

Tossicologia

Stefano PONTONE

Dipartimento di Scienze Chirurgiche

stefano.pontone@uniroma1.it



Rischi Chimici

Sono i tradizionali fattori di rischio lavorativo.

- **Rischi dovuti all' esposizione a sostanze o composti chimici presenti nell' ambiente di lavoro ed in grado di determinare una alterazione dello stato di salute.**
- **Tossicologia professionale:**
scienza che studia l' interazione delle sostanze o dei composti chimici con l' organismo umano.
 - **Tossicocinetica (destino metabolico della sostanza o del composto)**
 - **Tossicodinamica (meccanismo di azione del tossico)**

Meccanismo d' azione

- Agenti **tossici** (es. metalli)
- Agenti **irritanti** (es. acidi, basi)
- Agenti **sensibilizzanti** (es. lattice)
- Agenti **cancerogeni**
- Agenti **mutageni** (es. antiblastici)
- Altri meccanismi

Alcune sostanze o composti possono avere più di un effetto (es formaldeide: irritante + sensibilizzante)

Tossicità

- Sito di manifestazione
 - Locale: effetto indotto dalle sostanze xenobiotiche esclusivamente nel punto di ingresso a carico del tessuto che ne viene a contatto (tratto G-E, cute, etc).
 - Sistemica: effetto esplicito generalmente a distanza dal sito di ingresso, successivamente all'assorbimento dello xenobiotico, a carico dell'organo bersaglio.

TOSSICITA'

- **CLASSIFICAZIONE QUALITATIVA:**

- Gravità degli effetti

- Reversibile: effetto che scompare in un periodo di tempo più o meno prolungato, al cessare della esposizione (es. Pb-anemia).
- Irreversibile: effetto che permane o si accentua anche al termine della esposizione.

Modalità di esposizione: Intossicazione

- **ACUTA:** è caratterizzata da una esposizione di breve durata (<24 h) ed un rapido assorbimento della sostanza lesiva.
- **SUBACUTA:** è caratterizzata da più esposizioni di breve durata ripetute in un periodo di tempo di giorni o settimane.
- **CRONICA:** consegue ad esposizioni ripetute nel corso di un lungo periodo di tempo (> 6 mesi, spesso molti anni).

Tossicologia

Concetto di dose:

- Assorbimento GE

- Dose = mg/kg di peso

- Assorbimento Polmonare

- Dose = concentrazione in aria (C) x tempo di esposizione (T)

- L'effetto (E) è un prodotto costante

$$C \times T = E$$

Effetto

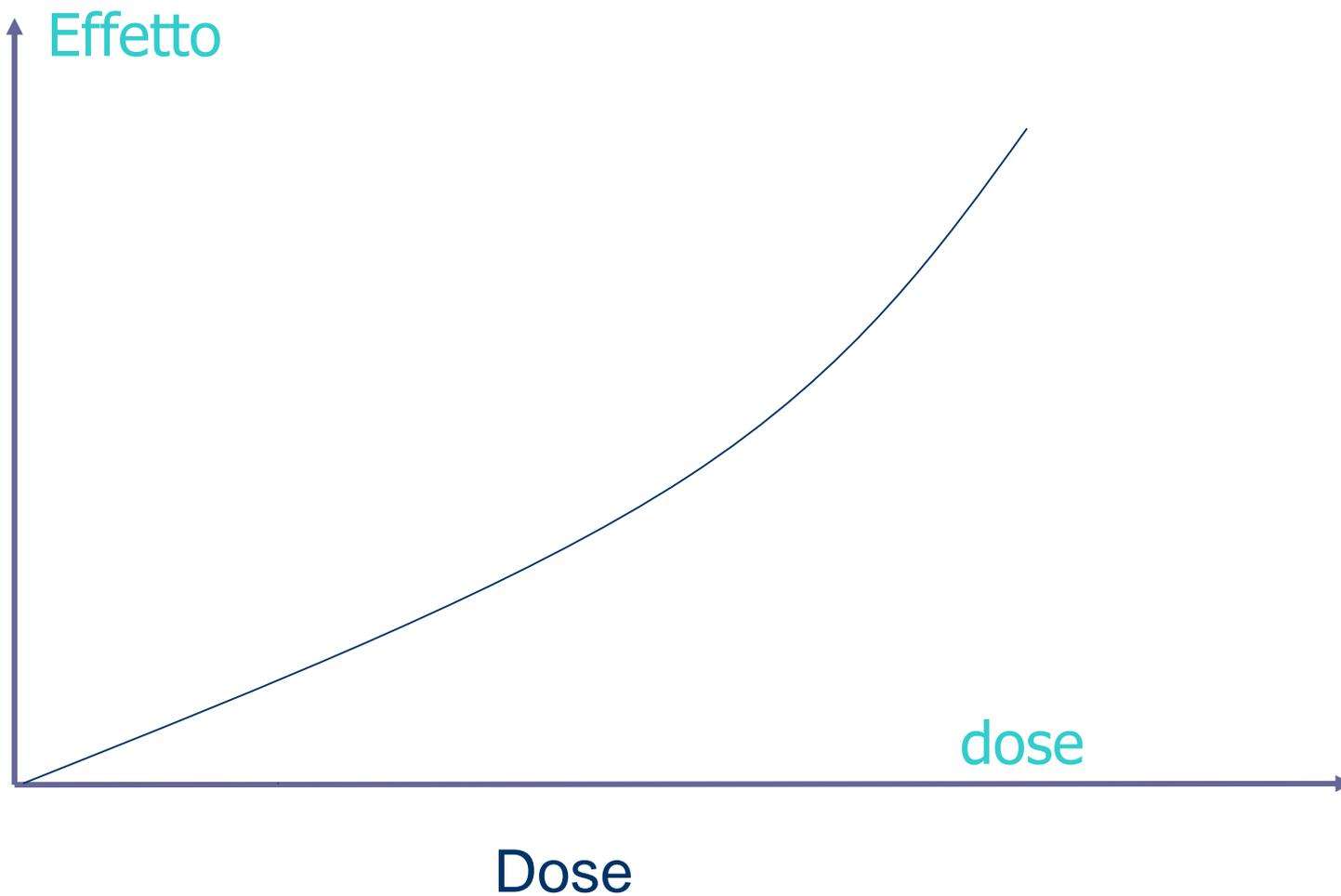
- Ogni modificazione (alterazione metabolica, biochimica, ecc.) misurabile nel soggetto esposto

Modello Statunitense

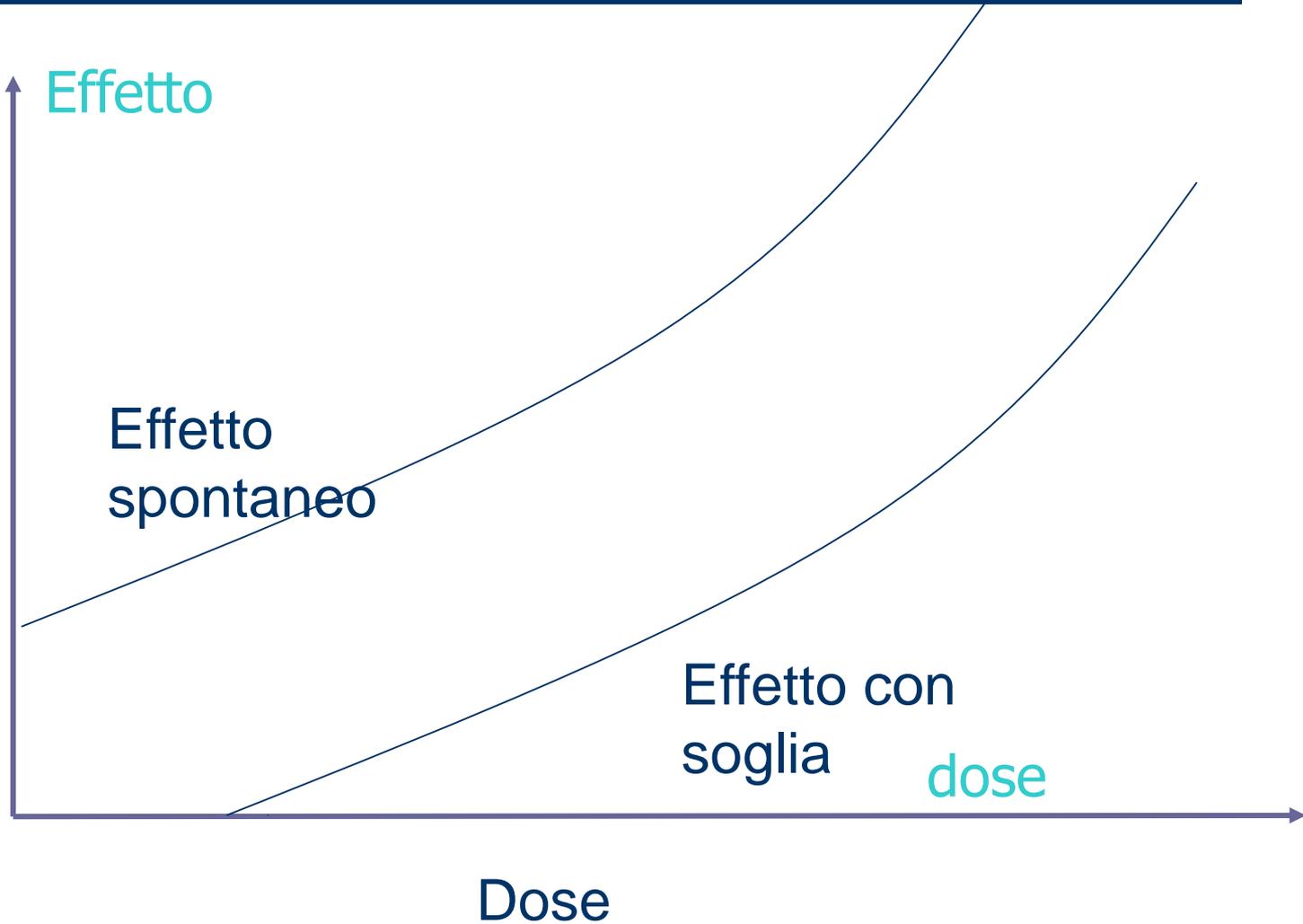
- Ogni discostamento dai normali parametri riscontrati nei soggetti non esposti

Modello ex-Sovietico

Curva dose-effetto

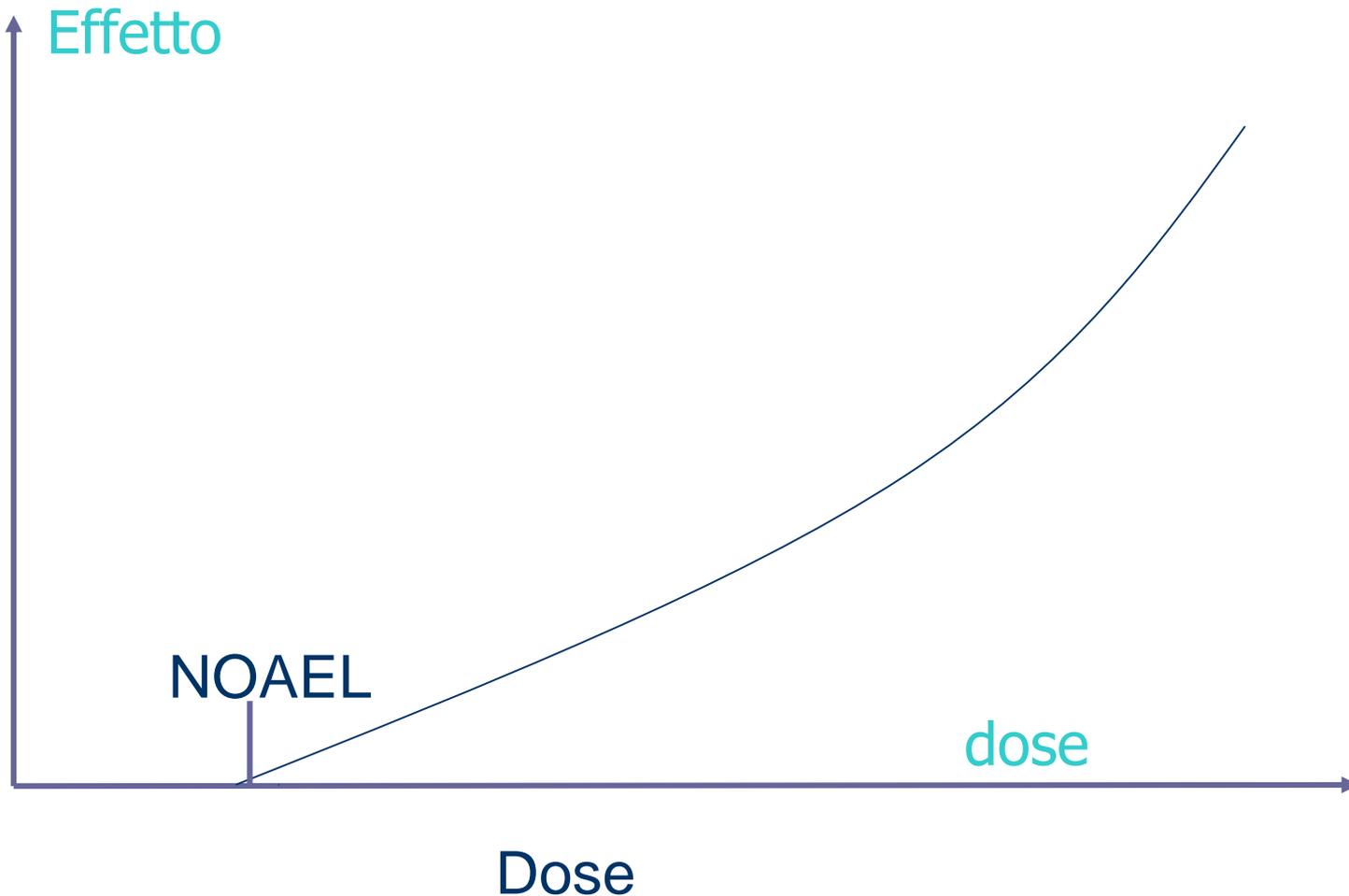


Curva dose-effetto



No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)

Dose della sostanza alla quale non sono apprezzabili effetti nocivi sugli esposti



Tossicologia dei composti professionali

- Tossicocinetica
 - Destino metabolico del composto nell' organismo umano dalla introduzione all' escrezione
- Tossicodinamica
 - Meccanismo d' azione della sostanza nel determinare l' effetto

TOSSICOCINETICA

Descrive il destino di una sostanza tossica all' interno dell' organismo.

Si compone di differenti fasi:

- Assorbimento;
- Distribuzione;
- Biotrasformazione;
- Escrezione.

ASSORBIMENTO

Costituisce il meccanismo di ingresso della sostanza esogena all' interno dell' organismo umano.

- Tratto respiratorio (polveri, fumi, gas, vapori);
- Tratto gastro-enterico (farmaci, metalli)
- Cute e mucose (composti liposolubili)

DISTRIBUZIONE

Rappresenta il meccanismo mediante il quale le sostanze esogene penetrate vengono veicolate ai siti di accumulo o azione biologica.

TRASPORTO

- Quota Eritrocitaria;
- Quota Plasmatica;
- Quota Libera.

DEPOSITO-ACCUMULO

BIOTRASFORMAZIONE

- **Ossidazione**
- **Idrolisi**
- **Riduzione**



FASE 1

Reticolo Endoplasmatico
Liscio

- **Coniugazione**

FASE 2

La funzione della biotrasformazione delle sostanze è la loro detossificazione e/o la loro eliminazione.

ESCREZIONE

- RENALE (gran parte dei composti);
- BILIARE (composti liposolubili);
- RESPIRATORIA (gas, vapori, fumi);
- SUDORE, SALIVA, LATTE

Se la quota escreta è inferiore alla quota assorbita, il tossico viene definito “cumulativo”.

Essi esplicano la loro azione al superamento di una determinata dose interna (es. Cadmio)

Principi di controllo delle esposizioni e monitoraggio biologico



Valori di non effetto e valori limite di esposizione

- La conoscenza della soglia di non effetto e la sua trasposizione della curva dose-risposta è alla base della definizione dei valori limite di esposizione professionale
- $E = C \times T$ (T=8h per 5gg settimana)
- I valori limite di esposizione sono espressi come concentrazioni in aria del tossico e si posizionano cautelativamente al di sotto dei NOAEL.

Valori limite di soglia

- Vengono emanati da varie istituzioni o Stati nazionali:
 - PEL (OSHA)
 - TLV (ACGIH)
 - MAK (Germania)
 - VL (CE)

TLV: Threshold Limit Values- Limiti di soglia in ambiente di lavoro

DEFINIZIONE

Si riferiscono alle concentrazioni ambientali delle sostanze chimiche e indicano, per ognuna delle sostanze elencate, *le concentrazioni delle sostanze aerodisperse al di sotto delle quali si ritiene che la maggior parte dei lavoratori possa rimanere esposta ripetutamente giorno dopo giorno, per una vita lavorativa, senza effetti negativi per la salute.* I TLV sono sviluppati per proteggere i lavoratori, che usualmente sono adulti.

TIPI DI TLV:

- a) Media ponderata nel tempo di 8h (TWA)
- b) Limite per breve tempo di esposizione (STEL)
- c) Valore “tetto” (CEILING)

Se uno qualsiasi dei tre TLV è superato, si presume esista un rischio potenziale e tale rischio sia consistente.

A) MEDIA PONDERATA NEL TEMPO (TWA):

Concentrazione media ponderata nel tempo (mg/m^3 o ppm), su una giornata lavorativa (8 ore/giorno e 40 ore settimanali), alla quale si ritiene che quasi tutti i lavoratori possono essere ripetutamente esposti, giorno dopo giorno, per una vita lavorativa, senza effetti negativi

TLV-TWA Calcolo del Limite

$$\text{Esposizione} = \frac{\text{concentrazione} \times \text{tempo esposizione}}{8}$$

$$\text{Esposizione} = \frac{10 \text{ ppm.} \times 4 \text{ ore}}{8} = 5 \text{ ppm.}$$

TLV-TWA- LIMITI DI ESCURSIONE-

Le escursioni per limiti di breve durata possono superare un valore pari a 3 volte il TLV-TWA per non più di 30 minuti complessivi durante la giornata lavorativa e, in nessun caso, un valore pari a 5 volte il TLV-TWA, sempre presunto che il TLV-TWA (complessivo) non venga superato.

B) TLV-STEL (Short Term Exposure Limit)

Limite di esposizione di breve durata che rappresenta la concentrazione media ponderata su un periodo di 15 minuti che non deve essere superata anche se il TWA sulle otto ore non supera il valore TLV-TWA.

Il TLV-STEL è la concentrazione alla quale si ritiene che i lavoratori possono essere esposti continuativamente per breve periodo di tempo senza che insorgono:

1. Irritazione
2. **Danno cronico o irreversibile del tessuto**
3. **Effetti tossici dose-risposta**
4. Riduzione dello stato di vigilanza di grado sufficiente ad accrescere le possibilità di infortunio o influire sulle capacità di mettersi in salvo o ridurre materialmente l'efficienza lavorativa, sempre nel presupposto che il TLV-TWA non venga superato

Esposizioni a concentrazioni comprese fra il TLV-TWA e il TLV-STEL *non devono protrarsi oltre i 15 minuti e non devono ripetersi più di 4 volte al giorno*: fra esposizioni successive a concentrazioni comprese fra il TLV-TWA e il TLV-STEL, devono intercorrere almeno 60 minuti.

C) VALORE “TETTO” (CEILING)

Concentrazione che non deve essere superata durante qualsiasi momento dell' esposizione lavorativa

MISCELE - CALCOLO-

$$\frac{\text{Esposizione 1}}{\text{TLV1}} + \frac{\text{Esposizione 2}}{\text{TLV2}} + \dots + \frac{\text{esposizione 3}}{\text{TLV3}} \leq 1$$

Monitoraggio Ambientale

- Valutazione della quantità (o concentrazione) di sostanza chimica in aria o su altre matrici ambientali (H₂O, ecc)
- Fasi:
 - Campionamento
 - Analisi

Altre definizioni

MONITORAGGIO BIOLOGICO:

Consiste nella misura della concentrazione di un agente chimico o sue eventuali trasformazioni (metabolismo) in un mezzo biologico (principalmente sangue o urina) o una variazione biochimica reversibile caratteristica indotta dall'esposizione.

Rappresenta uno strumento per stimare nel tempo l'esposizione e il rischio per la salute dei lavoratori.

Indicatori Biologici

- Di esposizione
- Di effetto
- Di accumulo

Indicatori biologici di esposizione (IBE)

Concentrazione di un agente chimico o sue eventuali trasformazioni (metabolismo) in un mezzo biologico (principalmente sangue o urina) o una variazione biochimica reversibile caratteristica indotta.

È indicativo dell'assorbimento di una sostanza nell'organismo

Gli IBE non devono essere utilizzati per misurare gli affetti avversi e tanto meno per la diagnosi di malattia professionale.

La maggior parte degli IBE è basata sulla correlazione diretta con i T.L.V.

Normativa di prodotto

- D.Lgs. 52/97
- “Il fabbricante, l'importatore e il distributore che immette sul mercato una sostanza pericolosa deve fornire gratuitamente al destinatario della sostanza stessa, su supporto cartaceo o magnetico, una scheda informativa di sicurezza in occasione o anteriormente alla prima fornitura. “

La scheda informativa di sicurezza deve comportare le seguenti voci obbligatorie:

- 1) Elementi identificativi della sostanza o del preparato e della società/impresa
 - 2) Composizione/informazione sugli ingredienti
 - 3) Indicazione dei pericoli (frasi R)
 - 4) Misure di pronto soccorso
 - 5) Misure antincendio
 - 6) Misure in caso di fuoriuscita accidentale
 - 7) Manipolazione e stoccaggio
 - 8) Controllo dell'esposizione/protezione individuale
 - 9) Proprietà fisiche e chimiche
 - 10) Stabilità e reattività
 - 11) Informazioni tossicologiche
 - 12) Informazioni ecologiche
 - 13) Considerazioni sullo smaltimento
 - 14) Informazioni sul trasporto
 - 15) Informazioni sulla regolamentazione
 - 16) Altre informazioni
- La responsabilità delle informazioni figuranti nelle suddette voci incombe alla persona **responsabile dell'immissione** della sostanza/preparato sul mercato.

L'ETICHETTATURA

L' **etichetta** che deve riportare ben chiare le seguenti informazioni:

- **denominazione della sostanza o del preparato**
- nome chimico delle sostanze presenti nel **preparato**
- la **lettera 'R'** indicante i rischi specifici e la **lettera 'S'** indicante i consigli di prudenza
- **il quantitativo del contenuto**
- **nome e indirizzo del responsabile dell'immissione sul mercato**

Coefficienti P (score)

FRASI R	testo	Score
20	Nocivo per inalazione	4,00
20/21	Nocivo per inalazione e contatto con la pelle	4,35
20/21/22	Nocivo per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione	4,50
20/22	Nocivo per inalazione e ingestione	4,15
21	Nocivo a contatto con la pelle	3,25
21/22	Nocivo a contatto con la pelle e per ingestione	3,40
22	Nocivo per ingestione	1,75
23	Tossico per inalazione	7,00
23/24	Tossico per inalazione e contatto con la pelle	7,75
23/24/25	Tossico per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione	8,00
23/25	Tossico per inalazione e ingestione	7,25
24	Tossico a contatto con la pelle	6,00
24/25	Tossico a contatto con la pelle e per ingestione	6,25
25	Tossico per ingestione	2,50
26	Molto tossico per inalazione	8,50
26/27	Molto tossico per inalazione e contatto con la pelle	9,25
26/27/28	Molto tossico per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione	9,50
26/28	Molto tossico per inalazione e per ingestione	8,75
27	Molto tossico a contatto con la pelle	7,00
27/28	Molto tossico a contatto con la pelle e per ingestione	7,25
28	Molto tossico per ingestione	3,00
29	A contatto con l'acqua libera gas tossici	3,00
31	A contatto con acidi libera gas tossico	3,00
32	A contatto con acidi libera gas molto tossico	3,50
33	Pericolo di effetti cumulativi	4.75

Tossicologia dei metalli



Tossicologia dei metalli

- I metalli sono sostanze a struttura policristallina con peculiari caratteristiche chimiche e fisiche.
 - Carica elettrica positiva
 - Duttile, malleabile, conduttori di calore ed elettricità
 - Solidi ed opachi (eccetto oro e rame)
 - Densità
 - Punto di fusione

Tossicologia dei metalli

- I metalli vengono distinti in base alle caratteristiche tossicologiche in:
 - Metalli essenziali e non essenziali:
 - Essenziali: elementi necessari per garantire l'apporto giornaliero di nutrienti
 - Fe, Na, Zn, etc.
 - Non essenziali
 - Hg, Pb, Be, etc.
 - Metalli pesanti e non pesanti
 - Termine arbitrario
 - Metalli > 45 di numero atomico
 - La max parte dei m. pesanti sono tossici per l'uomo

Tossicologia dei metalli

Tossicologia

- Vie di esposizione
 - Inalazione (via di esposizione più comune in ambito professionale)
 - Ingestione (accidentale)
 - Cutanea/mucosa (la maggior parte dei metalli non sono assorbiti attraverso la cute)
- Sorgenti di esposizione
 - Saldatura, estrazione, fabbricazione
 - Pittura, prod. Materie plastiche,

Tossicologia dei metalli

- Eliminazione

- L'escrezione è prevalentemente renale
 - I metalli si legano alle proteine a basso peso molecolare
 - Possono danneggiare il rene
- Via biliare, capelli, sudore costituiscono vie di escrezione secondarie
- Emivita biologica
 - Tempo necessario per eliminare la metà della dose di tossico accumulata
 - La cinetica di escrezione condiziona le caratteristiche di tossico cumulativo del composto

Tossicologia dei metalli

Fattori che influenzano la tossicità dei metalli

- Solubilità

- I Sali metallici solubili sono molto rapidamente incorporati
 - L'ossido di piombo più solubile (e tossico) del solfato di piombo
- I composti insolubili dei metalli possono rimanere depositati nei polmoni dopo l'inalazione e dar luogo a pneumoconiosi caratteristiche (es tungsteno)

Tossicologia dei metalli

Fattori che influenzano la tossicità dei metalli

- Organicità

- I composti organici di metalli sono generalmente liposolubili e possono attraversare facilmente le membrane
 - metil mercurio, piombo tetraetile

- Organo/tessuto di accumulo

- 90% del body burden del piombo è nell'osso
- 50% del cadmio è in fegato e reni

Tossicologia dei metalli

Meccanismi di tossicità generale

- Inibizione enzimatica

- La maggior parte dei metalli hanno affinità per i gruppi sulfidrilici degli enzimi (inibizione)
- Il legame con i metalli può determinare inibizione enzimatica di processi metabolici importanti nel metabolismo tissutale
- I metalli non-essenziali possono competere con gli essenziali per i siti di legame enzimatici
- La sostituzione dei metalli essenziali con i non-essenziali può determinare gravi squilibri metabolici cellulari

Tossicologia del piombo - Saturnismo

- Storia ed usi

- Il piombo è il metallo i cui effetti tossici sono maggiormente noti.
- Conosciuto sin dall'antichità
 - Ottenuto come sottoprodotto della lavorazione dell'argento
- Effetti tossici noti fin dall'inizio della produzione
 - Attualmente bandito da molti prodotti di uso industriale (vernici)

Tossicologia del piombo

- Caratteristiche

- Duttile, soffice e malleabile, colore grigio caratteristico
- Metallo pesante
- Ebollizione a 621 °F
- In natura presente come minerale di solfuro di piombo (galena)
 - Spesso associato all'argento
- Prodotto di decadimento radioattivo dell'uranio
 - $U^{238} \rightarrow \rightarrow \rightarrow Ra^{226} \rightarrow \rightarrow \rightarrow Pb^{206}$

Tossicologia del piombo

- Sorgenti lavorative
 - Batterie
 - Fusione e saldatura dei metalli
 - Pigmenti e materie plastiche
 - Cromato di piombo (“school bus yellow”)
 - Piombo tetraossido (“red lead”, anti-corrosion primer for structural steel)
 - Piombo carbonato (“white lead”)
 - Stearato di piombo (PVC)
 - Benzine (piombo tetraetile)

Tossicologia del piombo

- Sorgenti di esposizione
 - La principale esposizione è respiratoria
 - Polveri contenenti Pb
 - Fumi metallici di Pb (saldatura, tempra, fusione)
 - Prodotti a temperature $> 650^{\circ}$ C
 - La via digestiva è importante solo per esposizioni accidentali
 - Il Pb tetraetile (benzine) può essere assorbito in quota attraverso la cute

Tossicologia del piombo

- Effetti

- Apparato gastroenterico

- Orletto gengivale saturnino “di Burton” (dep di solfuro di Pb)
 - Colica saturnina (Lead colic), vomito
 - epatopatia

- Sistema nervoso

- Alterazioni della personalità, cefalea, irritabilità, ritardo di sviluppo, riduzione del QI, problemi comportamentali
 - Neuropatie periferiche sensitivo-motorie (n. radiale)
 - Insonnia, atassia, tremori, vertigini, astenia, mialgie (composti alchilati)

- Rene

- Danno tubulare prossimale, proteinuria, glicosuria
 - Ipertensione nefrovascolare
 - Nefrangiosclerosi – Rene grinzoso saturnino

Tossicologia del piombo

- Effetti
 - Sistema riproduttivo
 - Infertilità, impotenza, effetti teratogeni
 - Scheltro
 - La maggior parte del piombo è legato all'osso trabecolare
 - Emivita biologica: 20 anni

Tossicologia del piombo

Sistema ematopoietico (anemia saturnina)

- *Precoce e costante reperto* del saturnismo cronico
- Anemia normocromica di grado lieve o medio (raramente <300000 emazie/mm³)
- Emolisi (saturnismo florido); iporigenerativa (saturnismo cronico)

Intossicazione da Pb

- Indicatori biologici di esposizione
 - Elevazione del Pb ematico (PbB), plasmatico (PbS) o urinario (PbU)
- Indicatori di accumulo
 - PbU 24h dopo somministrazione di chelanti (EDTA 1g)

Mercurio - Idrarginismo

- Caratteristiche
 - Liquido di colore grigio a temperatura ambiente
 - Pesante
 - 13.5 specific gravity
 - Presente in natura come *solfo di mercurio* (cinabro)

Mercurio - Idrarginismo

- Sorgenti di esposizione
 - Estrazione e raffinazione del cinabro
 - Trattamenti elettrolitici per la produzione di Na-Cl (Rosignano)
 - Industria elettrica
 - Odontoiatria (amalgame)
 - Sanità (timerosal)
 - Agricoltura
 - Esplosivi (fulminato di mercurio)

Mercurio - Idrarginismo

Effetti acuti

- Rari
- L'ingestione causa severa gastroenterite ulcerativa ed epatite tossica
- Il contatto cutaneo causa irritazione e/o reazioni cutanee ritardate (acrodinia)
- L'inalazione di polveri o funo causa edema polmonare acuto e SARS

Mercurio - Idrarginismo

Effetti cronici – Sali di mercurio

- L'avvelenamento cronico causa interessamento di:
Sistema Nervoso Centrale (**SNC**)
 - tremori, rigidità, sintomi extrapiramidali
 - alterazioni comportamentali e caratteriali
 - Meccanismo di azione: interferenza sul metabolismo della serotonina

OCCHIO

- Neurite ottica retrobulbare
- Lens mercurialis

CUTE

- Acrodinia “Pink disease”

DENTI

- Piorrea espulsiva

Mercurio - Idrarginismo

Effetti cronici – Composti organici

- Il Hg organico (metilmercurio ed etilmercurio) è rapidamente assorbito e molto tossico in quanto in grado di passare agevolmente la barriera emato-encefalica e placentare
- Micromercurialismo:
 - Anoressia, dispepsia, perdita di peso
- Mercurialismo:
 - Minamata disease
 - Disturbi dell'equilibrio
 - Atassia, paralisi
 - Disartria
 - Restringimento del campo visivo, cecità, sordità
 - Teratogenicità, ritardo mentale

Cadmio

- Caratteristiche

- Bassa tensione di vapore, evapora a 610 °F
- Si ritrova in natura mescolato a piombo e zinco
- Quando riscaldato forma con l'O₂ atmosferico fumi di ossido di cadmio (CdO) molto tossici

- Sorgenti di esposizione

- Scavo, fusione, tempra
- Pigmenti
- Taglio o saldatura di acciai speciali al Cd
- Lavorazione dell'argento

Cadmio

Effetti tossici

- L'esposizione acuta causa grave sindrome da distress respiratorio con exitus entro poche ore
 - Causa dolori toracici, febbre da fumi metallici
 - Gastroenterite chimica
- Esposizione cronica:
 - IRC
 - Enfisema, bronchite
 - Pigmentazione dentaria
 - Osteomalacia (Sindrome "Itai Itai")
 - Neoplasie app. Respiratorio
- Emivita biologica: 30 anni
- Accumulo in fegato e reni

Arsenico

Caratteristiche

- Metalloide, associato con rame, piombo, zinco in natura
- Può generare gas di arsina (AsH_3) se mescolato con acidi

Sorgenti di esposizione

- Agente indurente per zinco e rame
- Insetticidi
- Industria dei semi-conduttori

Arsenico

- Effetti tossici dell'arsenico
 - Acuti
 - Irritante per cute e tratto respiratorio può causare tosse, dolore toracico e dispnea
 - Cronici
 - Neoplasie
 - perforazione del setto nasale
 - Irritazione ed ulcere cutanee
 - Perdita di peso, anoressia
 - Disturbi gastroenterici
 - Neuropatia periferica fino a paralisi flaccida

Berillio

- Caratteristiche
 - Si presenta in natura come roccia di berillio
 - Leggero e duro
 - Elevato punto di ebollizione e evaporazione
 - Relativamente trasparente ai RX
- Sources of beryllium exposure
 - Macinazione di rocce
 - Industria delle luci fluorescenti (storico)
 - Industria aerospaziale e nucleare

Berillio

- Tossicità
 - Acuta
 - Polmonite, edema polmonare
 - Anemia
 - Danno epatico
 - Dermatite da contatto
 - Cronica
 - Berilliosi (fibrosi polmonare)
 - Anoressia
 - Astenia, dispnea
 - Anemia .

● Cromo

- Componente di acciai cromati
- Si presenta in forma
 - Metallica
 - Trivalente
 - Esavalente
- Il CrVI è il composto maggiormente tossico

Effetti tossici

- Ulcerazioni del setto nasale, della cute (“chrome hole”)
- DIC, DAC
- Ingiallimento dentario
- Gastrite erosiva
- Tumore broncogeno

Solventi



Che sono i solventi?

Agenti chimici aventi caratteristiche analoghe:

- Liquidi o gassosi a pressione e temperatura ambiente
- Composti organici
- Dissolvono gli altri composti organici in particolare lipidi (sgrassanti)
- Lipofili
- Volatili

Uses of Solvents

Come solventi:

- Dissolution
- Extraction
- Degreasing
- Inks, dyes, paints, coatings
- Dilution, dispersal
- Dry cleaning

Altri usi:

- Fuels
- Feedstocks
- Drugs of abuse
- Beverages
- Antifreeze
- Explosives
- Pollutants

Classi chimiche

Idrocarburi alifatici

*Metano, butano, esano
cicloesano*

Idrocarburi ciclici

Idrocarburi aromatici

Benzene, toluene, xilene

Chetoni

MEK, Acetone

Aldeidi

Acetaldeide, formaldeide

Alcoli

Etanolo, metanolo

Eteri

Etere metilico, metilico

Esteri

Acetato di etile

Glicoli

Glicol etilenico

Tossicocinetica dei solventi

- **Assorbimento rapido**
 - Prevalentemente respiratorio (diffusione)
 - Piccola quota transdermica (lipofili)
 - Ingestione (rara)
- **Distribuzione**
 - Dipendente dalla lipofilia dei tessuti e dalla vascolarizzazione degli stessi
 - I tessuti lipidici o ricchi in lipidi (SNC) sono siti di deposito preferenziale ad emivita variabile

Tossicocinetica dei solventi

- **Metabolismo**
 - Generalmente epatico
 - Per taluni composti si ha bioattivazione epatica o produzione di metaboliti tossici
- **Escrezione**
 - urine, prodotti coniugati
 - feci, prodotti coniugati
 - Aria espirata, composti volatili

Comuni profili di tossicità dei solventi

- Effetti cutanei o mucosi locali dovuti all'azione sui lipidi tissutali
- Effetti depressivi su SNC
- Neurotossicità
- Epatotossicità
- Nefrotossicità
- Variabile cancerogenicità

Tossicità

- Acuta
 - Per brevi esposizioni ad elevate concentrazioni ambientali
 - Specifica ed aspecifica
 - Legata alle caratteristiche di lipofilità ed alle capacità chimiche (solventi)
 - Bersagli: SNC, cute, fegato, rene
- Cronica
 - Esposizioni protratte a basse dosi
 - Specifica dei composti interessati (intermedi)
 - Legata all'interferenza con processi metabolici cellulari o accumulo di intermedi
 - Bersagli: SNC, Sistema Nervoso Periferico (SNP), cute, fegato, rene, midollo, app, endocrino

Tossicità acuta

- **Sistema nervoso centrale (SNC)**
 - Specifica (composto) o aspecifica (classe)
 - Neurodepressione (aspecifica)
 - Iniziale fase eccitatoria e successivi effetti depressivi ingravescenti in relazione a dose ed alla liposolubilità e caratteristiche dei composti
 - Alogenati>eteri>esteri>ac organici>alcoli (lunghezza catena e contenuto in sostituenti alogenati)
 - Effetti neurotossici diretti (specifica)
 - Nervo ottico (metanolo), metaboliti della serotonina, psicosi ed allucinazioni (Solfuro di carbonio)
- **Cute e mucose**
 - Irritazione oculare e congiuntivale per inalazione di vapori
 - Edema polmonare acuto per inalazione di solventi liquidi
 - Gravi dermatopatie per contatto cutaneo

Tossicità cronica

- **Sistema nervoso centrale (SNC)**

- Specifica (aromatici, alcoli, glicoli, alifatici clorosostituiti, ecc)
- Gravi sindromi psico-organiche
- Alterazioni elettroencefalogramma (EEG)
- Disturbi di percezione cromatica, maculopatie
- Difficoltà di concentrazione, turbe mnesiche,
- Disturbi dell'affettività e della personalità
- Distonie neuro-vegetative (sudorazione, tachicardia, vertigini)
- Sindromi cerebellari (aromatici)

- **Sistema nervoso periferico**

- Specifica (N-Esano, MBK, idrocarburi clorurati, alcoli, CS)
- Alterazioni nella velocità di conduzione assonale, degenerazione guaine mieliniche
- Parestesie, ipo-areflessia
- Neuropatie sensitivo-motorie distali localizzate in prevalenza agli arti inferiori
- Astenia, iporeflessia come sequele

BENZENE

ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE:

1. Raffinerie di petrolio
2. Impianti petrolchimici
3. Cockerie
4. Gas di scarico
5. Distributori di carburante
6. Sintesi di benzene e altri solventi
7. Industria del cuoio e calzaturiera
8. Laboratori chimici e biologici

BENZENE

ESPOSIZIONE EXTRAOCUPAZIONALE:

1. Fumo di sigaretta
2. Impianti di riscaldamento
3. Inquinamento da traffico veicolare

BENZENE

METABOLISMO

Il benzene viene metabolizzato per più del 50%.

Intermedio: benzene epossido (cancerogeno)

Il benzene ossido è il primo metabolita che viene successivamente trasformato nei derivati fenolici che sono il 30% circa della dose assorbita:

fenolo	15%
chinolo	12%
catecolo	2%
1,2,4-benzotriolo	2%

Tossicità del Benzene

- Acuta:
 - Effetto depressivo SNC
 - Gravi dermatiti
- Cronica:
 - Neuropatia distale
 - Mielodepressione (anemia aplastica, emopatie benzenica)
 - Leucemie acute

TOLUENE

USI OCCUPAZIONALI:

- 1. Utilizzo come sostituito del Benzene di cui è analogo meno tossico*
- 2. Utilizzato come intermedio di sintesi (benzene, acido benzoico, TNT)*
- 2. Presente nelle colle, vernici, pitture e inchiostri*

TOLUENE

USI EXTRAOCcupAZIONALI:

- 1. In prodotti per la pulizia della casa e nelle colle**
- 2. Presente in piccola quantità nelle benzine**

TOLUENE

METABOLISMO

Assorbito per via inalatoria, lentamente per via cutanea.

Viene eliminato come acido ippurico (rilevabile nelle urine) dopo coniugazione con la glicina.

Alcoli

- Alcol Metilico (Metanolo)
 - Solvente intermedio di sintesi chimica, denaturante, carburanti, adulterante alimentare)
 - Effetti:
 - Depressione SNC
 - Acidosi metabolica
 - Interessamenti nervo ottico fino alla necrosi tissutale
 - Degenerazione steatocirrotica del fegato

Aldeidi

- Aldeide formica (Formaldeide)
 - Solvente intermedio di sintesi chimica, conservante, fissativo
 - Effetti:
 - Irritazione di cute e mucose
 - Sensibilizzante (asma bronchiale)
 - Irritazione cutanea (eczema)
 - Sospetto cancerogeno per seni paranasali e polmone

Chetoni

- Acetone
 - Solvente intermedio di sintesi chimica,
 - Effetti:
 - Depressione SNC
 - Irritazione di cute e mucose
 - Irritazione cutanea (eczema)
 - Potenziamiento effetto dell' etanolo

Eteri

- Etere etilico
 - Solvente intermedio di sintesi chimica
 - Effetti:
 - Depressione SNC (usi pregressi in anestesiologia)
 - Neurotossicità cronica (turbe di personalità)
 - Irritazione di cute e mucose
 - Irritazione cutanea (eczema)
 - Epatotossicità marcata

Glicoli

- Glicole etilenico
 - Solvente intermedio di sintesi chimica, antigelo, tessile, pigmenti e coloranti
 - Effetti:
 - Depressione SNC
 - Acidosi metabolica, iperkaliemia, ipocalcemia
 - Tetania muscolare, turbe della conduzione e della funzione miocardica
 - Neurotossicità ottica acuta
 - Irritazione di cute e mucose
 - Edema polmonare
 - Nefropatia ostruttiva (precipitazione di ossalato di Ca)