

PESTICIDI

PESTICIDI

Come pesticida è definita **UNA SOSTANZA O MISCELA DI SOSTANZE CREATA PER PREVENIRE, DISTRUGGERE, REPELLERE O MITIGARE QUALSIASI TIPO DI PESTE (EPA).**

Possono essere anche descritti come **UN AGENTE CHIMICO, FISICO O BIOLOGICO CHE UCCIDA QUALSIASI ANIMALE O PIANTA INDESIDERATI.**

Il termine peste include qualsiasi animale, pianta o microorganismo nocivo, distruttivo o molesto.

PESTICIDI

Sono suddivisibili nelle seguenti classi:

1. **Insetticidi**
2. **Erbicidi**
3. **Fungicidi**
4. **Fumiganti**
5. **Rodenticidi**

PESTICIDI

Accanto a queste cinque classi maggiori, esistono anche:

acaricidi, larvicidi, miticidi, molluschicidi, pediculocidi, scabicidi oltre a defolianti, disseccanti, regolatori della crescita delle piante e repellenti.

PESTICIDI

STORIA

Lo **zolfo** fu usato dai Cinesi 1000 anni prima di Cristo come fumigante e nel 1800 in Europa come fungicida.

Nel 16° secolo in Giappone, piccole quantità di olio di balena erano mescolate con aceto e spruzzate per prevenire lo sviluppo delle larve.

Nel 16° secolo i Cinesi applicavano piccoli quantitativi di **composti arsenicali** come insetticidi.

Attorno al 1690, estratti acquosi di foglie di tabacco erano spruzzati sulle piante come insetticidi e i semi della **NOCE VOMICA** (*Strychnos nuxvomica*), contenenti **stricnina**, furono introdotti come rodenticidi.

PESTICIDI

STORIA

A metà dell'800, la radice polverizzata di *Debris elliptica*, che contiene **ROTENONE**, era usata come insetticida, come il **PIRETRO** estratto dal crisantemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*).

Nel tardo '800, il **triossido di arsenico** fu usato come erbicida.

La **miscela di Bordeaux** (solfato di Cu, idrossido di Ca e acqua) fu introdotta nel 1882 per combattere le muffe delle viti (*Plasmopora viticola*).

All'inizio del '900 fu usato l'**acido solforico** al 10% per distruggere le dicotiledoni infestanti il grano, basandosi sull'evidenza che le dicotiledoni e non le monocotiledoni assorbono l'acido.

PESTICIDI

STORIA

Il **verde Parigi** (arsenito di Cu) fu introdotto per il controllo degli scarafaggi nel tardo '800; L'**arseniato di Ca** rimpiazzò poi il verde Parigi e l'**arseniato di Pb** fu una delle pietre angolari contro gli insetti nel primo '900.

Dal 1920, l'uso di **pesticidi arsenicali** causò rilevanti problemi da salute pubblica, poiché nella frutta e nei vegetali venivano rilevati residui tossici.

Nel 1930 si entrò nell'era dei moderni composti chimici di sintesi, che includevano agenti come gli insetticidi **alchiltiocianati**, i fungicidi **ditiocarbamici** e i fumiganti **bromuro di etilene**, **bromuro di etile**, **ossido di etilene** e **solfo di carbonio**.

PESTICIDI

STORIA

Dall'inizio della IIa Guerra Mondiale furono introdotti numerosi nuovi insetticidi quali il **DICLORODIFENILTRICLOROETANO (DDT)**, il **DINITROCRESOLO**, l'**ACIDO 4-CORO-2-METILOSSIACETICO (MCPA)** e l'**ACIDO 2,4-DICLOROFENOSSIACETICO (2,4-D)**.

Tutti quelli sintetizzati successivamente, possiedono rilevanti effetti tossici anche per organismi diversi dal bersaglio.

E' stato stimato che attualmente, a livello mondiale, sono annualmente segnalati 3 milioni di casi di intossicazione con almeno 220.000 morti.

INSETTICIDI

PESTICIDI

INSETTICIDI

Tutti gli insetticidi chimici sono neurotossici.

Il SNC degli insetti è altamente sviluppato ed è simile a quello dei mammiferi; il SNP invece, non è complesso come quello dei mammiferi, ma presenta strette somiglianze.

Il bersaglio e il meccanismo d'azione sono simili in tutte le specie, solo la dose può definire gli effetti biologici.

PESTICIDI

INSETTICIDI ORGANOCLOORURATI

Diclorodifeniletani

DDT, DDD, Dicofol, Pertano,
Metossicloro, Metlocloro

Ciclodieni

Aldrin, Dieldrin, Eptacloro,
Clordano, Endosulfan

Benzeni clorurati

Esaclorobenzene,

(Cicloesani)

Esaclorocicloesano, Lindano

PESTICIDI

INSETTICIDI ORGANOCLORURATI

Il **DDT** ebbe il suo primo impiego medico a Napoli nell'inverno '43-44 per applicazione diretta all'uomo per debellare il tifo epidemico.

Le proprietà (bassa volatilità, stabilità chimica, solubilità lipidica, lenta biotrasformazione e degradazione) ne fanno degli insetticidi molto efficaci, ma a causa della loro persistenza nell'ambiente, bioconcentrazione e amplificazione in varie catene alimentari sono stati accantonati.

Possiedono una potente attività estrogenica e sono induttori enzimatici, interferendo direttamente o indirettamente con la fertilità e la riproduzione.

PESTICIDI

INSETTICIDI ORGANOCLOORURATI

Sono ancora tossicologicamente rilevanti.

Segni e sintomi di intossicazione

L'esposizione orale a dosi elevate di DDT causa parestesie della lingua, delle labbra e del volto, ipersensibilità agli stimoli esterni (luce, tatto, suono), irritabilità, vertigini, tremori e convulsioni tonico-cloniche.

I sintomi compaiono 6-24 ore dall'esposizione.

La tossicità per applicazione cutanea è modesta poiché viene poco assorbito per questa via.

PESTICIDI

INSETTICIDI ORGANOCLORURATI

Segni e sintomi di intossicazione

Una dose di 10 mg/kg causa segni di intossicazione nell'uomo.

L'esposizione cronica causa perdita di peso, anoressia, moderata anemia, tremori, debolezza muscolare, ipereccitabilità, ansia e tensione nervosa.

I danni funzionali da DDT possono essere associati agli effetti sul SNC.

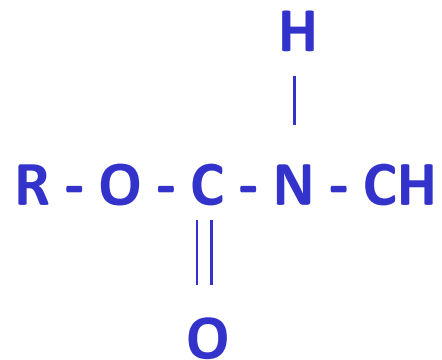
Alterazioni patologiche sono state osservate nel fegato e negli organi riproduttivi.

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

2. Esteri dell'acido carbamico

Sono noti 25 differenti esteri dell'acido carbamico:



R → arili, alchili

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

Il primo estere OP usato commercialmente è stato il **tetraetilpirofosfato (TEPP)**, estremamente tossico per tutte le forme di vita; oltre a questo aveva problemi di stabilità chimica.

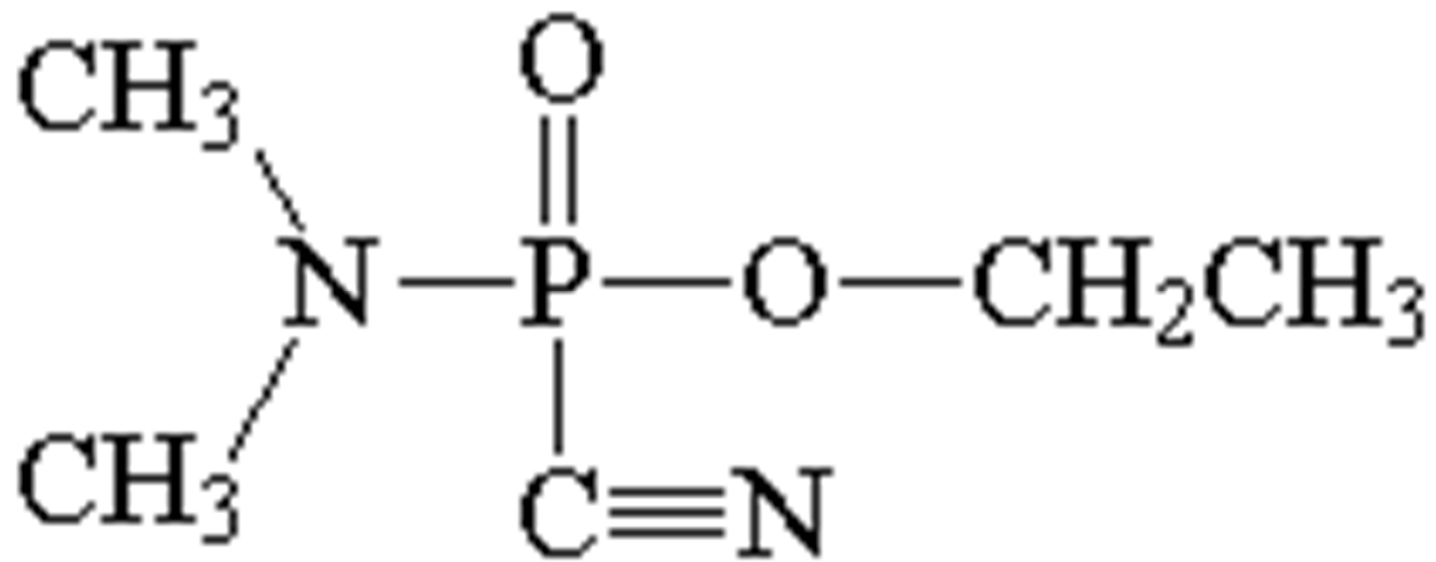
Successivamente furono sintetizzati il **parathion** e il suo analogo ossigenato il **paraoxon**.

Sono poco volatili, chimicamente stabili, sia alla luce che in acqua, e persistono nell'ambiente. Sono anch'essi estremamente tossici.

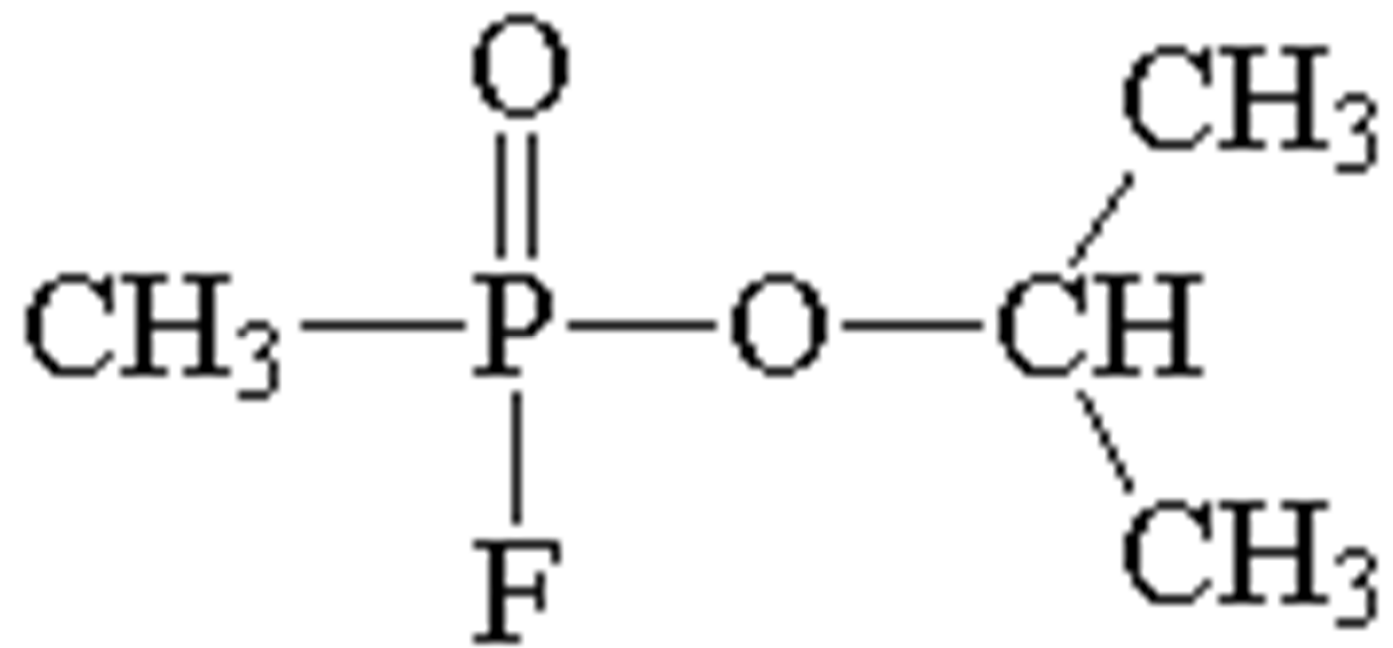
Il primo insetticida carbamico venne sintetizzato nel 1930 e usato come fungicida.

Gli insetticidi carbamici furono sintetizzati come analoghi della **fisostigmina**, un alcaloide tossico anticolinesterasico estratto dai semi della **Physostigma venenosum**.

TABUN



SARIN





SARIN

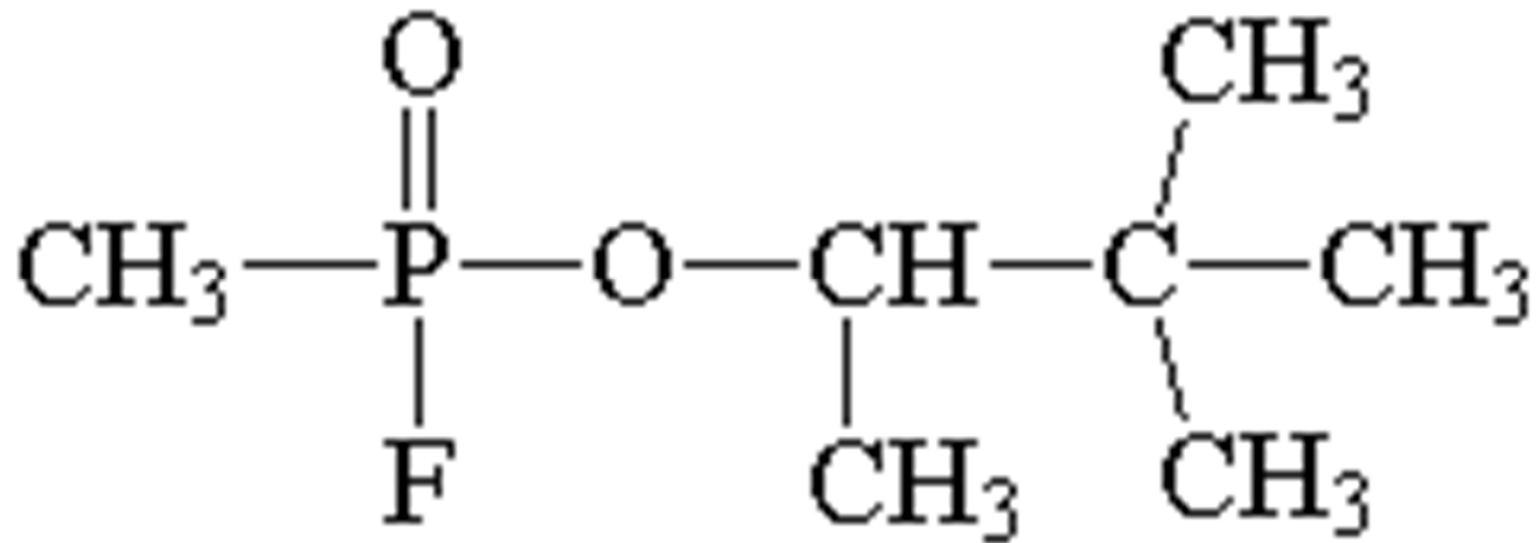
20 marzo 1995

setta AUM SHINRIKYO

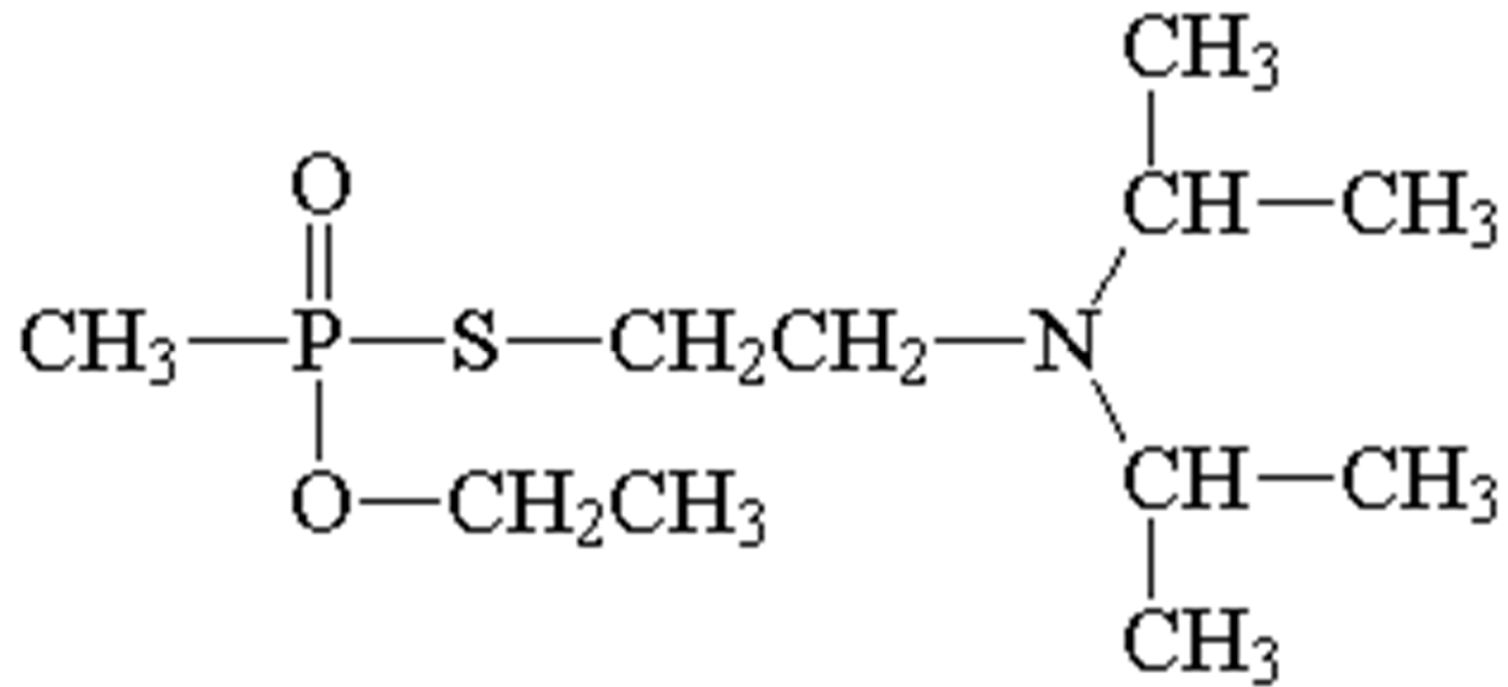
attentato alla metropolitana di Tokyo

13 morti e 6300 vittime

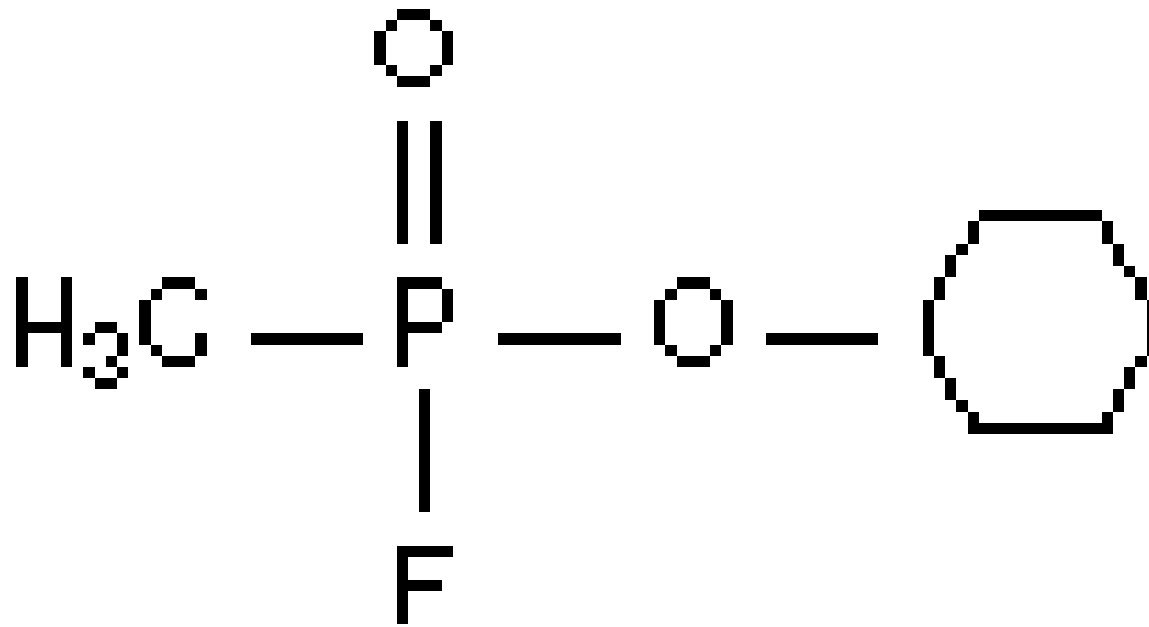
SOMAN



VX



CMPF



PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

Segni e sintomi di intossicazione

Sia gli esteri OP che i carbamati inibiscono l'acetilcolinesterasi (AChE). L'accumulo di acetilcolina (ACh) alle terminazioni nervose di tutti i nervi colinergici causa una stimolazione continua dell'attività elettrica.

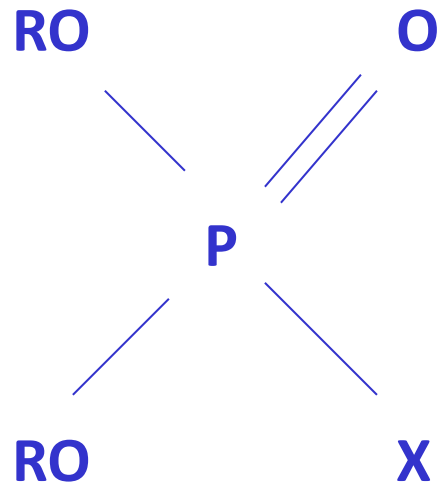
I segni includono quelli derivanti dalla stimolazione dei recettori muscarinici del sistema nervoso parasimpatico autonomo (aumento secrezioni, broncocostrizione, miosi, crampi gastro-intestinali, diarrea, aumento della minzione, bradicardia) e quelli risultanti dalla stimolazione e conseguente blocco dei recettori nicotinici, inclusi i gangli del sistema simpatico e parasimpatico del sistema nervoso autonomo così come le giunzioni tra nervi e muscoli (tachicardia, ipertensione, fascicolazioni facciali, tremori, debolezza muscolare e/o paralisi flaccida).

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

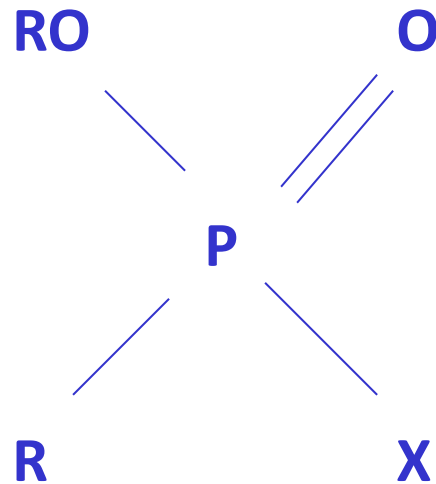
Segni e sintomi di intossicazione

3a **sindrome** → neuropatia ritardata.



fosfati

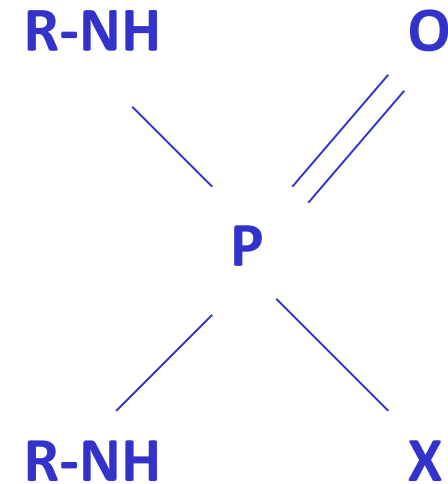
DFP



fosfonati

EPN

Leptophos



fosforamidati

Mipafox

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERICI

Segni e sintomi di intossicazione

3a sindrome → neuropatia ritardata.

La prima grande epidemia fu negli USA causata dal consumo di un estratto alcolico dello zenzero della Giamaica contaminato (o adulterato) con esteri misti di tiolilfosfato.

La sindrome è nota come Ginger Jake Paralysis.

Soltanto l'isomero orto del tritoliolilfosfato commerciale è responsabile.

L'iniziale flaccidità è seguita da spasticità, ipertonicità, iperreflessia, cloni e riflessi anormali che sono indicativi di danno del tratto piramidale e di una sindrome permanente dei neuroni motori superiori.

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERICI

Segni e sintomi di intossicazione

3a sindrome → neuropatia ritardata.

In alcuni pazienti la paralisi degli arti inferiori è permanente, suggerendo un danno midollare.

Nella neuropatia ritardata sono coinvolti numerosi insetticidi:

ometoato, parathion, metamidophos, fenthion, clorpyrifos.

L'esame istologico ha evidenziato una **degenerazione walleriana retrograda** degli assoni di maggior diametro e della guaina mielinica nelle parti distali dei nervi periferici e del midollo spinale (terminazioni prossimali dei tratti ascendenti e distali dei tratti discendenti).

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

Segni e sintomi di intossicazione

3a sindrome → neuropatia ritardata.

Gli insetticidi in causa inibiscono la NTE che pare avere un ruolo nel metabolismo lipidico dei neuroni.

Se la NTE è inibita >70%, ne consegue la neuropatia ritardata con atassia 7-14 giorni dopo la fase acuta, con progressione verso la paralisi.

I carbamati inducono segni e sintomi simili, differendo solo nella durata e nell'intensità poiché:

- a) **sono inibitori reversibili dell'AChE**
- b) **sono rapidamente metabolizzati**

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

Segni e sintomi di intossicazione

D'altro canto sono stati segnalati casi mortali, nei quali sempre è stato coinvolto il **CARBARYL**.

2,8 mg/kg sono sufficienti a causare tossicità.

Sede e meccanismo di tossicità

L'interazione col sito attivo (un gruppo idrossilserinico-**serina**) forma un complesso intermedio che, parzialmente idrolizzato, ne forma uno stabile, fosforilato e largamente non reattivo che, in circostanze normali può essere riattivato molto lentamente.

Alcuni insetticidi causano inibizione irreversibile dell'enzima e, senza trattamento, sarebbe necessario attendere che nuova AChE venisse sintetizzata (20-30 gg).

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

Sede e meccanismo di tossicità

Nuovi esteri OP introdotti (acefato, temephos, diclorvos, trichlorphon) sono meno tenaci inibitori dell'AChE, quindi l'enzima fosforilato si dissocia più facilmente e spontaneamente.

Al contrario, i carbammati vengono idrolizzati in due fasi:

- a) **rimozione del gruppo X** (arilico o alchilico) con formazione di un enzima carbammati;
- b) **decarbossilazione** con generazione di un enzima libero e attivo.

La capacità di legarsi tenacemente all'enzima è nota come **AGING**. Tale processo dipende dalla grandezza e dalla configurazione del gruppo alchilico (dietyl < dipropil < dibutil).

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

Sede e meccanismo di tossicità

Il processo di **aging** riconosce due possibili meccanismi:

- a) **idrolisi del legame P-O** con conseguente attacco nucleofilo all'atomo di P;
- b) **idrolisi del legame O-C** da catalisi acida con formazione di ione carbonio come gruppo uscente.

Biotrasformazione, distribuzione e deposito

La **fase I** produce generalmente metaboliti reattivi. Solo una reazione, la desolforazione ossidativa degli esteri fosforotioati causa un significativo aumento della tossicità. La presenza del gruppo tiolico riduce le proprietà inibitorie dell'AChE conferendo una maggior stabilità chimica e una selettività di specie.

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

Biotrasformazione, distribuzione e deposito

La desolforazione ossidativa in insetti e mammiferi porta a prodotti più tossici. Nei mammiferi sono però rapidamente idrolizzati, mentre negli insetti, che generalmente mancano di questi enzimi, non lo sono, rendendoli più suscettibili.

La **fase II** è limitata alla glucuronazione e alla solforazione.

I carbamati vengono (1) direttamente idrossilati sull'anello e (2) ossidati nella catena laterale.

Nella fase II vengono coniugati col solfato, con la glicina e col GSH.

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

Trattamento dell'intossicazione

Si deve monitorare l'intossicazione mediante il dosaggio delle colinesterasi plasmatiche (pseudocolinesterasi) e dell'AChE. Nell'intossicazione da carbammati è inibita solo l'AChE.

Come conseguenza del coinvolgimento dell'intero SN, la depressione respiratoria, il broncospasmo, la secrezione bronchiale, l'edema polmonare, la debolezza muscolare portano alla ipossiemia.

Lo schema terapeutico, basato sull'analisi delle pseudocolinesterasi sieriche è il seguente:

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

Trattamento dell'intossicazione

	<u>attività enzima (%)</u>	<u>atropina</u>	<u>pralidossima</u>
lieve	20-50	1 mg s.c.	
moderata	10-20	1 mg i.v. ogni 20-30 min. fino a scomparsa della salivazione	1 g i.v. entro 20-30 min.
grave	10	5 mg i.v. ogni 20-30 min. fino a scomparsa della salivazione	1 g i.v. come sopra. Se non migliora, 1 g i.v. e, se del caso, infusione i.v. a 0,5 g/h

PESTICIDI

INSETTICIDI ANTICOLINESTERASICI

Trattamento dell'intossicazione

L'atropina è usata per contrastare gli iniziali effetti muscarinici dell'acetilcolina. L'atropina va usata fino all'azzeramento della salivazione (“**sindrome di Fantozzi**”).

Le pralidossime sono gli antidoti specifici e servono per riattivare l'AChE. Attenzione al fatto che le ossime legano gli ioni Ca e possono causare spasmi muscolari. Devono essere usate il più presto possibile poichè non sono in grado di riattivare l'enzima invecchiato.

Il trattamento dell'intossicazione da carbamati è analogo, tranne che per l'uso delle ossime che, al contrario, ne esaltano gli effetti, e non interagiscono con la AChE carbamilata.

PESTICIDI

PIRETROIDI

Sono entrati nel mercato dal 1980. Quelli sintetici derivano da quelli botanici, miscela di 6 esteri estratta dal *Pyrethrum* seccato o dai fiori di crisantemo (**C. Cinerariaefolium** e **C. Coccineum**).

Il principio attivo maggiore è la **piretrina I**, estere dell'acido crisantemico e la **piretrina II**, estere dell'acido piretrico.

La piretrina I è quella maggiormente tossica.

Quelli naturali sono più attivi per contatto che per ingestione, al contrario di quelli sintetici che lo sono di più per ingestione e sono meno metabolizzati sia dagli insetti che dai mammiferi.

PESTICIDI

PIRETROIDI

Segni e sintomi di intossicazione

- a) **sindrome da intossicazione di tipo I (sindrome T-tremori)**, caratterizzata da irrequietezza, incoordinazione, prostrazione e paralisi negli scarafaggi;
- b) **sindrome da intossicazione di tipo II (sindrome CS-coreoatetosi/salivazione)** nei ratti.

Alcuni piretroidi causano una sindrome mista.

Nella sindrome II è principalmente interessato il SNC dei mammiferi, nella sindrome I sono coinvolti anche i nervi periferici.

PESTICIDI

PIRETROIDI

Segni e sintomi di intossicazione

In genere non sono considerati molto tossici per i mammiferi, anche se il loro uso in ambienti confinati e la scarsa ventilazione possono causare alcuni segni di tossicità.

L'esposizione a miscele di piretri naturali causa dermatite da contatto che può manifestarsi con eritema localizzato o con gravi eruzioni vescicolose.

I piretroidi sintetici contenenti gruppi α -ciano causano parestesie cutanee negli spruzzatori. Le parestesie si manifestano ore dopo l'esposizione e sono descritte come sensazioni di puntura o bruciore e i sintomi possono durare per 12-18 ore.

PESTICIDI

PIRETROIDI

Segni e sintomi di intossicazione

L'esposizione professionale può causare vertigini associate a sensazioni di bruciore, prurito o formicolio della cute esposta, esacerbate dalla sudorazione e dall'acqua calda.

I segni scompaiono 24 ore dopo l'esposizione.

La contaminazione della faccia, della testa e degli occhi causa dolore, lacrimazione, fotofobia, congestione ed edema della congiuntiva e delle palpebre.

L'ingestione causa dolore epigastrico, nausea e vomito, cefalea, vertigini, anoressia, stanchezza, costrizione toracica, visione annebbiata, parestesie, palpitazioni, fascicolazioni muscolari e disturbi della coscienza.

PESTICIDI

PIRETROIDI

Segni e sintomi di intossicazione

Nell'intossicazione grave si osservano attacchi convulsivi della durata di 30-120 sec., opistotono e perdita della coscienza.

La normalizzazione avviene in 2-3 settimane.

I segni sono reversibili e non è evidente tossicità cronica.

Sede e meccanismi di tossicità

Tipo I (piretrina I, alletrina, tetrametrina) → colpiscono i canali del Na nelle membrane nervose, causando scariche neuronali ripetitive (sensoriali e motorie) e un prolungato post-potenziale negativo, analogamente al DDT.

PESTICIDI

PIRETROIDI

Sede e meccanismi di tossicità

Sebbene le scariche ripetitive possano avvenire a qualsiasi livello, quelle ai terminali nervosi presinaptici hanno gli effetti più drammatici sulla trasmissione sinaptica (i.e. SNC e gangli periferici). Le alterazioni non sono accompagnate da un'ampia depolarizzazione della membrana, cosicchè non è presente un blocco della conduzione.

Tipo II (cipermetrina, deltametrina, fenvalerato) → allungano la costante di tempo per l'inattivazione da 100-1000 ms a secondi, causando una depolarizzazione persistente e un blocco della conduzione frequenza-dipendente negli assoni sensitivi e motori e prolungata scarica ripetitiva delle fibre sensitive terminali degli organi e dei muscoli.

PESTICIDI

PIRETROIDI

Sede e meccanismi di tossicità

Altri effetti: alcuni (permetrina, cipermetrina, deltametrina) inibiscono la Ca/Mg ATPasi con aumento intracellulare del Ca e aumentato rilascio di neurotrasmettitore e depolarizzazione post-sinaptica.

Biotrasformazione, distribuzione e deposito

I piretroidi sono metabolizzati da enzimi idrolitici, probabilmente carbossilesterasi non specifiche, associate alla frazione microsomiale.

Le ossidasi miste sono largamente coinvolte nei mammiferi, in alcuni insetti e nei pesci.

PESTICIDI

PIRETROIDI

Trattamento dell'intossicazione

Non è utilizzato nessun trattamento specifico, se non sintomatico e di supporto.

INSETTICIDI BOTANICI

NICOTINA: usata per la prima volta nel 1763, per contatto e ingestione e come fumigante come sale solfato.

La DL_{50} nei ratti p.o. è di 50-60 mg/kg. Viene assorbita per via cutanea. Mima l'azione dell'acetilcolina in tutte le sinapsi gangliari e alle giunzioni neuromuscolari, causando fascicolazioni, convulsioni e morte per paralisi dei muscoli respiratori.

PESTICIDI

INSETTICIDI BOTANICI

Come insetticida funziona nello stesso modo, bloccando le sinapsi associate coi nervi motori degli insetti.

ROTENOIDI: il rotenone è uno dei sei alcaloidi estratti dalla **Derris Elliptica**, dalla **Lonchocarpus Utilis** o dalla **L. Urucu**. E' il più potente.

Usato per contatto e ingestione. E' instabile alla luce e al calore e quindi dopo 2-3 giorni perde attività.

E' molto tossico per i pesci. Ha una DL_{50} p.o. di 60 (cavie), 132 (ratti) e 3000 (conigli) mg/kg.

L'estratto crudo della **Derris** è più tossico del **rotenone** dimostrando una azione biologica anche degli altri esteri.

PESTICIDI

INSETTICIDI BOTANICI

La tossicità acuta negli animali è caratterizzata da iniziale stimolazione respiratoria seguita da depressione, atassia, convulsioni e morte per arresto respiratorio.

Blocca il trasporto elettronico nei mitocondri inibendo l'ossidazione NADH-dipendente con blocco della conduzione nervosa.

Rara è l'intossicazione umana.

La dose letale stimata per l'uomo è di 10-100 g p.o.

È stato usato per il trattamento topico della pediculosi, della scabbia e altri ectoparassiti, ma la polvere è molto irritante per gli occhi (congiuntiva), la cute (dermatite da contatto) e per le alte vie respiratorie (riniti e faringiti).

ERBICIDI

PESTICIDI

ERBICIDI

E' qualsiasi composto capace di uccidere o danneggiare gravemente le piante.

Agiscono (1) applicati al suolo prima della semina (**preplanting**), (2) applicati al suolo prima del tempo usuale di comparsa della vegetazione indesiderata (**preemergent**) e (3) applicati al suolo o alle foglie dopo la germinazione del raccolto (**postemergent**).

Sono:

selettivi → tossici per alcune specie

contatto → agiscono a contatto con le foglie

traslocati → assorbiti dal suolo o dalle foglie

La via principale di esposizione è la cute.

PESTICIDI

ERBICIDI

COMPOSTI CLOROFENOSSICI

acido 2,4-diclorofenossiacetico (2,4 D)

acido 2,4,5-triclorofenossiacetico (2,3,5-T)

acido 4-cloro-o-tolossiacetico (MCPA)

DL₅₀ p.o. 300->1000 mg/kg. Solo i cani sono particolarmente sensibili.

Presentano scarso accumulo.

A dosaggi tossici: tensione nervosa, intorpidimento delle estremità, debolezza muscolare, atassia, paralisi; danno epatico e renale, gastrite.

PESTICIDI

ERBICIDI

COMPOSTI CLOROFENOSSICI

L'esposizione umana (professionale) causa cefalea, vertigine, vomito, dolore addominale, diarrea, complicazioni respiratorie, dolore e tensione muscolare, miotonia, debolezza e stanchezza.

Possono essere presenti segni di alterata funzione renale con albuminuria transitoria e riduzione della velocità di conduzione motoria dei nervi periferici.

La DL per l'uomo è >300 mg/kg.

Provoca sintomi alla dose p.o. di 50-60 mg/kg.

PESTICIDI

ERBICIDI

COMPOSTI CLOROFENOSSICI

Incidente industriale l'8.3.1949 alla Monsanto di Nitro (WV) adibita alla sintesi di 2,4,5-T.

Sintomi acuti: irritazione cutanea, oculare e del tratto respiratorio; cefalea, vertigini, nausea e acne; dolore ai muscoli toracici, delle spalle e delle estremità; stanchezza, nervosismo, irritabilità, dispnea, diminuzione della libido, intolleranza al freddo. Cloracne persistente nel 55,7% degli esposti.

La cloracne è probabilmente dovuta ai livelli di TCDD presenti nel 2,4,5-T commerciale (30-50 µg).

PESTICIDI

ERBICIDI

COMPOSTI CLOROFENOSSICI

Numerosi studi eseguiti sull'**Agente Orange**, miscela 50:50 dell'etere n-butilico del 2,4-D e del 2,4,5-T, defoliante usato in Vietnam, sulla base che 11,5 milioni di galloni sono stati usati fino al 1971 e che la contaminazione con TCDD è, al massimo, di 47 µg/g, hanno fornito risultati inconclusivi sulla possibilità di causare difetti alla nascita e cancro negli animali.

Gli studi più recenti definiscono trascurabile l'incidenza di cancro nell'uomo.

PESTICIDI

ERBICIDI

DERIVATI BIPERIDILICI

Sono il **PARAQUAT** e il **DIQUAT**.

Il Paraquat è un erbicida di contatto non selettivo ed è uno dei più specifici tossici polmonari noti.

Causa elevata mortalità.

L'analogo Diquat è molto meno potente, ma può anch'esso causare intossicazioni acute e croniche.

Negli animali il Paraquat mostra una tossicità acuta moderata (22-262 mg/kg).

PESTICIDI

ERBICIDI

DERIVATI BIPERIDILICI

Sintomi: letargia, ipossia, dispnea, tachicardia, iperpnea, adipsia, diarrea, atassia, ipereccitabilità, convulsioni.

All'esame necroscopico: polmoni edematosi ed emorragici, congestione e fibrosi polmonare, necrosi epatica centrolobulare e necrosi tubulare.

In caso di intossicazione, i sintomi compaiono 10-14 giorni dopo a causa della degenerazione delle cellule epiteliali polmonari di tipo I e II, distruzione delle membrane epiteliali e proliferazione di cellule fibrotiche.

PESTICIDI

ERBICIDI

DERIVATI BIPERIDILICI

E' poco assorbito a livello gastro-intestinale (solo il 5-10%). La presenza di emulsionanti e/o cosolventi ne facilita l'assorbimento.

Il polmone è l'organo in cui si ritrova, a parte il rene, la maggior parte del Paraquat.

E' attivamente incorporato dalle cellule alveolari da un sistema di trasporto diamina/poliamina NADPH-dipendente, riduzione monoelettronica a radicale libero capace di reagire con l'ossigeno molecolare per riformare il catione paraquat più un ossigeno reattivo (anione superossido O_2^-).

PESTICIDI

ERBICIDI

DERIVATI BIPERIDILICI

Tale anione superossido è convertito in perossido di idrogeno dall'enzima superossido dismutasi che può attaccare i lipidi plasmatici presenti nelle membrane cellulari per produrre perossidazione lipidica.

L'ingestione di Paraquat commerciale che contiene fino al 20% di principio attivo, è sempre fatale entro 3-4 settimane.

Causa tossicità multiorgano non solo per ingestione, ma anche per assorbimento cutaneo: necrosi epatica, renale e miocardica.

PESTICIDI

ERBICIDI

DERIVATI BIPERIDILICI

Trattamento:

lavanda gastrica seguita da materiale adsorbente come la terra di Follone (caolino), argilla bentonite o carbone attivo per legare ogni residuo di Paraquat non assorbito.

Il Paraquat assorbito deve essere eliminato mediante emoperfusione attraverso carbone attivo o emodialisi. E' suggerita l'ossigenoterapia.

PESTICIDI

ERBICIDI

DERIVATI BIPERIDILICI

Il Diquat è un erbicida di contatto a rapida azione. E' lievemente meno tossico del Paraquat (DL₅₀ p.o. 100-400 mg/kg).

Solo il 6% viene assorbito dal tratto digestivo ed è necessario un tempo di latenza di 24 h per osservare effetti tossici.

Gli organi bersaglio sono il tratto gastro-enterico, il fegato e il rene.

Studi cronici su cani e ratti hanno dimostrato un aumento della cataratta.

I meccanismi d'azione sono gli stessi del Paraquat, ma non presenta una specifica affinità per il polmone.

FUNGICIDI

PESTICIDI

FUNGICIDI

Sono classificabili in:

foliari

del suolo

dei vestiti

Sono:

protettivi

curativi

eradicativi

PESTICIDI

FUNGICIDI

Protettivi: applicati sulle piante prima della comparsa di funghi fito-patogeni

Curativi: applicati dopo l'infestazione, penetrano la cuticola e distruggono l'ifa

Eradicativi: controllano lo sviluppo fungino seguendo la comparsa dei sintomi, usualmente dopo la sporulazione, uccidendo sia le nuove spore che il micelio, penetrando la cuticola fino a livelli subdermici.

Le caratteristiche fondamentali di un fungicida effettivo sono:

PESTICIDI

FUNGICIDI

1. Bassa tossicità per la pianta, alta per il particolare fungo;
2. Attivo di per sè o per conversione (enzimi della pianta o dei funghi) in metaboliti tossici;
3. Capacità di penetrare le spore fungine o il nucleo in sviluppo per raggiungere la sede d'azione;
4. Formare un deposito tenace e protettivo sulla superficie della pianta, capace di resistere al sole, alla pioggia e al vento.

Con poche eccezioni, mostrano tutti una tossicità bassa: DL₅₀ p.o. 800-10.000 mg/kg. Tutti i fungicidi sono citotossici.

PESTICIDI

FUNGICIDI

ESACLOROBENZENE

Tra il 1955 e il 1959 una epidemia tossica in Turchia ha coinvolto circa 4000 soggetti che avevano mangiato grano trattato.

La sindrome fu chiamata “**nuova malattia**” o “**piaga nera**” ed era caratterizzata da vescicolazione dermica ed epidermolisi, sovrinfezioni con cicatrici pigmentate e alopecia. La cute era fotosensibile.

I casi più gravi svilupparono artrite suppurativa, osteomielite e osteoporosi delle mani.

I neonati svilupparono una lesione nota come “**piaga rosa**” associata al 95% di mortalità.

PESTICIDI

FUNGICIDI

Questa era dovuta all'assorbimento transplacentare o col latte.

Sperimentalmente sono state osservate malformazioni del palato e del rene.

ORGANOMERCURIALI

Numerosi organomercuriali sono stati utilizzati in passato come fungicidi di rivestimento per la prevenzione delle malattie dei semi del grano, dei vegetali, del cotone, della soja e della barbabietola da zucchero.

PESTICIDI

FUNGICIDI

Nonostante l'elevata neurotossicità furono utilizzati fino al 1970.

D'altro canto, i problemi erano associati sia all'ingestione di grano trattato, come nell'epidemia in Iraq, sia al consumo di carne di animali (maiali) alimentati con grano trattato (New Mexico).

PENTACLOROFENOLO

Usato in elevate quantità come biocida nelle concerie, nella preservazione del legno, nell'industria della carta e della cellulosa e nelle vernici, è stato abbandonato a causa della contaminazione soprattutto con TCDD e dibenzofurani.

PESTICIDI

FUNGICIDI

PENTACLOROFENOLO

Non è teratogeno nei ratti e non è considerato cancerogeno in ratti e topi.

Nell'uomo è assorbito facilmente attraverso la cute. Esposizioni elevate possono portare a morte, preceduta da temperature elevate (42°C), sudorazione profusa e disidratazione, marcata perdita di appetito, perdita di peso, dispnea da sforzo, tachicardia.

Disaccoppia la fosforilazione ossidativa e l'enzima target è la Na/K ATPasi.

FTALAMIDI

Il prototipo è il **CAPTAN**, non una vera ftalamide, mentre lo sono il **FOLPET** e il **CAPTOFOL**.

PESTICIDI

FUNGICIDI

Il Captan è un fungicida foliare persistente.

Le tre sostanze hanno una DL_{50} p.o. di circa 10.000 mg/kg nel ratto. Sono teratogene e mutagene.

Non è mai stata osservata una resistenza fungina al Captan, mentre sta iniziando quella al Folpet e al Captofol.

DIETILCARBAMATI

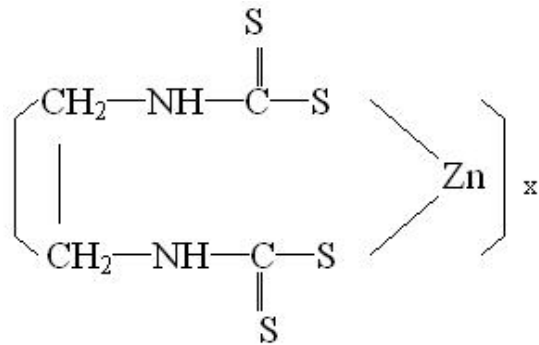
Dimetil e etilenbisditiocarbamato sono stati impiegati dal 1950 come fungicidi.

Presentano bassa tossicità ($DL_{50} > 6.000$ mg/kg), escluso il **Nabam** (395 mg/kg).

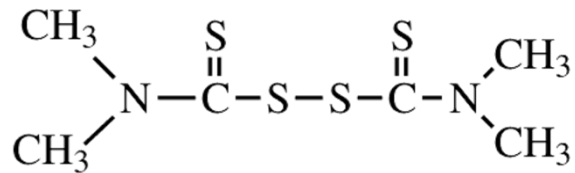
FUNGICIDI

DITIOCARBAMACI

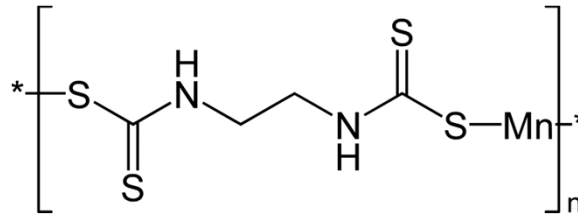
ZINEB



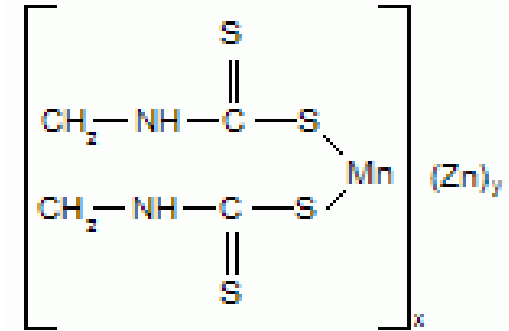
THIRAM



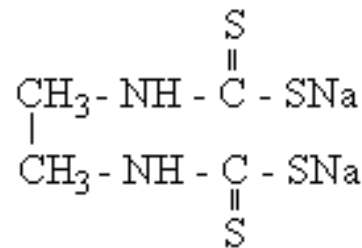
MANEB



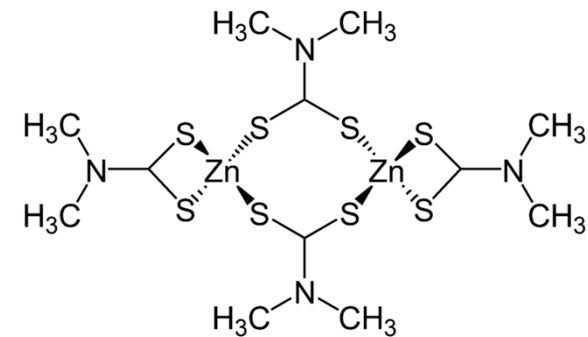
MANCOZEB



NABAM



ZIRAM



DL₅₀ p.o. (mg/kg)

	topi	ratti	conigli
Mancozeb	600		
Maneb	2600	3000	
Metam	50	1700	320
Nabam	580	395	
Thiram	1350	560	210
Zineb		5200	600
Ziram	480	1400	400
Aldicarb	0,3	0,65	
Carbaryl	438	250	710

EFFETTO DISULFIRAM

Sì

BUNEMA

FERBAN

METHAM

DIBAM

THIRAM

ZIRAM

No

MANCOZEB

MANEB

NABAM

ZINEB

FUMIGANTI

PESTICIDI

FUMIGANTI

Utilizzati per uccidere insetti, nematodi, semi di malerbe e funghi nel suolo così come nei silos.

Devono essere liquidi che rapidamente vaporizzano a temperatura ambiente (etilendibromuro, dibromocloropropano, formaldeide), solidi che possono rilasciare gas tossici reagendo con l'acqua (fosfine) o con acidi (cianuri), o gas (metilbromuro, acido cianidrico, ossido di etilene).

Non sono selettivi, sono altamente reattivi e citotossici.

FOSFINE

Usate estesamente come fumiganti del grano, le fosfine (PH_3) vengono rilasciate dal fosfato di Al (AIP).

PESTICIDI

FUMIGANTI

Un grave incidente è stato segnalato nel porto di Montreal: in una nave da trasporto, al grano stivato erano state aggiunte come fumigante un certo numero di confezioni di ALP per tonnellata di grano. La fosfina, essendo più pesante dell'aria, diffonde lentamente attraverso il grano. Una falla e la conseguente infiltrazione d'acqua, portò alla formazione di ingenti quantità di fosfina.

Il tossico penetrò nei quartieri dell'equipaggio causando gravi effetti, tanto che due bambini morirono.

I sintomi dell'intossicazione negli adulti sono: dispnea, tosse, irritazione polmonare, nausea, cefalea, ittero e stanchezza.

PESTICIDI

FUMIGANTI

ETILENEDIBROMURO/DIBROCLOROPROPANO

Se inalato a concentrazioni relativamente elevate (>200 ppm), l'EDB causa edema polmonare e infiammazione (sperimentale).

Esposizioni ripetute a basse dosi causano danno epatico (necrosi centrolobulare) e renale (danno del tubulo prossimale).

Il DBCP causa cancro a cellule squamose dello stomaco in topi e ratti. Può causare sterilità negli animali a concentrazioni <5 ppm causando effetti avversi sulla morfologia del testicolo e sulla spermatogenesi.

RODENTICIDI

PESTICIDI

RODENTICIDI

Tra i roditori, quelli più dannosi sono il ratto nero (**RATTUS RATTUS**)



il ratto marrone o norvegese
(**RATTUS NORVEGICUS**)



e il topo d'appartamento (**MUS MUSCULUS**)



Di tutti gli animali che hanno seguito l'uomo nelle sue peregrinazioni attraverso il mondo, nessuno probabilmente gli ha causato maggiori angosce o è stato più disprezzato del ratto.

Paradossalmente, nessun altro animale è stato usato così estensivamente per la sperimentazione che ha contribuito incommensurabilmente a comprendere i processi della vita

J.E. Gray 1977

PESTICIDI

RODENTICIDI

I rodenticidi per essere effettivi e sicuri debbono soddisfare i seguenti criteri:

1. Non devono essere disgustosi per la specie bersaglio ed essere potenti;
2. Non devono indurre repulsione dopo il primo morso affinché l'animale continui a mangiarlo;
3. La morte deve avvenire in modo che non renda sospettosi i sopravvissuti.
4. L'animale intossicato deve andare a morire in spazi chiusi
5. Deve essere specie-specifico, con bassa tossicità per altri animali che potrebbero mangiare la stessa esca.

PESTICIDI

RODENTICIDI

FOSFITO DI ZINCO

E' utilizzato nelle regioni in via di sviluppo perché a basso costo. La tossicità può essere analoga a quella delle fosfine che si formano nello stomaco per azione idrolitica dell'acqua.

Causa necrosi del tratto gastro-enterico, danno epatico e renale. Sebbene emani un odore sgradevole di pesce marcio, è accettato dal roditore fino alla concentrazione di 0,5-1%.

Sono letali 4000-5000 mg.

PESTICIDI

RODENTICIDI

ACIDO FLUOROACETICO E DERIVATI

Fluoroacetato di Na e Fluoroacetamide hanno colore bianco, sono privi di odore e di gusto. Sono molto tossici. Vengono entrambi assorbiti dal tratto digestivo.

La dose orale tossica acuta nel ratto è di 0,2 mg/kg per il fluoroacetato di Na e di 4-15 mg/kg per la fluoroacetamide.

Il meccanismo tossico è l'inibizione del ciclo di Krebs. Sono attivi soprattutto in ratti e topi causa la velocità del metabolismo, suscettibile di inibizione.

La dose letale nell'uomo del fluoroacetato di Na è di 2-10 mg/kg. I sintomi sono a carico del tratto digestivo, del cuore, del rene e del SNC. All'autopsia sono evidenti degenerazione cerebellare ed atrofia.

PESTICIDI

RODENTICIDI

α -NAFTILTIOUREA (ANTU)

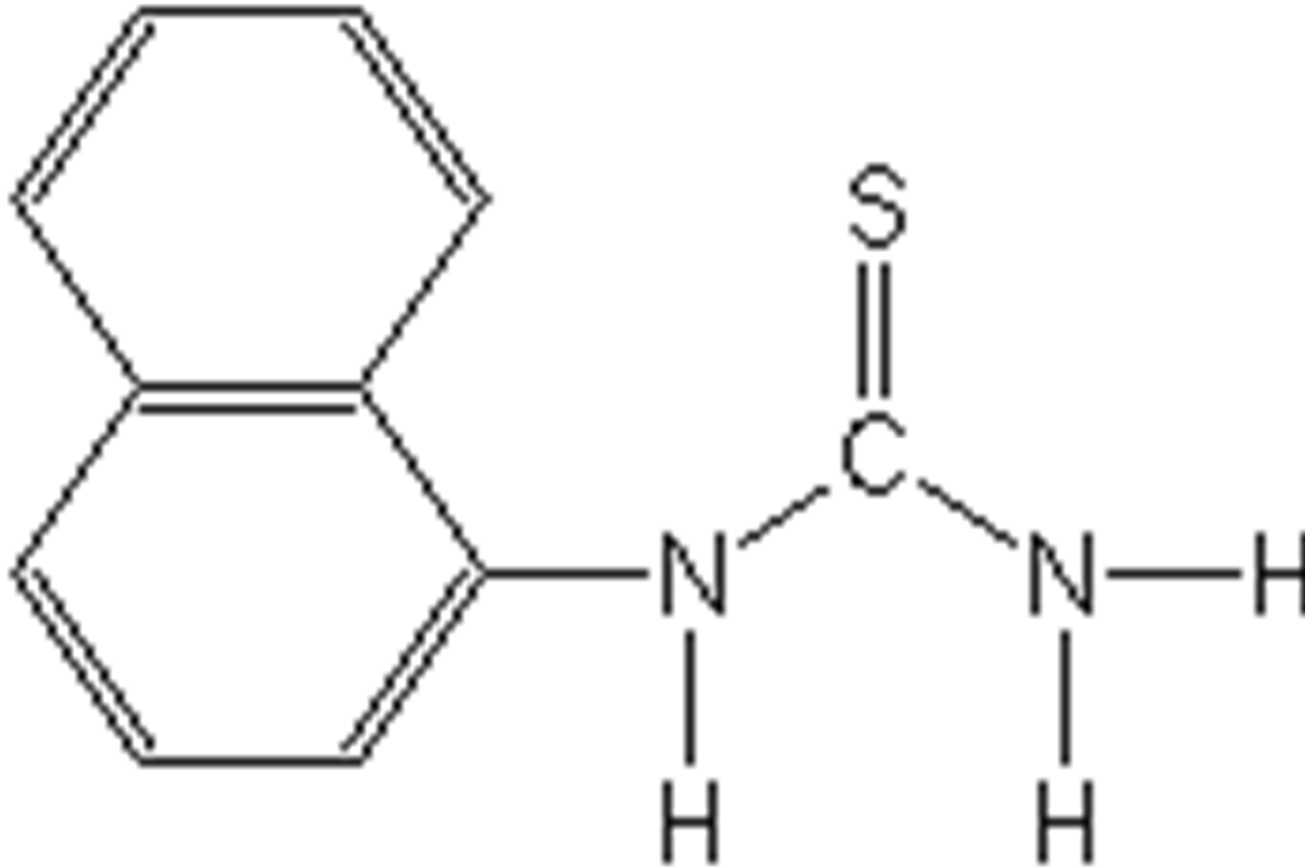
E' relativamente selettivo poiché è letale per i ratti, ma non è tossico per l'uomo.

DL₅₀ p.o. ratti 3 mg/kg, scimmie 4 g/kg.

Non è noto l'esatto meccanismo d'azione, ma è trasformato verosimilmente in un intermedio reattivo. Ratti giovani e vecchi sono meno suscettibili.

Causa edema polmonare ed effusione pleurica, conseguenza dell'effetto sui capillari polmonari.

ANTU (α -NAFTIL TIUREA)

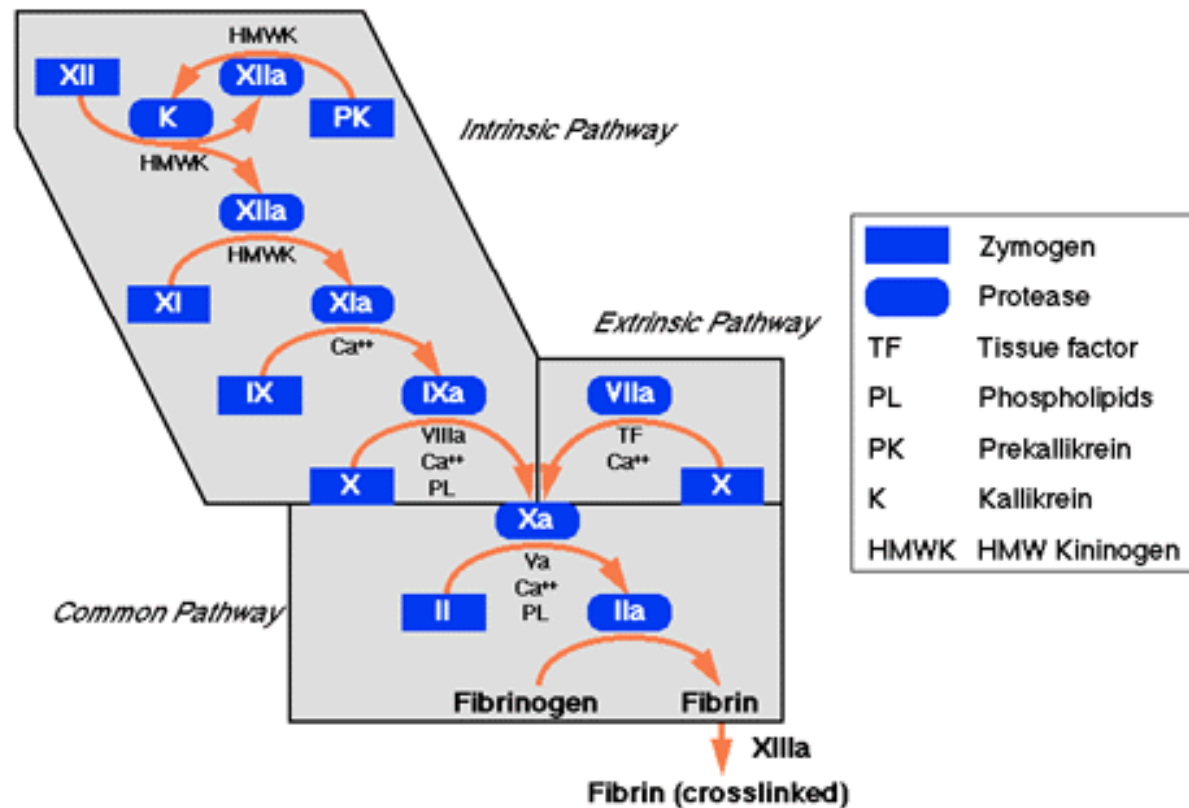


PESTICIDI

RODENTICIDI

ANTICOAGULANTI

Il **COUMADIN** antagonizza l'azione della vitamina K nella sintesi di fattori della coagulazione (II, VII, IX e X)



PESTICIDI

RODENTICIDI

Gli effetti compaiono dopo 8-12 h. La relativa sicurezza è in relazione al fatto che sono necessarie dosi ripetute.

Essendo insorta una resistenza alla warfarina, furono sintetizzate le superwarfarine e gli indanedioni (più solubili in acqua).

Nell'uomo, dopo consumo prolungato, si presenta sanguinamento delle gengive e del naso, lividi ed ematomi alle ginocchia e alle giunture, sanguinamento del tratto digestivo con feci nere, ematuria, epistassi e accidenti vascolari cerebrali.

I sintomi persistono dopo la sospensione, a causa della lunga emivita (37 h warfarina, 156 h superwarfarina).