

VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA DEI PESTICIDI

Angelo Moretto

“Tutte le sostanze sono tossiche, solo la dose le rende non tossiche”. Questo affermò nel 1538 Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (1493 - 1541), meglio noto come Paracelso. A questa frase, spesso abusata e non raramente riportata in modo impreciso, si fa risalire la nascita della moderna tossicologia, ed esprime un concetto fondamentale: ovvero che gli organismi sono in grado di gestire senza soffrire di effetti tossici (o avversi), la presenza di sostanze, purché non sia superata una certa quantità (**dose**). E quando parliamo di sostanze, ci riferiamo a tutti i composti chimici, compresi quelli che normalmente costituiscono il nostro organismo come l'acqua, che se assunta in quantità eccessive causa effetti tossici. Su questo principio si basa la possibilità di stabilire le condizioni che ci permettono di accettare la presenza di elementi “estranei” negli alimenti. Ovvero, una volta valutate le caratteristiche tossicologiche della sostanza, determiniamo la quantità (**dose**) che non causa effetti tossici o avversi osservabili, e quindi definiamo accettabile l'esposizione che è inferiore a questa quantità senza effetti. Il processo con il quale si giunge alla definizione della dose che riteniamo accettabile è definito valutazione del rischio. Nel caso dei pesticidi, si tratta di raccogliere tutte le informazioni tossicologiche e sui residui negli alimenti e confrontare i risultati.

(A) - Definizioni:

Pericolo: proprietà caratteristica di un agente o una situazione che ha la potenzialità di causare effetti avversi quando un organismo, sistema o (sotto)popolazione è esposta a quell'agente

Rischio: probabilità di avere un effetto avverso in un organismo, sistema o (sotto)popolazione causato dall'esposizione in circostanze specificate a un agente

Acceptable Daily Intake (ADI) (dose giornaliera accettabile) (mg/kg peso corporeo): quantità di sostanza che può essere ingerita tutti i giorni per tutta la vita senza rischio apprezzabile per la salute

Acute Reference Dose (ARfD) (dose acuta di riferimento) (mg/kg peso corporeo): quantità di sostanza che può essere ingerita in breve periodo (un pasto/un giorno) senza rischio apprezzabile per la salute

Theoretical Maximum Daily Intake (TMDI) (assunzione giornaliera teorica massima): stima dell'assunzione giornaliera a lungo termine di un residuo di pesticidi, assumendo che il residuo sia presente al maximum residue level (MRL) (limite massimo di residuo, LMR). Espressa come % dell'ADI

Pesticida (Organizzazione Mondiale della Sanità, US Environmental Protection Agency): qualsiasi sostanza usata per prevenire, distruggere, respingere o mitigare qualsiasi agente patogeno per le piante (in inglese pest); di solito il termine comprende anche regolatori della crescita delle piante, defolianti e essiccanti. Altri termini utilizzati sono: plant protection product (prodotto per la protezione delle piante) (Unione Europea); prodotti fitosanitari (legislazione italiana); fitofarmaci; agrofarmaci (produttori); antiparassitario. Da notare che composti utilizzati in agricoltura possono essere presenti anche in prodotti usati in ambiente domestico (es. insetticidi), come disinfettanti, o anche come farmaci veterinari o umani; la stessa molecola può quindi essere classificata in diversi modi e ricadere in differenti legislazioni

Identificazione e caratterizzazione del pericolo

Prima della loro commercializzazione, ogni pesticida (**A**) è sottoposto a numerosi test tossicologici; il numero di test obbligatori per i pesticidi è tale che la quantità d'informazioni che si ottengono è di gran lunga superiore a quella generalmente disponibile per altre sostanze, compresi i farmaci, con le quali l'uomo entra in contatto. Sulla base dei risultati di questi studi tossicologici sono individuati quali effetti tossici o pericoli (**A**) causa il principio attivo del pesticida in questione e qual è la relazione dose-risposta (caratterizzazione del pericolo). Da questa relazione è definita la dose alla quale non sono osservabili effetti avversi (No-Observable-Adverse-Effect-Level, NOAEL) che sarà il punto di partenza per la determinazione del limite di esposizione: Acceptable Daily Intake (ADI) ovvero la dose giornaliera accettabile, Acute Reference Dose (ARfD), ovvero la dose acuta accettabile, Acceptable Operator Exposure Level (AOEL, ovvero la dose accettabile dell'operatore agricolo (**A**)). Per fare questo, al NOAEL si applicano dei fattori demoltiplicativi detti, a seconda degli organismi coinvolti, di “sicurezza”, “incertezza”, o “valutazione”. Questi fattori (generalmente si usa un fattore 100) sono applicati per

(B) - Come si giunge all'autorizzazione all'uso di un pesticida

Caratterizzazione del pericolo	Caratterizzazione dell'esposizione
1. Identificazione del pericolo: quali effetti tossici	1. definizione delle condizioni in cui l'uso del pesticida è efficace (buone pratiche agricole)
2. Definizione della dose-risposta e del livello di non effetto (NOAEL, no observable adverse effect level)	2.a. misura dei livelli di residui risultanti dalle buone pratiche agricole 2.b. misura dei livelli di residui nei prodotti in commercio
3. Definizione del limite di esposizione mediante l'applicazione al NOAEL di fattori di sicurezza (di solito il NOAEL viene diviso per 100)	3. stima della dieta della popolazione
	4. stima dell'assunzione di residui dei pesticidi sulla base di 2.a. e 2.b.

Valutazione del rischio: confronto fra il limite stabilito (NOAEL/fattore di sicurezza) e stima dell'assunzione

Autorizzazione del pesticida: quando l'assunzione stimata è minore del limite stabilito

ovviare alle incertezze e alle carenze di informazione insite nella definizione del NOAEL nell'animale da esperimento. Queste comprendono, fra le altre, incertezze sulla variabilità della risposta fra gli individui della stessa specie, sulla possibilità di applicare all'uomo le informazioni ottenute sull'animale da esperimento, sulla significatività statistica e/o biologica di quanto osservato, sulla qualità dei dati.

Stima dell'esposizione

Poiché il rischio è la stima delle probabilità che un effetto avverso si possa verificare in determinate condizioni di esposizione, oltre al pericolo sarà necessario caratterizzare anche l'esposizione. La stima o misura dell'assunzione di residui di pesticidi attraverso la dieta ci permette di caratterizzare l'esposizione. In fase di autorizzazione dei pesticidi, in via precauzionale, si suppone che tutti i prodotti alimentari di cui ci cibiamo conten-

gano residui ai livelli massimi di residuo (LMR); i LMR sono stabiliti sulla base delle misure eseguite dopo il corretto uso del pesticida in studi controllati e quindi rappresentano i livelli massimi che ci si attendono se i pesticidi sono correttamente utilizzati. In questa fase, due fattori causano una stima per eccesso dell'esposizione: ovvero che tutti i prodotti alimentari per i quali il pesticida deve essere o è stato autorizzato siano stati trattati con quel pesticida e che tutti contengano residui pari al LMR. Se, sulla base di queste stime per eccesso, l'assunzione di residui risulta essere superiore al limite stabilito, il pesticida non viene autorizzato o ne è limitato l'uso o sono introdotti dei fattori correttivi. Similmente, è stimata anche l'esposizione del lavoratore agricolo durante l'uso del pesticida e questa stima è quindi confrontata con il limite (AOEL); se l'esposizione stimata è accettabile (ovvero inferiore all'AOEL) il pesticida è autorizzato, fornendo indicazioni sulle precauzioni e i mezzi di protezione che il lavoratore dovrà eventualmente utilizzare (B).

Il monitoraggio dei residui

In tutti gli stati membri dell'Unione Europea, gli alimenti sono regolarmente controllati per la presenza di residui di pesticidi. I dati degli ultimi anni indicano che in oltre il 50% dei casi non c'erano residui misurabili, e che nel 3-5% i residui eccedevano il LMR (C). Pertanto, la stima dell'assunzione di pesticidi basata su questi dati risulta essere inferiore, spesso molto inferiore, a quella calcolata in fase di registrazione, come sopra descritto.

Le miscele

La preoccupazione derivante dalla possibilità che avvengano effetti avversi legati all'assunzione di più sostanze contemporaneamente o nell'arco di breve tempo (effetto della miscela) ha spinto l'Unione Europea a includere nel Regolamento (EC) 396/2005 la richiesta di sviluppare metodologie per valutare questo tipo di esposizione. E' noto ai tossicologi che diversi effetti possono derivare dalla presenza di più sostanze: addizione, potenziamento, riduzione. Mentre la possibilità che ci sia un effetto di riduzione non ha rilevanza per la salute pubblica, l'oc-



(C) - Diversi fitofarmaci risultano particolarmente imbrattanti, aderendo tenacemente alla buccia. Una pioggia intensa o il lavaggio delle uve consente di eliminare parte del prodotto

correnza di un effetto additivo o di potenziamento pone degli interrogativi sia ai ricercatori sia a chi deve disciplinare l'uso dei pesticidi. L'evidenza sperimentale disponibile fino ad ora ci dice che quando tutti i composti della miscela sono presenti a dosi che, se somministrate da sole, non causano effetti tossici, non si osserva tossicità derivante da potenziamento o sinergia. Pertanto, visti i livelli di residui che si trovano generalmente negli alimenti, non pare indispensabile condurre la valutazione di questo tipo di rischio. L'attenzione dei ricercatori e degli enti che eseguono le valutazioni del rischio, invece, si è rivolta principalmente alla possibilità di effetti additivi da residui negli alimenti di pesticidi che causano lo stesso effetto tossico (modo d'azione simile). Il problema è quindi quello di identificare quali sostanze includere nel gruppo di cui deve essere valutato il rischio cosiddetto cumulativo (cumulative assessment group-CAG).

Una volta identificati i CAG, poi, ci sono più metodi per compiere una valutazione del rischio cumulativo. In generale, tutti i metodi utilizzano gli stessi dati, ma differiscono nel modo di presentarli ed elaborarli. Alcune valutazioni cumulative sono state già fatte soprattutto per



(D) - Il trattore munito di cabina, ed efficiente sistema di filtrazione dell'aria, preserva la salute dell'operatore

gli esteri organofosforici da soli (in USA) o con i carbammati (in UK, DK, NL), per le triazine, le cloroacetanilidi, i carbammati da soli (in USA). Le valutazioni per gli esteri organofosforici (e carbammati) fatte da diversi organismi, anche se condotte con metodi e criteri non omogenei, non hanno portato a risultati significativamente diversi e non hanno sollevato preoccupazioni per la presenza di rischi inaccettabili.

L'identificazione dei CAG è sicuramente uno dei non semplici problemi tossicologici da affrontare in futuro e, dato il carico di lavoro che una valutazione cumulativa richiede, sarà necessaria una forte collaborazione fra i tossicologi, gli esperti di esposizione e i gestori del rischio per identificare i problemi cruciali e ridurre al minimo le risorse da impegnare.

Conclusioni

I pesticidi attualmente in uso nell'Unione Europea sono stati studiati estesamente per identificare le loro caratteristiche tossicologiche ed ecotossicologiche (qui non discusse), e per descrivere la loro presenza come residui negli alimenti. Sulla base di queste informazioni, si ritiene che i composti immessi in commercio non presentino rischi per la popolazione generale e per i lavoratori agricoli. Da notare che l'attività di valutazione dei pesticidi introdotta con la Direttiva 414 del 1991 ha portato a una riduzione rilevante dei principi attivi autorizzati in Europa: infatti, dei circa 1000 presenti nel 1991 ne sono stati autorizzati, a settembre 2009, poco più di 350, ai quali vanno aggiunti i meno di 100 che sono in corso di valutazione. Quindi è possibile concludere che se le indicazioni d'uso su dosi e modo di applicazione sono seguite, i pesticidi non rappresentano un rischio per la popolazione. E' però evidente che un adeguato sistema di controllo e vigilanza sul territorio, peraltro previsto da normative europee e nazionali, è fondamentale per assicurare e verificare il rispetto delle norme, e quindi la sicurezza dei consumatori e dei lavoratori (D).

Angelo Moretto

Centro Internazionale per gli Antiparassitari e la Prevenzione Sanitaria (ICPS), Ospedale Luigi Sacco, e Dipartimento di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Milano.

angelo.moretto@unimi.it