Istituto Istruzione Superiore

"VITTORIO EMANUELE II-BRUNO CHIMIRRI"

CATANZARO

Allegato D

IL RISCHIO DA ESPOSIZIONE A SOSTANZE PERICOLOSE

D.Lgs. 9 aprile 2008 n° 81

(Come modificato dal D.Lgs. 106/09)

Datore di Lavoro

DIRIGENTE SCOLASTICO

Dott.ssa Rita ELIA

Rspp. Servizio Prevenzione e Protezione

Prof. Ing. Francesco CHILLA'

Medico Competente

Dott.ssa PASSAFARI ANNAMARIA

Rappresentante Lavoratori Sicurezza

Coll. Scol. LUCIA AVALLONE

Prof.ssa MINNICELLI ANNA

Prof. SPINA SALVATORE



Via Vinicio Cortese N° 1 88100 Catanzaro

COMUNE DI **CATANZARO**

Revisione n° 02 Data 02/09/2025	**Aggiornamento: SETTEMBRE 2025**

IL RISCHIO DA ESPOSIZIONE A SOSTANZE PERICOLOSE

Sommario

1. IL RISCHIO DA ESPOSIZIONE A SOSTANZE PERICOLOSE 3

1.1 I laboratori chimici 3

1.2 I rischi connessi all'impiego di sostanze pericolose 3

1.3 I rischi connessi all'impiego di sostanze cancerogene 3

1.4 Gli effetti sulla salute 8

1.5 Le vie di introduzione degli agenti chimici nell'organismo 8

1.5.1 ***Assorbimento per inalazione*** 9

1.5.2 ***Assorbimento per contatto cutaneo*** 9

1.5.3 ***Assorbimento per ingestione*** 9

1.5.4 ***Iniezione*** 9

1.6 La rilevanza delle tipologie di esposizione 9

1.7 Le principali forme di tossicità 10

1.8 Relazione dose-risposta 11

1.9 Durata e frequenza dell'esposizione 12

1.10 L'esposizione a più sostanze (miscele) ed effetti sulla salute dei lavoratori 13

1.11 Destino delle sostanze pericolose all'interno dell'organismo 13

1. IL RISCHIO DA ESPOSIZIONE A SOSTANZE PERICOLOSE

1.1 I laboratori chimici

In via del tutto generale, un **laboratorio chimico** può essere considerato come un luogo in cui vengono manipolate sostanze chimiche "in piccola quantità".

1.2 I rischi connessi all'impiego di sostanze pericolose

Il rischio chimico rappresenta il rischio connesso con la presenza nel ciclo lavorativo di sostanze o miscele/preparati chimici pericolosi; i quali, a seconda della loro natura, possono dar luogo a:

- rischi per la sicurezza o rischi infortunistici: incendio, esplosione, contatto con sostanze corrosive, ecc.;
- rischi per la salute o rischi igienico-ambientali: esposizione a sostanze/preparati tossici o nocivi, irritanti, cancerogeni, mutageni, ecc.

I rischi di natura igienico ambientali si hanno ogni qualvolta si creano le condizioni in cui si possa verificare interazione tra gli agenti chimici impiegati nelle fasi delle attività lavorative e il personale addetto. Questo può verificarsi sia a causa di accadimento accidentale (anomalie strumentali e impiantistiche, incendi, sversamenti, reazioni anomale, ecc.) sia a causa della peculiarità dell'attività lavorativa.
Le sostanze chimiche che si possono trovare in laboratorio hanno un largo spettro di proprietà fisiche, chimiche e tossicologiche e diversi effetti fisiologici.
Il rischio di effetti tossici, secondo le caratteristiche degli agenti chimici, è determinato dal livello e dalla durata e frequenza dell'esposizione, dalla dose assorbita e dalle caratteristiche dei soggetti esposti (sesso, età, presenza di patologie, ecc.).
Quindi il rischio di produrre un effetto tossico dipende sia dal livello dell'esposizione che dalla tossicità intrinseca dell'agente chimico. La misura dell'esposizione è data dalla dose, dalla durata e frequenza dell'esposizione, ma anche dalla modalità di assorbimento.
L'esposizione a grandi quantità (dosi) di agenti chimici di bassa tossicità, così come, per esempio, la soluzione tampone di fosfato, presenta un basso rischio. Di contro piccole quantità di sostanze chimiche con alta tossicità possono causare gravi effetti sull'organismo.
La durata e la frequenza di esposizione sono fattori critici nel determinare il tempo con cui una sostanza chimica può produrre effetti dannosi. Infatti in alcuni casi una unica esposizione è sufficiente a provocare, ad esempio, un avvelenamento, in altri casi sono invece necessarie ripetute esposizioni.
Per la maggior parte delle sostanze chimiche la via di assorbimento (attraverso la pelle, gli occhi, il tratto gastrointestinale, il tratto respiratorio) è una importante considerazione nella valutazione del rischio.
Bisogna anche considerare che reazioni chimiche che coinvolgono due o più sostanze possono formare prodotti che sono significativamente più tossici dei reagenti di partenza.
Nell'attività di valutazione del rischio, la possibilità di generare prodotti di reazione tossici può non essere prevista qualora la reazione indotta avviene per miscelazione non intenzionale dei reagenti. Per esempio miscelando inavvertitamente una soluzione di formaldeide e acido cloridrico si potrebbe dare origine alla formazione di 1,1 diclorodimetiletere (CH2Cl)2O, un potente agente cancerogeno.
È essenziale allora che il personale di laboratorio sia a conoscenza dei principi di base di tossicologia e sia in grado di riconoscere le principali classi di sostanze chimiche pericolose.



Cartine pH d'epoca

1.3 I rischi connessi all'impiego di sostanze cancerogene

Un'attenzione particolare merita una classe di sostanze appartenenti ai cosiddetti agenti cancerogeni e mutageni (ACM). L'interesse per gli ACM è cresciuto negli anni al crescere del numero di tumori nella popolazione generale. Recenti indagini di vari autori e della stessa Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che circa il 70/90% dei tumori umani è determinato da fattori ambientali.
I tumori che si sviluppano in un soggetto in sede lavorativa sono detti tumori professionali. Non sempre esiste una adeguata caratterizzazione di un cancerogeno come agente eziologico. Le difficoltà in sede di diagnosi eziologica più rilevanti possono essere le seguenti:

- dal primo momento che un soggetto si espone al cancerogeno sul luogo del lavoro alla comparsa del tumore possono

trascorrere anni, a volte decenni (tempo di latenza), per cui è molto difficile ricostruire con certezza il tipo ed il grado di esposizione e quindi la relazione causa-effetto tra l'esposizione professionale ed il cancro;
- va sempre considerata la possibilità di altre esposizioni ad agenti cancerogeni, nell'ambiente di vita, al di là di quelle professionali, ed il rispettivo ruolo nel determinare un tumore;
- i tumori professionali non sono distinguibili dai tumori che spontaneamente si riscontrano nella popolazione generale, salvo casi particolari ben riconosciuti ma molto rari.

La ricerca oncologica sperimentale in questi ultimi tempi si è andata sempre più sviluppando nel campo della biologia molecolare per poter giungere alla comprensione dei processi molecolari che stanno alla base del fenomeno relativo alla trasformazione di una cellula normale in una maligna con la possibilità di dare origine ad un cancro. Grazie a queste ricerche si è potuto appurare che il bersaglio cellulare principale delle sostanze cancerogene è rappresentato dalle macromolecole ed in particolare dal DNA, in cui è memorizzata l'informazione genica necessaria al funzionamento delle cellule e alla loro struttura. Inoltre si è pervenuti alla conclusione che quasi tutti gli agenti cancerogeni sono in grado di provocare modificazioni stabili del DNA. Gli agenti cancerogeni possono dunque essere dei potenziali agenti mutageni avendo la capacità di determinare alterazioni permanenti nel materiale genetico degli organismi viventi. Esulano da questa correlazione quei cancerogeni di natura ormonale che probabilmente provocano alterazioni nell'espressione dell'informazione genetica (regolazione), piuttosto che nella sede dell'informazione genetica, oppure esercitano stimoli proliferativi su cellule già cancerose. La popolazione umana non è quindi esposta solamente al rischio di una maggiore incidenza di alterazioni a livello somatico (cancro), ma anche ad un sensibile rischio di incremento delle malattie di natura genetica per le future generazioni. Le differenze tra agente cancerogeno e mutageno, così come tra il processo di mutagenesi e di cancerogenesi, sono piuttosto sfumate. In particolare il termine mutagenesi si riferisce all'induzione di cambiamenti permanenti trasmissibili nella struttura del materiale genetico di cellule o organismi, a livello somatico o germinale. Questi cambiamenti possono avvenire a livello genico (mutazioni geniche), cromosomico (mutazioni o aberrazioni cromosomiche strutturali) o genomico (mutazioni o aberrazioni cromosomiche numeriche, quali ad esempio aneuploidie e poliploidia); mentre il termine genotossicità è un termine più ampio con cui si comprendono, oltre alle mutazioni, effetti diversi sul materiale genetico, quali ad esempio: danni al DNA come rotture a singola o doppia elica, addotti al DNA, sintesi non programmata del DNA, scambi tra cromatidi fratelli, ricombinazione mitotica.
Gli agenti mutageni possono essere germinali o somatici, i primi sono coinvolti nella eziologia di difetti generici ereditabili mentre ai secondi è attribuibile un possibile coinvolgimento nella trasformazione neoplastica. I cancerogeni, a loro volta, possono essere genotossici o epigenetici. I cancerogeni genotossici sono capaci di interagire con il genoma cellulare, sia della linea germinale che somatica; per essi il meccanismo d'azione più plausibile è quello stocastico per cui non esiste una dose soglia al di sotto della quale non si manifestino gli effetti specifici.

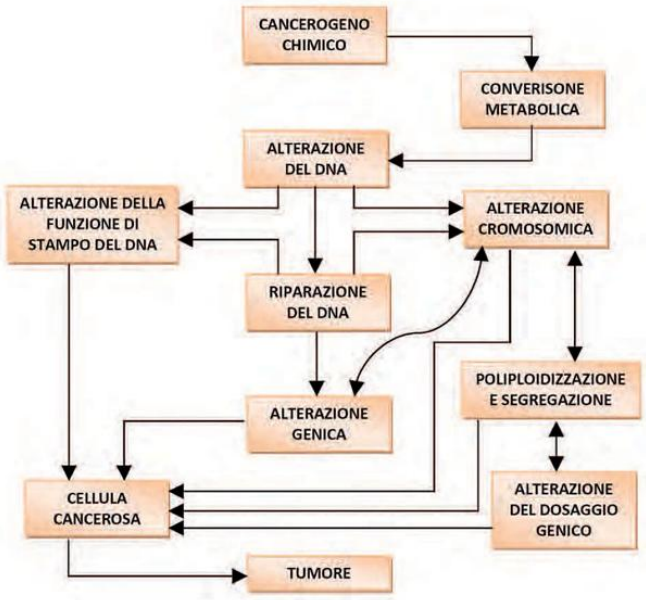


Spettrometro di massa magnetico

I cancerogeni epigenetici sono sostanze che agiscono a certe dosi critiche, per cui quindi è definibile una soglia, ma non sul genoma, in rapporto ad esposizioni prolungate; in questa classe si riconoscono i promotori, i citotossici, i modificatori ormonali, gli immunosoppressori, i materiali solidi.
Quando un cancerogeno chimico viene a contatto con l'organismo ed è assorbito può accadere che sfugga completamente alle difese ed ai meccanismi di controllo, arrivando direttamente al proprio bersaglio: le cellule che vengono a contatto con un cancerogeno subiscono delle alterazioni e divengono trasformate, per cui dividendosi ripetutamente portano alla formazione di una massa tumorale, che, a distanza di tempo dal primo contatto, diventa visibile all'attenzione del soggetto e del medico. L'organismo può difendersi in vari modi:
- eliminando subito la sostanza non appena questa vi penetra;
- modificandone la struttura in modo da inattivarla, eliminandola poi per le normali vie di escrezione;
- riparando il danno che il cancerogeno ha causato nella cellula prima di trasformarla;
- bloccando la crescita delle cellule già trasformate e uccidendole con appositi dispositivi cellulari. Tuttavia i meccanismi di difesa non sono attivi ad oltranza, ed inoltre possono essere influenzati dall'azione di altre sostanze chimiche introdotte nell'organismo con l'alimentazione o con i farmaci, per cui se non c'è controllo, dalla prima cellula trasformata si può arrivare al tumore vero e proprio.

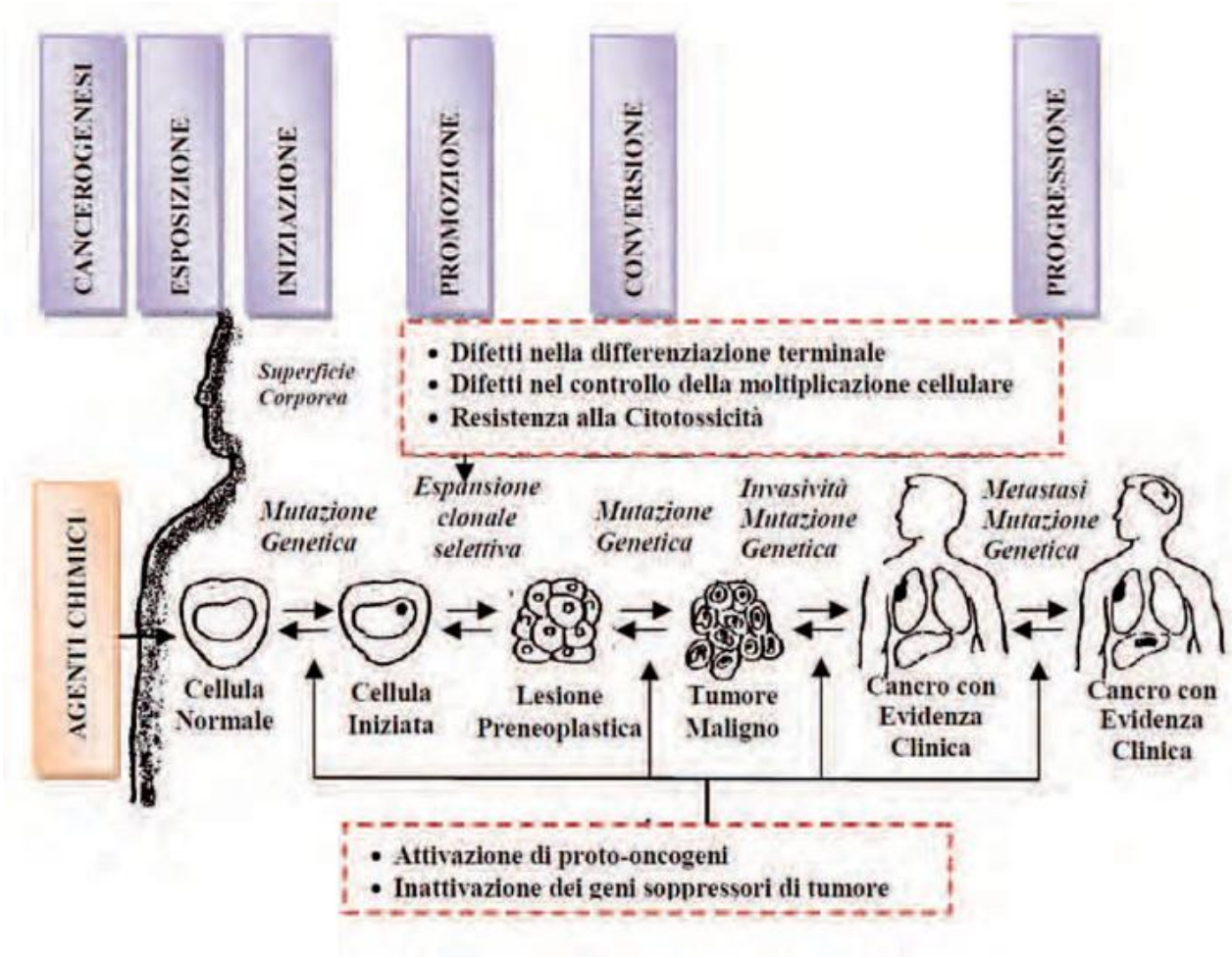
Più in particolare possiamo dividere gli agenti cancerogeni genotossici iniziatori in due grandi categorie: i cancerogeni

diretti, rappresentati da quelle molecole che per la loro struttura chimica posseggono caratteristiche di reattività verso il DNA, e i precancerogeni, cioè tutte quelle molecole che possono esplicare le loro interazioni col DNA solo dopo aver subito delle trasformazioni chimiche, il più delle volte realizzate da meccanismi metabolici normalmente presenti nelle cellule. Tali conversioni metaboliche vengono realizzate prevalentemente nel fegato dei mammiferi con lo scopo di rendere le molecole dei precancerogeni più idrosolubili e quindi più facilmente eliminabili dai sistemi emuntori dell'organismo. Le reazioni implicate sono catalizzate da enzimi e in particolare da ossidasi a funzione mista che determinano l'ossidazione dei composti da eliminare. L'enzima che catalizza gran parte di queste reazioni è il citocromo P-450 presente in abbondanza nelle cellule epatiche dei mammiferi. Diverse sostanze possono poi agire da induttori nei confronti dei livelli di questo enzima aumentando così il rischio rappresentato dai precancerogeni; tra questi induttori ricordiamo i barbiturici e i difenili policlorurati (PCB) ormai ubiquitari sul nostro pianeta.
I cancerogeni diretti in modo spontaneo e i precancerogeni in modo catalizzato dagli enzimi, si trasformano in molecole che posseggono tutte una caratteristica comune: un nucleo elettrofilo capace di legarsi con i centri nucleofili presenti nel DNA. Esistono poi agenti intercalanti che producono modificazioni nella struttura del DNA introducendosi nella doppia elica; posseggono questa caratteristica alcune classi di composti come i coloranti aromatici come le acridine e i loro derivati. Diverse possono essere le modalità di interazione cancerogeno-DNA. Per esempio il DNA alterato può andare incontro a processi di riparazione del danno indotto dal cancerogeno. Questi processi consistono nella azione coordinata di vari enzimi che tendono ad eliminare il segmento di DNA danneggiato e a ripristinare la situazione chimica iniziale. Un tipo particolare di riparazione, la riparazione per excisione, è ormai riconosciuto operare in tutti gli organismi viventi, uomo compreso. Quando però questo sistema non può più operare sia perché saturato da un grande numero di lesioni indotte, sia perché manca per motivi genetici, vengono impiegati altri sistemi di riparazione, che possono agire con minor precisione introducendo un gran numero di mutazioni.
I processi evolutivi degli organismi hanno mantenuto dei meccanismi di riparazione eccezionali con lo scopo di tenere in vita le cellule ad ogni costo, anche se questo costo è rappresentato da un nocivo accumulo di nuove mutazioni. È ormai chiara la correlazione tra induzione di tumori e mancata o diminuita capacità riparativa dei danni provocati sul DNA da parte degli agenti cancerogeni. Ne deriva anche che ogni agente capace di stimolare una riparazione del DNA (sintesi di DNA non programmata) è da considerarsi come potenzialmente oncogeno. Infatti la molecola dell'agente cancerogeno o le alterazioni da essa prodotte possono persistere sul DNA e stimolare riparazioni non efficienti. Le mutazioni che ne conseguono sono ritenute una delle cause principali della trasformazione di una cellula normale in una tumorale. Se le alterazioni del DNA non vengono comunque riparate possono determinare lesioni strutturali a carico dei cromosomi stessi.
Alcuni cancerogeni possono, infine, avere una specifica affinità per le fibre del fuso mitotico e determinare anomalie nella distribuzione dei cromosomi nelle cellule figlie durante la divisione cellulare (poliploidie e aneuploidie). Le sostanze cancerogene, dopo la conversione metabolica, non sempre necessaria, producono alterazioni nella struttura del DNA alle quali possono seguire processi diversi che possono dar luogo a diversi tipi di mutazioni: geniche, cromosomiche e genomiche e, dal punto di vista somatico, a una cellula cancerosa. Il successivo sviluppo di un tumore è però condizionato da una serie di altri fattori quali stimoli ormonali, insufficiente sorveglianza immunitaria, età, stati infiammatori, ecc.



Il meccanismo di cancerogenesi più comunemente accettato è il modello multistage attraverso il quale si induce, con lunga latenza (anche i 2/3 di aspettativa di vita) e una successione di modificazioni a bassa probabilità di realizzazione, una neoplasia maligna. Secondo tale modello la genesi della neoplasia partirebbe dalla mutazione genetica della cellula (iniziazione), che subisce la trasformazione in cellula tumorale. La cellula "iniziata" riproducendosi dà origine ad una lesione preneoplastica (promozione), che a sua volta può evolvere in un tumore maligno (conversione). In seguito, attraverso la cosiddetta fase di progressione, il tumore si sviluppa ulteriormente diventando clinicamente evidente e producendo metastasi a distanza. Più in dettaglio il processo cancerogenetico si articola nelle seguenti fasi.

1) *Iniziazione*: in questa fase agisce esclusivamente l'agente genotossico, che deve confrontarsi tuttavia con la capacità di difesa e di riparazione della cellula colpita, che come abbiamo visto in molti casi è in grado di limitare gli effetti della mutazione o di annullarli in virtù della attivazione di particolari enzimi. L'agente genotossico interagendo con il DNA delle cellule somatiche bersaglio può provocare danni irreversibili: diversi tipi di mutazioni geniche ereditabili e anomalie cromosomiche, in grado di dare origine al processo di cancerogenesi. La fase d'iniziazione è rapida, irreversibile e stocastica (probabilistica).
2) *Promozione*: corrisponde alla fase di proliferazione cellulare che, come già detto, contribuisce a fissare la mutazione nel genoma cellulare. Risultano coinvolti sia agenti genotossici che epigenetici; la fase di promozione, che nei primi stadi risulta reversibile, richiede un periodo di tempo più lungo dell'iniziazione e coinvolge meccanismi anche epigenetici, attraverso i quali gli agenti cancerogeni che non reagiscono direttamente con il DNA cellulare inducono lo sviluppo di una lesione preneoplastica a partire da cellule iniziate. La fase di promozione è lenta, parzialmente reversibile e necessita inoltre di esposizioni ripetute oltre una certa soglia di concentrazione e di notevoli stimoli proliferativi che determinano espansione clonale ma non di danni al DNA (effetti mutageni o genotossico).
3) *Progressione*: in questa fase le cellule selezionate in senso neoplastico mostrano la capacità di invadere i tessuti vicini e di metastatizzare in quelli più distanti. La fase di progressione porta all'espansione del clone di cellule cosiddette "iniziate" e quindi alla comparsa della malattia neoplastica. Nella fase di progressione le lesioni iperplastiche e preneoplastiche diventano neoplastiche, dapprima con caratteristiche di benignità, poi invasive e metastatiche con le caratteristiche della malignità.



Meccanismo di cancerogenesi multistage

Per gli agenti cancerogeni genotossici la comunità scientifica non ammette l'esistenza di una dose al di sotto della quale si può essere certi che un'esposizione anche minima non provochi un danno al DNA. Per gli altri agenti cancerogeni epigenetici o promotori (es. benzo(a)pirene) viene invece accettata in via teorica l'esistenza di un valore limite, perché, come riportato in precedenza, la fase di promozione necessita di esposizioni ripetute oltre una certa soglia di concentrazione.
A questo punto un problema scientifico ancora aperto è quello di accettare o no l'esistenza di un valore soglia (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) e di conseguenza definire dei valori limite d'esposizione per avere la possibilità di valutare concretamente il rischio cancerogeno. Il NOAEL, che rappresenta la stima di quella dose a cui i lavoratori possono rimanere esposti per tutta la vita lavorativa (40 anni) senza che si osservino effetti avversi sulla salute degli esposti è in realtà ottenuta da studi su modelli animali esposti a dosi crescenti, da studi sul meccanismo di azione del tossico e da studi epidemiologici adeguati. Bisogna però considerare che non sempre è possibile ottenere una netta distinzione fra agente oncogeno genotossico ed epigenetico, in quanto alcuni agenti hanno dimostrato di agire in più stadi del meccanismo di cancerogenesi ed altri si sono rivelati cancerogeni completi, cioè capaci di provocare sia la trasformazione cellulare (iniziazione) che la successiva fase di promozione. In un'ottica di prevenzione primaria del rischio cancerogeno è chiaramente più opportuno non distinguere gli agenti cancerogeni in epigenetici o in genotossici sulla base dell'ipotetico meccanismo d'azione, ma considerare che la relazione tra i livelli di esposizione e la probabilità di sviluppo di tumori sia di tipo lineare e che il rischio zero vi sia solo in assenza di esposizione.
La metodologia di calcolo del livello del rischio che viene proposta più avanti per i laboratori chimici, ha la finalità di indicare che se il livello d'esposizione complessivo ***Lcanc*** (dovuto a tutte le sostanze cancerogene e mutagene utilizzate dal lavoratore stesso) è inferiore alla soglia numerica individuata di 1 si può considerare che gli interventi di prevenzione e protezione messi in atto sono sufficienti a contenere gli elementi di rischio al punto tale da ritenere lo stesso lavoratore solo "potenzialmente esposto per cause accidentali", e concludere che, per il lavoratore in questione, non si evidenziano rischi specifici per la salute.
Come tutti i modelli anche quello suggerito presenta alcune criticità perché il comportamento di molte sostanze cancerogene è difficilmente classificabile in modelli comportamentali netti, risulta complessa, all'interno del metodo, la valutazione della potenza mutagena, del meccanismo di azione e della suscettibilità individuale.



Sistema automatico di purificazione per la determinazione di IPA, PCB e Diossine

1.4 Gli effetti sulla salute

Nella tabella che segue, a solo titolo esemplificativo e non esaustivo, si riportano alcune sostanze chimiche con gli effetti sulla salute.

GLI EFFETTI SULLA SALUTE

SOSTANZA	EFFETTI ACUTI	EFFETTI CRONICI
Acetaldeide	Irritazione degli occhi e del tratto respiratorio. Se ingerito corrosione della cavità orale e faringe, con rischio di perforazione dell'esofago e dello stomaco	Bronchite, danni epatici, sospetta attività cancerogena
Acido acetico	Irritante per cute e mucose se ingerito corrosione della cavità orale e faringe, con rischio di perforazione dell'esofago e dello stomaco	Congiuntivite, dermatiti ulcere mucose
Acido solforico	Corrosivo per cute e mucose	Polmonite chimica
Acrilammide	Irritante per occhi, cute e mucose	Neurotossico, può ridurre la fertilità, probabile cancerogeno
Benzene	Effetti narcotici	Leucemia, danni epatici, anemia aplastica
Benzidina	Dolori addominali, nausea, irritazione della pelle	Cancerogeno
Cloroformio	Cefalea, nausea, lieve itterizia, irritazione cute e mucose	Danni epatici e renali disturbi gastrointestinali, sospetta attività cancerogena
Diossano	Irritazione cute e mucose, effetti narcotici	Danni epatici e renali
Etere dietilico	Vomito, irritazione cute e mucose	Dipendenza fisica
Mercurio	Vomito, diarrea, cefalea, nausea, irritazione cute e mucose, effetti sul sistema nervoso centrale e sul rene	Disturbi al sistema nervoso centrale gonfiore delle gengive mobilità dei denti, possibile tossico per la riproduzione
Metanolo	Effetti narcotici irritazione cute e mucose, effetti sul sistema nervoso centrale, se ingerito può generare cecità o morte	Danni alla retina e al nervo ottico
Piridina	Danni al fegato e ai reni effetti sul sistema nervoso centrale e sul tratto gastrointestinale, irritazione cute e mucose	Neurotossico, nefrotossico, epatotossico
Toluene	Effetti narcotici, effetti sul sistema nervoso centrale irritazione cute e mucose	Danni neurologici non specifici, possibile assuefazione, possibili effetti per la riproduzione
o-Toluene	Irritazione cute e mucose, nefrotossico	Sospetta attività cancerogena
Tricloroetilene	Effetti narcotici, effetti sul sistema nervoso centrale con insufficienza respiratoria. Se ingerito possibile polmonite chimica, irritazione cute e mucose	Danni epatici, effetti neurologici non specifici, sospetta attività cancerogena
Xilene	Irritazione cute e mucose, effetti narcotici, effetti sul sistema nervoso centrale, cefalea, intontimento, affaticamento, nausea, se ingerito possibile polmonite chimica	Possibili effetti teratogeni per la riproduzione

1.5 Le vie di introduzione degli agenti chimici nell'organismo

Di solito una sostanza pericolosa può entrare nell'*organismo umano* attraverso *tre vie* principali: *orale, polmonare e cutanea*. Più raramente esso può penetrare attraverso la via nasale e quella oculare.
In laboratorio, la via principale di penetrazione è attraverso il tratto respiratorio. In effetti un grande numero di sostanze chimiche possono essere inalate entrando nell'organismo sotto forma di:

- *gas* o *vapore* (rilasciati in particolare da *liquidi volatili* come i solventi organici);
- *solidi finemente suddivisi (polveri)*;
- *aerosol (aria + solidi o liquidi finemente suddivisi)*.

Non bisogna trascurare tuttavia la penetrazione *attraverso la pelle* (e le mucose) perché alcune sostanze entrano più facilmente attraverso questa via che non per inalazione.
L'assorbimento degli agenti chimici può avvenire per:

1) *inalazione*;
2) *contatto cutaneo*;

3) *ingestione*;
4) *iniezione*.

1.5.1 Assorbimento per inalazione

L'inalazione, cioè l'introduzione dell'agente chimico nei polmoni durante la respirazione, rappresenta la via di ingresso principale nel corpo di sostanze e/o preparati pericolosi durante il lavoro. Il rischio di esposizione per inalazione ad agenti chimici pericolosi si presenta quando i processi o le modalità operative provocano l'emissione di detti agenti con la conseguente diffusione nell'ambiente sotto forma di inquinanti chimici aerodispersi.
L'inalazione di gas tossici e vapori può produrre avvelenamento con l'assorbimento attraverso le mucose della bocca, della gola e del polmone, danneggiando seriamente questi organi attraverso un'azione locale.
Questo tipo di assorbimento può essere estremamente rapido a causa della grande superficie d'assorbimento (circa 75 m^2). Questa è la via d'assorbimento più pericolosa per molte sostanze tossiche.
Tra le norme igieniche si ricorda il divieto di fumare nei luoghi di lavoro ed in particolare dove è possibile l'esposizione a sostanze pericolose, in quanto il fumo può ulteriormente veicolare all'interno dell'organismo le sostanze tossiche, oltre a presentare rischi specifici aggiuntivi quali la cancerogenicità dei prodotti di combustione o rischi quali incendio, esplosioni, ecc.).

1.5.2 Assorbimento per contatto cutaneo

In genere le sostanze chimiche sono assorbite dalla pelle più lentamente che dall'intestino o dai polmoni. Comunque le sostanze e/o preparati chimici (in particolare i solventi organici) possono entrare nel corpo sia direttamente che attraverso indumenti contaminati. Il rischio di esposizione per contatto cutaneo si può presentare durante le fasi di manipolazione delle sostanze e/o preparati pericolosi.
Molte sostanze chimiche possono produrre danni per contatto diretto con la pelle, quali, irritazioni, bruciature e reazioni allergiche.
Invece l'assorbimento attraverso la pelle dipende da numerosi fattori, quali: la concentrazione della sostanza chimica, la reattività chimica, la solubilità (sia in acqua che nei grassi).
L'assorbimento è anche dipendente dalle condizioni di contatto dalla parte del corpo esposto e dalla durata del contatto.
Inoltre, ferite e lacerazioni della cute producono un aumento dell'assorbimento delle sostanze chimiche.
Il contatto con gli occhi è particolarmente pericoloso poiché la maggior parte delle sostanze risultano fastidiose, irritanti se non addirittura nocive e tossiche. Inoltre un buon numero sono anche in grado di causare ustioni e la perdita della vista. Per questo motivo l'utilizzo di idonei dispositivi di protezione individuale (occhiali protettivi) è fortemente consigliato.

1.5.3 Assorbimento per ingestione

L'ingestione accidentale di sostanze pericolose, specialmente in quantità rilevanti, è piuttosto infrequente anche se non impossibile.
Il tratto gastrointestinale che consiste in bocca, esofago, stomaco e intestino può essere immaginato come un tubo di dimensioni variabili (circa 5-7 m. di lunghezza), con una grande superficie di assorbimento (circa 200 m^2). Se la sostanza chimica è relativamente insolubile (in forma solida) avrà un limitato contatto con il tessuto intestinale, e la quantità d'assorbimento sarà bassa.
Sostanze organiche sono invece più facilmente assorbibili e quindi più pericolose.
Tra le norme igieniche da rispettare si ricorda il divieto di assumere cibi e bevande nei luoghi di lavoro e in particolare dove è possibile l'esposizione a sostanze pericolose. Si evidenzia ancora la necessità di un'accurata pulizia delle mani prima di mangiare, del divieto di conservare cibi e bevande in frigoriferi dove sono stoccate sostanze pericolose (ad es. nei laboratori), di contenitori etichettati a norma, ecc.

1.5.4 Iniezione

L'esposizione a sostanze chimiche pericolose per iniezione non avviene frequentemente in laboratorio tuttavia, può accadere inavvertitamente quando si manipolano siringhe (ad esempio nei reparti dove si usano gascromatografi o HPLC), oppure producendosi delle ferite utilizzando vetreria danneggiata o parti metalliche contaminate. Tale via di assorbimento è estremamente pericolosa perché può introdurre sostanze tossiche direttamente in circolo eliminando il processo d'assorbimento.

1.6 La rilevanza delle tipologie di esposizione

La via inalatoria è stata da sempre quella su cui si è concentrata maggiormente l'attenzione e sono state stabilite od ipotizzate correlazioni tossicologiche ed epidemiologiche tra patologie e concentrazioni ambientali. Come conseguenza del grande numero di studi che hanno riguardato l'assorbimento per inalazione, già da parecchi anni la comunità scientifica ha proposto dei limiti di esposizione professionale (intesi come massima concentrazione possibile dell'inquinante nell'aria presente nell'ambiente di lavoro) per svariati agenti chimici pericolosi.
L'assorbimento per via cutanea ha invece destato minore interesse da parte degli igienisti industriali, sia perché per la maggior parte delle sostanze si riteneva trascurabile il suo contributo all'assorbimento totale, sia perché i metodi per la sua

valutazione risultavano più complessi e difficilmente standardizzabili.
Studi relativamente recenti hanno però messo in evidenza che trascurare l'esposizione cutanea significa in molti casi sottostimare enormemente la dose assorbita dai lavoratori.
La contaminazione della pelle con agenti chimici pericolosi può aver luogo come risultato di differenti processi. Tra questi si possono citare:

1) immersione in soluzioni contaminate;
2) schizzi dell'inquinante o di soluzioni che lo contengano;
3) contatto con superfici contaminate;
4) deposizione di particelle o vapori sulla pelle in seguito alla sommersione in atmosfere contenenti l'agente sotto forma di vapore o di aerosol.

La valutazione dell'esposizione cutanea è resa ancora più difficile in considerazione che:

- esistono ancora pochi dati sui limiti di esposizione professionale cutanea;
- non è facile ricavare la quantità effettivamente assorbita nell'organismo rispetto a quella depositata sulla cute;
- spesso non è chiaro se il valore limite di concentrazione in aria individuato da alcune organizzazioni quali ad esempio ACGIH, OSHA, ecc., tenga conto solo dell'assorbimento dell'inquinante per via inalatoria, od anche per assorbimento cutaneo in seguito alla sommersione nei vapori.

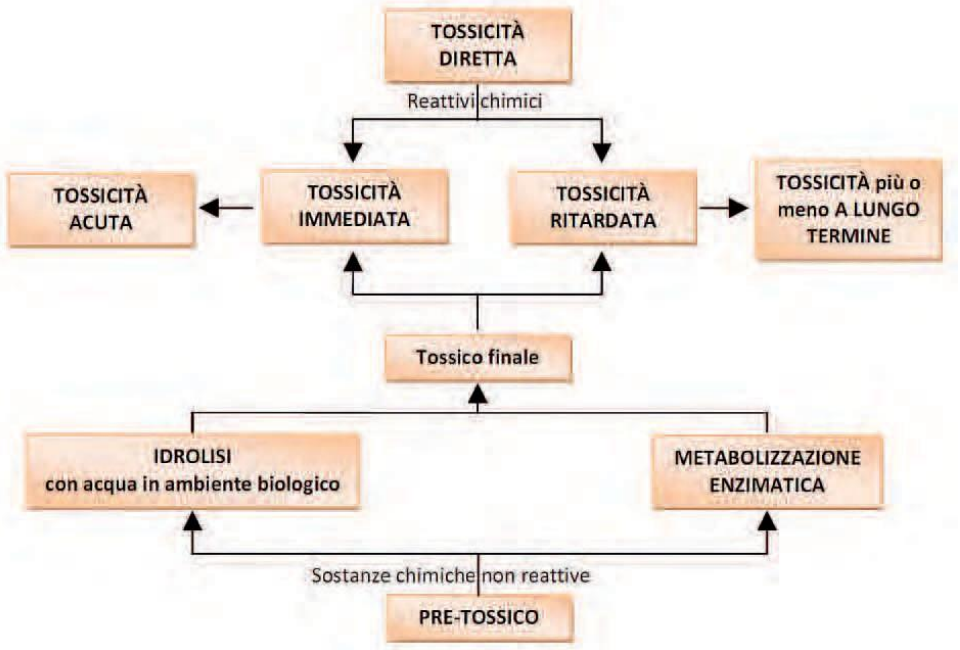
Anche l'allegato XXXVIII al D.Lgs. 81/2008, contenente una tabella di sostanze chimiche con i relativi valori limite di esposizione professionale (LEP), non dissipa questo ultimo dubbio sul valore limite. Infatti con la notazione cutanea "*Pelle*", attribuita ai LEP, viene generalmente identificata la possibilità di un assorbimento significativo attraverso la pelle.
La modalità di introduzione per ingestione, anche accidentale, di sostanze pericolose, specialmente in quantità rilevanti, è piuttosto infrequente anche se non impossibile mentre quella per iniezione può essere considerata di raro accadimento e quindi di scarsa rilevanza nell'ambito di esposizioni lavorative.

1.7 Le principali forme di tossicità

La tossicità dovuta a sostanze o preparati/miscele pericolose rappresenta l'effetto dannoso che viene prodotto da queste sull'organismo.
Una sostanza pericolosa può determinare effetti tossici con due tipi di interazione:

- per **azione diretta** della sostanza sul suo bersaglio (dipende molto dalla reattività della sostanza);
- per **azione indiretta** di un intermedio definito prodotto tossico finale.

Il prodotto tossico finale è un derivato della sostanza chimica pericolosa originale (o agente pre-tossico), derivante da un processo idrolitico nell'ambiente biologico o da processi di biotrasformazione (metabolizzazione enzimatica).
Tramite la sperimentazione è possibile distinguere gli effetti immediati, cioè gli effetti acuti (a volte letali) da quelli ritardati nel tempo che portano a effetti tossici più o meno a lungo termine.
La figura seguente riassume questi differenti possibilità di azione.



La tossicità si può distinguere in tre forme di intossicazione.
Intossicazione acuta: esposizione di breve durata a forti concentrazioni con assorbimento rapido della sostanza tossica. Gli effetti sono immediati e si hanno entro le 24 ore con morte o guarigione rapida.
Le *intossicazioni acute* sono rare nei laboratori e sono di solito dovute ad accidentale miscelazione di sostanze chimiche incompatibili che rilasciano gas molto tossici.
Ad esempio, trattare una soluzione acquosa di *cianuro di potassio* (KCN) con un *acido*, anche se debole, libera *acido cianidrico*, un gas inodore ed estremamente tossico.
Aggiungendo degli *acidi*, anche deboli come l'*acido citrico* (dal limone) ad una soluzione di *ipoclorito di sodio*, si libera *cloro molecolare* (Cl_2). Questo fenomeno può avere luogo quando si mescolano detersivi acidi alla candeggina (ipoclorito di sodio in soluzione). Il cloro è un *gas molto corrosivo* che può rapidamente divenire mortale in uno spazio confinato (toilettes, …).
Intossicazione sub-acuta: esposizioni per un periodo di più giorni o settimane prima che appaiano i primi effetti. Queste intossicazioni a medio termine possono essere causate da solventi quali il *cloroformio* ($CHCl_3$) che ha due organi bersaglio che sono il *fegato* e i *reni*, ma anche i *solventi clorurati* (anche il cloruro di metilene [diclorometano]) poiché sono tutti sostanze irritanti e neurotossiche. Inoltre essi sono spesso anche *epatotossici*, *neurotossici* e dannosi per la riproduzione.
Intossicazione cronica: esposizione frequente e prolungata nel tempo (tossicità a lungo termine). Gli effetti sono tardivi (fino anche a diverse decine di anni). L'intossicazione in questo caso si manifesta:

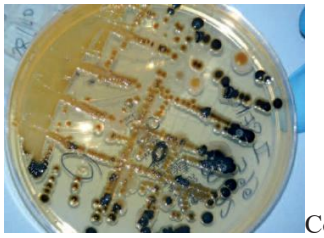
- perché la quantità di sostanza tossica eliminata è inferiore alla quantità assorbita in modo da ottenere una concentrazione tale da ingenerare manifestazioni cliniche (esempio saturnismo, intossicazione da piombo);
- perché la quantità di sostanza tossica assorbita a seguito di esposizioni ripetute si accumula su un particolare tessuto e viene rilasciata solo in un tempo successivo (es: sostanze liposolubili che si vanno a concentrare in tessuti adiposi; a seguito di dimagrimento e quindi di diminuzione del tessuto adiposo si libera il tossico che genera così gli effetti tossici).

Dati di letteratura riportano che non c'è relazione fra la tossicità acuta e quella a lungo termine. L'azione degli agenti chimici può inoltre essere:
locale: se agisce unicamente intorno al punto di contatto (pelle, occhi, vie respiratorie, ecc.) (es: l'azione corrosiva di acidi concentrati sulla cute con cui vengono a contatto);
generale o sistematico: se l'azione si manifesta in punti lontani dal contatto, e questo a causa:

- della via di trasmissione della sostanza tossica (tramite l'inalazione e il passaggio nella circolazione sanguigna si possono avere effetti su altri organi quali il fegato);
- della composizione chimica dell'organo colpito (tenore in lipidi);
- dal grado di perfusione dell'organo che può comportare una concentrazione eccessiva della sostanza tossica;
- delle caratteristiche biochimiche dell'organo colpito (capacità dell'organo a produrre metaboliti più tossici di quello assorbito).

1.8 Relazione dose-risposta

La tossicologia (la scienza dei veleni) è, per definizione, quella scienza che studia gli effetti avversi delle sostanze sull'organismo umano e su quello animale.
Un concetto fondamentale in tossicologia è che nessuna sostanza è completamente "sicura" e che tutti gli agenti chimici possono avere un qualche effetto tossico solo se una relativamente grande quantità (dose) di una sostanza chimica viene a contatto con un organismo vivente.
Per tutte le sostanze chimiche c'è un range di concentrazione che produce un effetto che si colloca fra due estremi: nessun effetto avverso provocato, e la morte.
In tossicologia, questo concetto si traduce nella relazione tra dose e risposta; dove la dose è la quantità di sostanza e la risposta è l'effetto indotto da quella quantità di sostanza. Questa relazione è specifica per ogni sostanza chimica.
Da anni medici del lavoro e igienisti industriali di tutto il mondo sono impegnati nella ricerca rivolta a stabilire i livelli massimi ammissibili nell'atmosfera degli ambienti di lavoro (concentrazioni massime e di tollerabilità) o in campioni biologici di sangue, urine, aria espirata (concentrazioni massime biologiche) che non comportino effetti indesiderati.
Le tabelle più conosciute e più utilizzate nel campo dell'igiene industriale sono quelle elaborate dalla *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH), proposte in base a criteri empirici, annualmente revisionate e riferite ai TLV (*Threshold Limit Values, valori limite di soglia*).


Colonie batteriche su piastra

Tali limiti, quindi, rappresentano dei parametri al di sotto dei quali ci si attende un'assenza di effetti nocivi per la salute

dei lavoratori esposti. A causa di ampie differenze di sensibilità individuale si ammette che una piccola percentuale possa avere, in queste condizioni, disagio o aggravamento di malattie preesistenti o anche la comparsa di malattie professionali. Il concetto di limite tollerabile è quindi quello di *valore di riferimento* che non garantisce una sicurezza assoluta, ma una sicurezza per la maggior percentuale possibile di individui. L'esperienza ha dimostrato che molti valori di concentrazione massima erano stati stabiliti su livelli eccessivamente alti e negli aggiornamenti di questi ultimi anni si è assistito a una continua diminuzione dei valori massimi accettabili per quasi tutti i tossici industriali. In Italia sono applicati da molti anni i valori di concentrazioni massimi tollerabili indicati dagli igienisti americani. Va ricordato che i limiti riportati sono da intendersi riferiti agli ambienti di lavoro e quindi applicabili per soggetti adulti, sani, esposti a questi valori per 8 ore al giorno e per 5 giorni alla settimana. Pertanto in nessun modo essi possono essere utilizzati per altri ambienti (ad esempio, ambiente domestico o inquinamento atmosferico in generale).
I limiti di riferimento sono il risultato di due momenti uno scientifico (che trae origine dai limiti indicativi delineati dai diversi studi scientifici), e l'altro economico-politico (che vaglia i dati scientifici in ragione dei fattori socio-economici).
La valutazione scientifica si basa sull'acquisizione di dati derivanti da studi sperimentali (in vitro, in vivo animali o talora sull'uomo) ed epidemiologici. L'insieme di tali dati fornisce indicazioni sulla sostanza, circa:

- proprietà chimico-fisiche;
- tossicoicinetica;
- tossicità acuta - subacuta - cronica;
- mutagenicità;
- cancerogenicità;
- embriotossicità e teratogenicità.

Successivamente tali dati vengono elaborati valutando i limiti stessi del procedimento scientifico (basti pensare alle differenze esistenti nell'impiego dell'animale invece che dell'uomo), e considerando, quindi un fattore di sicurezza.
In sintesi i limiti tabellari non costituiscono un confine netto tra concentrazioni pericolose e concentrazioni sicure, ma debbono essere utilizzati come orientamento o raccomandazione per la prevenzione.

1.9 Durata e frequenza dell'esposizione

Si possono avere effetti tossici in seguito ad esposizione singola (acuta), intermittente (ripetuta), oppure ripetuta e di lunga durata (cronica). L'acido cianidrico, il solfuro d'idrogeno e il biossido d'azoto sono esempi di sostanze altamente tossiche che possono causare effetti indesiderati a seguito di singola esposizione di breve durata.
Invece una sostanza con tossicità cronica dà origine a danni biologici dopo ripetute esposizioni di lunga durata i cui danni diventano evidenti dopo lunghi periodi di latenza a causa di effetti cumulativi anche per basse esposizioni (ad esempio mercurio, piombo e loro composti).
In linea generale più lunga è la durata di esposizione, più grande è la probabilità che possano avvenire effetti tossici indesiderati.
La frequenza dell'esposizione ha un'importante influenza sulla natura e misura della tossicità. La quantità necessaria affinché una sostanza chimica produca un effetto tossico è in linea generale minore per una singola esposizione rispetto a quella ripetuta o intermittente.
Il tempo che intercorre fra l'inizio dell'esposizione con l'agente chimico e il verificarsi dell'effetto tossico dipende dalla sostanza e dal tipo d'esposizione. Per esempio per il monossido di carbonio, il cianuro di sodio e il solfuro di carbonio gli effetti tossici sono visibili entro pochi minuti. Nel caso di altre sostanze chimiche la tossicità diventa evidente dopo giorni di esposizione. Le sostanze cancerogene producono un effetto tossico ritardato generalmente da 10 a 30 anni dopo l'esposizione.



Filtri per il campionamento delle polveri nell'aria (PM10 e PM2,5)

1.10 L'esposizione a più sostanze (miscele) ed effetti sulla salute dei lavoratori

La valutazione del rischio derivante dall'esposizione a miscele di sostanze chimiche e la stima delle potenziali interazioni tra agenti chimici rappresentano problemi molto complessi, ma di grande importanza in quanto l'esposizione umana sia nell'ambiente di vita che in ambito occupazionale è caratterizzata dalla presenza contemporanea di una molteplicità di sostanze chimiche. Pertanto occorrerebbe conoscere quali sono i principali tipi di interazioni che avvengono tra i componenti delle miscele, ovvero se essi si combinano tra di loro in modo additivo, sinergico od antagonistico.
Occorre però sottolineare che, nonostante la disponibilità in letteratura di numerosi studi tossicologici sulle interazioni tra agenti chimici, l'attuale conoscenza dei meccanismi di interazione tra le sostanze chimiche è piuttosto limitata e presenta molte lacune.
L'Environmental Protection Agency (EPA) definisce una miscela come qualsiasi combinazione di due o più sostanze chimiche che, indipendentemente dalla loro origine spaziale o temporale, possono influenzare il livello di rischio a cui è soggetta una popolazione e distingue le miscele in:

- **miscele semplici**: consistono di un relativamente piccolo numero di componenti (10 o meno) la cui composizione è qualitativamente e quantitativamente nota (es. un cocktail di pesticidi, un'associazione di farmaci);
- **miscele complesse**: comprendono decine, centinaia o migliaia di agenti chimici la cui composizione non è completamente nota (es. fumi di saldatura, inquinanti dell'aria urbana);
- **miscele simili**: miscele che sono leggermente differenti, ma che si ritiene che abbiano caratteristiche paragonabili per destino, trasporto, processi fisiologici e tossicità. Queste miscele possono essere costituite dagli stessi componenti, ma in proporzioni leggermente differenti, od avere in comune la maggior parte dei componenti, in quasi le stesse proporzioni, con soltanto alcuni componenti diversi. Miscele simili determinano la stessa attività biologica ed agiscono attraverso lo stesso meccanismo di azione o riguardano lo stesso endpoint tossico.

La stessa EPA individua le seguenti principali categorie di meccanismi d'azione delle sostanze chimiche *(EPA/630/R-00/002: Supplementary Guidance for conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures, agosto 2000).*:

a) **azione congiunta indipendente o additività di risposta** (situazione di non interazione): si riferisce a sostanze che agiscono in modo indipendente ed hanno differenti meccanismi di azione così che la presenza di una sostanza non influenzerà la tossicità di un'altra e la tossicità combinata è eguale alla somma delle risposte dei componenti così come definita dalla formula per la somma delle probabilità di eventi indipendenti;
b) **simile azione congiunta o additività di dose o di concentrazione** (situazione di non interazione): si riferisce a sostanze chimiche che causano effetti simili attraverso meccanismi d'azione simili ovvero si verifica quando ciascun composto chimico si comporta come una concentrazione o diluizione di ciascun altra sostanza presente nella miscela e la risposta della combinazione è la risposta attesa dalla dose equivalente di un composto chimico di riferimento;
c) **sinergismo**: si verifica quando l'effetto tossico della miscela è maggiore della somma degli effetti che si avrebbero considerando le singole sostanze;
d) **antagonismo**: si verifica quando la tossicità osservata della miscela è minore della somma degli effetti che si avrebbero considerando le singole sostanze;
e) **potenziamento**: si verifica quando una sostanza non ha di per sé un effetto tossico su un certo organo o sistema, ma se aggiunta ad una sostanza tossica ne aumenta la tossicità.

Alcuni dei più importanti organismi internazionali quali EPA (Environmental Protection Agency), ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), ACGIH (American Conference of Governmental Indu- strial Hygienists) hanno sviluppato delle metodologie per la valutazione del rischio di esposizione a miscele di sostanze chimiche.
L'analisi delle metodologie di valutazione del rischio delle miscele proposte dalle sopra citate Agenzie Internazionali ha permesso di evidenziare che gli sforzi per sviluppare metodologie di valutazione adeguate sono vanificati dalla rara disponibilità dei dati di tossicità delle miscele o di miscele simili.
Pertanto si raccomanda di valutare le condizioni di sinergismo o di antagonismo caso per caso. Condividendo tale posizione nei modelli di valutazione proposti in questa linea guida, si assume che in assenza di informazioni adeguate sulla presenza di interazioni chimiche si verifica una situazione di "non interazione" e si utilizza "l'additività di dose" o "l'additività di risposta".
Infatti, per la valutazione del rischio chimico nei laboratori, il metodo dell'additività di risposta può rappresentare una corretta applicazione visto che le sostanze chimiche sono presenti in piccole quantità così che si sia in presenza di una situazione di non interazione.
Un limite di quanto appena rappresentato sta però nel fatto che quando si applica una metodologia additiva, se tutte le sostanze chimiche presenti nella miscela non contribuiscono alla tossicità, o se avviene un'interazione antagonista, l'assunzione di additività può condurre ad una sovrastima del rischio; allo stesso modo, interazioni di tipo sinergico possono risultare in una sottostima del rischio.

1.11 Destino delle sostanze pericolose all'interno dell'organismo

Una volta entrati nell'organismo le sostanze pericolose si diffondono in esso attraverso la *circolazione sanguigna*. A seconda se la sostanza è solubile in acqua o nei grassi, il suo destino sarà differente. In generale, le *sostanze chimiche idrosolubili* vengono *rapidamente eliminate* dall'organismo per via *renale* attraverso l'urina, dopo aver subito o meno biotrasformazioni.
Le sostanze pericolose *molto solubili nei grassi* vengono generalmente accumulati nel compartimento lipidico (sistema nervoso, fegato, reni, midollo osseo, grasso …) da dove possono essere rilasciati dopo un periodo di tempo variabile,

probabilmente dipendente dalla sostanza stessa.
Di solito, le sostanze pericolose *lipofile* devono *essere metabolizzate* per essere eliminate dall'organismo. I *solventi organici lipofili* vengono metabolizzati nel *fegato*: essi vengono trasformati in *metaboliti solubili in acqua* ed escreti attraverso le *urine* tramite i *reni*.
Alcune sostanze pericolose con alto peso molecolare vengono eliminati dal *fegato* tramite la *bile*, ma attraverso il *ciclo entero-epatico* una parte di essi può essere riassorbita. Questo ciclo può aumentarne la tossicità, come nel caso dei *prodotti aromatici azotati*: essi vengono metabolizzati in *ammine aromatiche* nel fegato, eliminate attraverso la bile e riassorbite dall'*intestino*. Esse manifestano la loro *epatotossicità* durante la metabolizzazione nel *fegato*.
La figura che segue riassume le differenti possibilità di eliminazione dall'organismo delle sostanze pericolose idrosolubili e di quelle liposolubili.

