografico	Unità idrografica Aggregata	Indice di priorità
Linuron	Brenta	Brenta a monte di Piazzola sul Brenta	6,0
Diuron	Brenta	Brenta tra Piazzola sul Brenta e Bacchiglione	6,0
Linuron	Brenta	Brenta tra Piazzola sul Brenta e Bacchiglione	6,0
Alachlor	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	6,0
Diuron	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	6,0
Trifluralin	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	6,0
Diuron	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	6,0
Diuron	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	6,0
Linuron	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	6,0
Diuron	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	6,0
Linuron	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	6,0
Diuron	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	6,0
Diuron	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	6,0
Diuron	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	6,0
Diuron	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	6,0
Diuron	Lemene	Lemene	6,0
Linuron	Livenza	Livenza	6,0
Diuron	Piave	Piave	6,0
Linuron	Piave	Piave	6,0
Linuron	Piave	Piave a valle del Cordevole	6,0
Linuron	Po	Po	6,0
Diuron	Po	Po tra Mincio e foce a mare	6,0
Diuron	Sile	Sile	6,0
Linuron	Sile	Sile	6,0

**Tabella 4** – Principali pesticidi riscontrati nei vari bacini e Unità Idrografiche Aggregate con IP maggiore di 4.8 - segue

Parametro	Bacino idrografico	Unità idrografica Aggregata	Indice di priorità
Diuron	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	6,0
Clorpirifos	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	5,9
Clorpirifos	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	5,9
Clorpirifos	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	5,9
Clorpirifos	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	5,9
Endosulfan	Po	Po	5,9
Clorpirifos	Tagliamento	Tagliamento	
Clorpirifos	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	5,9
Bentazone	Bacchiglione	Bacchiglione (a monte di Padova )	5,9
Cloridazon	Bacchiglione	Bacchiglione (a monte di Padova )	5,6
Cloridazon	Brenta	Brenta tra Piazzola sul Brenta e Bacchiglione	5,6
Azinfos metile	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	5,6
Bentazone	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	5,6
Bentazone	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	5,6
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	5,6
Bentazone	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	5,6
Bentazone	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	5,6
Bentazone	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	5,6
Azinfos metile	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	5,6
Bentazone	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	5,6
Bentazone	Livenza	Livenza	5,6

**Tabella 4** – Principali pesticidi riscontrati nei vari bacini e Unità Idrografiche Aggregate con IP maggiore di 4.8 - segue

Parametro	Bacino idrografico	Unità idrografica Aggregata	Indice di priorità
Azinfos metile	Piave	Piave a valle del Cordevole	5,6
Cloridazon	Piave	Piave a valle del Cordevole	5,6
Bentazone	Sile	Sile	5,6
Azinfos metile	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	5,6 5,6
Triclorfon	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	5,2
Triclorfon	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	5,2
Triclorfon	Po	Po tra Mincio e foce a mare	5,2
Triclorfon	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	5,2
Trifluralin	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	5,0
Trifluralin	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	5,0
Alachlor	Piave	Piave	5,0
Alachlor	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	5,0
Trifluralin	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	5,0
Endosulfan	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	4,9
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Bacchiglione	Bacchiglione tra Padova e la foce in Brenta	4,8
Bentazone	Brenta	Brenta a monte di Piazzola sul Brenta	4,8
Cloridazon	Brenta	Brenta a monte di Piazzola sul Brenta	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Brenta	Brenta a monte di Piazzola sul Brenta	4,8
Bentazone	Brenta	Brenta tra Piazzola sul Brenta e Bacchiglione	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Brenta	Brenta tra Piazzola sul Brenta e Bacchiglione	4,8
Acido 2,4 diclorofenossiacetico (2,4 D)	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	4,8

**Tabella 4** – Principali pesticidi riscontrati nei vari bacini e Unità Idrografiche Aggregate con IP maggiore di 4.8 - segue

<b>Parametro</b>	<b>Bacino idrografico</b>	<b>Unità idrografica Aggregata</b>	<b>Indice di priorità</b>
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Brenta	Brenta tra Gorzone (E) e foce a mare	4,8
Acido 2,4 diclorofenossiacetico (2,4 D)	Gorzone	Gorzone alla botte sul S. Caterina	4,8
Acido 2,4 diclorofenossiacetico (2,4 D)	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Gorzone	Gorzone tra la botte sul S. Caterina e la foce in Brenta	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Bacino meridionale scolante nella Laguna di Venezia	4,8
Bentazone	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Bacino Scolante nella Laguna di Venezia	Laguna di Venezia e bacini minori	4,8
Acido 2,4 diclorofenossiacetico (2,4 D)	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	4,8
Acido 2,4 diclorofenossiacetico (2,4 D)	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Fissero - Tartaro - Canal Bianco	Fissero - Tartaro - Canalbianco tra Maestra (E) e foce a mare	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Lemene	Lemene	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Livenza	Livenza	4,8
Bentazone	Piave	Piave	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Piave	Piave	4,8
Bentazone	Piave	Piave a valle del Cordevole	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Piave	Piave a valle del Cordevole	4,8
Bentazone	Po	Po	4,8

**Tabella 4** – Principali pesticidi riscontrati nei vari bacini e Unità Idrografiche Aggregate con IP maggiore di 4.8 - segue

Parametro	Bacino idrografico	Unità idrografica Aggregata	Indice di priorità
Cloridazon	Po	Po	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Po	Po	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Po	Po tra Mincio e foce a mare	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Sile	Sile	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Tagliamento	Tagliamento	4,8
Bentazone	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	4,8
Acido 2,4 metilclorofenossipropanoico (mecoprop)	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	Aree direttamente scolanti nel Mare Adriatico	4,8

**Tabella 4** – Principali pesticidi riscontrati nei vari bacini e Unità Idrografiche Aggregate con IP maggiore di 4.8 - segue

### Suolo

Per quel che riguarda la matrice suolo, ARPAV non effettua un monitoraggio sui pesticidi. Eventuali prodotti di degradazione dei fitosanitari (ad es. Cu e As) potrebbero essere presenti in aree circoscritte, anche se risulta necessario effettuare, in primis, un monitoraggio dei valori di fondo per poter verificare il reale impatto ambientale dovuto a questi composti.

## 2.2 Rilevazione dei dati di vendita di prodotti fitosanitari

L'Italia è tra i paesi nei quali si registra un più elevato consumo di fitosanitari a livello mondiale [Annuario Istituto Superiore Sanità 2001]. Nel 2006, l'ISTAT ha rilevato un quantitativo di prodotti fitosanitari, distribuiti per uso agricolo in Italia, pari a circa 149.000 tonnellate; nel Veneto, al quarto posto nel panorama nazionale, è stata rilevata una quantità pari a 17.500 tonnellate [Annuario statistico italiano 2008].

### 2.2.1 Dati relativi alla vendita di prodotti fitosanitari nella Regione del Veneto

La correlazione tra i dati relativi alle quantità commercializzate dei diversi principi attivi impiegati in agricoltura e l'effettiva esposizione dei lavoratori agricoli è debole [Maroni M., 2005]. Si è proceduto tuttavia ad un'analisi dei dati relativi alla vendita di fitofarmaci nella regione Veneto nel quinquennio 2003-2007 allo scopo di inquadrare il problema nelle sue linee generali e di raccogliere il maggior numero possibile di informazioni relative alla distribuzione geografica, agli eventuali trend nella vendita dei diversi prodotti, alla distribuzione per tipologia e soprattutto per tossicità, sia acuta sia cronica. Questa parte dello studio fornisce informazioni utili a definire lo stato del problema, sia dal punto di vista dei fattori di rischio che della possibile azione patogena.

### Prodotti fitosanitari: commercializzazione 2003-2006

I dati acquisiti riguardano le vendite per classi di fitofarmaci, anni e ambito geografico. Dall'elaborazione dei dati sulla vendita/esportazione effettuata a cura dell'ARPA Veneto [ARPAV 2008] all'interno del progetto regionale F.A.S. – Fitosanitari Ambiente Salute – per l'anno 2006, il numero di titolari di dichiarazione di vendita/esportazione nel Veneto sono 705 in totale e si concentrano soprattutto nella provincia di Treviso (181), seguita da Vicenza (126), Verona (116), Padova (106), Venezia (106). Molto inferiore il numero dei titolari nelle province di Rovigo (49) e Belluno (21). Nel periodo 2003-2006 il numero di titolari di dichiarazione non si è modificato in maniera significativa (il totale è passato da 672 a 705). Anche la distribuzione geografica per provincia si è mantenuta costante.

Dato che alcuni prodotti sono commercializzati in forma solida, altri in forma liquida, le unità di misura (chilogrammi o litri) sono state accorpate per valutare in maniera approssimata ma realistica la quantità di fitofarmaci venduti. Il modello ministeriale di dichiarazione di vendita, d'altronde, non prevede la distinzione del tipo di formulato (solido o liquido). Dalla documentazione fornita da ARPAV [Relazione Progetto FAS 2008] emerge che la quantità di prodotti venduti, espressi in Kg o litri, ad utilizzatori

Province	Titolari dichiarazione	Principi attivi venduti
Belluno	3,0%	0,2%
Padova	15,0%	7,2%
Rovigo	7,0%	8,2%
Treviso	25,7%	22,6%
Venezia	15,0%	10,1%
Vicenza	17,9%	6,5%
Verona	16,5%	45,3%
TOTALE	100,0%	100,0%

**Tabella 5** – Distribuzione percentuale per provincia dei titolari di vendita/dichiarazione e delle vendite di principi attivi calcolato sul totale regionale. Anno 2006

finali si è ridotta di circa l'11% tra il 2003 e il 2006. La distribuzione delle quantità di fitofarmaci commercializzate nelle diverse province, non è proporzionale al numero di titolari di dichiarazione, come si vede nella tabella 5.

### Principi attivi – distribuzione funzionale

I principi attivi più venduti sono in assoluto gli anticrittogamici (fungicidi) che rappresentano costantemente nel periodo di tempo considerato circa il 60% del totale dei fitofarmaci commercializzati. Seguono erbicidi (15-20%), acaricidi e insetticidi con percentuali di poco superiori al 10% del totale e circa il 20% di altri prodotti [ARPAV 2008]. Modeste le variazioni tra il 2003 e il 2006, ad eccezione di una riduzione dell'impiego di anticrittogamici e di erbicidi nell'area dell' ULSS 19 di Adria.

## 2.2.2 Valutazione della tossicità

Come già precedentemente sottolineato, il grado di tossicità viene valutato sulla base dei risultati degli studi sperimentali condotti su animali da esperimento, con determinazione della dose letale 50 (DL50), vale a dire la dose della sostanza in esame che provoca la morte del 50% della popolazione sottoposta ad esperimento (in genere ratti o conigli) dopo assunzione per via orale, percutanea o inalatoria. Più bassa è la DL50, più tossica è la molecola. A seconda della DL50 si stabilisce una classificazione di tossicità. Le prove sopra esposte vengono in realtà ripetute per ogni prodotto commerciale (anche se con lo stesso principio attivo) poiché, come è noto, nei formulati commerciali fitosanitari la percentuale di principio attivo è variabile, come i coformulati; di conseguenza varierà anche la DL50 di quel dato prodotto commerciale.

Il D. Lgs. n.194 del 17/03/1995, che recepisce la direttiva 91/414 CEE ha adottato la classificazione comunitaria che oltre alla tossicità acuta considera anche la tossicità cronica, l'impatto sull'ambiente, la persistenza e quantità dei residui, l'azione sulla fauna utile e sugli animali bersaglio: i prodotti commerciali vengono pertanto distinti per classe di pericolosità in molto tossici

(indicazione di pericolo T+), tossici (T), nocivi (Xn) e irritanti (Xi). Le sostanze non pericolose per le quali non è richiesto né simbolo né indicazione di pericolo sono considerate non classificate.

Allo scopo di valutare la tossicità dei fitofarmaci più venduti, abbiamo consultato le schede tecniche delle sostanze attive commercializzate che rappresentassero oltre l'85% delle vendite negli anni dal 2003 al 2007. Il numero e la quantità (Kg) di principi attivi considerati nei diversi anni è praticamente sovrapponibile. Nel caso che nel formulato commerciale fossero presenti più principi attivi, è stato preso in considerazione solo il preparato presente in quantità percentualmente maggiore. Nelle tabelle 6 e 7 sono riportati i nomi dei principi attivi commercializzati, la clas-

sificazione funzionale, la quantità espressa in chilogrammi e la percentuale sul totale dei principi attivi negli anni 2003 e 2007.

Come si vede, sedici principi attivi venduti nel 2003 sono presenti anche nel 2007. Le variazioni sono minime: nel 2003 i principi attivi venduti sono gli stessi del 2007, l'unica differenza è rappresentata dalla vendita di polisilossano e polisolfuro di calcio nel 2003.

#### Composizione chimica

Nella tabella 8 è riportata la distribuzione dei principi attivi commercializzati nel 2007 sulla base della composizione chimica, per grandi categorie. Si può vedere che gli organofosforici rappre-

Principio Attivo	Classificazione Funzionale	Quantità - anno 2003	Valore %
zolfo	anticrittogamico	1.437.385,26	20,10%
1,3 dicloropropene	nematocida	1.039.683,48	14,54%
mancozeb	anticrittogamico	757.309,84	10,59%
olio minerale	insetticida	518.195,81	7,25%
rame-ossicloruro di rame	anticrittogamico	498.884,91	6,98%
n-decanolo	fitoregolatore	302.600,75	4,23%
polisilossano	coadiuvante	264.223,98	3,69%
glyphosate	diserbante	215.156,89	3,01%
ziram	anticrittogamico	184.839,41	2,58%
polisolfuro di calcio	anticrittogamico	151.116,97	2,11%
metiram	anticrittogamico	127.662,67	1,78%
rame-idrossido di rame	anticrittogamico	121.041,75	1,69%
folpet	anticrittogamico	106.617,19	1,49%
s-metolaclor	diserbante	102.227,23	1,43%
rame-solfato di rame	anticrittogamico	101.653,29	1,42%
fosetyl-aluminium	anticrittogamico	78.422,31	1,10%
thiram	anticrittogamico	74.772,35	1,05%
metam-sodium	insetticida	74.413,90	1,04%

**Tabella 6** – Principi attivi commercializzati nel Veneto nel 2003, classificati in base alla quantità (Kg). I 18 prodotti elencati rappresentano l'86,1% del totale vendite

Principio Attivo	Classificazione Funzionale	Quantità - anno 2007	Valore %
zolfo	anticrittogamico	1.967.241,12	26,01%
1,3 dicloropropene	nematocida	1.112.568,62	14,71%
mancozeb	anticrittogamico	793.745,38	10,50%
n-decanolo	fitoregolatore	456.080,21	6,03%
olio minerale	insetticida	442.379,23	5,85%
rame-ossicloruro di rame	anticrittogamico	339.389,38	4,49%
glyphosate	diserbante	331.236,57	4,38%
folpet	anticrittogamico	158.453,76	2,10%
ziram	anticrittogamico	151.365,72	2,00%
metam-sodium	insetticida	146.544,38	1,94%
s-metolaclor	diserbante	133.162,75	1,76%
metiram	anticrittogamico	115.463,80	1,53%
rame-solfato di rame	anticrittogamico	106.365,74	1,41%
fosetyl-aluminium	anticrittogamico	105.285,57	1,39%
rame-idrossido di rame	anticrittogamico	104.493,21	1,38%
thiram	anticrittogamico	88.978,35	1,18%

**Tabella 7** – Principi attivi commercializzati nel Veneto nel 2007, classificati in base alla quantità (Kg). I 16 prodotti elencati rappresentano l'86,5% del totale vendite

Classificazione chimica	N. prodotti	Quantità (Kg)	% del totale
zolfo e derivati	1	1.967.241	26,0%
ditiocarbammati	5	1.296097	17,2%
rame e derivati	3	550.248	7,3%
organofosforici	1	105.286	1,4%
altri	-	3.637.530	48,1%
			100,0%

**Tabella 8** – Distribuzione delle vendite di fitofarmaci nell'anno 2007 in base alla composizione chimica

sentano solo l'1,4% del totale e i ditiocarbammati il 17,2%. I prodotti più commercializzati sono composti a base di zolfo. I prodotti più commercializzati a base di rame rappresentano una percentuale significativa, legata al tipo di coltivazioni.

#### Tossicità

La tabella 9 riporta il numero e la quantità di principi attivi in rapporto alla classe di tossicità, distinta in Molto tossici (T+), Tossici (T), Nocivi (Xn), Irritanti (Xi), Non classificati (NC). Come si vede, non vi sono principi attivi molto tossici tra quelli più venduti. E' presente un solo principio classificato come Tossico (1,3 dicloropropene), nove classificati come Nocivi, cinque Irritanti e

un Non classificato (Olio minerale). I principi attivi delle diverse classi sono specificati nella tabella successiva.

Nella tabella 10 sono riportati i nomi dei principi attivi nelle classi di tossicità.

La distribuzione dei principi attivi nelle classi di tossicità non si è modificata nell'anno 2003 rispetto al 2007 come da tabella 11. Non sono state riscontrate variazioni degne di nota negli anni intermedi.

I dati di tossicità relativi ai principi attivi più venduti (intorno all'85% del totale) hanno una buona corrispondenza con quanto

Classe di tossicità	N. principi attivi	Quantità (Kg)	% del totale
Molto Tossici (T+)	-	-	-
Tossici T	1	1.112.568	14,7%
Nocivi (Xn)	9	1.572.986	20,8%
Irritanti (Xi)	5	3.425.782	45,3%
Non classificati (NC)	1	442.379	5,9%

**Tabella 9** – Distribuzione dei principi attivi commercializzati (circa l'85% del totale) in base alla classe di tossicità (anno 2007)

Molto Tossici (T+)	Tossici (T)	Nocivi (Xn)	Irritanti (Xi)	Non classificati
-	1,3 dicloropropene	ossicloruro rame	zolfo	Olio minerale
-	-	glyphosate	mancozeb	-
-	-	folpet	decanolo	-
-	-	ziram	fosetyl-aluminium	-
-	-	metam-sodium	idrossido rame	-
-	-	s-metolaclor	-	-
-	-	metiram	-	-
-	-	solfato di rame	-	-
-	-	thiram	-	-

**Tabella 10** – Distribuzione dei principi attivi commercializzati (85% circa del totale) nelle diverse classi di tossicità (anno 2007)

Classe di tossicità	2003	2007
Molto Tossici (T+)	-	-
Tossici T	1 (5,6%)	1 (6,25%)
Nocivi (Xn)	9 (50,0%)	9 (56,25%)
Irritanti (Xi)	6 (33,3%)	5 (31,3%)
Non classificato (NC)	2 (11,1%)	1 (6,25%)

**Tabella 11** – Distribuzione dei principi attivi maggiormente commercializzati (intorno all'85% del totale) in base alla classe di tossicità (anno 2003 e 2007)

rilevabile per il totale delle quantità di fitofarmaci vendute. Fanno eccezione quelli molto tossici che rappresentano circa il 2% nel totale dei prodotti venduti (tabella 12). Questa apparente discrepanza è legata al fatto che la tossicità riferita al principio attivo preso singolarmente non corrisponde necessariamente alla tossicità valutata su miscele di più composti, nelle quali possono verificarsi effetti additivi o sinergici tra i componenti. I principi attivi possono essere inoltre contenuti nelle miscele in proporzioni variabili. Per le miscele, la tossicità viene quindi valutata per ogni singolo prodotto commerciale.

Anno	Classe di tossicità				
	Molto tossico (T+)	Tossico (T)	Nocivo (Xn)	Irritante (Xi)	Non classificato
	%	%	%	%	%
2003	1,8	4,3	10,6	35,0	48,4
2004	1,8	5,5	9,2	39,1	44,4
2005	1,8	4,3	9,3	40,0	44,6
2006	2,0	6,4	10,5	38,0	43,1

**Tabella 12** – Distribuzione percentuale della quantità (Kg e/o litri) di fitofarmaci commercializzati in base alla classe di tossicità dal 2003 al 2006 sul totale delle vendite

Provincia	Classe di tossicità				
	Molto tossico (T+)	Tossico (T)	Nocivo (Xn)	Irritante (Xi)	Non classificato
	%	%	%	%	%
Belluno	0,0	0,0	0,4	23,8	75,8
Padova	1,9	0,7	5,8	43,0	48,7
Rovigo	3,2	9,1	16,1	26,1	45,5
Treviso	0,3	0,3	8,4	46,0	45,1
Venezia	0,8	4,7	10,0	36,0	48,5
Verona	3,2	11,9	12,4	35,8	36,7
Vicenza	0,3	0,6	4,7	40,2	54,1

**Tabella 13** – Distribuzione percentuale della quantità (Kg e/o litri) di fitofarmaci commercializzati nell'anno 2006, in base alla classe di tossicità, per provincia sul totale delle vendite

L'andamento delle vendite, disaggregate in base alla tossicità, è relativamente costante nel tempo, con un leggero aumento percentuale di prodotti tossici nel 2006.

La distribuzione geografica della commercializzazione dei fitofarmaci in rapporto alla tossicità non è omogenea: essa è condizionata dalla estensione e dal tipo delle attività agricole in una determinata zona. In tabella 13 è riportata la distribuzione percentuale della quantità di fitofarmaci commercializzati in base al grado di tossicità nell'anno 2006 nelle province del Veneto [ARPAV 2008].

Come si vede, i fitofarmaci classificati "Molto tossici" e "Tossici" sono commercializzati soprattutto nella provincia di Verona e di Rovigo. I quantitativi in valore assoluto di quelli commercializzati nella provincia di Verona sono molto elevati: nel 2006 hanno rappresentato oltre il 45% del totale di tutto il Veneto e per i prodotti classificati "T+" e "T" insieme, addirittura il 73,2% dei prodotti con analoga classificazione in tutto il Veneto. Nella provincia di Rovigo sono stati commercializzati l'8,2% del totale fitofarmaci e il 14,3% dei prodotti classificati "T+" e "T" considerati insieme. Per confronto, in provincia di Treviso in cui la percentuale di fitofarmaci venduti sul totale regionale era del 22,6% nel 2006, i prodotti classificati "T+" e "T" considerati insieme costituiscono appena l'1,5% del totale regionale. L'andamento negli anni 2003-2006 per provincia è relativamente omogeneo, con un aumento percentuale già segnalato di prodotti "T+" e "T" nel 2006.

#### Tossicità cronica e tossicità d'organo

La classificazione della tossicità dei principi attivi comunemente impiegata si riferisce esclusivamente alla tossicità acuta e non tiene conto di eventuali effetti cronici o della possibile cancerogenicità. Non fa inoltre riferimento a specifiche tossicità d'organo o potere irritante su organi e apparati nell'uomo. Riportiamo nella tabella 14 la distribuzione del numero di prodotti in relazione all'azione patogena sull'uomo negli anni 2003 e 2007. I dati si riferiscono al pool di prodotti che costituiscono almeno l'85%

Azione patogena	2003	2007
Cancerogeno	4	4
Sistema riproduttivo	1	1
Neuro-tossicità	1	1
Irritante per la cute	12	11
Sensibilizzante per la cute	4	4
Irritante per gli occhi	13	12
Irritante apparato respiratorio	6	5

**Tabella 14** – Numero di principi attivi commercializzati, in relazione alla azione patogena sull'uomo negli anni 2003 e 2007

delle vendite. Le informazioni relative all'azione patogena, alle frasi di rischio presenti nelle schede di sicurezza, insieme alla classificazione dei pesticidi sulla base della composizione chimica e dell'impiego sono stati in parte desunti dai siti Internet:

- [http://www.alanwood.net/pesticides/class\\_pesticides.html](http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html);
- <http://www.pesticideinfo.org> ;
- <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/>.

Abbiamo tenuto conto delle frasi di rischio della Classificazione di sicurezza della Comunità Europea: l'azione irritante a livello oculare corrisponde alla frase di rischio R36, per l'apparato respiratorio R37, per la pelle R38. La capacità di sensibilizzazione allergica per contatto con la pelle corrisponde alla frase R43.

Analizzeremo nel dettaglio le sostanze coinvolte nelle singole azioni patologiche riportate in tabella 14.

Cancerogenicità: nel pool di sostanze attive che costituiscono l'85% delle vendite sono stati individuati quattro composti a probabile azione cancerogena e precisamente: FOLPET (Fungicida, classe delle tioftalimidi); MANCOZEB (fungicida, ditiocarbammato di zinco); METIRAM = Etilen tiourea (Fungicida, ditiocarbammato di zinco) e METAM SODIUM. La cancerogenicità di questi prodotti è inquadrata come segue da diversi organismi nazionali o internazionali: IARC = Non classificabile o non incluso nella lista;



U.S. EPA = B2, probabile carcinogeno; California Proposition 65 = Carcinogeno. N.B. IARC = International Agency for Research on Cancer; U.S. EPA = United States Environmental Protection Agency; California Proposition 65 = Legge dello Stato della California. L'Environmental Protection Agency (EPA) classifica come "probabili cancerogeni i fitofarmaci per cui esiste un'evidenza del potenziale cancerogeno per l'uomo ma non si raggiunge il livello di certezza che consente di definirli "cancerogeni per l'uomo", vale a dire l'evidenza epidemiologica di una associazione causale tra l'esposizione umana e l'insorgenza del cancro. Il termine "probabile" non si riferisce a una probabilità quantificabile, ma è un termine che sta a indicare l'insufficiente peso dei dati disponibili (sperimentali sull'animale da esperimento ed epidemiologici sull'uomo) per dimostrare il rapporto causale tra esposizione e cancro. L'EPA classifica come B2, probabili cancerogeni, anche altri sette prodotti non presenti nelle liste IARC, ma commercializzati nel Veneto in quantità modeste, e che non sono quindi calcolati nel pool di sostanze considerato. Rientrano in questa categoria il MANEB (fungicida, ditiocarbammato), l'ACIFLUORFEN (erbicida), il CAPTAN (fungicida), la DAMINOZIDE (regolatore della crescita delle piante), l'HALOXYFOP-METHIL (erbicida), il PROCYMIDONE (fungicida), la PROPARGITE (acaricida). In totale i principi attivi classificati dall'EPA come "probabili cancerogeni" sono quindi 10.

Effetti sul sistema riproduttivo: MANCOZEB (fungicida, ditiocarbammato di zinco).

Neurotossicità: FOSETYL-ALUMINIUM (fungicida, fa parte dei composti organofosforici).

Irritante per la cute: ZOLFO (fungicida); MANCOZEB (fungicida, ditiocarbammato di zinco); n-DECANOLO (n- Decil alcool, fitoregolatore) RAME OSSICLORURO (fungicida); GLYPHOSATE (erbicida, derivato della glicina); ZIRAM (fungicida, dimetil-ditiocarbammato); s-METOLACLOR (erbicida, cloroacetamide); METIRAM (fungicida, ditiocarbammato di zinco); SOLFATO DI RAME (fungicida); FOSETYL-ALUMINIUM (fungicida, organofosforico); IDROSSIDO DI RAME (fungicida); CALCIO POLISOLFURO (fungicida).

Sensibilizzante per la cute: MANCOZEB (fungicida, ditiocarbammato di zinco); FOLPET (fungicida, classe delle tioftalimidi); METAM SODIUM (fungicida, ditiocarbammato); FOSETYL-ALUMINIUM (fungicida, organofosforico).

Irritante per gli occhi: ZOLFO (fungicida); 1,3 DICLOROPROPENE (erbicida, acido arilossialcanoico); MANCOZEB (fungicida, ditiocarbammato di zinco); n-DECANOLO (n- Decil alcool, fitoregolatore); RAME OSSICLORURO (fungicida); GLYPHOSATE (erbicida, derivato della glicina); FOLPET (fungicida, classe delle tioftalimidi); ZIRAM (fungicida, dimetil-ditiocarbammato); s-METOLACLOR (erbicida, cloroacetamide); SOLFATO DI RAME (fungicida); FOSETYL-ALUMINIUM (fungicida, organofosforico); IDROSSIDO DI RAME (fungicida); CALCIO POLISOLFURO (fungicida).

Irritante per l'apparato respiratorio: ZOLFO (fungicida); MANCOZEB (fungicida, ditiocarbammato di zinco); ZIRAM (fungicida, ditiocarbammato); FOSETYL-ALUMINIUM (fungicida, organofosforico); SOLFATO DI RAME (fungicida); IDROSSIDO DI RAME (fungicida); CALCIO POLISOLFURO (fungicida).

### 2.2.3 Conclusioni

Dall'analisi dei dati relativi alle vendite di fitofarmaci nel periodo 2003-2007 si possono trarre alcune considerazioni:

- le vendite di fitofarmaci si mantengono relativamente costanti quantitativamente e qualitativamente nel periodo considerato;
- le vendite (e presumibilmente l'impiego) sono diversificate nelle province del Veneto, in rapporto alla peculiarità delle coltivazioni: in particolare la vendita di fitofarmaci classificati "molto tossici" e "tossici" è particolarmente elevata nella provincia di Verona;
- per gli effetti acuti, l'azione patogena più frequentemente indicata nelle schede di sicurezza è l'effetto irritante, che può manifestarsi soprattutto a livello della cute e degli occhi, ma

anche dell'apparato respiratorio; alcune sostanze presentano inoltre la capacità di dare sensibilizzazione allergica a livello cutaneo;

- effetti sul sistema riproduttivo sono segnalati solo per un composto tra quelli più frequentemente usati (mancozeb);
- effetti neurotossici sono segnalati solo per un composto tra quelli più frequentemente usati (fosetil-alluminio);
- 10 principi attivi su 16 vengono classificati dall'EPA (Environmental Protection Agency degli Stati Uniti) come "probabili cancerogeni";
- non risulta dalla letteratura un effetto tossico sul sistema endocrino (endocrine disruptor) per nessuna delle sostanze attive comprese nel gruppo che rappresenta l'85% delle vendite.

## 2.3 Dati sanitari - analisi critica delle fonti locali

Per valutare la disponibilità e l'attendibilità delle fonti esistenti relativi agli effetti nocivi dei fitofarmaci, abbiamo analizzato le caratteristiche e criticità dei dati delle seguenti fonti.

### 2.3.1 Registro regionale delle cause di morte

Il Registro Regionale delle cause di morte è disponibile presso il SER (Servizio Epidemiologico Regione Veneto) a partire dal 1995. Fino al 2005 la codifica della causa di morte, identificata a partire dalle condizioni nosologiche descritte nella scheda ISTAT secondo le regole dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), veniva effettuata a livello di singola ULSS. A partire dal 2006, codifica ed inserimento dei dati nell'archivio regionale sono ad opera del SER. La classificazione segue l'ICD9 (International Classification of Diseases); a differenza dell'archivio SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera), viene riportata anche l'eventuale modalità del traumatismo (codici E – classificazione supplementare delle cause esterne dei traumatismi e degli avvelenamenti). Per l'anno 2007 viene operato un "bridge coding", cioè la codifica avviene sia in ICD9 che in ICD10.

### 2.3.2 Archivio regionale delle schede di dimissione ospedaliera

L'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), alimentato dalle singole ULSS/Aziende Ospedaliere e gestito dalla Direzione Risorse Socio Sanitarie della Regione Veneto, è disponibile presso il SER a partire dall'anno 1999. L'archivio regionale SDO raccoglie tutte le dimissioni da strutture ospedaliere pubbliche e private della Regione Veneto, ed i ricoveri di residenti nel Veneto in ospedali di altre Regioni. Nel complesso, l'archivio comprende circa 1.000.000 dimissioni/anno. Ciascuna SDO riporta una diagnosi di dimissione principale e fino a cinque diagnosi secondarie, secondo la classificazione ICD9-CM (ICD9 per il solo anno 1999); sono inoltre riportati fino a 6 interventi/procedure.

#### Criticità:

- per le intossicazioni da pesticidi sono previste solo due voci: 989.3 = effetti tossici di composti organofosforici e carbam-

mati e 989.4 = effetti tossici di altri pesticidi non considerati altrove;

- dalle SDO non è possibile ricavare, nel caso dell'intossicazione da pesticidi, se si tratti di evento di natura occupazionale o di evento accidentale o di natura dolosa.

Siamo risaliti ad alcuni dati relativi alla mortalità e ai ricoveri ospedalieri conseguenti all'esposizione ad antiparassitari nel Veneto. Abbiamo considerato: le voci 989.3 = effetti tossici di composti organofosforici e carbammati e 989.4 = effetti tossici di altri pesticidi non considerati altrove della classificazione Internazionale delle Malattie (ICD9). I dati sono riferiti agli anni 1999-2005. L'andamento dei ricoveri sono riportati nelle tabelle 15 e 16.

I dati mettono in evidenza il basso numero di ricoveri, che ha una tendenza a diminuire progressivamente. In alcuni anni non si è verificato alcun ricovero. A partire dal 2001 per organofosforici e carbammati e dal 2002 per altri pesticidi non si sono verificati ricoveri per pazienti di sesso femminile. La durata media del ricovero è sempre stata al massimo di un giorno, ad indicare che il paziente veniva semplicemente tenuto in osservazione. Nel

	N. casi						
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
<b>Maschi</b>	41	79	17	50	13	0	15
<b>Femmine</b>	12	33	0	0	0	0	0
<b>TOTALE</b>	53	112	17	50	13	0	15

Tabella 15 – Andamento dei ricoveri ospedalieri nel Veneto per effetti tossici di composti organofosforici e carbammati (1999-2005)

	N. casi						
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
<b>Maschi</b>	37	0	13	0	26	0	15
<b>Femmine</b>	27	0	23	0	0	0	0
<b>TOTALE</b>	64	0	36	0	26	0	15

Tabella 16 – Andamento dei ricoveri ospedalieri nel Veneto per effetti tossici di altri pesticidi diversi da organofosforici e carbammati (1999-2005)

periodo considerato non sono stati registrati decessi per le cause considerate. Va sottolineato che la causa del ricovero non è specificata nel dettaglio, vale a dire non è possibile risalire alle modalità dell'intossicazione, se in occasione di lavoro o per assunzione accidentale o per cause dolose (tentato suicidio, tentato omicidio). A riprova di quanto sopra, nel 1999, 15 ricoveri tutti di sesso femminile, riguardavano pazienti di età inferiore ai 14 anni per i composti tossici diversi da organofosforici e carbammati, mentre nell'anno 2000, 10 maschi e 10 femmine ricoverati per intossicazione da composti organofosforici si trovavano nella stessa classe di età. Per questi pazienti l'origine non professionale dell'intossicazione è altamente probabile.

### 2.3.3 INAIL

L'INAIL (Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro), tutela l'infortunio sul lavoro quale evento non volontariamente provocato dall'assicurato, da cui derivi la morte o l'inabilità permanente al lavoro, assoluta o parziale, ovvero una inabilità temporanea assoluta che comporti l'astensione dal lavoro per più di tre giorni. I casi di intossicazione da antiparassitari (che vengono classificati come infortunio sul lavoro) registrati nell'archivio INAIL in un determinato periodo comprendono tutte le intossicazioni da antiparassitari in cui l'esposizione è avvenuta all'interno di una giornata lavorativa ed ha comportato un'astensione dal lavoro di più di tre giorni. L'archivio informatizzato dell'INAIL prevede che per ogni caso denunciato venga riportato l'agente materiale causa dell'infortunio. Il codice relativo agli agenti causali è stato definito e viene aggiornato in relazione alle specifiche voci riportate sulla documentazione cartacea relativa al caso esaminato. La consultazione dell'archivio, allo scopo di estrarre le intossicazioni acute da antiparassitari, prevede l'utilizzazione dei codici relativi ai termini generici di "antiparassitario" e "pesticida" e alle classi funzionali anticrittogamici, diserbanti, fertilizzanti, insetticidi, sterilizzanti e topicidi. È possibile anche il riferimento a specifiche classi chimiche di prodotti per uso agricolo, ove presenti. La stima del rischio di infortunio da antiparas-

sitari a livello nazionale e regionale viene effettuata mettendo in rapporto il numero di incidenti riconosciuti come conseguenza di esposizione lavorativa dall'INAIL (dato diverso e inferiore rispetto agli incidenti denunciati) con il numero di assicurati per gli anni considerati. Il data base consente una stratificazione per anno, sesso, regione, gravità dell'evento (morte, inabilità permanente, inabilità temporanea).

I casi di infortunio vengono registrati solo se è stata effettuata la compilazione del primo certificato di infortunio o di malattia professionale da parte dei sanitari che hanno soccorso o curato l'infortunato. Questo obbligo di legge viene in diversa misura disatteso. Vale la pena di ricordare inoltre che per gli infortuni definiti "in franchigia", cioè con assenza dal lavoro non superiore a tre giorni (almeno per il passato) la denuncia all'INAIL non è obbligatoria. L'INAIL tuttavia registra e conteggia comunque tutti i casi notificati. Inoltre, poiché i dati pubblicati sono estratti da un archivio informatizzato utilizzato per la gestione amministrativa degli eventi, quando vi è poca distanza di tempo tra evento ed elaborazione dei dati, si verificano inevitabilmente problemi di ritardi di registrazioni, di doppie registrazioni (magari perché dello stesso evento si sono occupate più sedi INAIL) o altro. Se, invece degli infortuni denunciati, si cerca di utilizzare il dato degli infortuni indennizzati o di quelli definiti positivamente, ci si scontra con il problema dei tempi necessari per chiudere i casi dal punto di vista amministrativo; talvolta sono le prognosi molto lunghe necessarie per la completa guarigione e la stabilizzazione dei postumi, talaltra sono i contenziosi a ritardare la definizione, fatto sta che, almeno fino ad ora, occorrono almeno due anni dopo l'anno di evento per ottenere un dato sufficientemente consolidato (e, anche così, si "perde" qualche caso mortale o grave). Per le malattie professionali, le malattie denunciate rappresentano solo in parte il fenomeno malattia professionale, in quanto potrebbero sottostimare alcune patologie che comportano una difficoltà di riconoscimento del nesso di causa tra malattia ed esposizione lavorativa, e sovrastimare altre patologie, per le quali il percorso denuncia-riconoscimento-indennizzo è più agevole. Le malattie riconosciute o indennizzate dall'INAIL, oltre a presentare le stesse problematiche rilevate per le malattie denun-

ciate, risentono fortemente dei criteri che l'INAIL adotta per il riconoscimento del nesso di causa. Nonostante queste criticità, il dato INAIL rappresenta una fonte di informazione di estrema rilevanza per la valutazione del problema.

#### Criticità:

- l'archivio INAIL è organizzato e strutturato principalmente per uso amministrativo. Questo comporta che il singolo caso prima di comparire come "definito" dall'INAIL come infortunio o malattia professionale deve attendere il completamento del percorso diagnostico e medico legale e l'eventuale contenzioso, con cospicui ritardi nella disponibilità del dato;
- dai dati relativi agli infortuni sul lavoro (tra i quali vengono classificate le intossicazioni acute da antiparassitari), è estremamente difficile risalire alla causa, nel caso di sostanze chimiche.

Per quanto riguarda lo specifico di questo studio sui dati del Veneto, la richiesta ai servizi informatici INAIL, locali e centrali, di poter disporre delle informazioni relative agli infortuni sul lavoro da esposizione ad antiparassitari o in genere a principi attivi utilizzati in agricoltura negli anni recenti non ha consentito di ottenere dati utilizzabili ai fini di uno studio epidemiologico o di una semplice valutazione attendibile del fenomeno.

Per quanto riguarda gli infortuni, nel periodo 2003-2006 risulterebbero infatti 21 casi complessivamente in tutto il Veneto di "presunta" intossicazione da antiparassitari, vale a dire casi di infortuni in agricoltura legati a "contatto con sostanze pericolose (solide, liquide o gassose) per via nasale, orale, per inalazione". Per quanto riguarda le malattie professionali, nel periodo 2000-2006 risultano definiti: un caso di malattia da esposizione a composti del rame e due casi da contatto con derivati dell'acido carbammico e tiocarbammico.

Disponiamo tuttavia dei risultati di uno studio condotto dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con la Sovrintendenza Medica Generale e la Consulenza Statistica Attuariale dell'INAIL relativo agli infortuni da antiparassitari indennizzati nel periodo 1995-1998 [Germani D., 2001].

In Tabella 17 è riportato l'andamento nella Regione Veneto e in tutta Italia. In valore assoluto nel Veneto sono stati riconosciuti 55 casi di intossicazioni da antiparassitari nel periodo considerato su 100.293 addetti all'agricoltura assicurati.

I dati riportati si riferiscono ad incidenti sul lavoro riconosciuti dall'INAIL e pertanto di natura professionale indagata e dimostrata, a differenza di quanto desumibile dai dati ISTAT. Il numero di casi è comunque basso, con un trend negativo nel triennio. Il dato di incidenza medio annuo è del 13,5 su 10.000 addetti assicurati, di poco superiore a quello nazionale. A livello nazionale le intossicazioni sono più frequenti nei maschi.

Anni	Veneto		Italia	
	Numero casi	Tasso $\times 10^4$	Numero casi	Tasso $\times 10^4$
1995	23	21,4	198	16,7
1996	15	14,5	133	11,3
1997	7	7,5	124	11,0
1998	10	11,0	94	9,1
<b>TOTALE</b>	55	13,5	549	12,0

**Tabella 17** – Infortuni da antiparassitari riconosciuti dall'INAIL in valore assoluto e come tasso per 10.000 ( $10^4$ ) addetti del settore agricolo assicurati negli anni 1995-1998

### 2.3.4 SPISAL

Il Servizio di Prevenzione Igiene e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro (SPISAL) è uno dei Servizi del Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda Unità Locale Socio Sanitaria (AULSS). L'istituzione dello stesso è previsto dalla legge n. 833 del 1978 e successivamente dal Decreto Legislativo 502 del 1992 e modificato dal Decreto Legislativo 517 del 1993 e dal Decreto Legislativo 229 del 1999, che ne prevedono la costituzione come struttura territoriale operativa per garantire la tutela dei lavoratori nel campo della sicurezza ed igiene sul lavoro. Allo SPISAL sono attribuite le funzioni di controllo, vigilanza e di promozione della cultura della salute e della sicurezza negli ambienti di lavoro con il compito di contribuire alla prevenzione delle malattie professionali e degli infortuni sul lavoro. L'attività dello SPISAL si esplica nell'ambito del territorio regionale di competenza dell'AULSS di appartenenza. Gli SPISAL non hanno compiti specifici di osservatorio epidemiologico, tuttavia in alcune strutture sono state raccolte informazioni in maniera strutturata, avvalendosi anche della collaborazione di altre strutture sanitarie (Pronti Soccorsi, INAIL).

#### Criticità:

la raccolta dei dati avviene su base volontaria, con modalità diverse da Servizio a Servizio. Non è previsto coordinamento fra i Servizi. Abbiamo contattato tramite posta elettronica e in alcuni casi direttamente, i Responsabili dei 21 SPISAL del Veneto, richiedendo informazioni sull'incidenza delle intossicazioni acute da pesticidi/fitofarmaci, chiedendo di specificare, ove possibile la sostanza/e coinvolta. Dei 21 SPISAL cui è stata inviata una richiesta formale via posta, seguita da una seconda richiesta via e-mail, abbiamo ricevuto 10 risposte (47,6%) riportate di seguito.

- ULSS 1 Belluno: non ha risposto
- ULSS 2 Feltre: non ha risposto
- ULSS 3 Bassano: non ha risposto
- ULSS 4 Thiene: non ha risposto
- ULSS 5 Vicenza Ovest: è attivo un osservatorio infortuni da 15 anni. È stato segnalato un solo caso nel '94 (Intossicazione da

carbammati di grado moderato-lieve)

- ULSS 6 Vicenza: non segnalazioni di infortuni da pesticidi. Lo SPISAL ha un rapporto di collaborazione e di scambio informazioni con i due Servizi di Pronto Soccorso della zona
- ULSS 7 Pieve di Soligo: non ha risposto
- ULSS 8 Asolo: non disponibili dati sulle intossicazioni acute
- ULSS 9 Treviso: non ha risposto
- ULSS 10 Veneto Orientale (Portogruaro, S. Donà): nessuna segnalazione di intossicazioni acute nel periodo 2005-2008
- ULSS 12 Venezia: non ha risposto
- ULSS 13 Mirano, Dolo: segnala sulla base delle SDO alcuni casi pediatrici e altri assunti per probabile scopo suicida o accidentale
- ULSS 14 Chioggia: non ha risposto
- ULSS 15 Alta padovana (Camposampiero, Cittadella): nessuna segnalazione
- ULSS 16 Padova: nessuna segnalazione
- ULSS 17 Este, Conselve: 3 casi nel 1991, 1 caso nel 2002. Nessun caso nel periodo 2005-2008
- ULSS 18 Rovigo: non ha risposto
- ULSS 19 Adria: nessuna segnalazione e nessun caso giunto alla osservazione dello SPISAL
- ULSS 20 Verona San Bonifacio: non ha risposto
- ULSS 21 Verona (Legnago, Bovolone): dal 1990 sono stati registrati 21 casi di intossicazione professionale da pesticidi
- ULSS 22 Verona Bussolengo: non ha risposto

In cinque SPISAL (ULSS 6, 8, 10, 15, 16, 19) i Responsabili non avevano ricevuto negli ultimi 5 anni alcuna segnalazione di intossicazione acuta da pesticidi. Va rilevato che lo SPISAL dell'ULSS 6 ha un rapporto organico di collaborazione per il problema infortuni con i due servizi di P.S. della zona. Lo Spisal dell'ULSS 5, in cui è attivo un osservatorio specifico per gli infortuni in agricoltura da oltre 15 anni segnala un unico caso lieve, risalente al 1994, dovuto a carbammati. Lo SPISAL dell'ULSS 13 ha effettuato una ricerca sulle Schede SDO per ricoveri dovuti a presunte intossicazioni da pesticidi dal 1999 al 2007. Risultano 6 ricoveri per intossicazione da pesticidi, di cui tre in età pediatrica, due in

adulti con problemi di disadattamento sociale e alcoolismo e uno di cui non si hanno precise indicazioni. L'ULSS 17 segnala 3 casi nel 1991, 1 caso nel 2002. Nessun caso nel periodo 2005-2008. Infine, lo SPISAL dell'ULSS 21 nel Veronese, segnala, dal 1990, n. 21 casi di intossicazione professionale da pesticidi.

In conclusione, il numero di intossicazioni acute da pesticidi di cui sia arrivata segnalazione alle strutture competenti è basso e spesso di natura non professionale. Il numero più elevato di casi, seppure diluiti in un lungo periodo di tempo si è avuto nel veronese, zona ad elevato consumo di fitofarmaci classificati come "Molto tossici" e "Tossici".

### 2.3.5 Registro malformazioni congenite

Si tratta di un registro di popolazione per la sorveglianza epidemiologica delle malformazioni congenite, incluso nella rete European Surveillance of Congenital Anomalies (Eurocat). Le informazioni sono ottenute da 66 ospedali partecipanti del Veneto, con circa 57.000 nascite annuali complessivamente. Sono registrati i nati a termine, i nati morti, e i feti (almeno 26 settimane di gravidanza) con almeno una malformazione congenita. La segnalazione è volontaria, basata sulla compilazione da parte di un pediatra o di un ostetrico di speciali moduli che contengono informazioni anagrafiche e mediche per quanto riguarda il nuovo nato, la gravidanza ed entrambi i genitori. Le malformazioni sono classificate come isolate (soltanto una malformazione presente) o associate (più malformazioni diagnosticate), e sono suddivise nei seguenti gruppi: cromosomiche (se connesse con un'anomalia cromosomica), sindromiche (se la malformazione fa parte di una sindrome riconosciuta non-cromosomica), o multiple (se è presente almeno un'altra malformazione non-cromosomica e non-sindromica). Da notare che informazioni simili possono essere ottenute con l'analisi dell'archivio SDO degli ospedali della Regione Veneto, che usa lo stesso sistema di codifica per le diagnosi di malformazioni congenite (ICD/BPA 9); ogni SDO include il codice di identificazione unico del paziente, la residenza ed il

codice di diagnosi.

Un recente studio ecologico, in cui le unità statistiche erano i comuni della provincia di Verona, Vicenza e Treviso, non ha evidenziato associazioni significative tra malformazioni congenite e vendite di fitosanitari [Clementi, 2007]. Tuttavia, tale conclusione a livello di aggregato geografico può non essere valida a livello individuale (fallacia ecologica), e non può contraddire i risultati descritti nella sezione "Difetti alla nascita".

### 2.3.6 Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Centri Antiveleni (CAV)

L'accordo tra Stato e Regioni per l'adozione di un primo piano nazionale triennale di sorveglianza sanitaria ed ambientale su eventuali effetti derivanti dall'utilizzazione di fitosanitari prevede che l'ISS coordini un'indagine sulle intossicazioni acute associate all'impiego di questi agenti (G.U. n. 121 del 27.5.2003). Al fine di adempiere a quanto richiesto, presso l'ISS è stato implementato un sistema di sorveglianza delle intossicazioni da antiparassitari basato sul contributo dei Centri Antiveleni (CAV). Il piano di lavoro prevede che da parte dei Centri collaboranti vengano adottate procedure standard per la rilevazione e segnalazione dei casi di interesse, definiti come "ogni soggetto preso in esame dai CAV a seguito di esposizione ad antiparassitari". Per ogni segnalazione trasmessa all'ISS viene prevista la revisione da parte di un gruppo di esperti in tossicologia clinica che, applicando criteri di riferimento, valutano la verosimiglianza dell'intossicazione e ne attribuiscono la gravità (mortale, elevata, moderata, lieve). Inoltre, per ogni antiparassitario riportato sulla scheda di segnalazione viene prevista la classificazione in termini di tipologia di uso (agricolo, domestico o civile), categoria di impiego (insetticida, fungicida, ecc.) e classe chimica (fosforo organico, carbammato, ecc.). A partire dal 1° gennaio 2004, hanno collaborato al sistema di sorveglianza i CAV di Milano, Roma "La Sapienza", Pavia, Napoli e Bergamo, i quali prendono in esame circa il 76% dell'insieme delle richieste di consulenza inoltrate a livello nazionale per tutti i tipi di intossicazione. Le segnalazioni

di interesse trasmesse da questi Centri nel corso del primo anno di rilevazione ha consentito di registrare una intossicazione confermata per 478 soggetti [Settimi L., 2007]. Circa l'80% (n=388) di questi casi è risultato esposto in modo accidentale. I risultati ottenuti mostrano che la gravità delle intossicazioni accidentali è risultata lieve per circa il 79% dei casi (n=307) e moderata per il 20% (n=79). Per due casi la gravità è risultata elevata. Le regioni con il maggior numero di osservazioni sono state la Sicilia (n=81) e la Campania (n=55).

La categoria di antiparassitari più frequentemente riportata è stata quella degli insetticidi (54% delle esposizioni) e, tra questi, la classe chimica dei fosfororganici (22% delle esposizioni). I fungicidi e gli erbicidi hanno rappresentato, rispettivamente, il 26% ed il 14% delle esposizioni riportate dai casi. I composti che hanno causato il numero più elevato di incidenti sono stati il metomil (n=54), il glifosate (n=34), il dimetoato (n=30), il solfato di rame (n=25) e l'ossicloruro di rame (n=22). L'andamento mensile delle intossicazioni ha evidenziato che circa il 64% degli incidenti si è verificato nel periodo compreso tra maggio ed agosto. Gli autori concludono sottolineando che la sistematica rilevazione ed analisi dei casi di intossicazione da antiparassitari presi in esame dai CAV offre una importante base conoscitiva per indirizzare approfondimenti ed interventi di prevenzione. Nel Veneto sono stati segnalati nel 2005 n. 37 casi di intossicazioni accidentali. Costituisce un fattore di criticità il fatto che i Centri Antiveneni raccolgano i dati sulla base delle segnalazioni ricevute da parte degli utenti. Inoltre, il campione esaminato è sostanzialmente casuale.

## 2.4 Autorizzazione all'uso di fitosanitari nel Veneto

È stato elaborato un database fornito dalla Regione Veneto – Segreteria Settore Primario, composto da 30718 soggetti: 1837 (6%) donne e 28881 (94%) uomini residenti nel Veneto che avevano ottenuto il patentino in un periodo di 5 anni, dal 27 marzo 2003 al 26 marzo 2008. Dei 30718 soggetti della coorte, 24989



(81%) avevano seguito il corso e 5688 (19%) erano stati esentati (l'informazione era mancante per 41 soggetti).

Nel database era indicata la data di autorizzazione (compresa tra 27 marzo 2003 e 26 marzo 2008) e la data di primo rilascio del patentino. Usando una funzione Excel (giorno 360) è stata calcolata la distanza di tempo tra le due date. La differenza era pari a 0 per ben 17174 soggetti (55.9%), era compresa tra 1 e 4 anni in 3003 agricoltori (9.8%) e tra 5 e 9 anni in altri 8220 (26.8%). La differenza temporale era pari o superiore a 10 anni solo in 2325 lavoratori (7.6%). Questi dati suggeriscono che quasi il 56% degli agricoltori attualmente autorizzati non usavano fitosanitari prima del 2003 o, alternativamente, che li usava senza avere il patentino. In un sito web (<http://www.coldiretti.it/vicenza/il%20coltivatore/febbraio99/patentin.htm>), si legge che nel 1999, dopo un periodo di incertezza operativa di 18 mesi in cui si erano accumulate numerose domande di rilascio e di rinnovo dei patentini, erano state finalmente dettate dalla Regione Veneto le direttive per procedere all'organizzazione dei corsi di preparazione dell'esame per il patentino.

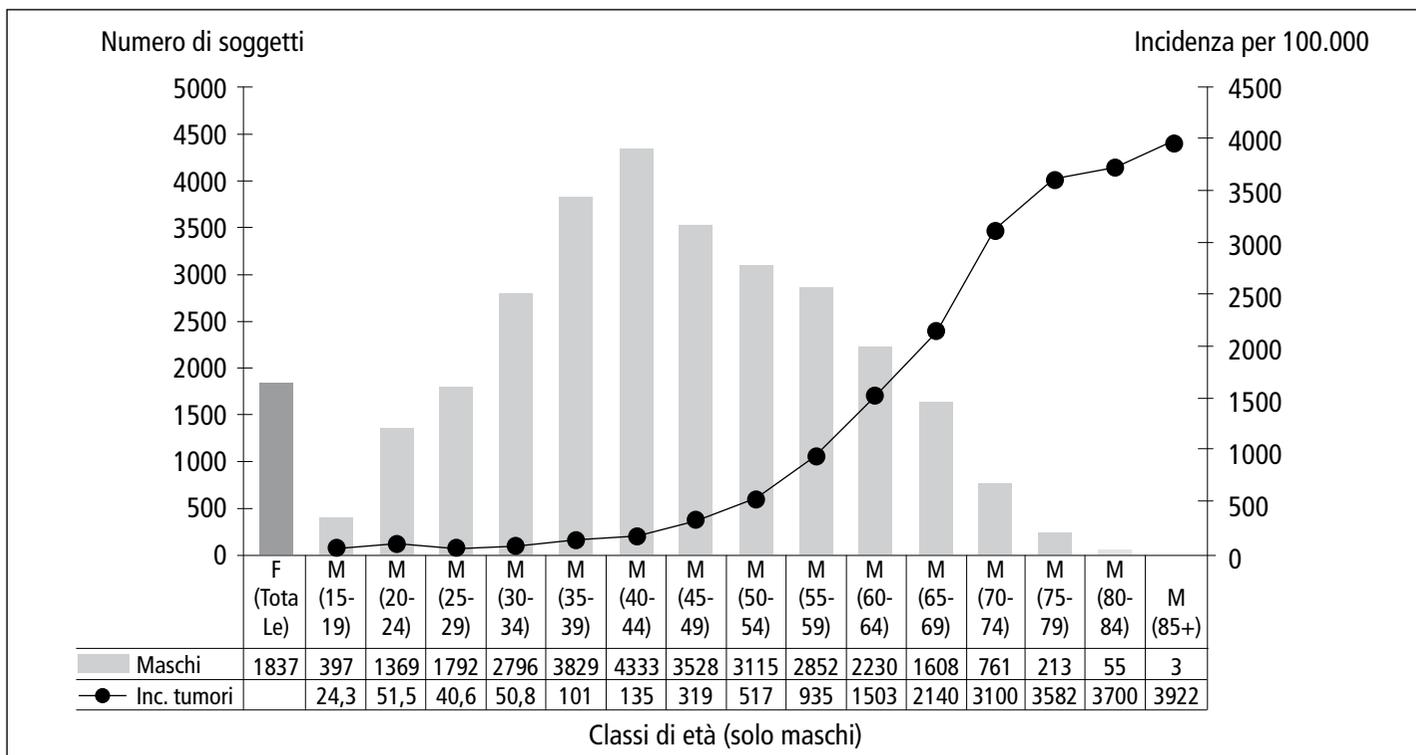
Per quanto riguarda la residenza, si rileva che un terzo dei sog-



getti autorizzati era residente in provincia di Verona, e in particolare: 4232 (12%), 2324 (8%), e 3632 (14%) nelle ULSS 20 (Verona-San Bonifacio), 21 (Legnago-Bovolone), e 22 (Bussolengo), rispettivamente. Il numero era elevato anche in provincia di Rovigo (soprattutto l'ULSS 20), Padova (in particolare l'ULSS 17), e Treviso (in particolare l'ULSS 9).

Usando come criterio il cognome e nome, sono stati identificati solo 11 lavoratori immigrati in un campione casuale di 5000 soggetti; verosimilmente il loro numero dovrebbe essere pari a circa 70 nella coorte totale.

La figura 1 mostra il numero di femmine (solo il totale) e di maschi (disaggregato in classi di età quinquennali). Si può vedere che l'istogramma si avvicina ad una distribuzione "normale" in cui il 95% circa dei soggetti ha più di 19 anni e meno di 69 anni. La media dell'età era pari a 45.7 e la deviazione standard a 13.3 anni. L'età era superiore a 75 anni in circa 300 soggetti. L'età e il sesso non erano inclusi nel database, ma sono stati ricostruiti in base al codice fiscale, usando una funzione di Excel (stringa. estrai). Poiché gli agricoltori maschi del Veneto erano 62025 (39586 autonomi e 22439 dipendenti) nel 2002 [Mastrangelo, 2008], si può concludere che circa il 50% circa di questi usava prodotti fitosanitari. Nella stessa figura 1 sono mostrati i tassi di incidenza età-specifici per tumori totali rilevati dal Registro Tumori del Veneto nella popolazione generale maschile nel 2001 (ultimo anno disponibile).



**Figura 1** – Numero di soggetti (asse “y” di sinistra) di sesso femminile (F) e maschile (M) per età, Veneto 2003- 2008. Incidenza di tumori totali (asse “y” di destra), solo maschi, Veneto 2001

# 3. Quadro normativo: il nuovo Testo Unico in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro

## 3.1 Norme del D.Lgs. n. 81/2008 con particolare riferimento al settore agricolo

Tutta la materia relativa alla sicurezza nell'ambiente di lavoro agricolo rientra attualmente nella normativa prevista dal Testo Unico relativo alla sicurezza sul lavoro recentemente emanato (D.Lgs. n. 81/2008). Il Testo Unico costituisce la normativa fondamentale in tema di valutazione e prevenzione di tutti i rischi sul lavoro in tutte le aziende, grandi e piccole, pubbliche e private. Riprende tutte le normative precedenti sulla salute, l'igiene e la sicurezza sul lavoro, assorbendo o abrogando i D.P.R. degli anni precedenti.

Le norme che riguardano il settore agricolo sono state illustrate in un recente convegno a Verona, organizzato dallo SPISAL delle ULSS 20, 21 e 22 in collaborazione con: Apindustria, Casartigiani, CGIL, CISL, UIL, CNA, Confindustria, INAIL, Confartigianato, Confesercenti, Direzione Provinciale del Lavoro, Collegio Costruttori Edili, A.P.I.M.A., C.I.A., Confagricoltura, Coldiretti di Verona. (vedi: [http://intranet.safetynet.it/webeditor/3/1/DOC\\_AGRICOLTURA.pdf](http://intranet.safetynet.it/webeditor/3/1/DOC_AGRICOLTURA.pdf))

Riassumiamo di seguito alcuni punti cardine del Testo Unico rilevanti anche per il settore agricolo:

1) Il D. Lgs. n. 81/2008 estende la tutela prevenzionistica ai componenti dell'impresa familiare, ai lavoratori autonomi e ai piccoli imprenditori, che nel settore agricolo includono i coltivatori diretti del fondo, come pure agli imprenditori agricolo-professionali. Si calcola che il provvedimento coinvolga in questo modo oltre 400.000 nuove figure tra collaboratori familiari e piccoli imprenditori. A tutti questi soggetti vengono applicati adempimenti di tutela dei lavoratori, quali il beneficiare della sorveglianza sani-

taria e il partecipare a corsi di formazione specifici in materia di salute e sicurezza sul lavoro. A detti lavoratori viene fatto obbligo di utilizzare attrezzature di lavoro in conformità alle disposizioni previste dal Testo Unico, di munirsi ed utilizzare dispositivi di protezione individuale, nonché di munirsi di apposita tessera di riconoscimento corredata di fotografia, contenente le proprie generalità, qualora effettuino la loro prestazione in un luogo di lavoro nel quale si svolgano attività in regime di appalto o subappalto. I lavoratori hanno inoltre la facoltà di sottoporsi a sorveglianza sanitaria.

2) Il datore di lavoro anche in ambito agricolo è responsabile delle seguenti attività, non delegabili:

a) la valutazione di tutti i rischi con la conseguente elaborazione del documento previsto. L'omissione di questo obbligo prevede l'arresto da 4 a 8 mesi o l'ammenda da 5.000 a 15.000 euro. Il datore di lavoro effettua la valutazione ed elabora il documento in collaborazione con il responsabile del servizio di prevenzione e protezione e il medico competente, ove presente, previa consultazione del rappresentante dei lavoratori per la sicurezza. La valutazione dei rischi e il relativo documento debbono essere rielaborati, in occasione di modifiche del processo produttivo o dell'organizzazione del lavoro significative ai fini della salute e della sicurezza dei lavoratori, o in relazione al grado di evoluzione della tecnica, della prevenzione e della protezione o a seguito di infortuni significativi o quando i risultati della sorveglianza sanitaria ne evidenzino la necessità. A seguito di tale rielaborazione, le misure di prevenzione debbono essere aggiornate. La possibilità di autocertificare l'avvenuta effettuazione della valutazione dei rischi per il datore di lavoro delle aziende familiari e delle aziende che occupano fino a 10 addetti rimane, ma solo come evento transitorio, fino al diciottesimo mese successivo all'entrata

in vigore del decreto interministeriale che dovrà definire le procedure standardizzate e, comunque, non oltre il 30 giugno 2012;

b) la designazione del responsabile del servizio di prevenzione e protezione dai rischi.

In forza dell'art. 28 del T.U, sono oggetto della valutazione dei rischi: tutti i rischi compresi quelli correlati a età dei lavoratori, differenze di genere, provenienza da altri paesi, o collegati allo stress.

Devono essere individuate le mansioni che espongono i lavoratori a rischi specifici. Gli articoli successivi contengono indicazioni specifiche relative all'organizzazione del lavoro con riferimento alle procedure, processi e risorse per l'attuazione della politica aziendale di prevenzione.

3) Per quanto concerne gli obblighi del datore di lavoro l'art. 18 del Testo Unico prevede i seguenti doveri:

- nominare il medico competente per l'effettuazione della sorveglianza sanitaria;
- designare preventivamente i lavoratori incaricati dell'attuazione delle misure di prevenzione incendi e lotta antincendio, di evacuazione dei luoghi di lavoro in caso di pericolo grave e immediato, di salvataggio, di primo soccorso e, comunque, di gestione dell'emergenza;
- fornire ai lavoratori i necessari e idonei dispositivi di protezione individuale, sentito il responsabile del servizio di prevenzione e protezione e il medico competente, ove presente;
- prendere le misure appropriate affinché soltanto i lavoratori che hanno ricevuto adeguate istruzioni e specifico addestramento accedano alle zone che li espongono ad un rischio grave e specifico;
- richiedere l'osservanza da parte dei singoli lavoratori delle norme vigenti, nonché delle disposizioni aziendali in materia di sicurezza e di igiene del lavoro e di uso dei mezzi di protezione collettivi e dei dispositivi di protezione individuali messi a loro disposizione;
- richiedere al medico competente l'osservanza degli obblighi previsti a suo carico nel presente decreto;
- adottare le misure per il controllo delle situazioni di rischio in caso di emergenza e dare istruzioni affinché i lavoratori, in

caso di pericolo grave, immediato ed inevitabile, abbandonino il posto di lavoro o la zona pericolosa;

- informare il più presto possibile i lavoratori esposti al rischio di un pericolo grave e immediato circa il rischio stesso e le disposizioni prese o da prendere in materia di protezione;
- adempiere agli obblighi di informazione, formazione e addestramento. Gli artt. 36 e 37 riguardano specificatamente gli obblighi relativi alla formazione/informazione dei lavoratori e rivestono particolare rilevanza in considerazione dell'elevata presenza di lavoratori extracomunitari nel settore agricolo. Le attività di formazione dei lavoratori e dei loro rappresentanti comprendono attività di formazione specifica e di aggiornamento periodico e prevedono per i lavoratori immigrati anche una formazione linguistica;
- astenersi, salvo eccezione debitamente motivata da esigenze di tutela della salute e sicurezza, dal richiedere ai lavoratori di riprendere la loro attività in una situazione di lavoro in cui persiste un pericolo grave e immediato;
- consentire ai lavoratori di verificare, mediante il rappresentante dei lavoratori per la sicurezza, l'applicazione delle misure di sicurezza e di protezione della salute;
- consegnare tempestivamente al rappresentante dei lavoratori per la sicurezza, su richiesta di questi e per l'espletamento della sua funzione, copia del documento di valutazione dei rischi, e di accedere ai dati riguardanti gli infortuni sul lavoro e in generale alle informazioni influenti sulla sicurezza dei lavoratori;
- prendere appropriati provvedimenti per evitare che le misure tecniche adottate possano causare rischi per la salute della popolazione o deteriorare l'ambiente esterno verificando periodicamente la perdurante assenza di rischio;
- comunicare all'INAIL, a fini statistici e informativi, i dati relativi agli infortuni sul lavoro che comportino un'assenza dal lavoro di almeno un giorno, escluso quello dell'evento e, a fini assicurativi, le informazioni relative agli infortuni sul lavoro che comportino un'assenza dal lavoro superiore a tre giorni;
- consultare il rappresentante dei lavoratori per la sicurezza nelle ipotesi di cui all'articolo 50;

- adottare le misure necessarie ai fini della prevenzione incendi e dell'evacuazione dei luoghi di lavoro, nonché per il caso di pericolo grave e immediato;
- nell'ambito dello svolgimento di attività in regime di appalto e di subappalto, munire i lavoratori di apposita tessera di riconoscimento, corredata di fotografia, contenente le generalità del lavoratore e l'indicazione del datore di lavoro;
- nelle unità produttive con più di 15 lavoratori, convocare la riunione periodica prevista dall'articolo 35;
- aggiornare le misure di prevenzione in relazione ai mutamenti organizzativi e produttivi che hanno rilevanza ai fini della salute e sicurezza del lavoro, o in relazione al grado di evoluzione della tecnica della prevenzione e della protezione;



- comunicare annualmente all'INAIL i nominativi dei rappresentanti dei lavoratori per la sicurezza;
- vigilare affinché i lavoratori per i quali vige l'obbligo di sorveglianza sanitaria non siano adibiti alla mansione lavorativa specifica senza il prescritto giudizio di idoneità.

4) Il datore di lavoro fornisce al servizio di prevenzione e protezione ed al medico competente informazioni in merito a:

- a) la natura dei rischi;
- b) l'organizzazione del lavoro, la programmazione e l'attuazione delle misure preventive e protettive;
- c) la descrizione degli impianti e dei processi produttivi;
- d) i dati relativi agli infortuni sul lavoro e quelli relativi alle malattie professionali;
- e) i provvedimenti adottati dagli organi di vigilanza.

5) All'art. 31 vengono definite le modalità secondo cui il datore di lavoro organizza il servizio di prevenzione e protezione all'interno della azienda o della unità produttiva, o incarica persone o servizi esterni costituiti anche presso le associazioni dei datori di lavoro o gli organismi paritetici.

6) Infine, il D. Lgs. 81/2008 (art. 8) ha istituito il Sistema Informativo Nazionale per la Prevenzione (SINP) nei luoghi di lavoro che sarà discusso nel successivo capitolo sulle proposte operative.

Da quanto sommariamente riportato, il Testo Unico diviene il riferimento normativo che consente di applicare anche nell'ambito del settore agricolo le norme di prevenzione primaria e secondaria già attuate nell'industria e in altri settori produttivi, consentendo al tempo stesso di attivare i controlli e le verifiche da parte degli Enti preposti che ne garantiscono l'attuazione. Le innovazioni previste coinvolgono evidentemente tutta la problematica inerente all'acquisto, stoccaggio, impiego e smaltimento dei fitofarmaci, prefigurando l'istituzione di una serie di fonti informative di estrema utilità per la gestione della prevenzione e per l'impostazione di studi conoscitivi.



# 4. Metodologie per l'individuazione di relazioni tra esposizione a prodotti fitosanitari e salute degli operatori

## 4.1 Agricultural Health Study

### 4.1.1 Introduzione

Nel 1993 fu intrapreso un grande studio prospettico in una coorte di utilizzatori di pesticidi della Carolina del Nord e nello Iowa, denominato Agricultural Health Study, supportato dal National Cancer Institute (NCI), dal National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), e dalla US Environmental Protection Agency (EPA). Nei pochi studi di coorte condotti in precedenza [Wiklund 1989; Rafnsson 1989; Stark 1987], le informazioni disponibili riguardavano l'uso di categorie di fitosanitari in generale ma non di prodotti chimici specifici e non erano generalmente disponibili informazioni sui fattori di confondimento come fumo e dieta [Morrison 1992]. Lo studio aveva quindi i seguenti scopi:

- identificare e quantificare il rischio di cancro associato con l'esposizione diretta a fitosanitari e ad altri agenti agricoli;
- valutare i rischi non neoplastici compresi gli effetti neurotossici, riproduttivi, immunologici, respiratori, renali, sulla crescita e lo sviluppo;
- valutare nei coniugi e nei figli degli agricoltori i rischi di malattia causati dai fitosanitari: o per contatto diretto con i prodotti chimici agricoli (inclusi quelli utilizzati nelle abitazioni e nei giardini), o per contatto indiretto (esposizione durante l'applicazione o attraverso i vestiti da lavoro sporchi o alimenti e acqua contaminati);
- valutare l'esposizione professionale attuale e pregressa attraverso interviste periodiche e il monitoraggio biologico e ambientale;
- studiare il rapporto fra esposizione agricola, i risultati del monitoraggio biologico di esposizione e di effetto e i fattori

genetici di suscettibilità relativi alla cancerogenesi;

- identificare e quantificare il rischio di neoplasie e di altre malattie associate con lo stile di vita come la dieta, le modalità di cottura, l'attività fisica, il fumo e il consumo di alcool e l'uso di tintura per capelli.

### 4.1.2 Metodi

I coltivatori e gli utilizzatori dei fitosanitari venivano identificati quando richiedevano il rilascio della licenza all'uso di antiparassitari. Vi erano due categorie di licenze: gli utilizzatori "privati" (i coltivatori) che sono circa il 70% degli utilizzatori autorizzati, e gli utilizzatori "commerciali", il rimanente 30%, che comprendono persone che lavorano in aziende in cui vengono usati antiparassitari ma la cui funzione primaria non è l'applicazione di fitosanitari. Nello Iowa, erano inclusi nello studio sia gli utilizzatori commerciali che gli agricoli perché frequentavano le stesse sessioni di formazione. Nel North Carolina, gli utilizzatori agricoli e commerciali coltivatori frequentavano corsi di formazione separati; soltanto utilizzatori agricoli del North Carolina furono inclusi nello studio.

#### 4.1.2.1 Questionari

Al rilascio della licenza veniva richiesto ad ogni applicatore di compilare un questionario di 21 pagine (questionario di reclutamento), scansionabile otticamente, che includeva domande su: esposizione a 50 antiparassitari, tipologia di raccolti e di bestiame allevato, apparecchiature e dispositivi di protezione individuale (DPI), consumo di fumo, alcool, frutta e verdura, le condizioni cliniche, e i dati demografici. Per completare le informazioni del

questionario di reclutamento agli utilizzatori agricoli venivano consegnati altri tre questionari (anche questi erano scansionabili otticamente) da compilare a casa: per l'applicatore, per il coniuge, e per la famiglia. Agli utilizzatori commerciali non veniva consegnato il questionario per il coniuge poiché il luogo di lavoro degli utilizzatori commerciali non era vicino alle loro abitazioni e la possibilità di esposizione accidentale ai fitosanitari per il coniuge di un applicatore commerciale era quindi minimo.

Di seguito, sono riportati i contenuti più importanti dei questionari usati:

#### Questionario di iscrizione:

- dati demografici
- fitosanitari usati (50 fitosanitari), altre domande relative ai fitosanitari;
- stile di vita (cioè, fumo, alcool, verdura e consumo di frutta);
- breve anamnesi patologica;
- familiarità per cancro, malattie renali, diabete e malattie cardiache;
- esposizioni nell'azienda agricola oltre ai fitosanitari (non nella versione per l'applicatore commerciale);
- dati personali identificativi dell'applicatore, del coniuge, e dei figli.

#### Questionario da compilare a casa:

- esposizioni nell'azienda agricola (complete);
- informazioni sull'uso di fitosanitari (cioè metodi di applicazione, fitosanitari supplementari utilizzati);
- pratiche di lavoro usate attualmente confrontate a quelle usate 10 anni prima;
- altre esposizioni professionali;
- attività fisica lavorativa e nel tempo libero, caratteristiche fisiche (per es. altezza, peso, colore degli occhi, categoria di pigmentazione);
- dieta e pratiche di cottura dei cibi;
- anamnesi patologica (completa);
- dati personali.

#### Questionario per il coniuge:

- dati demografici;
- uso di fitosanitari;
- altre esposizioni agricole o altre esposizioni professionali;
- consumo di alcool e di tabacco;
- attività fisica, uso di tinture per capelli;
- anamnesi patologica (completa);
- dati identificativi personali.

#### Questionario sulla salute della famiglia e della donna:

- storia riproduttiva;
- storia di gravidanza;
- informazioni sui bambini;
- segni identificativi personali.

Altri dati che venivano raccolti erano i seguenti:

#### Per gli aborti spontanei:

- informazioni demografiche;
- abitudine al fumo;
- esposizioni a fitosanitari;
- storia residenziale e storia del consumo di acqua;
- trattamento con fitosanitari di giardini, case ed animali domestici;
- esposizione a radiazioni ionizzanti;
- altre esposizioni professionali;
- storia delle mestruazioni/gravidanze/riproduzione;
- dati identificativi personali.

#### Per le malattie neurologiche ed immunologiche:

- informazioni demografiche;
- esposizioni agricole o da altre occupazioni;
- esposizione a fitosanitari;
- pratiche di lavoro nell'applicazione dei fitosanitari;
- altre esposizioni professionali;
- anamnesi completa;
- sintomi/segni neurologici e/o immunologici;
- dati identificativi personali.

Il questionario di reclutamento fu compilato da circa 52400 utilizzatori (principalmente coltivatori), una percentuale di risposta pari a 82%. Il questionario supplementare fu compilato dal 44% degli utilizzatori. Poiché i due questionari erano parzialmente sovrapponibili, i responder furono confrontati con i non-responder: le differenze tra gli utilizzatori agricoli che avevano, o non avevano, compilato il questionario supplementare erano scarse ed eziologicamente insignificanti [Tarone 1997].

Tutti i questionari possono essere esaminati nel sito:  
<http://www.aghealth.org/questionnaires.html>.

#### 4.1.2.2 Valutazione dell'esposizione

L'informazione sull'esposizione a 22 fitosanitari, ottenuta mediante questionari autocompilati, veniva concentrata costruendo tre indicatori:

- lifetime exposure-days = prodotto del numero di anni per il numero medio di giorni all'anno in cui il soggetto aveva personalmente usato quella sostanza;
- exposure intensity score = veniva calcolato usando un algoritmo che prendeva in considerazione tutti i determinanti di esposizione, incluso il metodo di applicazione, la pulizia e la manutenzione degli strumenti usati per l'applicazione, l'uso di dispositivi personali di esposizione [Dosemeci 2002];
- intensity-weighted measure = prodotto di "lifetime exposure-days" con "exposure intensity score".

Infine, la coorte definita dall'esposizione ad una particolare sostanza veniva disaggregata in sottogruppi (terzili o quartili) di crescente "lifetime exposure-days" e "intensity-weighted measure".

#### 4.1.2.3 Accertamento degli effetti

Le informazioni sugli effetti non-neoplastici sono state ottenute dai questionari (compilati nel 1993-1997) e/o da interviste telefoniche condotte nel follow-up (1999-2003). L'incidenza e la prevalenza di malattie e sintomi sono state confrontate tra esposti e non esposti a fitosanitari specifici, tenendo conto delle covariate di interesse mediante la regressione logistica o altre tecniche multivariate.

All'interno del periodo di osservazione, che andava dalla data di arruolamento sino ad un anno fissato arbitrariamente come fine del follow-up, i soggetti non più residenti nei due Stati venivano identificati tramite record-linkage con gli archivi di Internal Revenue Service, Motor Vehicle Registration Offices, Pesticide License Registries, ed esclusi dall'analisi a partire dall'anno di cambio di residenza. I soggetti deceduti della coorte venivano identificati nel National Death Index e nei registri statali (Iowa and North Carolina) di mortalità per accertare la data e la causa di morte. Inoltre, i soggetti della coorte venivano cercati nei registri tumore (Iowa Cancer Registry e North Carolina Central Cancer Registry) per identificare i casi incidenti di cancro. I dati erano quindi analizzati con l'analisi dei tassi di mortalità standardizzati - SMR o con la regressione di Poisson, che forniva il Rischio Relativo- RR (con Intervallo di Confidenza) aggiustato per l'effetto dei fattori di rischio non professionali in ogni sottogruppo (terzile o quartile) e il p-trend di RR attraverso i sottogruppi di crescente esposizione. L'Agricultural Health Study ha prodotto dal 1996 sino ad oggi (agosto 2008) 81 studi (circa 7 all'anno), pubblicati sulle riviste scientifiche a più alto Impact Factor del settore "Public, Occupational, and Environmental Health". Nelle prossime sezioni saranno descritti i risultati degli studi epidemiologici pubblicati.

#### 4.1.3 Risultati

Nella tabella 18, che riporta i risultati di questi studi, viene presentata la malattia o il sintomo preso in considerazione, l'agente o gli agenti correlati, assieme all'Odds Ratio - OR (con Intervallo

di Confidenza), aggiustato per l'effetto dei fattori di rischio non professionali.

#### 4.1.3.1 Effetti sull'apparato respiratorio

In oltre 21.000 utilizzatori, 654 (3%) di età superiore a 19 anni, riferirono la diagnosi (fatta da un medico) di bronchite cronica. Dopo gli aggiustamenti per i confondenti e altre pratiche agricole, fu evidenziata una significativa associazione tra bronchite cronica e uso di vari fitosanitari (risultati in tabella 18) [Hoppin, 2007].

In 21.541 agricoltori donne non fumatrici, 583 (2.7%) di età superiore a 20 anni riferirono la diagnosi (fatta da un medico) di bronchite cronica. Dopo gli aggiustamenti all'analisi multivariata, vi era una significativa associazione di questa malattia con 5 fitosanitari (risultati in tabella 18) [Valcin, 2007].

In 20.468 utilizzatori di età compresa tra 16 e 88 anni, il 19% riferì la presenza di sibili intratoracici (wheeze) nel corso dell'anno precedente. Modelli di regressione logistica, dopo aver tenuto conto dell'influenza dei confondenti (età, fumo, anamnesi di atopia, asma e bronchite), mostrarono associazioni significative del sintomo con l'uso di paraquat, parathion, malathion, chlorpyrifos (organofosforici), e S-ethyl-dipropylthiocarbamate (EPTC, tiocarbammato) (vedi tabella 18) [Hoppin, 2002].

Per eliminare l'influenza di altri aspetti del lavoro agricolo sulla presenza di sibili intratoracici furono analizzati i dati di 2.255 utilizzatori commerciali arruolati nell'Agricultural Health Study. Dopo aver controllato per età, fumo, asma, atopia e indice di massa corporea, la presenza di sibili era associata con l'uso dell'erbicida chlorimuron-ethyl e di insetticidi organofosforici (vedi tabella 18) [Hoppin, 2006].

In 25.814 agricoltori donne (mogli di utilizzatori) di età superiore a 20 anni, 702 (2.7%) riferirono la diagnosi (fatta da un medico) di asma: 282 asma atopico e 420 asma nonatopico. Come si può

vedere in tabella 18, l'uso di qualunque fitosanitario e l'uso di 7 su 16 insetticidi, 2 su 11 erbicidi, e di 1 su 4 fungicidi erano significativamente associati con l'asma atopico ma non con l'asma nonatopico [Hoppin, 2008].

In 21.393 utilizzatori privati (agricoltori) e 30.242 mogli, 481 agricoltori (2.2%) e 51 mogli (0.2%) riferirono la diagnosi (fatta da un medico) di farmer's lung nella loro vita. L'età di questi soggetti era nel range di 14-92 anni. Al netto dell'influenza di confondenti e di altre pratiche agricole, l'uso di fitosanitari organoclorurati e carbammati incrementava significativamente il rischio di farmer's lung negli agricoltori, mentre nelle mogli l'associazione era borderline (vedi tabella 18) [Hoppin, 2007].

#### 4.1.3.2 Effetti neurologici

La diagnosi (fatta da un medico) di morbo di Parkinson era una domanda contenuta nel questionario di arruolamento e nel questionario supplementare. 83 soggetti (60 utilizzatori e 23 mogli) con risposte positive in entrambi i questionari vennero definiti casi prevalenti. Cinque anni dopo l'arruolamento (1993-1997) furono condotte interviste telefoniche (1999-2003). I 78 soggetti (56 utilizzatori e 22 mogli) che fornirono una risposta affermativa alla stessa domanda furono definiti casi incidenti. I casi incidenti erano associati con il numero cumulativo di giornate di uso di fitosanitari (vedi tabella 18), mentre i casi prevalenti erano associati con l'uso di fitosanitari [Kamel, 2007].

In 29.074 mogli di utilizzatori privati di fitosanitari (cioè agricoltori), 2.051 (7.1%) riferirono la diagnosi fatta da un medico di depressione che necessitava di terapia medica. Dopo gli aggiustamenti mediante l'analisi statistica multivariata, la depressione risultava significativamente associata con l'anamnesi di intossicazione da fitosanitari (vedi tabella 18) [Beseler, 2006].

In 18.782 utilizzatori privati di fitosanitari (cioè agricoltori) maschi e di razza bianca, furono ottenute informazioni mediante

questionari sull'uso di fitosanitari in tutta la vita lavorativa e su 23 sintomi neurologici tipicamente associati con l'intossicazione da fitosanitari. Un indicatore che era 1 se i sintomi erano 10 (e 0 altrimenti) nell'anno prima dell'arruolamento era associato con l'esposizione cumulativa a fumiganti e insetticidi organofosforici ed organoclorurati (vedi tabella 18) [Kamel, 2005].

#### 4.1.3.3 Effetti sul metabolismo (diabete)

In 33.457 utilizzatori, maschi e in gran parte di razza bianca, 1.176 soggetti riferirono una diagnosi di diabete fatta da un medico. Questi furono definiti casi incidenti se avevano risposto "no" ai questionari dell'arruolamento (1993-1997) e "sì" all'intervista telefonica condotta nel follow-up (1999-2003). L'esposizione a fitosanitari era quella riferita nel 1993-1997, prima della diagnosi. Di 50 fitosanitari considerati nell'analisi, sette



(heptachlor, chlorpyrifos, diazinon, trichlorfon, alachlor, atrazine, cyanazine) mostrarono un trend significativo all'aumentare delle giornate/anno di uso e un OR statisticamente significativo nella classe a massimo rischio, dopo aver aggiustato le stime per i fattori di confusione [Montgomery, 2008].

In 11.273 donne che avevano avuto una gravidanza entro 25 anni dall'arruolamento, 506 (4.5%) riportarono di aver avuto una diagnosi medica di diabete mellito gestazionale nel primo trimestre di gravidanza. Un rischio elevato di diabete gestazionale fu osservato in donne che avevano riferito un'esposizione a fitosanitari durante la gravidanza (vedi tabella 18), soprattutto a quattro erbicidi (2,4,5-T; 2,4,5-TP; atrazine; butylate) e tre insetticidi (diazinon, phorate, carbofuran) [Saldana, 2007].

#### 4.1.3.4 Altri effetti non cancerogeni

Di 31.173 mogli di utilizzatori privati di fitosanitari (agricoltori), 233 risposero affermativamente alla domanda: "Un medico le ha mai detto che ha una degenerazione retinica o maculare?". All'analisi multivariata, questa malattia era associata con l'uso di fungicidi (vedi tabella 18) [Kirrane, 2005].

In 17.958 utilizzatori privati (agricoltori) con dati completi riguardo alla malattia e ai fattori di confusione, 154 riferirono degenerazione della retina che, all'analisi statistica, era associata con l'uso di fungicidi (vedi tabella 18) e, meno costantemente, con l'uso di insetticidi (organofosforici e carbammati) [Kamel, 2000].

In 14.229 utilizzatori maschi arruolati tra il 1999 e il 2003, 4926 (35%) riportarono perdita dell'udito. Dopo aggiustamento per le variabili di confusione, il rischio nel più alto quartile di esposizione era significativamente elevato per gli insetticidi organofosforici, in particolare per quei soggetti che avevano riferito episodi di esposizione acuta, visite mediche (e ricoveri ospedalieri) correlati ad episodi di alta esposizione e intossicazione da fitosanitari (vedi tabella 18) [Crawford, 2008].

<b>Autore anno</b>	<b>Malattia / Sintomo Sottogruppi studiati</b>	<b>Fitosanitari e/o eventi associati</b>	<b>OR (95%IC) Trend</b>
Hoppin 2002	Sibili intratoracici (utilizzatori privati = agricoltori)	Parathion	1.5 (1.0 – 2.2)
		Chlorpyrifos, paraquat, parathion, EPTC	Trend
		Uso di atrazine per >20 gg/anno	1.5 (1.2 – 1.9)
Hoppin 2006	Sibili intratoracici (utilizzatori commerciali = non agricoltori)	Uso di dichlorvos	2.5 (1.1 – 5.7)
		Uso di chlorpyrifos per >40 gg/anno	2.4 (1.2 – 4.7) Trend
		Chlorimuron-ethyl	1.6 (1.3 – 2.1) Trend
		Uso di phorate	Trend
Valcin 2007	Bronchite cronica (agricoltori donne non fumatrici)	Uso di Dichlorvos	1.6 (1.0 – 2.6)
		Uso di DDT	1.7 (1.1 – 2.5)
		Uso di Cyanazine	1.9 (1.0 – 3.5)
		Uso di Paraquat	1.9 (1.0 – 3.6)
		Uso di Methyl bromide	1.8 (1.0 – 3.2)
Hoppin 2007	Bronchite cronica	Uso di Heptachlor	1.5 (1.2 – 1.9)
		Esposizione acuta a f.s.	1.9 (1.5 – 2.3)
Hoppin 2008	Asma bronchiale atopico (agricoltori donne)	Uso di qualunque f.s. (7 su 16 insetticidi, 2 su 11 erbicidi, e 1 su 4 fungicidi)	1.5 (1.1 – 1.9)
Hoppin 2007	Farmer's lung (agricoltori)	Uso di organoclorurati	1.3 (1.0 – 1.7)
		Uso di carbamati	1.3 (1.0 – 1.7)
		Esposizione acuta a f.s.	1.8 (1.4 – 2.2)
Kamel 2005	Farmer's lung (mogli)	Uso di organoclorurati	1.3 (0.6 – 2.6)
		Sintomi neurologici (≥ 10 contro < 10)	Uso di insetticidi (>500 gg)
Kamel 2005	Sintomi neurologici (≥ 10 contro < 10)	Uso di fumiganti (>50 gg)	1.5 (1.2 – 1.8)
		Uso di erbicidi (>500 gg)	1.3 (1.0 – 1.8)
		Uso di fungicidi (> 50 gg)	1.2 (1.0 – 1.5)
Beseler 2006	Depressione (mogli)	Intossicazione da f.s.	3.3 (1.7 – 6.2)
Kamel 2007	Morbo di Parkinson (casi incidenti)	Giorni cumulativi di uso di f.s.	2.3 (1.2 – 4.5)
Montgomery 2008	Diabete (casi incidenti)	Heptachlor (>100 gg di uso)	1.9 (1.0 – 3.7) Trend
		Chlorpyrifos (>100 gg di uso)	1.2 (1.0 – 1.5) Trend
		Diazinon (>100 gg di uso)	1.6 (1.1 – 2.3) Trend

**Tabella 18** – Associazioni significative tra malattie/sintomi ed esposizione a fitosanitari: odds ratio (OR) e intervallo di confidenza al 95% (IC) nel gruppo a massimo rischio in vari studi, e relazione esposizione-risposta statisticamente significativa (Trend). Tutte le indagini sono state condotte nell'ambito dell'Agricultural Health Study

Autore anno	Malattia / Sintomo Sottogruppi studiati)	Fitosanitari e/o eventi associati	OR (95%IC) Trend
		Trichlorfon (>10 gg di uso)	2.5 (1.1 – 5.6) Trend
		Alachlor (>100 gg di uso)	1.3 (1.1 – 1.6) Trend
		Atrazine (>100 gg di uso)	1.2 (1.0 – 1.4) Trend
Saldana 2007	Diabete nel primo trimestre di gravidanza	Cyanazine (>100 gg di uso)	1.4 (1.1 – 1.7) Trend
		Qualunque esposizione a f.s. durante la gravidanza	2.2 (1.5 – 3.3)
Kamel 2000	Degenerazione retina	Fungicidi	1.8 (1.3 – 2.6) Trend
Kirrane 2005	Degenerazione retina (nelle mogli)	Uso di fungicidi: maneb mancozeb ziram	1.9 (1.2 – 3.1)
		Uso di insetticidi	1.2 (1.0 – 1.4)
		Insetticidi organofosforici	1.2 (1.0 – 1.3)
		Ospedalizzazione per esposizione acuta a f.s.	1.8 (1.3 – 2.6)
Crawford 2008	Ipoacusia e sordità	Intossicazione da f.s.	1.8 (1.4 – 2.3)
Lee 2007	Decesso dovuto a suicidio e traumi non da traffico	Chlorpyrifos	Aumento di 2 volte

EPTC = S-ethyl-dipropylthiocarbamate

**Tabella 18** – Associazioni significative tra malattie/sintomi ed esposizione a fitosanitari: odds ratio (OR) e intervallo di confidenza al 95% (IC) nel gruppo a massimo rischio in vari studi, e relazione esposizione-risposta statisticamente significativa (Trend). Tutte le indagini sono state condotte nell'ambito dell'Agricultural Health Study - segue

#### 4.1.3.5 Studi di mortalità

In 52.393 utilizzatori privati di fitosanitari (agricoltori) e 32.345 loro mogli, la mortalità fu accertata dalla data di arruolamento al 2000. Al termine del periodo di follow-up (mediamente pari a circa 5.3 anni) furono contati 447.154 persone-anni e accertati 2055 decessi. Gli SMR per malattie cardiovascolari, diabete, malattie polmonari croniche ostruttive, tumori totali e dell'esofago dello stomaco e del polmone, e la mortalità per tutte le cause era circa 0.6 sia per gli agricoltori che per le mogli. Non furono accertati eccessi di mortalità, tuttavia SMR intorno a 1.0 furono osservati per malattie che erano state trovate associate con il lavoro agricolo in studi precedenti [Blair, 2005].

Il Chlorpyrifos è uno dei più usati insetticidi organofosforici negli Stati Uniti. La sottocoorte di 55.071 utilizzatori di fitosanitari che aveva riferito l'uso di chlorpyrifos fu disaggregata in terzili di crescente esposizione cumulativa. I decessi accertati dal 1993 al 2001 furono 588. La regressione di Poisson mostrò un RR di morte che era significativamente aumentato (di circa due volte) solo per suicidio e cause traumatiche non da veicoli a motore. Questi eccessi potevano essere in relazione alla depressione o altri sintomi neurocomportamentali dovuti a chlorpyrifos [Lee, 2007].

#### 4.1.3.6 Studi di incidenza di cancro

La tabella 19 riporta l'autore e l'anno di pubblicazione, l'agente studiato, il tumore associato, la misura epidemiologica di associazione che è RR (con IC) nel sottogruppo (di indifferentemente "lifetime exposure-days" o "intensity-weighted measure") a massimo rischio, e il trend (quando p-trend era inferiore a 0.05).

Come è noto, l'approccio coorte studia un'esposizione alla volta ma consente di indagare simultaneamente molteplici effetti; pertanto per un particolare agente possono essere riportati uno o più tumori con le rispettive stime di rischio.

##### Tumori correlati a insetticidi organofosforici

In 23.106 maschi utilizzatori di fitosanitari, 4.961 riferirono di aver usato diazinon, un estere dell'acido tiofosforico. In questa sottocoorte furono trovati 301 casi incidenti di cancro, mentre nei 18.145 utilizzatori che non avevano usato diazinon i casi incidenti di cancro furono 968. Alla regressione di Poisson, usando i non esposti come gruppo di riferimento, gli RR aggiustati erano significativamente maggiori di 1.0 per il totale dei tumori, per il cancro polmonare e per i tumori linfo-emopoietici nel terzile a massima esposizione (vedi tabella 19) [Beane Freeman, 2005].

Phorate, un insetticida organofosforico altamente tossico, era usato da 5.903 su 21.016 maschi utilizzatori di fitosanitari. Tra gli esposti furono osservati 689 casi di cancro; non vi era nessuna associazione tra questa esposizione e il rischio di cancro, in particolare per: tutte le neoplasie, tumori linfo-emopoietici, tumore del polmone, colon, e prostata [Mahajan, 2006].

Fonofos, un insetticida organofosforico altamente tossico, era usato da 9.059 utilizzatori (392 casi incidenti di cancro), mentre non era usato da 35.314 utilizzatori (1.514 casi incidenti di cancro) della coorte, tutti di sesso maschile. Tra gli esposti vi erano 47 casi di leucemia che, alla regressione di Poisson, mostravano una significativa relazione esposizione-risposta e, nel gruppo a

massimo rischio, un RR significativamente elevato (vedi tabella 19) [Mahajan, 2006].

Il malathion, un insetticida organofosforico con tossicità umana relativamente bassa, era usato da circa il 25% degli utilizzatori della coorte. Non è stata trovata alcuna associazione tra l'esposizione a questa sostanza e il rischio di tumori totali, sistema linfo-emopoietici e in particolare linfoma non-Hodgkin, tumore del colon, polmone, e prostata [Bonner, 2007].

In 22.181 utilizzatori esposti a chlorpyrifos e in 32.202 non esposti, furono osservati 765 e 1.305 casi incidenti di cancro in un periodo di follow-up mediamente pari a 6.4 anni. Per i tumori di polmone e retto, fu osservato un RR significativamente elevato nella classe a massima esposizione e una significativa relazione esposizione-risposta (vedi tabella 19) [Lee, 2004].

##### Tumori correlati a insetticidi carbammati

Carbaryl è un insetticida del gruppo dei carbammati con bassa tossicità per basso assorbimento cutaneo. In 8.810 utilizzatori che avevano usato questa sostanza furono osservati 682 nuovi casi tumore e, in particolare, 19 casi di melanoma per cui il RR nella classe a massima esposizione e la relazione esposizione-risposta erano statisticamente significativi (vedi tabella 19) [Mahajan, 2007].

Carbofuran è uno dei più tossici insetticidi carbammati. Tuttavia non furono osservati significativi eccessi di tumori nella sottocoorte di utilizzatori che aveva riferito l'uso di questa sostanza [Bonner, 2005].

In un periodo di follow-up pari mediamente a 7.3 anni per una coorte totale di 56.813 utilizzatori si osservò una incidenza di 305 casi di tumori del colon-retto. Disaggregando la coorte in sottocoorti specifiche per esposizione a particolari fitosanitari, fu osservato un aumentato rischio e una significativa relazione esposizione-risposta di cancro del retto con l'esposizione ad adicarb (insetticida del gruppo dei carbammati), e di cancro del

Autore anno	Tipo di sostanze	Tipo di tumore	OR (95%IC) Trend
<b>INSETTICIDI ORGANOFOSFORICI</b>			
Beane Freeman 2005	Diazinon	Tutte le sedi	1.6 (1.1–2.3) Trend
		Polmone	3.5 (1.6–7.7) Trend
		Linfo-emopoietico	2.4 (1.0–5.9) Trend
Lee 2004	Chlorpyrifos	Polmone	2.2 (1.3–3.6) Trend
		Colon-retto	3.3 (1.6–6.6) Trend
Lee 2007	Chlorpyrifos	Retto	2.7 (1.2–6.4) Trend
Mahajan 2006	Phorate	Alcuna associazione	
Mahajan 2006	Fonofos	Leucemia	2.7 (1.1–6.7) Trend
Bonner 2007	Malathion	Alcuna associazione	
<b>INSETTICIDI CARBAMMATI</b>			
Mahajan 2007	Carbaryl	Melanoma	5.5 (2.2–13.8) Trend
Bonner 2005	Carbofuran	Polmone	3.1 (0.9–9.9) Trend
Lee 2007	Aldicarb	Colon	4.1 (1.3–12.8) Trend
<b>INSETTICIDI ORGANOCOLORURATI</b>			
Purdue 2007	Chlordane	Retto	2.7 (1.1–6.8) Trend
		Polmone	2.8 (1.1–7.2) Trend
		Melanoma	2.9 (1.1–8.1) Trend
		Leucemia	2.6 (1.2–6.0) Trend
<b>ERBICIDI</b>			
Lee 2004	Alachlor	Linfo-emopoietico	2.4 (1.0–5.9) Trend
Rusiecki 2006	Metolachlor	Alcuna associazione	
De Roos 2005	Glyphosate	Alcuna associazione	
Rusiecki 2004	Atrazine	Alcuna associazione	
Kang 2008	Trifluralin	Colon	1.9 (1.1–3.5) Trend
Lynch 2006	Cyanazine	Alcuna associazione	
Samanic 2006	Dicamba	Colon	1.8 (1.0–3.1) Trend
Hou 2006	Pendimethalin	Retto	4.3 (1.5–12.7) Trend
<b>FUNGICIDI</b>			
Greenburg 2008	Captan	Alcuna associazione	
<b>FUMIGANTI</b>			
Alavanja 2003	Methyl bromide	Prostata	3.5 (1.4, 8.8) Trend

**Tabella 19** – Associazioni significative tra esposizione a fitosanitari e tumori: odds ratio (OR) e intervallo di confidenza al 95% (IC) nel gruppo a massimo rischio in vari studi, e relazione esposizione-risposta statisticamente significativa (Trend). Tutte le indagini sono state condotte nell'ambito dell'Agricultural Health Study

colon con chlorpyrifos (insetticida del gruppo degli organosfosforici) [Lee, 2007]. I risultati sono riportati nella tabella 19.

#### Tumori correlati a insetticidi organoclorurati

Di 57.311 utilizzatori di fitosanitari residenti in Iowa and North Carolina, 24.077 si avevano informazioni complete riguardo all'uso di 6 insetticidi organoclorurati (aldrin, chlordane, dieldrin, heptachlor, lindane, toxaphene). Furono accertati 480 nuovi casi di cancro tra gli esposti in un periodo di follow-up di 7.3 anni. I tumori associati con ciascuna sostanza e le stime di rischio sono riportati in tabella 19, e riguardano il cancro nel retto, il tumore polmonare, il melanoma e la leucemia che sono associati con l'esposizione a chlordane, dieldrin, toxaphene, ed heptachlor, rispettivamente [Purdue, 2007].

#### Tumori correlati a erbicidi

Nei 2.510 utilizzatori che riportarono nel questionario di arruolamento l'uso di alachlor (un erbicida della famiglia di chloroacetanilide), furono diagnosticati 1.466 nuovi casi di tumori maligni durante il periodo di osservazione 1993–2000. In questi utilizzatori fu trovato un significativo trend in aumento all'aumentare dell'esposizione e un significativo eccesso nella classe a massima esposizione per le neoplasie del sistema emolinfopoiético (vedi tabella 19) [Lee, 2004].

Un eccesso di tumori del colon nella categoria a massima esposizione e un trend positivo con l'aumento dell'esposizione fu trovato in 25.712 utilizzatori che avevano usato trifluralin [Kang 2008], e in 22.036 utilizzatori che avevano riferito l'uso di dicamba (vedi tabella 19) [Samanich, 2006].

In 9.089 utilizzatori esposti a pendimethalin e in 15.285 utilizzatori non esposti, con informazioni complete riguardo alle variabili di interesse, furono trovati 19 casi di tumore del retto, il cui rischio aumentava all'aumentare dell'esposizione ed era elevato nel gruppo a massima esposizione (vedi tabella 19) [Hou, 2006]. Non sono stati osservati significativi eccessi di tumori nelle sottocoorti di utilizzatori che avevano riferito l'uso di metolachlor [Rusieki 2006], glyphosate [De Roos, 2005], cyanazine [Lynch,



2006], e atrazine [Rusieki, 2004]. Quest'ultimo è stato bandito dalla produzione e vendita nella Comunità Europea ma è uno degli erbicidi più usati negli Stati Uniti.

#### Tumori correlati a fungicidi

Non sono stati trovati significativi eccessi di tumori nella sottocorte di utilizzatori che aveva riferito l'uso del fungicida captan [Greenburg, 2008].

#### Tumori correlati a fumiganti

Il methyl bromide è un fumigante usato dal 12% circa della coorte; in questa sottocorte furono trovati 84 tumori della prostata che mostravano un trend con l'aumentare dell'esposizione e un eccesso nelle due categorie a più elevata esposizione (vedi tabella 19) [Alavanja, 2003].

### 4.1.4 Limitazioni e conclusioni

Un problema importante nella valutazione della cancerogenicità degli antiparassitari nell'uomo è, spesso, la mancanza di forti ipotesi a priori che colleghino uno specifico antiparassitario con un cancro specifico. Questa situazione può condurre ad "associazioni erroneamente positive", basate soltanto su associazioni statistiche.

L'Agricultural Health Study valuta contemporaneamente molteplici esposizioni (numerosi fitosanitari e covariate) e/o numerosi indicatori di effetto (vari tumori in relazione ad una sola esposizione). Se la soglia di significatività del test statistico è fissata al 5%, 1 su 20 risultati "statisticamente significativi" sarebbe in realtà dovuto al caso. Nel nostro studio, ponendo pari a 50 il numero di fitosanitari e pari a 10 il numero di sedi tumorali indagate, le possibili associazioni sono 500 (=50×10). Esiste pertanto una elevata probabilità che almeno un test risulti significativo solo per effetto di fluttuazioni casuali. La soglia di significatività dovrebbe essere innalzata usando il metodo di Bonferroni.

Lo studio, infine, è molto costoso per la necessità di seguire una vasta coorte per lunghi periodi di tempo e molto oneroso dal

punto di vista organizzativo per la lunghezza, complessità e numero dei questionari usati per raccogliere le informazioni necessarie.

La presenza nelle aziende che usano prodotti fitosanitari del "Registro dei trattamenti con prodotti fitosanitari e loro coadiuvanti", istituito nel Veneto con DGR del 9 agosto 2002, n. 2225 e l'accessibilità ai dati ivi contenuti potrebbe superare la difficoltà di individuare i prodotti fitosanitari usati mediante questionario, con notevole risparmio di risorse finanziarie e organizzative. La raccolta di informazioni potrebbe essere ulteriormente semplificata mediante l'acquisizione dei dati raccolti durante la sorveglianza sanitaria.

## 4.2 Studi epidemiologici condotti in Italia

Gli studi condotti in Italia dal 1990 ad oggi sugli effetti dell'esposizione professionale a fitosanitari sono stati identificati in MEDLINE, e valutati usando i seguenti criteri:

- pubblicazione su riviste peer-reviewed;
- stima dell'esposizione a fitosanitari individuali;
- analisi degli effetti cronici cancerogeni e non cancerogeni;
- presenza di più lavori connessi fra loro.

Sono stati così costituiti due gruppi di studi, che vengono descritti di seguito allo scopo principale di metterne in evidenza gli aspetti metodologici.

### 4.2.1 Studio caso – controllo multi-site

#### 4.2.1.1 Soggetti

Gli autori [Settimi 2003] hanno selezionato 14 tipi di tumori fra i soggetti di sesso maschile, di 20-75 anni, residenti in 5 aree italiane: Asti (regione Piemonte), Pescia, Pistoia, Grosseto (regione Toscana) ed Imola (regione Emilia Romagna).

Sono stati inclusi nello studio solo casi incidenti di cancro dia-

gnosticati istologicamente e ricoverati in 5 ospedali locali e in 3 ospedali universitari (di Torino, Pisa e Siena) dal 1° marzo 1990 al 31 agosto 1992. Alla conclusione del periodo di osservazione, furono identificati 1.525 pazienti affetti da cancro e 1.279 di loro (85%) furono intervistati. Per ciascun tipo di cancro, i controlli erano tutti gli altri casi di cancro selezionati. Fu applicata una procedura per accertare che nessun tumore costituisse più del 20% di un qualsiasi gruppo di riferimento.

#### 4.2.1.2 Raccolta dei dati

È stato usato un questionario per ottenere informazioni sulle caratteristiche sociodemografiche, su ogni lavoro mai svolto, l'abitudine al fumo, il consumo di alcool, la familiarità per cancro, e la dieta. Per gli agricoltori, sono state raccolte informazioni sull'uso di antiparassitari e di dispositivi personali di protezione, e sulle caratteristiche principali di ogni azienda agricola in cui il dichiarante aveva lavorato. Ancora, 10 moduli raccolto-specifici furono inclusi nel questionario per ottenere, con riferimento agli anni di calendario, informazioni dettagliate su: tipo di raccolto, superficie media coltivata, malattie dei raccolti per cui i fitosanitari erano stati applicati e le mansioni lavorative svolte.

#### 4.2.1.3 Valutazione dell'esposizione a fitosanitari

La valutazione dell'esposizione a fitosanitari è basata sul presupposto che nelle zone allo studio, le malattie e le infestazioni dei raccolti fossero state trattate secondo i protocolli stabiliti. Questi protocolli sono stati identificati da una squadra di agronomi, una per ogni zona, che prese in considerazione ed integrò varie fonti di informazioni, tra le quali: le statistiche nazionali sull'uso di fitosanitari in ogni particolare anno ed unità amministrativa, i dati registrati dei fornitori (vendite) e di aziende agricole importanti (acquisti di fitosanitari), ricordi personali di consulenti professionisti riguardo ai vari tipi di raccolti e sulla propria esperienza personale. Le procedure che furono identificate riguardavano i

trattamenti condotti nel periodo 1950-85 ed includevano l'uso di 100 famiglie di sostanze chimiche differenti e di 217 sostanze chimiche particolari, che erano state usate sui 10 più importanti tipi di raccolti, cioè, orzo, mais, riso, frumento, fiori, barbabietola da zucchero, verdure, olivo, vite e frutteti.

Sulla base di queste considerazioni, gli agronomi hanno esaminato le dichiarazioni sulle tipologie specifiche di raccolti fornite dai coltivatori diretti e dagli operai agricoli potenzialmente esposti a fitosanitari (cioè: lavoratori che avevano mescolato e/o caricato e/o applicato fitosanitari o che avevano lavorato nei campi durante almeno 1 giorno dopo l'applicazione di fitosanitari). Le informazioni considerate dagli esperti per classificare questi soggetti come probabilmente esposti o non esposti (pregressa esposizione a ciascuno dei gruppi chimici e degli agenti specifici utilizzati nelle zone in studio) erano: le malattie dei raccolti contro cui erano stati effettuati i trattamenti e corrispondenti periodi storici, le superficie dei campi, la posizione geografica all'interno di una data zona, e l'uso di antiparassitari specifici segnalati.

La durata di esposizione ad un gruppo di sostanze o ad un agente chimico è stata ottenuta sommando i vari periodi di esposizione a fitosanitari usati in raccolti differenti e contro differenti malattie. Le zone in studio presentavano notevoli differenze riguardo alla tipologia di raccolti (fiori soltanto a Pescia, olivo a Pescia e Pistoia) e al tipo di trattamenti effettuati sugli stessi raccolti. Per esempio:

- la vite era stata trattata contro malattie da funghi a Pescia e Pistoia soltanto con composti inorganici del rame, mentre a Asti ed Imola con diversi ditiocarbammati;
- il grano, le barbabietole da zucchero e le verdure erano trattati contro gli afidi con DDT a Imola, mentre questo tipo di trattamento non era stato effettuato nelle altre zone.

In questo contesto, le informazioni sui raccolti riferiti dagli agricoltori in una zona data, erano tutti esaminati e traslati in termini di pregressa esposizione a fitosanitari da un agronomo con esperienza diretta nella stessa zona.

#### 4.2.1.4 Analisi statistica

L'associazione fra il cancro ed esposizione a fitosanitari è stata valutata confrontando i coltivatori esposti (almeno 10 anni prima della diagnosi di cancro e per almeno 1 anno) con i coltivatori (e i non-coltivatori) non esposti [Settimi 2003].

### 4.2.2 Studio caso – controllo multi-center

#### 4.2.2.1 Soggetti

Gli autori [Seniori Costantini, 2001; Miligi, 2003] hanno condotto uno studio caso-controllo di popolazione in 12 diverse aree italiane: due intensamente industrializzate (la città di Torino e la provincia di Varese), sei aree con alta prevalenza di attività agricole (Ragusa, Siena, Alessandria, Forlì, Novara, e Vercelli), e quattro aree miste (le province di Firenze, Verona, Imperia, e Latina). La popolazione complessiva residente in queste aree era di circa 7 milioni.

Sono stati inclusi nello studio 2.737 casi incidenti di tumori del sistema emolinfopoietico diagnosticati istologicamente e ricoverati nel periodo 1990-1993 negli ospedali locali e negli ospedali universitari di Milano, Pavia, Roma e Bologna. Il gruppo di controllo era costituito da una campione casuale di 1.779 soggetti selezionati in ciascuna area e stratificati per sesso ed età (classi di 5 anni) come i casi appartenenti ai due gruppi nosologici più numerosi.

#### 4.2.2.2 Raccolta dei dati

Le informazioni sui fattori di rischio sono state raccolte mediante intervista personale. I contenuti principali del questionario erano: istruzione, stili di vita (fumo e alcol), storia lavorativa completa, esposizione a solventi e a fitosanitari, uso di tinture per capelli, storia residenziale completa, anamnesi patologica remota, uso di farmaci specifici, ed anamnesi familiare. Nel-

l'anamnesi professionale, le informazioni erano raccolte a due livelli: (a) descrizione del lavoro e mansione, anno di inizio e fine del lavoro, nome della fabbrica, ditta o azienda agricola, tipo di attività per tutti i lavori tenuti per più di 6 mesi; (b) raccolta di dati più specifici e dettagliati sui lavori specifici con l'uso di questionari specifici per lavoro (job specific questionnaire, JSQ), sviluppati dai medici specializzati in medicina del lavoro o, nel caso dell'agricoltura, da agronomi. Per il lavoro agricolo fu sviluppato un questionario generale e 24 questionari raccolto-specifici, progettati per ciascun tipo di raccolto di più frequente riscontro nelle zone di studio. Il soggetto veniva intervistato con uno o più questionari raccolto-specifici riguardo alle malattie specifiche delle piante e all'uso di fitosanitari, la frequenza e i periodi dei trattamenti, i mezzi di applicazione e se i soggetti rientravano nei campi dopo il trattamento con fitosanitari. L'intervista durava circa un'ora.

Il personale incaricato delle interviste riceveva un addestramento specifico. Agronomi esperti avevano preparato un manuale per gli intervistatori, con le istruzioni specifiche riguardo al lavoro agricolo. L'accuratezza delle procedure di intervista veniva verificata periodicamente dall'epidemiologo responsabile di ogni centro.

#### 4.2.2.3 Valutazione dell'esposizione a fitosanitari

Per valutare l'esposizione ad agenti chimici, le informazioni raccolte con i questionari venivano esaminate in cieco dagli igienisti industriali per le attività industriali e dagli agronomi esperti per i lavori agricoli. Per l'esposizione nell'agricoltura, gli agronomi esperti (uno per ogni zona agricola o mista) esaminavano le informazioni raccolte (malattie dei raccolti, trattamenti effettuati, periodi storici, superficie trattata, e posizione geografica) da ogni soggetto e le traducevano in dati storici di esposizione a fitosanitari in termini di tipo di trattamento (per esempio, diserbanti), di famiglie chimiche usate (per esempio, fenossiacido) e di principi attivi usati (per esempio, 2,4-D), assegnando secondo una scala ordinale (livello basso, mezzo e alto) la probabilità di uso in ter-

mini di famiglie chimiche e principi attivi.

Gli agronomi coinvolti nella valutazione dell'esposizione a fitosanitari basavano i loro giudizi sulla loro esperienza locale personale, sulle statistiche nazionali di vendita di fitosanitari nei vari anni e nelle varie unità amministrative, su quelle dei fornitori locali, sulle annotazioni di acquisti di fitosanitari da parte delle aziende agricole principali e sui ricordi di consulenti professionali. Gli agronomi avevano anche sviluppato una matrice cultura-esposizione che veniva usata come riferimento per la valutazione di esposizioni specifiche e per generare una sorgente comune in grado di ridurre la variabilità nella valutazione dell'esposizione da parte dei differenti esperti. Infine, per un sottoinsieme dei lavoratori del settore agricolo, fu anche condotto uno studio sulla variabilità inter-rater confrontando l'attribuzione dell'esposizione dopo l'esame di uno stesso questionario da parte di vari esperti.

#### 4.2.2.4 Analisi statistica

L'associazione fra ciascun gruppo nosologico di cancro e l'esposizione a fitosanitari è stata valutata separatamente per i maschi e per le femmine. Solo i lavori con almeno 5 anni di impiego in un periodo antecedente la diagnosi di cancro di più di 5 anni venivano considerati rilevanti per il rischio di cancro. Ciascun gruppo nosologico veniva confrontato con l'intero gruppo di controlli all'interno della stessa area [Seniori Costantini, 2003].

#### 4.2.3 Limitazioni e conclusioni

Negli studi caso-controllo, in cui la raccolta dell'informazione sull'esposizione è retrospettiva e basata sul ricordo dei soggetti, si può incorrere nel bias del ricordo (recall bias) che comporta una misclassificazione dell'esposizione. Generalmente, ma non sempre, la misclassificazione è non differenziale e distorce la stima del rischio verso l'unità: c'è da aspettarsi che un certo numero di studi caso-controlli fornirà risultati falsamente negativi. Tuttavia, quando i casi (o i loro familiari se l'interessato è deceduto) sono

convinti che un certo tipo di tumore è associato all'esposizione a fitosanitari tendono di più, rispetto ai controlli, a sopravvalutare (e sovrariferire) questa esposizione. In tali casi lo studio sarebbe falsamente positivo. I risultati di studi caso-controllo, in conclusione, vengono ritenuti meno credibili degli studi coorte prospettici in cui l'esposizione viene raccolta prima della manifestazione dell'effetto.

# 5. Considerazioni conclusive e prospettive

## 5.1 Considerazioni conclusive e prospettive

Sulla base della revisione della letteratura e dell'analisi critica delle fonti informative disponibili sulla prevalenza e incidenza delle patologie acute e croniche nei lavoratori agricoli riferibili all'esposizione a fitofarmaci, si possono trarre alcune considerazioni conclusive. In primo luogo lo studio ha consentito di individuare alcune criticità, in particolare:

- a) limitata definizione qualitativa e quantitativa dell'esposizione a fitofarmaci e ad altri inquinanti occupazionali;
- b) eterogeneità e scarso coordinamento nella raccolta, organizzazione, elaborazione e gestione delle informazioni da parte dei diversi Enti e delle Strutture operative deputate sul territorio. A questo proposito sono state individuate ed evidenziate le forti potenzialità offerte da alcuni strumenti già operativi per la gestione di tali informazioni. E' auspicabile che tali strumenti vengano integrati con gli attuali sistemi informativi regionali.

Per comodità espositiva le considerazioni conclusive sono state articolate in quattro punti:

- indagini conoscitive sugli effetti dei fitofarmaci sull'ambiente e sulla salute dell'uomo;
- fonti informative e rilevazione indiretta dell'esposizione;
- fonti informative e sorveglianza sanitaria;
- notifica delle intossicazioni acute e croniche.

### Indagini conoscitive sugli effetti dei fitofarmaci sull'ambiente e sulla salute dell'uomo

#### Effetti sanitari

La letteratura scientifica e le Organizzazioni sanitarie internazionali considerano ad elevata priorità il problema delle intossicazioni acute e croniche da fitofarmaci. Per le intossicazioni acute da pesticidi l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha stimato per l'anno 2000 la mortalità a livello mondiale intorno ai 315.000 casi/anno [Peden 2002]. Negli ultimi anni sono stati studiati e documentati a livello epidemiologico un gran numero di effetti cancerogeni e non cancerogeni di questi xenobiotici sull'uomo.

E' invece fortemente carente la conoscenza della reale frequenza del fenomeno nelle specifiche situazioni: l'incidenza delle intossicazioni acute è certamente sottostimata, mentre per le intossicazioni croniche disponiamo solo di pochi dati parziali ottenuti da studi pilota.

Di qui l'opportunità di programmare ed effettuare nel Veneto studi epidemiologici in grado di valutare le ricadute sanitarie dell'esposizione a fitofarmaci negli operatori del settore agricolo. Come esposto nel capitolo "Quadro generale di riferimento" sono stati sottolineati i vantaggi degli "studi di coorte" e in particolare degli studi di coorte prospettici, rispetto a quelli "casi-controllo".

Nello studio coorte prospettico infatti l'informazione sull'esposizione e sulla malattia parte dal presente ed è proiettata nel futuro. Uno studio di coorte prospettico, infatti, a fronte di un maggior impegno organizzativo e finanziario, legato alla necessità di seguire una vasta popolazione per lunghi periodi di tempo, offre numerosi vantaggi:

- permette di indagare simultaneamente diversi effetti legati all'esposizione a fitofarmaci (malattie acute e croniche, effetti cancerogeni e non cancerogeni);
- può essere meglio pianificato rispetto ad uno studio retrospettivo per adattarsi alle esigenze del ricercatore;
- i dati sull'esposizione possono essere raccolti in maniera sistematica e periodica e controllati nella loro validità. La valutazione periodica di esposizioni recenti dovrebbe migliorare il ricordo e ridurre la misclassificazione;
- lo studio consente di verificare nuove ipotesi di ricerca suggerite da acquisizioni scientifiche derivanti da studi futuri, senza la necessità di raccogliere ex novo tutti i dati.

Sono state messe in evidenza le grandi potenzialità che possono derivare dall'utilizzo ai fini della selezione della casistica del data base regionale relativo al patentino che abilita all'uso dei fitofarmaci.

Un'ipotesi di studio epidemiologico di "potenza" sufficiente a raccogliere informazioni attendibili potrebbe coinvolgere i soggetti di sesso maschile residenti nel Veneto che acquisiranno o rinnoveranno il patentino nell'arco di cinque anni dall'avvio dell'indagine, insieme alle mogli e ai figli, per un totale stimato di oltre 30.000 soggetti da seguire nel tempo.

#### Effetti ambientali

Come evidenziato nel capitolo "Stato del problema nel Veneto", il Ministero delle Politiche Agricole e Forestali ha trasferito alle Regioni e Province autonome i fondi per l'attuazione dei programmi interregionali fra i quali il "controllo dei residui di prodotti fitosanitari sulle colture agrarie per il miglioramento qualitativo delle produzioni agricole". La Regione ha conseguentemente incaricato ARPAV di identificare e quantificare i residui di sostanze attive delle principali produzioni ortofrutticole e vitivinicole del Veneto. A partire dal 2006, infatti, vengono analizzati circa 1.000 campioni/anno per la ricerca di residui di fitofarmaci.

I campioni provengono dalle Organizzazioni dei Produttori e dalle Cantine Sociali, che partecipano al progetto in forma volontaria e anonima. Ne consegue che la codifica dei campioni

inviati all'analisi non permette di risalire alla località di provenienza/produzione, determinando la perdita di un'importante base informativa che sarebbe utile ad orientare programmi di monitoraggio e controllo sul territorio, anche in funzione dello specifico comparto produttivo.

E' evidente pertanto l'opportunità di procedere a livello regionale ad una maggiore valorizzazione di questa specifica fonte informativa, anche attraverso l'integrazione con le banche dati di altri Enti che nella Regione Veneto effettuano controlli sulle derrate alimentari.

Il monitoraggio delle altre matrici ambientali interessate dalla presenza di residui di fitofarmaci è invece legato a campagne di indagine all'interno di specifici progetti.

A questo riguardo ARPAV ha da poco terminato il progetto I.S.PER.I.A (Identificazione delle Sostanze PERicolose Immesse nell'Ambiente Idrico) il cui obiettivo principale era di dare attuazione al Decreto del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio del 6 Novembre 2003 n. 367: "Regolamento concernente la fissazione di standard di qualità nell'ambiente acquatico per le sostanze pericolose ai sensi dell'art. 3 comma 4 del D.Lgs. 152/1999".

Il progetto ha indubbiamente contribuito ad accrescere il livello di conoscenza in merito alla presenza di residui di fitofarmaci nelle acque superficiali della regione, ma è auspicabile giungere ad una organizzazione sistematica dei controlli attraverso monitoraggi programmati e straordinari da effettuare nel territorio che consentano di individuare e proporre indicatori per il controllo del fenomeno.

#### Fonti informative e rilevazione indiretta dell'esposizione

Al momento attuale, come riportato nel capitolo "Stato del problema nel Veneto", gli strumenti in grado di fornire indicatori reali, seppur indiretti, dei possibili scenari di esposizione a prodotti fitosanitari sono costituiti dal Registro dei trattamenti dei prodotti fitosanitari e dalla Rilevazione dei dati di vendita. Scopo del Registro è quello di fornire il quadro complessivo della pressione ambientale derivante dall'utilizzo di prodotti fitosanitari nelle aziende agricole, contoterziste e in quelle operanti in

settori extra agricoli, fornendo una registrazione cronologica in cui vengono annotati i dati dei trattamenti effettuati per cultura. Punto debole del sistema di rilevazione è l'obbligo della conservazione per solo 3 anni successivi all'anno di compilazione. Questo limite di fatto impedisce la realizzazione di un quadro informativo riferito al singolo operatore, protratto nel tempo e pertanto utilizzabile per le valutazioni sui possibili effetti sulla salute dell'esposizione cronica.

La rilevazione dei dati di vendita, attuata attraverso un sistema informatizzato di acquisizione di dati provenienti dalle dichiarazioni di vendita/esportazione dei titolari di autorizzazione alla vendita e degli esercizi di vendita, consente di disporre di un elenco esaustivo, aggiornato annualmente e georiferibile, dei principi attivi commercializzati nel Veneto, con riferimento sia alle quantità annualmente vendute, sia all'area di presumibile impiego (tenendo conto dell'ambito prevalentemente locale in cui avviene il commercio dei fitofarmaci).

Un elenco informatizzato di questo tipo può rappresentare un utile data base attraverso cui mettere a punto protocolli di monitoraggio dei residui negli alimenti e nelle acque. In tal modo sarebbe possibile:

- conoscere i principi attivi effettivamente utilizzati da ricercare nelle diverse matrici oggetto di studio, consentendo un'attività di ricerca dei residui nei campioni indagati mirata ed efficace;
- predisporre protocolli di indagine di principi attivi diversificati per area geografica e/o matrice (ed eventualmente diversificati nell'ambito della stessa matrice), ottimizzando le attività di screening condotte dai laboratori.

La disponibilità di un database come quello descritto realizzerebbe un rafforzamento dell'attività di vigilanza e di controllo consentendo ad esempio:

- l'approfondimento di indagini su principi attivi segnalati come particolarmente pericolosi per la salute umana o per l'ambiente;
- il monitoraggio dei nuovi prodotti immessi in commercio;

- la predisposizione di piani di controllo per monitorare l'eventuale presenza di residui di principi attivi nelle derrate di cui non è più consentita la vendita, ma che potrebbero persistere nell'ambiente o essere oggetto di un utilizzo fraudolento.

L'analisi dei dati di vendita dei fitofarmaci nel Veneto ha evidenziato che la provincia di Verona e, in minor misura, la provincia di Rovigo sono le aree di maggior commercializzazione e, di conseguenza, le zone in cui l'esposizione dei lavoratori agricoli è probabilmente più elevata. In provincia di Verona risiedono infatti un terzo dei soggetti in possesso del cosiddetto patentino, che li abilita all'impiego dei fitofarmaci, e sono commercializzati il 45% del totale dei principi attivi (anno 2006) e oltre il 73% dei prodotti classificati "Molto tossici" o "Tossici" di tutto il Veneto (anno 2006).

#### Fonti informative e sorveglianza sanitaria

La programmazione e l'effettuazione di studi epidemiologici per ottenere una stima attendibile dell'incidenza di patologie acute o croniche indotte da fitofarmaci su specifici organi o apparati non devono far dimenticare che esiste una serie di obblighi di legge relativi alla sorveglianza sanitaria e alla valutazione del rischio. E' quindi un obiettivo non secondario realizzare la verifica dello stato di attuazione delle attività di sorveglianza sanitaria e ambientale nelle aziende agricole per i rischi cui sono esposti i lavoratori, come previsto dalle vigenti normative.

Come precedentemente discusso nello specifico capitolo, tutta la materia relativa alla sicurezza nell'ambiente di lavoro agricolo rientra nella normativa prevista dal Testo Unico di Sicurezza sul Lavoro recentemente emanato (D.Lgs. n. 81/2008). Il Testo Unico all'articolo 8 prevede l'istituzione di un Sistema Informativo Nazionale per la Prevenzione nei luoghi di lavoro (SINP), che avrà il compito di raccogliere ed elaborare i dati utili per orientare e pianificare l'attività di prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali e di valutarne l'efficienza e l'efficacia. La disponibilità di informazioni centralizzate e consultabili on-line renderà inoltre più agevole indirizzare le attività di vigilanza, attraverso l'utilizzo integrato delle informazioni già disponibili negli attua-

li sistemi informativi, coordinando i diversi archivi esistenti e creando banche dati unificate. Il Sistema Informativo sarà costituito a cura di un Comitato Interministeriale coadiuvato da altri Enti competenti (Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale, Ministero della Salute, Ministero dell'Interno, dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e di Bolzano, ecc.). L'INAIL garantisce la gestione tecnica ed informatica del SINP e il trattamento dei dati. I contenuti dei flussi informativi riguarderanno:

- a) il quadro produttivo ed occupazionale;
- b) il quadro dei rischi;
- c) il quadro di salute e sicurezza dei lavoratori;
- d) il quadro degli interventi di prevenzione delle istituzioni preposte;
- e) il quadro degli interventi di vigilanza delle istituzioni preposte.

Il Testo Unico rappresenta dunque un solido quadro normativo di riferimento per impostare, razionalizzare e riorganizzare su nuove basi la raccolta di informazioni attendibili relative alla sicurezza dei luoghi di lavoro, degli eventi infortunistici, ivi comprese le intossicazioni acute da antiparassitari e le possibili sequele croniche. In attesa dei tempi necessariamente non brevi delle pratiche attuative, è possibile avviare un processo conoscitivo in sede di Regione Veneto, che prefiguri e collaudi gli strumenti informativi previsti dalla legge.

#### Notifica delle intossicazioni acute e croniche

Lo studio ha messo in luce un'evidente discrepanza tra quanto riportato nella letteratura scientifica internazionale sulla diffusione e gravità del carico morbosità correlato all'esposizione professionale a prodotti fitosanitari e le segnalazioni di intossicazioni acute (infortuni sul lavoro) e malattie professionali correlate all'impiego di fitofarmaci nel Veneto. Anche tenendo conto della diversità qualitativa e quantitativa dell'esposizione, i dati sono con ogni probabilità sottostimati, come d'altronde avviene non solo nel Veneto ma anche sul piano nazionale. Sono state proposte diverse ipotesi per dare spiegazione al fenomeno:

- mancato riconoscimento da parte dei medici curanti di pato-

logie riferibili ad esposizioni lavorative in agricoltura;

- convinzioni personali che inducono i lavoratori a sottovalutare gli effetti dell'esposizione lavorativa sulla salute; mancato riferimento di sintomi riferibili all'esposizione al medico curante;
- effetto indiretto legato al possibile aumento nei premi assicurativi INAIL nel caso di infortuni e malattie professionali con conseguente rivalsa da parte dell'ente assicuratore. Vale la pena di ricordare a questo proposito che nella realtà veneta l'impresa agricola è un'impresa familiare, spesso senza dipendenti, in cui il coltivatore è il datore di lavoro di se stesso e dei suoi familiari.

I sistemi di notifica esistenti (notifica obbligatoria al Ministero della Sanità e denuncia assicurativa all'INAIL) sottostimano l'incidenza del fenomeno, sia perché l'obbligo di notifica è largamente disatteso, sia perché vengono privilegiati i casi di intossicazione grave. A questo si deve aggiungere che tali sistemi di notifica non forniscono informazioni sulle circostanze dell'esposizione (accidentali, occupazionali, dolose: suicidi, omicidi). Nella maggior parte dei casi è inoltre impossibile risalire al principio attivo in causa, all'entità dell'esposizione e alla gravità dell'intossicazione.

## 5.2 Ambiti di intervento e proposte progettuali

Sulla base delle considerazioni espresse e delle criticità individuate, si evidenziano tre ambiti di intervento che si ritengono prioritari per affrontare il problema sanitario e ambientale legato all'utilizzo dei fitosanitari nel comparto agricolo della Regione Veneto, da cui potranno essere sviluppati specifici progetti.

## Ambito di intervento n° 1

### **Integrazione tra fonti informative e compiti di vigilanza ambientale e sanitaria**

Per quanto concerne la vigilanza ambientale, negli ultimi anni si è progressivamente verificato il passaggio da un'attività ispettiva compiuta a valle dei processi produttivi ad un'attività di controllo programmata e finalizzata a "controllare per correggere", non solo il singolo comportamento ma tutta la filiera produttiva. L'obiettivo è quello di accumulare e restituire un patrimonio di informazioni che, una volta messo a sistema, può contribuire egregiamente ad accrescere la conoscenza del territorio.

Una programmazione dei controlli attentamente pianificata, in un'ottica culturale che muova non solo dalla conoscenza della normativa ma anche da qualificate conoscenze tecniche, è infatti in grado di cogliere a fondo le problematiche generate da un determinato fattore di impatto ambientale e di restituirle come informazioni.

Questo approccio si basa su una logica "controllo-conoscenza", non più con l'obiettivo limitato di individuare e reprimere i comportamenti in violazione della norma, ma con quello di fornire, a supporto delle decisioni, quelle informazioni indispensabili a migliorare il grado di conoscenza della problematica ambientale. In tal modo si viene a realizzare un processo di scambio che si autoalimenta e perdura nel tempo.

Anche per la sorveglianza sanitaria è auspicabile che vengano valorizzate le informazioni desunte dalle attività ispettive condotte presso le aziende agricole, tradizionalmente orientate al controllo puntuale e fiscale del rispetto della normativa in tema di sicurezza sui luoghi di lavoro e di sicurezza alimentare. Un approccio preventivo basato sull'integrazione dei controlli ispettivi tradizionali con controlli programmati e pianificati consente di verificare l'efficienza tecnica e gestionale delle imprese, valorizzando ed incoraggiando le pratiche di autocontrollo, i sistemi integrati di gestione ambientale e il ricorso ad indagini a campione.

## Ambito di intervento n° 2

### **Intossicazioni acute. Definizione di protocolli per la sorveglianza epidemiologica**

Come più volte sottolineato nel corso di questo studio, è stata individuata la necessità di concordare e realizzare provvedimenti atti alla standardizzazione e alla razionalizzazione dei flussi informativi provenienti da tutte le fonti istituzionali coinvolte (SPISAL, INAIL, Pronti Soccorsi, Centri Anti Veleni ecc.) allo scopo di consentire il monitoraggio del fenomeno infortunistico relativo alle intossicazioni acute da fitofarmaci.

La razionalizzazione dei flussi informativi presuppone l'adozione di un protocollo comune di segnalazione degli eventi acuti di intossicazione da fitofarmaci da parte dei diversi enti preposti, in analogia con quanto attuato nella Regione Lombardia e in alcune realtà della Regione Emilia-Romagna, all'interno di uno specifico progetto multinazionale dell'OMS. In tal modo per ciascun evento dovrebbe essere possibile individuare con precisione, oltre alle informazioni sanitarie, la tipologia dell'azienda e della coltivazione, il prodotto/i impiegato, le circostanze dell'evento, ecc..

## Ambito di intervento n° 3

### **Realizzazione di studi di tipo epidemiologico**

Azioni in quest'ambito consentiranno di valutare l'associazione tra esposizione a fitosanitari e comparsa di patologie acute e croniche, anche a livello subclinico, come pure di accertare un aumentato rischio di malattie neoplastiche conseguente all'esposizione a prodotti fitosanitari nei lavoratori del settore agricolo.



# Bibliografia

- Abdalla MH, Gutierrez-Mohamed ML, Farah IO. Association of pesticide exposure and risk of breast cancer mortality in Mississippi. *Biomed Sci Instrum* 2003;39:397-401.
- Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:492-500.
- Abell A, Juul S, Bonde JP. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:131-6.
- Alarcon WA, Calvert GM, Blondell JM, Mehler LN, Sievert J, Propeck M, et al. Acute illnesses associated with pesticide exposure at schools. *JAMA* 2005;294(4):455-65.
- Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, Pennybacker M, Rothman N, Dosemeci M, Bond AE, Blair A. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 1996 Apr;104(4):362-9.
- Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the agricultural health study cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157(9):800-14.
- Alavanja MC, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, Thomas K, Dosemeci M, Barker J, Hoppin JA, Blair A. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31 Suppl 1:39-45; discussion 5-7.
- Alavanja MC, Ward MH, Reynolds P. Carcinogenicity of agricultural pesticides in adults and children. *J Agromedicine*. 2007;12(1):39-56.
- Alavanja MCR, Hoppin JA, Kamel F. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annu Rev Public Health* 2004;25:155-97.
- Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M, et al. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. PANKRAS II Study Group. *Ann Occup Hyg* 2000;44:391-403.
- Amado F, Carvalho B, Silva JI, Londono JL, Restrepo H. Prevalencia de discromatopsia adquirida y exposicion a plaguicidas y a radiacion ultravioleta solar. *Rev Fac Nac Salud Publica* 1997;15(1):69-93.
- American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Pesticides. In: Etzel RA, editor. *Pediatric environmental health*. 2nd ed. Elk Grove Village Ill: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 323-59.
- Ames RG, Steenland K, Jenkins B, Chrislip D, Russo J. Chronic neurologic sequelae to cholinesterase inhibition among agricultural pesticide applicators. *Arch Environ Health* 1995;50:440-4.
- Apra C, Sciarra G. Esperienze regionali nella definizione dei profili di esposizione: la Toscana e il Lazio. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/fitosanitari/pdf/APREA%202.pdf>
- Angotzi G. Linee guida per la definizione di profili di esposizione a fitofarmaci. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/fitosanitari/pdf/Angotzi-abs.pdf>
- Antonucci GA, de Syllos Colus IM. Chromosomal aberrations analysis in a Brazilian population exposed to pesticides. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 2000;20:265-72.
- Arbuckle TE, Lin Z, Mery LS. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ Health Perspect* 2001;109:851-7.
- Arbuckle TE, Savitz DA, Mery LS, Curtis KM. Exposure to phenoxy herbicides and the risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 1999;10:752-60.
- Arya N. Pesticides and human health: why public health officials should support a ban on non-essential residential use. *Can J Public Health* 2005;96(2):89-92.
- ARPAV - Servizio Acque Interne "Rapporto finale Progetto I.S.PER.I.A." – luglio 2007.

ARPAV - Settore per la Prevenzione e la Comunicazione Ambientale  
"Rapporto finale Progetto F.A.S. Fitosanitari Ambiente Salute" – ottobre 2008.

Asp S, Riihimaki V, Hernberg S, Pukkala E. Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators: an 18-year prospective followup. *Am J Ind Med* 1994;26:243-53.

Au WW, Sierra-Torres CH, Cajas-Salazar N, Shipp BK, Legator MS. Cytogenetic effects from exposure to mixed pesticides and the influence from genetic susceptibility. *Environ Health Perspect* 1999;107:501-55.

Baldi I, Filleul L, Mohammed-Brahim B, Fabrigoule C, Dartigues JF, Schwall S, et al. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: results from the French Phytoner study. *Environ Health Perspect* 2001;109:839-44.

Baldi I, Lebaillly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003;157:409-14.

Baldi I, Lebaillly P. [Cancers and pesticides] *Rev Prat*. 2007 Jun 15;57(11 Suppl):40-4.

Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Gallagher RP, Yang P. Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population-based casecontrol study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *J Occup Environ Med* 2000;42:284-310.

Barker D, Eriksson JG, Forsen T, Osmond D. Fetal origins of adult disease: strength of effect and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235-9.

Bassil KL, Vakili C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician*. 2007 Oct;53(10):1704-11.

Bazylewicz-Walczak B, Majczakowa W, Szymczak M. Behavioral effects of occupational exposure to organophosphorous pesticides in female greenhouse planting workers. *Neurotoxicology* 1999;20:819-26.

Beach JR, Spurgeon A, Stephens R, Heafield T, Calvert IA, Levy LS, et al. Abnormalities on neurological examination among sheep farmers exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 1996;53:520-5.

Beane Freeman LE, Bonner MR, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, Dosemeci M, Lynch CF, Knott C, Alavanja MC. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol*. 2005 Dec 1;162(11):1070-9.

Beard J, Sladden T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMichael A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect* 2003;111(5):724-30.

Becher H, Flesch-Janys D, Kauppinen T, Kogevinas M, Steindorf K, Manz A, et al. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996;7:312-21.

Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. Case-cohort analysis of agricultural pesticide applications near maternal residence and selected causes of fetal death. *Am J Epidemiol* 2001;154:702-10.

Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski RH, Godbold JH, et al. In utero pesticide exposure, maternal paraoxanase activity and head circumference. *Environ Health Perspect* 2004;112(3):388-91.

Beseler C, Stallones L, Hoppin JA, Alavanja MC, Blair A, Keefe T, Kamel F. Depression and pesticide exposures in female spouses of licensed pesticide applicators in the agricultural health study cohort. *J Occup Environ Med*. 2006 Oct;48(10):1005-13.

Blair A, Zahm SH, Pearce N, Heineman E, Fraumeni JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 18:209-215 (1992).

Blair A, Cantor KP, Zahm SH. Non-Hodgkin's lymphoma and agricultural use of the insecticide lindane. *Am J Ind Med* 1998;33:82-7.

Blair A, Sandler DP, Tarone R, Lubin J, Thomas K, Hoppin JA, Samanic C, Coble J, Kamel F, Knott C, Dosemeci M, Zahm SH, Lynch CF, Rothman N, Alavanja MC. Mortality among participants in the agricultural health study. *Ann Epidemiol*. 2005 Apr;15(4):279-85.

Bloemen LJ, Mandel JS, Bond GG, Pollock AF, Vitek RP, Cook RR. An update of mortality among chemical workers potentially exposed to the herbicide 2,4- dichlorophenoxyacetic acid and its derivatives. *J Occup Med* 1993;35:1208-12.

Bonner MR, Coble J, Blair A, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Malathion exposure and the incidence of cancer in the agricultural health study. *Am J Epidemiol*. 2007 Nov 1;166(9):1023-34.

Bonner MR, Lee WJ, Sandler DP, Hoppin JA, Dosemeci M, Alavanja MC. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 2005 Mar;113(3):285-9. Erratum in: *Environ Health Perspect*. 2005 May;113(5):A297.

Bowler RM, Mergler D, Huel G, Cone JE. Psychological, psychosocial, and psychophysiological sequelae in a community affected by a railroad chemical disaster. *J Trauma Stress* 1994;7:601-24.

Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol Rev*. 2005;24(2):93-106.

Brownson RC, Alavanja MC, Chang JC. Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: a case-control study in Missouri (United States). *Cancer Causes Control* 1993;4:449-54.

Bruynzeel DP, de Boer EM, Brouwer EJ, de Wolff FA, de Haan P. Dermatitis in bulb growers. *Contact Dermatitis* 1993;29:11-5.

Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, Le Beau MM, Siegel S, Robison LL. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2000;89:2315-21.

Bueno de Mesquita HB, Doornbos G, Van der Kuip DA, Kogevinas M, Winkelmann R. Occupational exposure to phenoxy herbicides and chlorophenols and cancer mortality in The Netherlands. *Am J Ind Med* 1993;23:289-300.

Buka I, Rogers WT, Osornio-Vargas AR, Hoffman H, Pearce M, Li YY. Parents and professionals ranked pesticides in water as an environmental concern second only to ETS. *Pediatr Child Health* 2006;11(4):235-8.

Bukowski J, Brown C, Korn LR, Meyer LW. Prevalence of and potential risk factors for symptoms associated with insecticide use among animal groomers. *J Occup Environ Med* 1996;38:528-34.

Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med* 2001;58:24-30.

Burns CJ. Cancer among pesticide manufacturers and applicators. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31 Suppl 1:9-17; discussion 5-7.

Buzio L, Tondel M, De Palma G, Buzio C, Franchini I, Mutti A, et al. Occupational risk factors for renal cell cancer. An Italian case-control study. *Medicina del Lavoro* 2002;93:303-9.

Calvert GM, Mueller CA, Fajen JM, Chrislip DW, Russo J, Briggles T, et al. Health effects associated with sulfur dioxide and methyl bromide exposure among structural fumigation workers. *Am J Public Health* 1998;88:1774-80.

Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LM, et al. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1992;52:2447-55.

Cantor KP, Silberman W. Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors: follow-up from 1965-1988. *Am J Ind Med* 1999;36:239-47. 84.

Carbonell E, Valbuena A, Xamena N, Creus A, Marcos R. Temporary variations in chromosomal aberrations in a group of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutation Res* 1995;344:127-34.

Carbonell E, Xamena N, Creus A, Marcos R. Cytogenetic biomonitoring in a Spanish group of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutagenesis* 1993;8:511-7.

Castro-Gutierrez N, McConnell R, Andersson K, Pacheco-Anton F, Hogstedt C. Respiratory symptoms, spirometry and chronic occupational paraquat exposure. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:421-7.

Cavieres MF. [Pesticide exposure and reproductive and birth defects. Critical analysis of epidemiological and experimental evidence] *Rev Med Chil*. 2004 Jul;132(7):873-9.

Cellini A, Offidani A. An epidemiological study on cutaneous diseases of agricultural workers authorized to use pesticides. *Dermatology* 1994;189:129-32.

Ciccone G, Mirabelli D, Levis A, Gavarotti P, Rege-Cambrin G, Davico L, et al. Myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes: chemical exposure, histologic subtype and cytogenetics in a case-control study. *Cancer Genet Cytogenet* 1993;68:135-9.

Clavel J, Hemon D, Mandereau L, Delemotte B, Severin F, Flandrin G. Farming, pesticide use and hairy-cell leukemia. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:285-93.

- Clementi M, Causin R, Marzocchi C, Mantovani A, Tenconi R. A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast Italy. *Reproductive Toxicology* 24 (2007) 1–8.
- Coble J, Arbuckle T, Lee W, Alavanja M, Dosemeci M. The validation of a pesticide exposure algorithm using biological monitoring results. *J Occup Environ Hyg.* 2005 Mar;2(3):194-201.
- Colborn et al. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 378-84.
- Cole DC, Carpio F, Julian J, Leon N, Carbotte R, De Almeida H. Neurobehavioral outcomes among farm and nonfarm rural Ecuadorians. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:277-86.
- Cole DC, Carpio F, Julian J, Leon N. Assessment of peripheral nerve function in an Ecuadorian rural population exposed to pesticides. *J Toxicol Environ Health A* 1998;55:77-91.
- Cole DC, Carpio F, Math JJ, Leon N. Dermatitis in Ecuadorian farm workers. *Contact Dermatitis* 1997;37:1-8.
- Colosio C, et al. Low level exposure to chemicals and immune system. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 207(2 Suppl):320-8.
- Colosio C, Tiramani M, Maroni M. Neurobehavioral effects of pesticides: state of the art. *Neurotoxicology* 2003;24:577-91.
- Cooper SP, Downs T, Burau K, Buffler PA, Tucker S, Whitehead L, et al. A survey of actinic keratoses among paraquat production workers and a nonexposed friend reference group. *Am J Ind Med* 1994;25:335-47.
- Cory-Slechta DA. Studying toxicants as single chemicals: does this strategy adequately identify neurotoxic risk? *Neurotoxicology.* 2005 Aug;26(4):491-510.
- Costantini AS, Miligi L, Kriebel D, Ramazzotti V, Rodella S, Scarpi E, et al. A multicenter case-control study in Italy on hematolymphopoietic neoplasms and occupation. *Epidemiology* 2001;12:78-87.
- Crawford JM, Hoppin JA, Alavanja MC, Blair A, Sandler DP, Kamel F. Hearing Loss Among Licensed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med.* 2008 Jul;50(7):817-826.
- Crisostomo L, Molina VV. Pregnancy outcomes among farming households of Nueva Ecija with conventional pesticide use versus integrated pest management. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:232-42.
- Cuneo A, Fagioli F, Pazzi I, Tallarico A, Previati R, Piva N, et al. Morphologic, immunologic and cytogenetic studies in acute myeloid leukemia following occupational exposure to pesticides and organic solvents. *Leuk Res* 1992;16:789-96.
- Curtis KM, Savitz DA, Weinberg CR, Arbuckle TE. The effect of pesticide exposure on time to pregnancy. *Epidemiology* 1999;10:112-7.
- Dabrowski S, Hanke W, Polanska K, Makowiec-Dabrowska T, Sobala W. Pesticide exposure and birthweight: an epidemiological study in Central Poland. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16:31-9.
- Davis DL, Hoel D, Fox J, Lopez A. International trends in cancer mortality in France, West Germany, Italy, Japan, England and Wales, and the USA. *Lancet* 336:478-781 (1990).
- Davis JR, Brownson RC, Garcia R, Bentz BJ, Turner A. Family pesticide use and childhood brain cancer. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993;24:87-92.
- De Cock J, Westveer K, Heederik D, te Velde E, van Kooij R. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup Environ Med* 1994;51:693-9.
- De Roos AJ, Cooper GS, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid arthritis among women in the Agricultural Health Study: risk associated with farming activities and exposures. *Ann Epidemiol.* 2005 Nov;15(10):762-70.
- Deschamps M, Band P. Study of a cluster of childhood leukemia. *Health Rep* 1993;5:81-5.
- Dich J, Wiklund K. Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Prostate* 1998;34:100-12.
- Dick RB, Steenland K, Krieg EF, Hines CJ. Evaluation of acute sensory-motor effects and test sensitivity using termiticide workers exposed to chlorpyrifos. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:381-93.
- Dimich-Ward H, Hertzman C, Teschke K, Hershler R, Marion SA, Ostry A, et al. Reproductive effects of paternal exposure to chlorophenolate wood preservatives in the sawmill industry. *Scand J Work Environ Health* 1996;22(4):267- Erratum in: *Scand J Work Environ Health* 1998;24(5):416.

- Dolapsakis G, Vlachonikolis IG, Varveris C, Tsatsakis AM. Mammographic findings and occupational exposure to pesticides currently in use on Crete. *Eur J Cancer* 2001;37:1531-6.
- Duell EJ, Millikan RC, Savitz DA, Newman B, Smith JC, Schell MJ, et al. A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. *Epidemiology* 2000;11:523-31.
- ECC. European workshop on the impact of endocrine disrupters on human health and wildlife. Weybridge: UK; 1996.
- Edwards T et al. Reproductive dysgenesis in wildlife: a comparative view. *Int J Androl* 2006; 29: 109-21.
- Efird JT, Holly EA, Preston-Martin S, Mueller BA, Lubin F, Filippini G, et al. Farm-related exposures and childhood brain tumours in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumour Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17(2):201-11.
- El Sadek WY, Hassan, MH. Chronic lymphocytic leukaemia in Egyptian farm workers exposed to pesticides. *East Med Health J* 1999;5:960-6.
- Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2007 Nov 15;262(1-2):37-44. Epub 2007 Jul 27.
- Elbaz A. [Parkinson's disease and rural environment] *Rev Prat.* 2007 Jun 15;57(11 Suppl):37-9.
- Emerenciano M, Koifman S, Pombo-de-Oliveira MS. Acute leukemia in early childhood. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Jun;40(6):749-60.
- Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, Seixas NS, Longstreth WT Jr, Scott KC, et al. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med* 2001;58:582-9.
- Engel LS, Keifer MC, Checkoway H, Robinson LR, Vaughan TL. Neurophysiological function in farm workers exposed to organophosphate pesticides. *Arch Environ Health* 1998;53:7-14.
- Engel LS, O'Meara ES, Schwartz SM. Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington State, 1980-1993. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:193-8.
- Ernest K, Thomas M, Paulose M, Rupa V, Gnanamuthu C. Delayed effects of exposure to organophosphorus compounds. *Ind J Med Res* 1995;101:81-4.
- Eskenazi B, Rosas LG, Marks AR, Bradman A, Harley K, Holland N, Johnson C, Fenster L, Barr DB. Pesticide toxicity and the developing brain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Feb;102(2):228-36.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348(6):538-49.
- Fagioli F, Cuneo A, Piva N, Carli MG, Previati R, Balboni M, et al. Distinct cytogenetic and clinicopathologic features in acute myeloid leukemia after occupational exposure to pesticides and organic solvents. *Cancer* 1992;70:77-85.
- Farahat TM, Abdelrasoul GM, Amr MM, Shebl MM, Farahat FM, Anger WK. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 2003;60:279-86.
- Faria NM, Facchini LA, FassaAG, Tomasi E. [A cross-sectional study about mental health of farm-workers from Serra Gaucha (Brazil)]. *Revista de Saude Publica* 1999;33:391-400.
- Fear NT, Roman E, Reeves G, Pannett B. Childhood cancer and paternal employment in agriculture: the role of pesticides. *Br J Cancer* 1998;77:825-9.
- Fernández MF, Olmos B, Olea N. [Exposure to endocrine disruptors and male urogenital tract malformations [cryptorchidism and hypospadias]] *Gac Sanit.* 2007 Nov-Dec;21(6):500-14.
- Fiedler N, Kipen H, Kelly-McNeil K, Fenske R. Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance. *Am J Ind Med* 1997;32:487-96.
- Figa-Talamanca I, Mearelli I, Valente P, Bascherini S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the province of Rome. *Int J Epidemiol* 1993;22:579-83.
- Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. John Wiley & Sons, New York, 1973.

- Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999;41:279-88.
- Fleming LE, Gómez-Marín O, Zheng D, Ma F, Lee D. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *Am J Ind Med.* 2003 Feb;43(2):227-33.
- Guillette Jr L et al. Environmental contaminants, fertility, and multioocytic follicles: a lesson from wildlife? *Semin Reprod Med* 2006;24: 134-41 Fontana A, Picoco C, Masala G, Prastaro C, Vineis P. Incidence rates of lymphomas and environmental measurements of phenoxy herbicides: ecological analysis and case-control study. *Arch Environ Health* 1998;53:384-7.
- Gammon DW, Aldous CN, Carr WC Jr, Sanborn JR, Pfeifer KF. A risk assessment of atrazine use in California: human health and ecological aspects. *Pest Manag Sci.* 2005 Apr;61(4):331-55.
- Garaj-Vrhovac V, Zeljezic D. Assessment of genome damage in a population of Croatian workers employed in pesticide production by chromosomal aberration analysis, micronucleus assay and Comet assay. *J Appl Toxicol* 2002;22:249-55.
- Garcia AM, Benavides FG, Fletcher T, Orts E. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:473- 80.
- Garcia AM, Fletcher T, Benavides F, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1999;149:64-74.
- Garcia-Rodríguez J, Garcia-Martin M, Noguera-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares-Garcia M, Olea N, et al. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect* 1996;104:1090-5.
- Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. 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;110:441-9.
- Garry VF, Harkins ME, Lyubimov A, Erickson LL, Long L. Reproductive outcomes in the women of the Red River Valley of the North. I. The spouses of pesticide applicators: pregnancy loss, age at menarche, and exposure to pesticides. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65:769-86.
- Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D. Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Environ Res* 2001;86:37-45.
- Gerhard I, Daniel V, Link S, Monga B, Runnebaum B. Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ Health Perspect* 1998;106:675-81.
- Gerhard I, Frick A, Monga B, Runnebaum B. Pentachlorophenol exposure in women with gynecological and endocrine dysfunction. *Environ Res* 1999;80:383-8.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998;50:1346-50.
- Greaves IA. Agricultural health: exposure to toxic substances. *Health Environ Digest* 6(4):1-4 (1992).
- Greenburg DL, Rusiecki J, Koutros S, Dosemeci M, Patel R, Hines CJ, Hoppin JA, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to captan in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control.* 2008 Jun 28.
- Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH. Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology* 2003;14:429-36.
- Greggio D'Arce LP, Colus IM. Cytogenetic and molecular biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in Brazil. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 2000;20:161-70.
- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies. Marching towards outcomes. *Lancet* 2002;359: 341-45.
- Guidotti TL, Gosselin P, editors. *The Canadian guide to health and the environment.* Edmonton, Alta: University of Alberta Press and Duval House Publishing; 1999.
- Guillette EA, Meza MM, Aquilar MG, Soto AD, Garcia IE. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1998;106(6):347-53.
- Guo YL, Wang BJ, Lee CC, Wang JD. Prevalence of dermatoses and skin sensitization associated with use of pesticides in fruit farmers of southern Taiwan. *Occup Environ Med* 1996;53:427-31.

Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, Brogger A, Knudsen LE, Norpa H, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer. *Cancer Res* 1998;58:4117-21.

Hanke W, Jurewicz J. The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure: an overview of current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health*. 2004;17(2):223-43.

Hanke W, Romitti P, Fuortes L, Sobala W, Mikulski M. The use of pesticides in a Polish rural population and its effect on birth weight. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:614-20.

Hansen ES, Hasle H, Lander F. A cohort study on cancer incidence among Danish gardeners. *Am J Ind Med* 1992;21:651-60.

Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1043-9.

Hardell L, Eriksson M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 1999;85:1353-60.

Harkonen K, Viitanen T, Larsen SB, Bonde JP, Lahdetie J. Aneuploidy in sperm and exposure to fungicides and lifestyle factors. *Environ Mol Mutagen* 1999;34:39-46.

Heacock H, Hertzman C, Demers PA, Gallagher R, Hogg RS, Teschke K, et al. Childhood cancer in the offspring of male sawmill workers occupationally exposed to chlorophenolate fungicides. *Environ Health Perspect* 2000;108:499-503.

Heacock H, Hogg R, Marion SA, Hershler R, Teschke K, Dimich-Ward H, et al. Fertility among a cohort of male sawmill workers exposed to chlorophenolate fungicides. *Epidemiology* 1998;9:56-60.

Hoar ZS, Weisenburger DD, Cantor KP, Holmes FF, Blair A. Role of the herbicide atrazine in the development of non-Hodgkin's lymphoma[comment]. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:108-14.

Holsapple MP. Autoimmunity by pesticides: a critical review of the state of the science. *Toxicol Lett* 2002; 127: 101-9.

Hooiveld M, Heederik DJ, Kogevinas M, Boffetta P, Needham LL, Patterson DG Jr, et al. Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am J Epidemiol* 1998;147:891-901.

Hopenhayn-Rich C, Stump ML, Browning SR. Regional assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002;42:127-36.

Hoppin JA, Umbach DM, Kullman GJ, Henneberger PK, London SJ, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides and other agricultural factors associated with self-reported farmer's lung among farm residents in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med*. 2007 May;64(5):334-41.

Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Alavanja MC, Sandler DP. Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 1;165(5):683-9.

Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Henneberger PK, Kullman GJ, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farm women in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):11-8.

Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Lynch CF, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides and adult respiratory outcomes in the agricultural health study. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Sep;1076:343-54.

Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Lynch CF, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides associated with wheeze among commercial pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. 2006 Jun 15;163(12):1129-37.

Hoppin JA, Valcin M, Henneberger PK, Kullman GJ, Umbach DM, London SJ, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the Agricultural Health Study. *Am J Ind Med*. 2007 Dec;50(12):969-79.

Hou L, Lee WJ, Rusiecki J, Hoppin JA, Blair A, Bonner MR, Lubin JH, Samanic C, Sandler DP, Dosemeci M, Alavanja MC. Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. *Epidemiology*. 2006 May;17(3):302-7.

Hourani L, Hilton S. Occupational and environmental exposure correlates of adverse live-birth outcomes among 1032 US Navy women. *J Occup Environ Med* 2000;42:1156-65.

- Hoyos LS, Carvajal S, Solano L, Rodriguez J, Orozco L, Lopez Y, et al. Cytogenetic monitoring of farmers exposed to pesticides in Colombia. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl 3):535-8.
- Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Oxf)* 2002;52:157-64.
- Hubble JP, Kurth JH, Glatt SL, Kurth MC, Schellenberg GD, Hassanein RE, et al. Gene-toxin interaction as a putative risk factor for Parkinson's disease with dementia. *Neuroepidemiology* 1998;17:96-104.
- Infante-Rivard C, Labuda D, Krajcinovic M, Sinnett D. Risk of childhood leukaemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* 1999;10:481-7.
- Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007 Jan-Mar;10(1-2):81-99.
- ISTAT, *Annuario statistico italiano* 2008.
- Istituto Superiore di Sanità, *Annuario* 2001.
- Jaga K, Dharmani C. The epidemiology of pesticide exposure and cancer: A review. *Rev Environ Health*. 2005 Jan-Mar;20(1):15-38.
- Jarrell J, Gocmen A, Foster W, Brant R, Chan S, Sevcik M. Evaluation of reproductive outcomes in women inadvertently exposed to hexachlorobenzene in southeastern Turkey in the 1950s. *Reprod Toxicol* 1998;12:469-76.
- Jarrell JF, Gocmen A, Akyol D, Brant R. Hexachlorobenzene exposure and the proportion of male births in Turkey 1935-1990. *Reprod Toxicol* 2002;16:65-70.
- Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, Blair A, Swanson GM, Baris D, et al. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 2001;39:92-9. Erratum in: *Am J Ind Med* 2001;40(2):225-6.
- Joksic G, Vidakovic A, Spasojevic-Tisma V. Cytogenetic monitoring of pesticide sprayers. *Environ Res* 1997;75:113-8.
- Kaioumova DF, Khabutdinova LK. Cytogenetic characteristics of herbicide production workers in Ufa. *Chemosphere* 1998;37:1755-9.
- Kamel F, Hoppin JA. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environ Health Perspect* 2000;112(9):950-8.
- Kamel F, Boyes WK, Gladen BC, Rowland AS, Alavanja MC, Blair A, Sandler DP. Retinal degeneration in licensed pesticide applicators. *Am J Ind Med*. 2000 Jun;37(6):618-28.
- Kamel F, Engel LS, Gladen BC, Hoppin JA, Alavanja MC, Sandler DP. Neurologic symptoms in licensed private pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2005 Jul;113(7):877-82.
- Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M, Blair A, Comyns K, Goldman S, Korell M, Langston J, Ross G, Sandler D. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol*. 2007 Feb 15;165(4):364-74.
- Kang D, Park SK, Beane-Freeman L, Lynch CF, Knott CE, Sandler DP, Hoppin JA, Dosemeci M, Coble J, Lubin J, Blair A, Alavanja M. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. *Environ Res*. 2008 Jun;107(2):271-6.
- Karmaus W, Wolf N. Reduced birthweight and length in the offspring of females exposed to PCDFs, PCP, and lindane. *Environ Health Perspect* 1995;103:1120-5.
- Keifer M, Rivas F, Moon JD, Checkoway H. Symptoms and cholinesterase activity among rural residents living near cotton fields in Nicaragua. *Occup Environ Med* 1996;53:726-9.
- Keifer MC. Effectiveness of interventions in reducing pesticide overexposure and poisonings. *Am J Prev Med* 2000;18(4 Suppl):80-9.
- Kettles MK, Browning SR, Prince TS, Horstman SW. Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence: an ecologic study of Kentucky counties. *Environ Health Perspect* 1997;105:1222-7.
- Khandhar SM, Marks WJ. Epidemiology of Parkinson's disease. *Dis Mon*. 2007 Apr;53(4):200-5.
- Kirrane EF, Hoppin JA, Kamel F, Umbach DM, Boyes WK, Deroos AJ, Alavanja M, Sandler DP. Retinal degeneration is the leading cause of visual impairment in older adults. *Am J Epidemiol*. 2005 Jun 1;161(11):1020-9.

Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Buenode-Mesquita HB, et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 1995;6:396-402.

Kourakis A, Mouratidou M, Barbouti A, Dimikiotou M. Cytogenetic effects of occupational exposure in the peripheral blood lymphocytes of pesticide sprayers. *Carcinogenesis* 1996;17:99-101.

Koutros S, Mahajan R, Zheng T, Hoppin JA, Ma X, Lynch CF, Blair A, Alavanja MC. Dichlorvos exposure and human cancer risk: results from the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control*. 2008 Feb;19(1):59-65.

Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Bye AS, Sundheim L. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer* 1996;65(1):39-50.

Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:14-26.

Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997;8:537-44.

Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1967-1991. *Am J Epidemiol* 1997;146:329-38.

Kross B, Burmeister L, Ogilvie L, Fuortes L, Fu C. Proportionate mortality study of golf course superintendents. *Am J Ind Med* 1992;21:501-6.

Lander BF, Knudsen LE, Gamborg MO, Jarventaus H, Norppa H. Chromosome aberrations in pesticide-exposed greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:436-42.

Landrigan PJ, Claudio L, Markowitz SB, Brenner BL, Romero H, Wetmur JG, et al. Pesticides and inner-city children: exposures, risks and prevention. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 3):431-7.

Larsen SB, Joffe M, Bonde JP. Time to pregnancy and exposure to pesticides in Danish farmers. *ASCLEPIOS Study Group. Occup Environ Med* 1998;55:278-83.

Larsen SB, Spano M, Giwercman A, Bonde J. Semen quality and sex hormones among organic traditional Danish farmers. *AESCEPIOS Study Group. Occup Environ Med* 1999;56:1139-44.

Lee WJ, Alavanja MC, Hoppin JA, Rusiecki JA, Kamel F, Blair A, Sandler DP. Mortality among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 2007 Apr;115(4):528-34.

Lee WJ, Blair A, Hoppin JA, Lubin JH, Rusiecki JA, Sandler DP, Dosemeci M, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Dec 1;96(23):1781-9.

Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, Lubin JH, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Feb 15;159(4):373-80.

Lee WJ, Sandler DP, Blair A, Samanic C, Cross AJ, Alavanja MC. Pesticide use and colorectal cancer risk in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*. 2007 Jul 15;121(2):339-46.

Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Public Health* 1995;85:249-52.

Lessenger JE. Fifteen years of experience in cholinesterase monitoring of insecticide applicators. *J Agromed* 2005;10(3):49-56.

Levario-Carrillo M, Amato D, Ostrosky-Wegman P, Gonzalez-Horta C, Corona Y, Sanin LH. Relation between pesticide exposure and intrauterine growth retardation. *Chemosphere* 2004;55(10):1421-7.

Levario-Carrillo M, Feria-Velasco A, De Celis R, Ramos-Martinez E, Cordova-Fierro L, Solis FJ. Parathion, a cholinesterase-inhibiting pesticide induces changes in tertiary villi of placenta of women exposed: a scanning electron microscopy study. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52:269-75.

Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 1997;48:1583-8.

Littorin M, Attewell R, Skerfving S, Horstmann V, Moller T. Mortality and tumour morbidity among Swedish market gardeners and orchardists. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:163-9.

Loffredo CA, Silbergeld EK, Ferencz C, Zhang J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol* 2001;153:529-36.

Logroschino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect*. 2005 Sep;113(9):1234-8.

London L, Nell V, Thompson ML, Myers JE. Effects of long-term organophosphate exposures on neurological symptoms, vibration sense and tremor among South African farm workers. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:18-29.

Lynch CF, Sprince NL, Heywood E, Pierce J, Logsdan-Sackett N, Pennybacker M, Alavanja MC. Comparison of farmers in the agricultural health study to the 1992 and the 1997 censuses of agriculture. *J Agromedicine*. 2005;10(1):13-22.

Lynch SM, Rusiecki JA, Blair A, Dosemeci M, Lubin J, Sandler D, Hoppin JA, Lynch CF, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2006 Aug;114(8):1248-52.

Lynge E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ Health Perspect* 1998;106(Suppl 2):683-8.

Ma X, Buffler PA, Gunier RB, Dahl G, Smith MT, Reinier K, et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 2002;110:955-60.

MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, Myers SL, Cheng H, Grizzle W, et al. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002;44:1048-58.

MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, Myers SL. Mortality among triazine herbicide manufacturing workers. *J Toxicol Environ Health A* 2003;66:501-17.

Mahajan R, Blair A, Coble J, Lynch CF, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*. 2007 Oct 15;121(8):1799-805.

Mahajan R, Blair A, Lynch CF, Schroeder P, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Fonofos exposure and cancer incidence in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2006 Dec;114(12):1838-42.

Mahajan R, Bonner MR, Hoppin JA, Alavanja MC. Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2006 Aug;114(8):1205-9.

Mandel JH, Carr WP, Hillmer T, Leonard PR, Halberg JU, Sanderson WT, et al. Factors associated with safe use of agricultural pesticides in Minnesota. *J Rural Health* 1996;12(4 Suppl):301-10.

Maroni M, Colosio C, Ferioli A, Fait A. Biological Monitoring of Pesticide Exposure: a review. Introduction. *Toxicology*. 2000 Feb 7;143(1):1-118.

Maroni M, Fait A. Health effects in man from long-term exposure to pesticides. A review of the 1975-1991 literature. *Toxicology* 1993;78(1-3):1-180.

Marshall L, Weir E, Abelsohn A, Sanborn M. Identifying and managing environmental health effects: taking an exposure history. *CMAJ* 2002;166:1049-55.

Mastrangelo G, Carassai P, Carletti C, De Zorzi L, Mattioni G, Mundo A, Piccioni M, Sartori A, Marangi G, Fadda E, Priolo G, Scozzato L, Marchiori L. Quattro misure di assenze dal lavoro per malattia nei lavoratori del Veneto, dati INPS 1997-2002: interpretazione dei risultati e applicabilità. *Med Lav*. 2008;99 Suppl 1:42-56.

McConnell R, Keifer M, Rosenstock L. Elevated quantitative vibrotactile threshold among workers previously poisoned with methamidophos and other organophosphate pesticides. *Am J Ind Med* 1994;25:325-34.

McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1155-63.

McDuffie HH, Pahwa P, Spinelli JJ, McLaughlin JR, Fincham S, Robson D, et al. Canadian male farm residents, pesticide safety handling practices, exposure to animals and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Am J Ind Med* 2002;Suppl 2:54-61.

McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 7;100(9):663-71.

McGready R, Simpson JA, Htway M, White NJ, Nosten F, Lindsay SW. A double blind randomized therapeutic trial of insect repellents for the prevention of malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:137-8.

McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997;145:1076-88.

McKinlay et al. Endocrine disrupting pesticides: Implication for risk assessment. *Environment International* 2008; 34: 168-183.

Medina-Carrillo L, Rivas-Solis F, Fernandez-Arguelles R. [Risk for congenital malformations in pregnant women exposed to pesticides in the state of Nayarit, Mexico]. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:538-44.

Meinert R, Kaatsch P, Kaletsch U, Krummenauer F, Miesner A, Michaelis J. Childhood leukaemia and exposure to pesticides: results of a case-control study in northern Germany. *Eur J Cancer* 1996;32A:1943-8.

Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000;151:639-46.

Mellemgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:160-5.

Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastré L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2007 Dec;18(10):1209-26.

Miligi L, Settini L, Masala G, Maiozzi P, Alberghini Maltoni S, Seniori Costantini A, Vineis P. Pesticide exposure assessment: a crop exposure matrix. The Working Group on Pesticide Exposure Assessment. *Int J Epidemiol*. 1993;22 Suppl 2:S42-5.

Mills PK, Yang R. Prostate cancer risk in California farm workers. *J Occup Environ Med* 2003;45(3):249-58.

Misra UK, Prasad M, Pandey CM. A study of cognitive functions and event related potentials following organophosphate exposure. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994;34:197-203.

Mohammad O, Walid AA, Ghada K. Chromosomal aberrations in human lymphocytes from two groups of workers occupationally exposed to pesticides in Syria. *Environ Res* 1995;70:24-9.

Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, Alavanja MC, Sandler DP. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol*. 2008 May 15;167(10):1235-46.

Morrison HI, Wilkins K, Semenciw RM, Mao Y, Wigle D. Herbicides and cancer. *J Natl Cancer Inst* 84:1866-1874 (1992).

Mulder YM, Drijver M, Kreis IA. Case-control study on the association between a cluster of childhood haematopoietic malignancies and local environmental factors in Aalsmeer, The Netherlands. *J Epidemiol Commun Health* 1994;48:161-5.

Munger R, Isacson P, Hu S, Burns T, Hanson J, Lynch CF, et al. Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Am J Epidemiol* 1997;105:308-14.

Nanni O, Amadori D, Lugaresi C, Falcini F, Scarpi E, Saragoni A, et al. Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on a priori exposure matrices. *Occup Environ Med* 1996;53:652-7.

Nurminen T, Rantala K, Kurppa K, Holnberg PC. Agricultural work during pregnancy and selected structural malformations in Finland. *Epidemiology* 1995;6:23-30.

Of pesticides: a systematic review. *Can Fam Physician* 2007;53:1704-11.

Oliva A, Giami A, Multigner L. Environmental agents and erectile dysfunction: a study in a consulting population. *J Androl* 2002;23:546-50.

Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod* 2001;16:1768-76.

Osorio AM. Surveillance for pesticide-related disease. *J Agromedicine*. 2007;12(1):57-66.

- Padungtod C, Hassold TJ, Millie E, Ryan LM, Savitz DA, Christinani DC, et al. Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: scoring by the FISH method. *Am J Ind Med* 1999;36:230-8.
- Palis FG, Flor RJ, Warburton H, Hossain M. Our farmers at risk: behaviour and belief system in pesticide safety. *J Public Health (Oxf)*. 2006 Mar;28(1):43-8.
- Pastore LM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. Risk of stillbirth from occupational and residential exposures. *Occup Environ Med* 1997;54:511-8.
- Paulsen E. Occupational dermatitis in Danish gardeners and greenhouse workers (II). Etiological factors. *Contact Dermatitis* 1998;38:14-9.
- Paz-y-Mino C, Bustamante G, Sanchez ME, Leone PE. Cytogenetic monitoring in a population occupationally exposed to pesticides in Ecuador. *Environ Health Perspect* 2002;110:1077-80.
- Pearce N, ReifJS. Epidemiologic studies of cancer in agricultural workers. *Am J Ind Med* 18:133-148 (1990).
- Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. World Health Organization, 2002.
- Penagos HG. Contact dermatitis caused by pesticides among banana plantation workers in Panama. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:14-8.
- Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, et al. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 2003;111:201-5.
- Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tang D, Tsai WY, Bernert JT, Tu YH, Andrews H, Barr DB, Camann DE, Diaz D, Dietrich J, Reyes A, Kinney PL. A summary of recent findings on birth outcomes and developmental effects of prenatal ETS, PAH, and pesticide exposures. *Neurotoxicology*. 2005 Aug;26(4):573-87.
- Perry MJ. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008 May-Jun;14(3):233-42.
- Persson B, Fredriksson M, Olsen K, Boeryd B, Axelson O. Some occupational exposures as risk factors for malignant lymphomas. *Cancer* 1993;72:1773-8.
- Pesatori AC, Sontag JM, Lubin JH, Consonni D, Blair A. Cohort mortality and nested case-control study of lung cancer among structural pest control workers in Florida (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:310-8.
- Petrelli G, Figa-Talamanca I, Tropeano R, Tangucci M, Cini C, Aquilani S, et al. Reproductive male-mediated risk: spontaneous abortion among wives of pesticide applicators. *Eur J Epidemiol* 2000;16:391-3.
- Petrelli G, Figa-Talamanca I. Reduction in fertility in male greenhouse workers exposed to pesticides. *Eur J Epidemiol* 2001;17:675-7.
- Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, et al. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002;59:1787-92.
- Pickett W, King WD, Lees RE, Bienefeld M, Morrison HI, Brisson RJ. Suicide mortality and pesticide use among Canadian farmers. *Am J Ind Med* 1998;34:364-72.
- Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, Gillham R, Hansen S, Kidd M, et al. An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers. *Occup Environ Med* 2001;58:702-10.
- Pogoda JM, Preston-Martin S. Household pesticides and risk of pediatric brain tumors. *Environ Health Perspect* 1997;105:1214-20.
- Potashnik G, Porath A. Dibromochloropropane (DBCP): a 17-year reassessment of testicular function and reproductive performance. *J Occup Environ Med* 1995;37:1287-92.
- Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21(4):435-40.
- Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffré A, Loyant V, Loiseau H, Vital A, Brochard P, Baldi I. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med*. 2007 Aug;64(8):509-14.
- Purdue MP, Hoppin JA, Blair A, Dosemeci M, Alavanja MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*. 2007 Feb 1;120(3):642-9.

- Quing Li. New Mechanism of Organophosphorous Pesticide-induced Immunotoxicity. *J Nippon Med Sch* 2007; 74: 92-105.
- Rademaker M. Occupational contact dermatitis among New Zealand farmers. *Australas J Dermatol* 1998;39:164-7.
- Rafnsson V, Gunnarsdottir H. Mortality among farmers in Iceland. *Int J Epidemiol* 18:146-151 (1989).
- Ramlow JM, Spadacene NW, Hoag SR, Stafford BA, Cartmill JB, Lerner PJ. Mortality in a cohort of pentachlorophenol manufacturing workers, 1940- 1989. *Am J Ind Med* 1996;30:180-94.
- Recio R, Robbins WA, Borja-Aburto V, Moran-Martinez J, Froines JR, Hernandez RM et al. Organophosphorous pesticide exposure increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ Health Perspect* 2001;109:1237-40.
- Reigert JR, Roberts JR. Recognition and management of pesticide poisonings. 5th ed. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency; 1999. Available from: [www.epa.gov/pesticides/safety/healthcare/handbook/handbook.pdf](http://www.epa.gov/pesticides/safety/healthcare/handbook/handbook.pdf). Accessed 2007 September 12.
- Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME. Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ Health Perspect* 2002;110:319-24.
- Richardson S, Zittoun R, Bastuji-Garin S, Lasserre V, Guihenneuc C, Cadiou M, et al. Occupational risk factors for acute leukaemia: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992;21:1063-73.
- Ritz B, Yu F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *Int J Epidemiol* 2000;29:323-9.
- Rodgers KE. Effects of oral administration of malathion on the course of disease in MRL-lpr mice. *J Autoimmun* 1997; 10: 367-373.
- Rodvall Y, Ahlbom A, Spannare B, Nise G. Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med* 1996;53:526-37.
- Roeleveld N, Bretveld R. The impact of pesticides on male fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Jun;20(3):229-33.
- Rogan WJ, Ragan NB. Some evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Int J Hyg Environ Health*. 2007 Oct;210(5):659-67.
- Rojas A, Ojeda ME, Barraza X. [Congenital malformations and pesticide exposure]. *Revista Medica Chile* 2000;128:399-404.
- Rowe AM, et al. Developmental Immunotoxicity of Atrazine in Rodents. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102:139-45.
- Rusiecki JA, De Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, Blair A, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Sep 15;96(18):1375-82.
- Rusiecki JA, Hou L, Lee WJ, Blair A, Dosemeci M, Lubin JH, Bonner M, Samanic C, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3118-23.
- Sack D, Linz D, Shukla R, Rice C, Bhattacharya A, Suskind R. Health status of pesticide applicators: postural stability assessments. *J Occup Med* 1993;35:1196-202.
- Safi JM. Association between chronic exposure to pesticides and recorded cases of human malignancy in Gaza Governorates (1990-1999). *Sci Total Environ* 2002;284:75-84.
- Saldana TM, Basso O, Hoppin JA, Baird DD, Knott C, Blair A, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):529-34.
- Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008 Mar;11(3-4):301-21.
- Sallmen M, Liesivuori J, Taskinen H, Lindbohm ML, Anttila A, Aalto L, et al. Time to pregnancy among the wives of Finnish greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2003;29:85-93.
- Samanic C, Rusiecki J, Dosemeci M, Hou L, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin J, Blair A, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to dicamba in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2006 Oct;114(10):1521-6.

Sanborn M, Kerr KJ, Sanin LH, Cole DC, Bassil KL, Vakil C. Non-cancer health effects of pesticides: systematic review and implications for family doctors. *Can Fam Physician*. 2007 Oct;53(10):1712-20.

Santibáñez M, Bolumar F, García AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2007 Nov;64(11):723-32.

Sathiakumar N, Delzell E, Cole P. Mortality among workers at two triazine herbicide manufacturing plants. *Am J Ind Med* 1996;29:143-51.

Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar BJ. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health* 1988;43:38-45.

Savitz DA, Arbuckle TE, Kaczor D, Curtis KM. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1997;146:1025-36.

Scheele J, Teufel M, Niessen KH. Chlorinated hydrocarbons in the bone marrow of children: studies on their association with leukaemia. *Eur J Pediatr* 1992;151:802-5.

Schreinemachers DM, Creason JP, Garry VF. Cancer mortality in agricultural regions of Minnesota. *Environ Health Perspect* 1999;107:205-11.

Sciarra G, Aprea C. Misurazioni ambientali e biologiche: aspetti metodologici. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/fitosanitari/pdf/SCIARRA.pdf>

Sear M, Walker CR, van der Jagt RH, Claman P. Pesticide assessment: protecting public health on the home turf. *Pediatr Child Health* 2006;11(4):229-34.

Settimi L, Masina A, Andron A, Axelson O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer* 2003;104:458-61.

Sharma-Wagner S, Chokkalingam AP, Malaker HS, Stone BJ, McLaughlin JK, Hsing AW. Occupation and prostate cancer risk in Sweden. *J Occup Environ Med* 2000;42:517-25.

Sharpe CR, Franco EL, de Camargo B, Lopes LF, Barreto JH, Johnsson RR, et al. Parental exposures to pesticides and risk of Wilms' tumor in Brazil. *Am J Epidemiol* 1995;141:210-7.

Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, Nelson V, Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology* 1999;10:60-6.

Sikka SC, Wang R. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian J Androl*. 2008 Jan;10(1):134-45.

Smialowicz RJ. The rat as a model in developmental immunotoxicology. *Hum Exp Toxicol*. 2002; 21: 513-9. Review.

Smith EM, Hammonds-Ehlers M, Clark MK, Kirchner HL, Fuortes L. Occupational exposures and risk of female infertility. *J Occup Environ Med* 1997;39:138-47.

Smith JG, Christophers AJ. Phenoxy herbicides and chlorophenols: a case control study on soft tissue sarcoma and malignant lymphoma. *Br J Cancer* 1992;65:442-8.

Smith-Rooker JL, Garrett A, Hodges LC, Shue V. Prevalence of glioblastoma multiforme subjects with prior herbicide exposure. *J Neurosci Nurs* 1992;24:260-4.

Sperati A, Rapiti E, Settimi L, Quercia A, Terenzoni B, Forastiere F. Mortality among male licensed pesticide users and their wives. *Am J Ind Med* 1999;36:142-6.

Spiewak R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. *Ann Agricultur Environ Med* 2000;8:1-5.

Srivastava AK, Gupta BN, Bihari V, Mathur N, Srivastava LP, Pangtey BS, et al. Clinical, biochemical and neurobehavioural studies of workers engaged in the manufacture of quinalphos. *Food Chem Toxicol* 2000;38:65-9.

Stallones L, Beseler C. Pesticide illness, farm practices, and neurological symptoms among farm residents in Colorado. *Environ Res* 2002;90:89-97.

Stallones L, Beseler C. Pesticide poisoning and depressive symptoms among farm residents. *Ann Epidemiol* 2002;12:389-94.

Stark AD, Chang HG, Fitzgerald EF, Riccardi K, Stone RR. A retrospective study of mortality among New York state farm bureau members. *Arch Environ Health* 42:204-212 (1987).

Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, et al. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspect* 2000;108:293-300.

Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health* 1994;84:731-6.

Stephens R, Spurgeon A, Calvert IA, Beach J, Levy LS, Berry H, et al. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet* 1995;345:1135-9.

Tarone RE, Alavanja MC, Zahm SH, Lubin JH, Sandler DP, McMaster SB, Rothman N, Blair A. The Agricultural Health Study: factors affecting completion and return of self-administered questionnaires in a large prospective cohort study of pesticide applicators. *Am J Ind Med*. 1997 Feb;31(2):233-42.

Thonneau P, Abell A, Larsen SB, Bonde JP, Joffe M, Clavert A, et al. Effects of pesticide exposure on time to pregnancy: results of a multicenter study in France and Denmark. ASCLEPIOS Study Group. *Am J Epidemiol* 1999;150:157-63.

Thrasher JD et al. Immunological abnormalities in human chronically exposed to Chlorpyrifos. *Arch Environ Health* 2002; 57: 181-87.

Thonneau P, Larsen SB, Abell A, Clavert A, Bonde JP, Ducot B, et al. Time to pregnancy and paternal exposure to pesticides in preliminary results from Danish and French studies. ASCLEPIOS. *Scand J Work Environ Health* 1999;25(Suppl 1):62-3.

Thorn A, Gustavsson P, Sadigh J, Westerlund-Hannestrand B, Hogstedt C. Mortality and cancer incidence among Swedish lumberjacks exposed to phenoxy herbicides. *Occup Environ Med* 2000;57:718-20.

Tielemans E, Burdorf A, te Velde ER, Weber RF, van Kooij RJ, Veulemans H, et al. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a casecontrol study. *Fertil Steril* 1999;71:690-6.

Tielemans E, van Kooij R, Looman C, Burdorf A, te Velde E, Heederik D. Paternal occupational exposures and embryo implantation rates after IVF. *Fertil Steril* 2000;74:690-5.

Tomenson JA, Taves DR, Cockett AT, McCusker J, Barraij L, Francis M, et al. An assessment of fertility in male workers exposed to molinate. *J Occup Environ Med* 1999;41:771-87.

Tuchsen F, Jensen AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:359-62.

Valcin M, Henneberger PK, Kullman GJ, Umbach DM, London SJ, Alavanja MC, Sandler DP, Hoppin JA. Chronic bronchitis among nonsmoking farm women in the agricultural health study. *J Occup Environ Med*. 2007 May;49(5):574-83.

Van Leeuwen JA, Waltner-Toews D, Abernathy T, Smit B, Shoukri M. Associations between stomach cancer incidence and drinking water contamination with atrazine and nitrate in Ontario (Canada) agroecosystems, 1987- 1991. *Int J Epidemiol* 1999;28:836-40.

Van Maele-Fabry G, Libotte V, Willems J, Lison D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control*. 2006 May;17(4):353-73.

Van Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2003 Sep;60(9):634-42.

Van Wijngaarden E, Stewart PA, Olshan AF, Savitz DA, Bunin GR. Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. *Am J Epidemiol* 2003;157(11):989-97.

Van Wijngaarden E. Mortality of mental disorders in relation to potential pesticide exposure. *J Occup Environ Med* 2003;45(5):564-8.

Varona M, Cardenas O, Crane C, Rocha S, Cuervo G, Vargas J. Cytogenetic alterations in workers exposed to pesticides in floriculture in Bogota [Spanish]. *Biomedica* 2003;23:141-52.

Viel JF, Challier B, Pitard A, Pobel D. Brain cancer mortality among French farmers: the vineyard pesticide hypothesis. *Arch Environ Health* 1998;53:65-70.

Viel JF, Richardson ST. Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among French farmers in relation to pesticide exposure. *Soc Sci Med* 1993;37:771-7.

Waddell BL, Zahm SH, Baris D, Weisenburger DD, Holmes F, Burmeister LF, et al. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:509-17.

Waterhouse D, Carman WJ, Schottenfeld D, Gridley G, McLean S. Cancer incidence in the rural community of Tecumseh, Michigan: a pattern of increased lymphopoietic neoplasms. *Cancer* 1996;77:763-70.

Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek N. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998;106:793-6.

Weselak M, Arbuckle TE, Foster W. Pesticide exposures and developmental outcomes: the epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007 Jan-Mar;10(1-2):41-80.

Wesseling C, Keifer M, Ahlbom A, McConnell R, Moon JD, Rosenstock L, et al. Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:27-34.

Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, et al. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004;112:1125-32.

Wiklund K, Dich J, Holm LE, Eklund G. Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Brit J Ind Med* 46:809-814 (1989).

Williams MK, Barr DB, Camann DE, Cruz LA, Carlton EJ, Borjas M, et al. An intervention to reduce residential insecticide exposure during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2006;114(11):1684-9.

Windham G, Fenster L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2008 Feb;89(2 Suppl):e111-6; discussion e117.

Wood D, Astrakianakis G, Lang B, Le N, Bert J. Development of an agricultural job-exposure matrix for British Columbia, Canada. *J Occup Environ Med.* 2002 Sep;44(9):865-73.

Young HA, Mills PK, Riordan D, Cress R. Use of a crop and job specific exposure matrix for estimating cumulative exposure to triazine herbicides among females in a case-control study in the Central Valley of California. *Occup Environ Med.* 2004 Nov;61(11):945-51.

Zahm SH, Weisenburger DD, Saal RC, Vaught JB, Babbitt PA, Blair A. The role of agricultural pesticide use in the development of non-Hodgkin's lymphoma in women. *Arch Environ Health* 1993;48:353-8.

Zahm SH. Mortality study of pesticide applicators and other employees of a lawn care service company. *J Occup Environ Med* 1997;39:1055-67.

Zeljezic D, Garaj-Vrhovac V. Chromosomal aberration and single cell gel electrophoresis (Comet) assay in the longitudinal risk assessment of occupational exposure to pesticides. *Mutagenesis* 2001;16:359-63.

Zhao Q, Dourson M, Gadagbui B. A review of the reference dose for chlorpyrifos. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006 Mar;44(2):111-24.

Zhao Q, Gadagbui B, Dourson M. Lower birth weight as a critical effect of chlorpyrifos: a comparison of human and animal data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2005 Jun;42(1):55-63.

Zheng T, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Zhang Y, Blair A. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Occup Environ Med* 2001;43:641-9.

Settore per la Prevenzione  
e la Comunicazione Ambientale  
Servizio Valutazioni Ambientali  
e degli Impatti sulla Salute  
Piazzale Stazione, 1  
35131 Padova  
Italy  
Tel. +39 049 876 7644  
Fax +39 049 876 7682  
E-mail: [ambientesalute@arpa.veneto.it](mailto:ambientesalute@arpa.veneto.it)

**Progetto grafico** JDW s.n.c. Bassano del Grappa (VI)

**Stampa** Grafiche Brenta Limena (PD)

Stampato su carta Ecolabel Dalum Cyclus



Finito di stampare nel mese di marzo 2009