

## Intossicazioni acute da methomyl ed altri antiparassitari in provincia di Ragusa, Sicilia

Giuseppe MICELI (a), Paolo RAVALLI (a), Laura SETTIMI (b), Terri J. BALLARD (b)  
e Susanna BASCHERINI (b)

(a) Servizio di Medicina del Lavoro, ASL 7, Ragusa

(b) Laboratorio di Igiene Ambientale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Riassunto.** - Il Servizio di Medicina del Lavoro di Ragusa ha preso in esame i casi di intossicazione acuta da antiparassitari verificatisi nell'area di sua competenza negli anni 1995 e 1996. Nel corso del biennio considerato sono stati rilevati 86 casi, di cui 51% riferito a prodotti a base di methomyl, un carbammato altamente tossico. I sintomi più frequentemente riportati dai pazienti sono stati nausea con vomito (48%), sudorazioni (33%) e dispnea (16%). Il 69% degli intossicati è stato ricoverato, e tra questi 5 in rianimazione. La maggior parte dei casi messi in relazione ad esposizione a methomyl si sono verificati in estate, mentre per gli altri casi non c'è stata una periodicità stagionale. Le osservazioni effettuate hanno permesso di evidenziare la rilevanza del fenomeno delle intossicazioni acute da antiparassitari in provincia di Ragusa indicando che l'attuazione di un sistema di controllo di tale evento rappresenta una priorità sanitaria.

*Parole chiave:* antiparassitari, methomyl, intossicazioni acute.

**Summary** (*Acute pesticide-related illnesses from methomyl and other compounds in the province of Ragusa, Sicily*). - In 1995-96, the Occupational Medicine Service of the province of Ragusa, Sicily, examined all cases of pesticide poisonings among persons seen in two local emergency departments, identifying 86 cases due to unintentional pesticide exposure. Methomyl, a highly toxic carbamate, was indicated for 51% of all cases. The most frequently reported symptoms included nausea and vomiting (48%), excessive perspiration (33%), and dyspnea (16%). Fifty-nine cases (69%) were hospitalized, 5 in intensive care. The methomyl cases occurred more frequently during summer months while the cases from all other pesticides showed no seasonal patterns. These observations point out the relevance of identifying acute pesticide poisonings in the province of Ragusa and suggest that ongoing registration of these events should be a public health priority.

*Key words:* pesticides, methomyl, acute poisoning.

### Introduzione

Secondo la normativa italiana (Legge 2/12/75 n. 638) ogni medico chirurgo, nell'ambito della sua professione, ha l'obbligo di denunciare all'ufficiale sanitario ogni caso, anche sospetto, di intossicazione da antiparassitari, fermo restando gli obblighi derivanti dal rispetto dell'art. 365 del Codice Penale. Le denunce raccolte devono essere trasmesse al competente organo sanitario regionale a livello provinciale e notificate da quest'ultimo al Ministero della Sanità. Con riferimento all'applicazione di tale normativa, attualmente non sono disponibili pubblicazioni periodiche sul numero dei casi denunciati e sulle principali caratteristiche degli stessi. Inoltre, non è stato sino ad ora valutato se tali modalità di segnalazione risultino efficaci per l'identificazione dei casi di interesse.

Sulla base di queste considerazioni, il Servizio di Medicina del Lavoro dell'Azienda USL di Ragusa, area caratterizzata da una presenza rilevante di serre e da un elevato consumo di antiparassitari, ha avviato, a partire dal 1990, una serie di iniziative di divulgazione e di

sensibilizzazione, rivolte principalmente ai medici del pronto soccorso ed alle direzioni sanitarie degli ospedali del territorio affinché si attenessero alle disposizioni della normativa sopra menzionata. Inoltre, negli anni 1995 e 1996, il Servizio si è posto l'obiettivo di valutare la corrispondenza tra il numero di casi denunciati dai servizi ospedalieri ed il numero di soggetti intossicati effettivamente osservati.

Il presente contributo descrive i risultati ottenuti nel corso dell'attività di verifica svolta e fornisce alcuni elementi descrittivi della casistica rilevata.

### Materiali e metodi

#### *Caratteristiche dell'area presa in esame*

La provincia di Ragusa è caratterizzata, in tutta la sua fascia costiera, da una importante produzione agricola di ortaggi e fiori, che la colloca in una posizione di rilievo a livello nazionale. Le aziende distribuite sul

suo territorio sono più di 10 000 con una superficie coltivata di 142 000 ettari e con una estensione di serre su 5500 ettari. Gli agricoltori attivi nell'area sono stimati a circa 17 000 unità [1] cui vanno aggiunte alcune migliaia di lavoratori extracomunitari, impiegati stagionalmente nella raccolta dei prodotti. Va sottolineato che spesso la manodopera è precaria, al di fuori di qualsiasi controllo e che la maggior parte della popolazione lavorativa, potenzialmente esposta ad antiparassitari, ha un basso livello di scolarità ed è caratterizzata da una scarsa percezione del rischio. Il quantitativo di antiparassitari distribuiti al consumo nella provincia di Ragusa risulta per il 1993 pari a 4,5 milioni di chilogrammi [2]

#### *Modalità di raccolta dei dati*

L'indagine ha preso in esame i casi con una diagnosi di intossicazione acuta da antiparassitari posta nel periodo 1/1/1995 e 31/12/1996 dai servizi di pronto soccorso di due centri ospedalieri attivi in provincia di Ragusa. L'identificazione dei casi di interesse è stata effettuata consultando con periodicità annuale i registri di accettazione ospedaliera. Per ogni caso con diagnosi di "intossicazione da antiparassitari" in ambito agricolo è stata compilata una scheda utilizzando sia le informazioni riportate dal sanitario del pronto soccorso al momento dell'accettazione che la documentazione riportata sulla cartella clinica, per i casi con ricovero. In particolare, nella scheda utilizzata sono stati registrati i dati anagrafici dell'intossicato e una serie di informazioni relative all'incidente, come la data, la circostanza ed il comune in cui si è verificato, le vie di penetrazione della sostanza tossica implicata, il nome commerciale del prodotto con i relativi principi attivi. Sono state precisate, inoltre, la sintomatologia clinica, i controlli di laboratorio eseguiti al pronto soccorso, il reparto ed i giorni di ricovero, la terapia effettuata.

## **Risultati**

Nel corso del periodo in esame sono stati identificati 90 casi con diagnosi di intossicazione acuta da antiparassitari, di cui solamente 21 segnalati dai centri ospedalieri al Servizio di Medicina del Lavoro. Due casi di intossicazione sono stati successivamente esclusi dalla rilevazione perché tentati suicidi, mentre per un soggetto l'esclusione è stata motivata dal fatto che al momento dell'accettazione al pronto soccorso non presentava alcuna sintomatologia riferibile all'esposizione. Non è stato considerato anche il caso di un bambino di 10 anni con ingestione involontaria di un prodotto usato come concime. Tutti i casi considerati sono risultati uomini con l'eccezione di otto donne.

Gli agenti messi in relazione con le manifestazioni sintomatologiche sono risultati per più del 51% dei casi (n. 44) prodotti di tipo agricolo a base di methomyl (Tab. 1). Per tre casi l'agente causa dell'incidente è stato il bromuro di metile. Cinque pazienti hanno riportato come causa dell'incidente differenti composti organofosforici. Sei pazienti hanno riportato esposizioni a specifici agenti appartenenti a diverse classi chimiche e sono stati considerati in un'unica categoria denominata "altri agenti". Per un numero rilevante di casi, l'agente non è stato riportato (n. 28).

Il quadro sintomatologico presentato dai soggetti intossicati viene riportato in Tab. 2. I sintomi più frequentemente riportati dai casi esposti a methomyl sono stati nausea con vomito (57%), sudorazioni (43%), vertigini (23%), nausea senza vomito (20%). Un caso esposto a bromuro di metile ha presentato un quadro sintomatologico severo con insorgenza di convulsioni dopo 6-8 ore dall'esposizione, stato comatoso, insufficienza respiratoria. Per quanto riguarda gli altri due incidenti riferiti allo stesso agente, i sintomi presentati sono stati cefalea, pirosi, lacrimazione e dispnea in un caso ed edema agli arti inferiori a seguito

**Tabella 1.** - Distribuzione dei casi per agente e classe di età. Provincia di Ragusa 1995-96

Classe di età	Agente											
	Methomyl (44 casi)		Bromuro di metile (3 casi)		Esteri organofosforici (5 casi)		Altri agenti (6 casi)		Non noto (28 casi)		Totale (86 casi)	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
14-20	2	4,5	-	-	1	20,0	1	16,7	2	7,1	6	7,0
21-30	16	36,4	2	66,7	3	60,0	3	50,0	5	17,9	29	33,7
31-45	9	20,5	-	-	1	20,0	-	-	10	35,7	20	23,3
46-59	10	22,7	1	33,3	-	-	1	16,7	4	14,3	16	18,6
60+	7	15,9	-	-	-	-	1	16,7	3	10,7	11	12,8
Dato non rilevato	-	-	-	-	-	-	-	-	4	14,3	4	4,7

**Tabella 2.** - Sintomi riportati per tipo di agente. Provincia di Ragusa 1995-96

Sintomi riportati	Agente											
	Methomyl (44 casi)		Bromuro di metile (3 casi)		Esteri organofosforici (5 casi)		Altri agenti (6 casi)		Non noto (28 casi)		Totale (86 casi)	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<b>Sistema gastroenterico</b>												
nausea	9	20,5	-	-	1	20,0	1	16,7	4	14,3	15	17,4
nausea/vomito	25	56,8	1	33,3	3	60,0	4	66,7	8	28,6	41	47,7
dolori addominali	9	20,5	-	-	-	-	1	16,7	2	7,1	12	14,0
diarrea	1	2,3	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,2
pirosi	-	-	1	33,3	-	-	-	-	1	3,6	2	2,3
<b>Sistema nervoso</b>												
sudorazioni	19	43,2	-	-	1	20,0	1	16,7	7	25,0	28	32,6
vertigini	10	22,7	1	33,3	2	40,0	1	16,7	4	14,3	18	20,9
astenia	6	13,6	-	-	-	-	-	-	2	7,1	8	9,3
cefalea	3	6,8	1	33,3	-	-	-	-	2	7,1	6	7,0
tremori	1	2,3	-	-	1	20,0	1	16,7	1	3,6	4	4,7
stato ansioso	3	6,8	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3,5
bocca secca	2	4,5	-	-	-	-	-	-	1	3,6	3	3,5
disturbi visivi	1	2,3	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,2
agitazione motoria	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3,6	1	1,2
coma	-	-	1	33,3	-	-	-	-	-	-	1	1,2
convulsioni	-	-	1	33,3	-	-	-	-	-	-	1	1,2
miosi	1	2,3	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,2
brividi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
incontinenza (urine/feci)	-	-	-	-	1	20,0	-	-	-	-	1	1,2
fascicolazioni	-	-	-	-	1	20,0	-	-	-	-	1	1,2
<b>Sistema respiratorio</b>												
dispnea	4	9,1	1	33,3	-	-	2	33,3	3	25,0	14	11,6
tosse	1	2,3	-	-	-	-	-	-	1	3,6	2	2,3
insuff. resp.	-	-	1	33,3	-	-	-	-	-	-	1	1,2
<b>Sistema cardiovascolare</b>												
tachicardia	2	4,5	-	-	1	20,0	1	16,7	-	-	4	4,7
dolore toracico	-	-	-	-	1	20,0	1	16,7	-	-	2	2,3
bradicardia	1	2,3	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,2
<b>Irritazioni locali</b>												
eritema cutaneo	3	6,8	-	-	-	-	1	16,7	1	3,6	5	5,8
lacrimazione	-	-	1	33,3	-	-	-	-	1	3,6	2	2,3
altre irritazioni	-	-	-	-	-	-	-	-	5	17,9	5	5,8
<b>Altri sintomi</b>												
edema arti inferiori	-	-	1	33,3	-	-	-	-	-	-	1	1,2
<b>Dato non riportato</b>												
	2	4,5	-	-	-	-	1	16,7	5	17,9	8	9,3

di esposizione per contatto, nell'altro. Tre dei cinque soggetti con esposizione ad esteri organofosforici hanno presentato nausea e vomito in presenza di vertigini (due casi), sudorazione profusa (1 caso), tremori (1 caso). Un agricoltore esposto a composti organofosforici non specificati ha presentato tachicardia e fascicolazioni muscolari. L'insieme degli antiparassitari classificati come "altri agenti" ha compreso il methiocarb ed il fenothiencarb, carbammati, gli azotorganici cyanamid, paraquat e diquat, usati in miscela, l'acrinatrina, un piretroide, e l'azocyclotin, uno stannorganico. Tutti i

sogetti con esposizione a tali agenti, con l'esclusione del caso riferito a fenothiencarb, per cui i sintomi non sono stati riportati, hanno presentato nausea o vomito al momento del ricovero. Ognuno di questi, tuttavia, ha presentato un differente quadro sintomatologico: l'esposizione a methiocarb si è verificata in una donna con manifestazione di sudorazione profusa; il caso con esposizione a cyanamid è stato caratterizzato da dispnea, eritema al collo, addome e torace; l'esposizione a diquat e paraquat è stata associata a dolori addominali; il caso esposto ad azocyclotin ha presentato tachicardia; per il

caso esposto ad acrinatrina, sono stati riportati vertigini, dolore toracico e dispnea. Il gruppo dei soggetti con esposizione ad agente "non noto", comprendente sette donne, ha presentato, nella maggior parte dei casi, nausea e vomito (29%), sudorazioni profuse (25%), vertigini (14%), irritazioni locali (18%) e dispnea (25%). Per otto casi non è risultata registrata la sintomatologia osservata.

In Tab. 3 viene mostrata la distribuzione dei casi con diagnosi di intossicazione acuta da antiparassitari per numero di giorni di ricovero. I casi non ricoverati rappresentano il 21% delle osservazioni e, di questi, cinque si sono rifiutati di rimanere in ospedale. Per la maggior parte degli altri pazienti (43%), il ricovero ha avuto la durata di 2-3 giorni. I casi con ricovero superiore a cinque giorni sono stati quattro: due riferiti a methomyl, uno a bromuro di metile, con ricovero in rianimazione, ed uno ad agente non noto. Tra i casi con giorni di ricovero non riportati, sono inclusi quattro soggetti con ricovero nel reparto di rianimazione. Uno di questi è risultato intossicato da esteri organofosforici non specificati mentre per gli altri tre l'agente considerato è stato il methomyl.

La distribuzione dei casi per mese in cui si è verificata l'intossicazione viene riportata separatamente per il methomyl (Fig. 1) e l'insieme degli altri prodotti (Fig. 2). Per quanto riguarda il methomyl, i casi risultano più frequenti nel periodo compreso tra giugno e settembre, con un picco nel mese di agosto. Le intossicazioni messe in relazione con l'insieme degli altri agenti antiparassitari, noti e non, mostrano un andamento piuttosto costante nel corso dell'anno.

### Commenti

I dati raccolti indicano che il fenomeno delle intossicazioni acute da antiparassitari in provincia di Ragusa pone un problema di rilevanza sanitaria e necessita un'attenta valutazione.

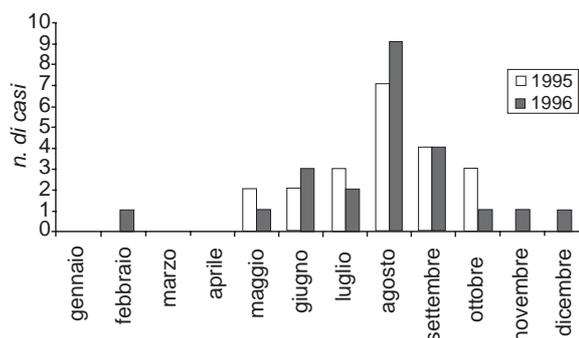


Fig. 1. - Frequenza mensile delle intossicazioni acute da methomyl in provincia di Ragusa (1995-96).

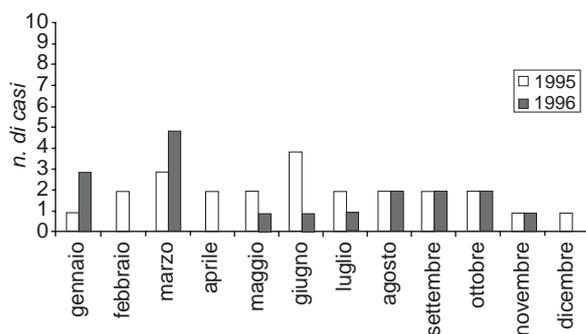
Le modalità di raccolta adottate non hanno permesso di acquisire informazioni adeguate sulle modalità di esposizione. La distribuzione per classi di età e sesso dei casi considerati, tuttavia, tende ad indicare che nella maggior parte dei casi si sia trattato di incidenti verificatisi nel corso di attività culturali. Tale indicazione è sostenuta anche dal fatto che tutti i pazienti che sono stati in grado di riferire l'agente a cui erano stati esposti hanno riportato nomi commerciali di prodotti di uso agricolo.

Un aspetto di particolare interesse è dato dall'osservazione che il 51% dei soggetti intossicati ha riportato l'esposizione a prodotti agricoli a base di methomyl, un carbammato eterociclico, usato come insetticida su numerose colture, anche di tipo protetto. Questo composto è stato classificato dalla CEE come altamente tossico per ingestione ed è caratterizzato da una DL50 per via orale nel ratto pari a 17mg/kg.

Questo agente, analogamente agli altri principi attivi appartenenti al gruppo chimico dei carbammati, è in grado di inibire in modo reversibile le colinesterasi. Il metabolismo e l'escrezione sono molto rapidi, ed il com-

Tabella 3. - Distribuzione dei casi per numero di giorni di ricovero. Provincia di Ragusa 1995-96

Giorni di ricovero	Agente											
	Methomyl (44 casi)		Bromuro di metile (3 casi)		Esteri organofosforici (5 casi)		Altri agenti (6 casi)		Non noto (28 casi)		Totale (86 casi)	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
0	3	6,8	-	-	-	-	1	16,7	14	50,0	18	20,9
1	4	9,1	-	-	-	-	-	-	3	10,7	7	8,1
2-3	23	52,3	1	33,3	2	40,0	2	33,3	9	32,1	37	43,0
4-5	7	15,9	-	-	2	40,0	1	16,7	1	3,6	11	12,8
6+	2	4,5	1	33,3	-	-	-	-	1	3,6	4	4,7
Dato non rilevato	5	11,4	1	33,3	1	20,0	2	33,3	-	-	9	10,5
Totale	44	100,0	3	100,0	6	100,0	28	100,0	28	100,0	86	100,0



**Fig. 2.** - Frequenza mensile delle intossicazioni acute riferite ad altri antiparassitari in provincia di Ragusa (1995-96).

posto è caratterizzato da un'emivita di poche ore [3]. La tossicità è elevata a seguito di assorbimento per via orale e inalatoria, bassa per via dermale. Tuttavia, un'estensiva contaminazione della pelle può provocare intossicazione acuta [3]. Effetti di tipo acuto possono manifestarsi anche a seguito di esposizioni a basse dosi prolungate o ripetute nel tempo [3]. I segni di intossicazione possono manifestarsi molto rapidamente dopo l'assorbimento. I sintomi riportati in letteratura, analogamente a quanto osservato nel presente studio, comprendono nausea, vomito, sudorazione, dolori addominali, mal di testa e diarrea; possono verificarsi anche costrizione delle pupille, disturbi visivi, dispnea, broncospasmo e costrizione toracica con conseguente edema polmonare nei casi più gravi [3]. Manifestazioni neurologiche severe, quali convulsioni e coma, vengono osservate raramente, data la natura reversibile del legame del composto con le colinesterasi [3]. Tale caratteristica comporta anche una durata, in genere, più breve degli effetti dovuti all'azione anticolinergica in confronto a quanto osservato per gli esteri organo-fosforici, inibitori irreversibili delle colinesterasi [3].

Un numero limitato di studi è stato condotto per la valutazione di effetti derivanti da esposizioni occupazionali a methomyl. In un'indagine condotta in California, su 5371 casi di infortuni da antiparassitari verificatisi nel periodo 1982-89 tra gli applicatori in ambito agricolo, 129 sono stati messi in relazione ad esposizioni a methomyl [4]. Nell'ambito di uno studio condotto in India su 22 addetti all'applicazione di antiparassitari in pieno campo, ed esposti in modo specifico a methomyl, è stato rilevato che il 50% dei lavoratori presentava, a seguito dell'esposizione, alterazioni cardiache a carico delle onde-T, di natura reversibile, ed un incremento dei livelli della lattato deidrogenasi [5]. Tale enzima serico è risultato alterato anche in studi sperimentali condotti sul ratto con esposizioni singole o ripetute a methomyl [6]. Infine, sono stati segnalati due casi di dermatite allergica da contatto con esposizione a Lannate, prodotto commerciale di uso agricolo a base di methomyl [7]. Esperimenti condotti *in vivo* ed *in vitro*

hanno evidenziato che il methomyl è in grado di produrre danni cromosomici, comprendenti aberrazioni cromosomiche, micronuclei, scambi fra cromatidi fratelli [8-10].

Il lavoro di rilevazione svolto nel corso della presente indagine ha permesso una prima stima dell'entità del fenomeno delle intossicazioni acute da antiparassitari in provincia di Ragusa ed ha messo in evidenza la necessità che venga attivato un sistema di rilevazione in grado di fornire informazioni adeguatamente dettagliate ed in tempi rapidi sui casi afferenti ai servizi di pronto soccorso. Tale sistema costituisce, infatti, uno strumento indispensabile per orientare interventi di prevenzione atti a ridurre il fenomeno in esame. Sulla base dell'esperienza effettuata, risulta, inoltre, indispensabile che la rilevazione dei casi venga condotta attivamente dai servizi di prevenzione in accordo con i servizi ospedalieri di riferimento. In questo ambito, viene individuata la necessità di una scheda dettagliata che permetta, con procedura standard, un approfondimento delle informazioni relative alle modalità dell'incidente, alla sintomatologia presentata, alle procedure diagnostiche e terapeutiche effettuate, all'evoluzione delle manifestazioni cliniche.

Un aspetto di particolare rilevanza messo in evidenza dal presente studio è dato dall'entità e periodicità con cui risultano verificarsi le intossicazioni riferite a methomyl. In assenza di informazioni sufficientemente dettagliate, si può presupporre che il fenomeno osservato sia da mettere in relazione ad un uso più frequente di questo agente nel periodo giugno-settembre, ovvero, ad un utilizzo improprio dei mezzi di protezione, particolarmente frequente nei mesi estivi a causa delle condizioni microclimatiche. In ogni caso, l'osservazione effettuata fornisce indicazioni sul periodo in cui avviare interventi di formazione ed informazione rivolti agli operatori agricoli al fine di ridurre le occasioni di esposizione.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 21 marzo 2001.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Nazionale di Statistica. *Forze di lavoro. Media 1996*. Roma: ISTAT; 1997. (Annuari).
2. Istituto Nazionale di Statistica. *Statistiche dell'agricoltura. Anno 1996*. Roma: ISTAT; 1999. (Annuari).
3. World Health Organization. *Methomyl*. Ginevra: WHO. 1996. (Environ Health Criteria, 176).
4. Brown SK, Ames RG, Mengle DC. Occupational illnesses from cholinesterase-inhibiting pesticides among agricultural applicators in California, 1982-1985. *Arch Environ Health* 1989; 44: 34-9.
5. Sayed HN, Sadhu HG, Bhatnagar VK, Dewan A, Venkaiah K, Kashiap SK. Cardiac toxicity following short-term exposure to methomyl in spraymen and rabbits. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11(2):93-7.

6. Lohitnavy O, Sinhaseni P. Increase in lactate dehydrogenase isoenzyme-4 and splenocyte toxicity in methomyl-treated rats. *Arh Higrada Toxikolx* 1998;49(3):231-8.
7. Bruynzeel DP. Contact sensitivity to Lannate. *Contact Dermatitis* 1991;25:60-1.
8. Hemavathy KC, Krishnamurthy NB. Evaluation of Lannate 20, a carbamate pesticide, in the germ cells of male mice. *Environ Res* 1987;42:362-5.
9. Bolognesi C, Peluso M, Degan P, Rabboni R, Munnia A, Abbondandolo A. Genotoxic effects of the carbamate insecticide methomyl. I. *In vitro* studies with pure compound and the technical formulation, "Lannate 25". *Environ Mol Mut* 1994; 24:235-42.
10. Bonatti S, Bolognesi C, Peluso M, Degan P, Abbondandolo A. Genotoxic effects of the carbamate insecticide methomyl. *In vivo* studies with pure compound and the technical formulation, "Lannate 25". *Environ Mol Mut* 1994;23:306-11.