

Corso TPALL, 3° anno

C.I. Igiene ambienti di vita e di lavoro

Medicina del lavoro 4 - Sicurezza ambienti di vita e di lavoro

## La Valutazione del rischio

### 1. Valori Limite occupazionali e ambientali

*Maurizio Manno*

*Università degli Studi di Napoli Federico II*

## DEFINITION OF OCCUPATIONAL TOXICOLOGY

The science which studies the adverse effects of and the safety limits for human exposure to occupational agents.

*Casarett & Doull's Toxicology, 1996 (modified)*

## *Approaches of Occupational Toxicology:*

- starting from *disease*  
and looking for *exposure*
- starting from *exposure*  
and looking for *disease*

# Ambiti della tossicologia occupazionale

- Descrittiva

- osservazione e descrizione degli effetti dei tossici occupazionali sui lavoratori

- Meccanistico-sperimentale

- identificazione del meccanismo d'azione dei tossici mediante studi sull'animale

- Regulatoria o preventiva

- decisioni (gestione del rischio) sulla base dell'evidenza disponibile (valutazione del rischio)

# Le due fasi della prevenzione del rischio

## 1. *Valutazione del rischio*

Studio degli effetti tossici di una sostanza (*dose-effetto, dose-risposta, dose-soglia*) al fine di una corretta...

## 2. *Gestione del rischio*

Limitare l'esposizione o vietare l'uso di una sostanza, al fine di proteggere la salute dei lavoratori o della popolazione (*valori-limite*)

# Contenuti

La valutazione del rischio

I valori limite

- Concetti-base e significato tossicologico
- Procedure di estrapolazione
- Casi particolari:
  - ✓ Valori limite biologici (BEI®)
  - ✓ Valori limite per i cancerogeni
  - ✓ Valori limite ambientali
  - ✓ Valori Limite e Valori di Riferimento
- Considerazioni conclusive



## Definizione di Valutazione del Rischio secondo la National Academy of Science, U.S.A. (1983):

"Caratterizzazione dei potenziali  
effetti nocivi dell'esposizione  
umana a fattori di rischio  
ambientali."



# Valutazione del rischio chimico

Stima della **probabilità** che uno specifico effetto sulla salute si verifichi in un individuo o gruppo di individui in seguito ad una determinata esposizione ad un fattore di rischio.

(M. Manno, 2004)



## Gli strumenti della valutazione del rischio

*Esposizione* ⇒ *Dose interna* ⇒ *Suscettibilità* ⇒ *Effetto/Risposta* ⇒ *Tossicità*



**Monitoraggio  
ambientale**



**Monitoraggio biologico**



**Sorveglianza  
sanitaria**

**Rapporto tra monitoraggio ambientale,  
biologico e sorveglianza sanitaria.**

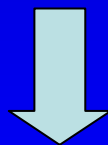


Le tre misure fondamentali per una  
corretta valutazione del rischio chimico:

Esposizione (Monit. Amb.)



Dose (Monit. Biol.)



Risposta (Monit. Biol. / Sorv. Sanit.)



I limiti di esposizione:

1. Concetti-base e  
significato tossicologico



$$\text{RISCHIO} = \text{ESPOSIZIONE} \times \text{SUSCETTIBILITA}'$$
$$\text{TOSSICITA}' \times$$



# I 3 pilastri della valutazione del rischio tossicologico

1. Meccanismo di tossicità
2. Dose o esposizione
3. Suscettibilità



# 1. Il meccanismo di tossicità

# Definizione di meccanismo di tossicità

L'insieme concatenato di eventi biochimici/funzionali/clinici alla base dell'effetto tossico.

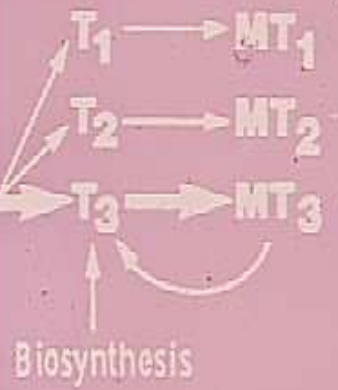
*Perché e in quali condizioni una sostanza è tossica ?*



CHEMICAL  
(in air, food,  
water or other  
solvent)

ENTRY  
(injection,  
lung, oral,  
skin)

DELIVERY	FIRST REACTION WITH TARGETS (T)	BIOCHEMICAL-PHYSIOLOGICAL CHANGES	CONSEQUENCE TO ORGANISM
Chemical modification and physical movement of chemical(s)	Covalent or dissociable interactions with macromolecules, membranes, etc.	Secondary changes (composition, function, morphology, ) before toxicity apparent.	



TOXICITY  
(Clinical signs,  
symptoms or  
syndrome)

EXCRETION  
(Protoxin, toxin and  
metabolites via lung  
kidney and gut)

(Aldridge, 1981)

OBSERVATION OF HUMAN TOXICITY



EXPERIMENTAL MODELS OF TOXICITY



STUDY OF MECHANISMS

UNDERSTANDING OF MECHANISMS



VALIDATION OF EXPERIMENTAL MODELS



PREVENTION OF HUMAN TOXICITY

"The rational assessment of risk depends on an extension of knowledge of the mechanisms whereby chemicals interact with biological systems."

(Aldridge, 1981)



## 2. la dose



**Table 2-1. APPROXIMATE ACUTE LD50s  
OF A SELECTED VARIETY OF CHEMICAL  
AGENTS**

<b>AGENT</b>	<b>LD50 (mg/kg)</b>
Ethyl alcohol	10,000
Sodium chloride	4,000
Ferrous sulfate	1,500
Morphine sulfate	900
Phenobarbital sodium	150
DDT	100
Picrotoxin	5
Strychnine sulfate	2
Nicotine	1
<i>d</i> -Tubocurarine	0.5
Hemicholinium-3	0.2
Tetrodotoxin	0.10
Dioxin (TCDD)	0.001
Botulinus toxin	0.00001

Based on Loomis (1974).



## Definizione di "dose" in Medicina del Lavoro

Quantità di un agente chimico, fisico o biologico presente nell'ambiente di lavoro (*dose esterna*) o che, in seguito a contatto o assorbimento nell'organismo (*dose interna*) può causare effetti tossici in un lavoratore esposto



# La dose esprime concetti diversi:

- **via di esposizione:**
  - dose cutanea
  - dose inalata, ecc.
- **sede:**
  - dose esterna
  - dose interna o assorbita
  - dose al bersaglio
  - dose residua, ecc.
- **tempo-durata-quantità:**
  - dose singola
  - dose giornaliera
  - dose totale, ecc.
- **effetto:**
  - dose letale
  - dose tossica acuta
  - dose tossica cronica
  - dose biologicamente efficace, ecc.



# Tre concetti-chiave alla base dei Valori Limite

- Dose-effetto
- Dose-risposta
- Dose-soglia



# Dose - effetto

- Il comparire o l'aggravarsi di un effetto tossico in un individuo esposto all'aumentare della dose.

*Esempio:* neurotossicità, emotossicità e nefrotossicità da piombo compaiono per esposizioni via via maggiori e ciascun effetto è tanto più grave quanto maggiore è la dose



# Dose - risposta

A livello di gruppo:

- L'aumentare della prevalenza/incidenza del danno col crescere della dose (*in una popolazione esposta*).

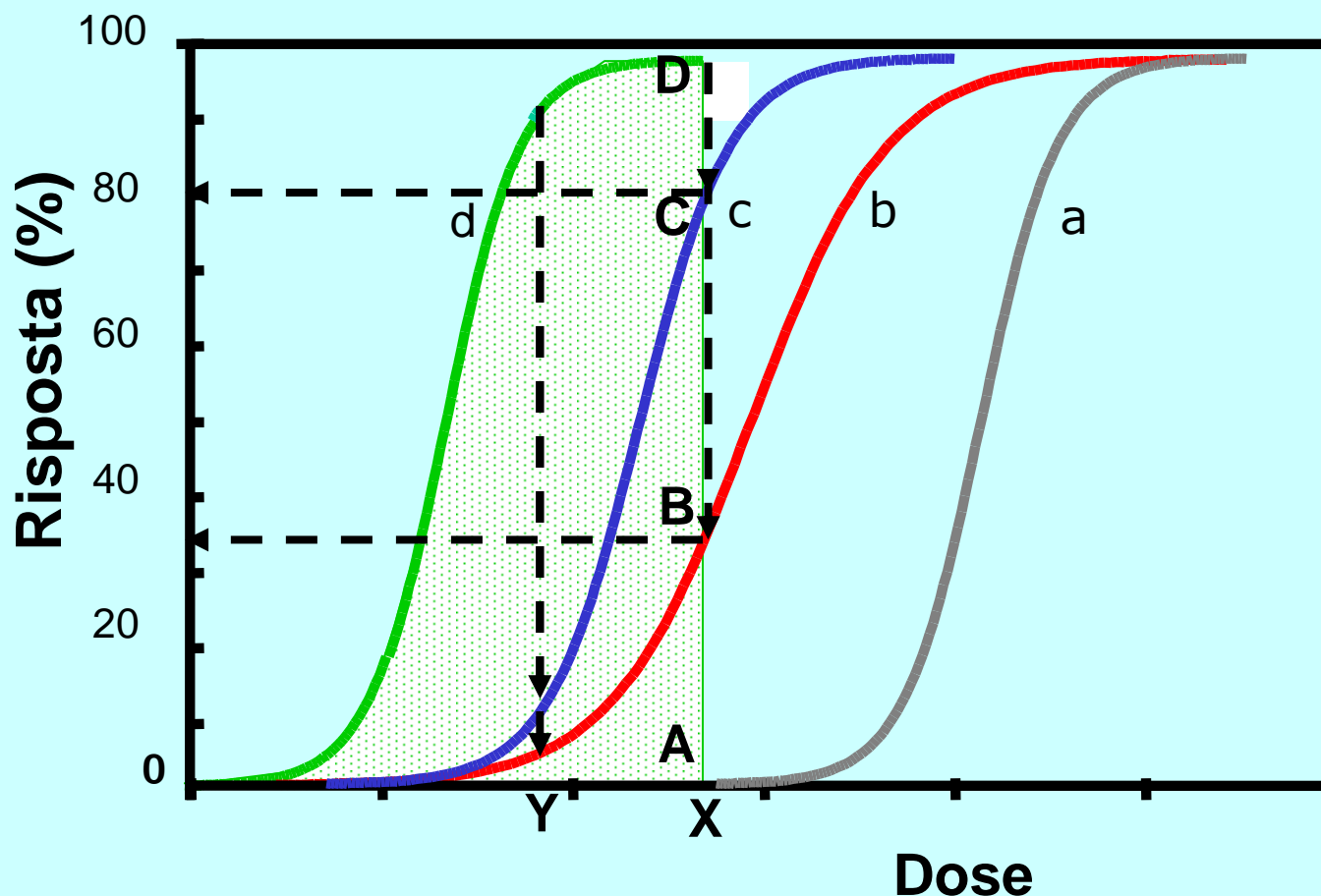
A livello individuale:

- L'aumentare della probabilità del danno col crescere della dose (*in un soggetto esposto*).



# Dose - soglia

- La dose o concentrazione di un agente tossico, misurata in determinate condizioni di esposizione, al di sotto della quale non si osservano effetti sulla salute dei lavoratori (o degli animali) esposti.
- ✓ **NOAEL (No Observed Adverse Effect Level):** la più alta dose/concentrazione studiata che non determina effetti avversi osservabili nella specie studiata (uomo o animale).



Esempi di curve dose-risposta e relative dosi-soglia per effetti diversi (ad es. neuro-, emo-, nefro-tossicità, ...del Pb)

Per una data dose (ad es. X) vi sono risposte diverse (A,B,C,D) a seconda della curva considerata (a,b,c,d) e viceversa per una data risposta...



# 3. la suscettibilità



Factors responsible for individual susceptibility to environmental or occupational toxic agents:

1. genetic
2. environmental
3. others



# Genetic factors of susceptibility:

*polymorphism*

*ethnicity*

*sex*



# Environmental factors of susceptibility:

*medication*

*diet (alcohol)*

*lifestyle (smoking)*

*coexisting exposures*



## **Mechanisms of individual susceptibility:**

### **1. Toxicokinetics:**

*increased absorption or decreased elimination*

### **2. Biotransformation:**

*decreased detoxication or increased activation*

### **3. Toxicodinamics:**

*decreased defence/repair mechanisms*

- Per la definizione di un Valore Limite di regola si usa la più alta dose testata che non presenta effetti avversi osservabili (NOAEL) ovvero quella più bassa a cui compaiono i primi effetti (LOAEL).

# Fattori di sicurezza o di incertezza

- Nella definizione di un Valore Limite si applica di regola un fattore di sicurezza pari a 10 per tener conto della **variabilità individuale** ed un altro fattore 10 per tener conto della **variabilità tra specie**.



I valori-limite di esposizione:

*2. La procedura standard*



## Diagramma di flusso per la definizione dei valori-limite





# STUDI EPIDEMIOLOGICI UTILIZZATI NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CHIMICO

1. trasversali (*prevalenza*)
2. prospettici (*incidenza*)
3. retrospettivi (*caso-controllo*)
4. di monitoraggio biologico (*dose, effetto*)
5. meta-analisi (*rischio complessivo ponderato*)



# **STUDI CLINICI UTILIZZATI NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CHIMICO**

- 1. Intossicazioni accidentali o volontarie**
- 2. Studi su volontari**
- 3. Studi su soggetti esposti**



## STUDI SPERIMENTALI UTILIZZATI NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CHIMICO

*in vitro*: su preparati, cellule, tessuti, organi

*in vivo*: nell'animale,

- di tossicità acuta, subcronica e cronica
- di cancerogenesi
- su particolari organi, funzioni o bersagli  
(riproduzione, genotossicità, neurotossicità, ecc.)
- su metabolismo e tossicocinetica



## **DEFINIZIONE DI LIVELLO DI NON EFFETTO O NOAEL (*NO-OBSERVED-ADVERSE-EFFECT-LEVEL*)**

**"La piu' alta concentrazione di un composto che non causa effetti avversi, ne' alterazioni della morfologia, delle capacita' funzionali, della crescita o della durata di vita nella specie studiata."**

**(OMS, 1987)**



## TUMORI DELLE VIE URINARIE IN RATTI CRONICAMENTE TRATTATI CON 2-FENILFENOLO SODICO NELLA DIETA

Dose (% nella dieta)	Tumori vescicali n
<b>Maschi</b>	
0	0/25 (0%)
0.25	0/25 (0%)
0.7	3/25 (12%)
2.0	23/25 (92%)
<b>Femmine</b>	
0	0/25 (0%)
0.25	0/25 (0%)
0.5	0/25 (0%)
1.0	2/25 (8%)

*JMPR, 1986 (modificata)*



I limiti di esposizione:

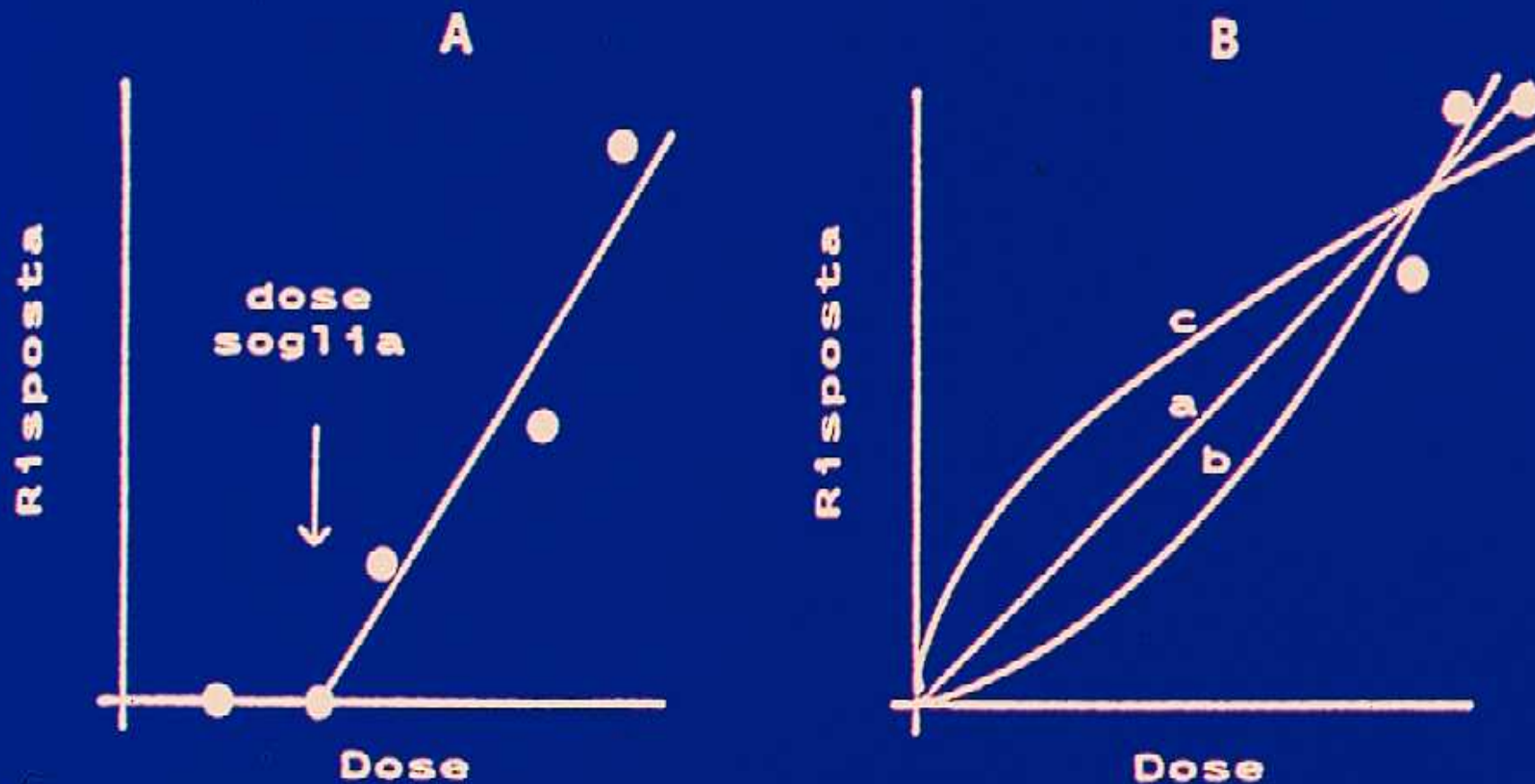
*3. L'estrapolazione*



*Come estrapolare il rischio  
dalle alte alle basse dosi?*



Figura 1 - Possibili esempi di curva dose-risposta alle basse dosi ottenuti da studi sull'animale per composti con (A) e senza (B) dose soglia: lineare (a), sublineare (b) superlineare (c).

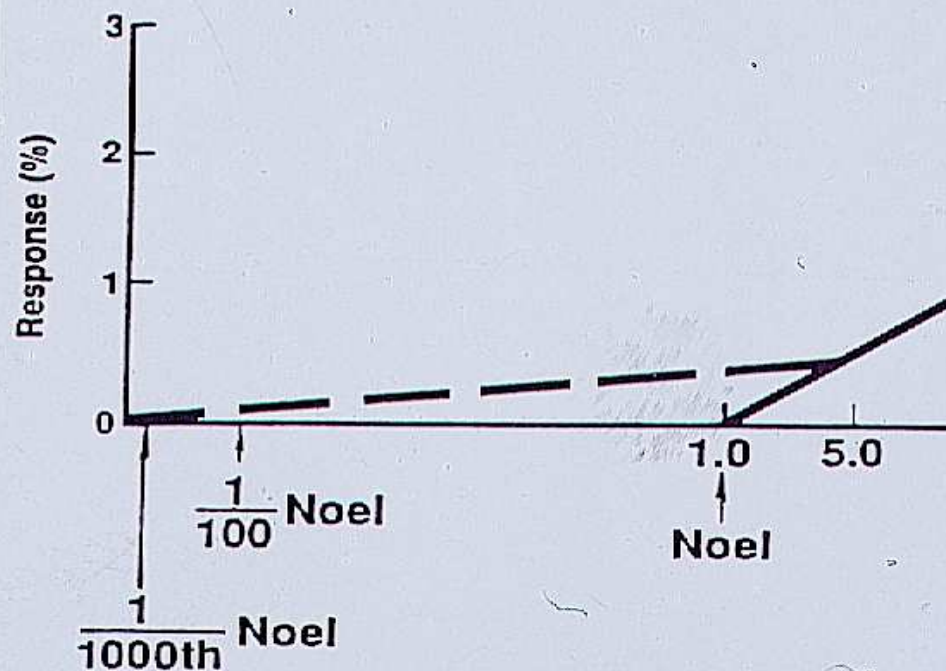
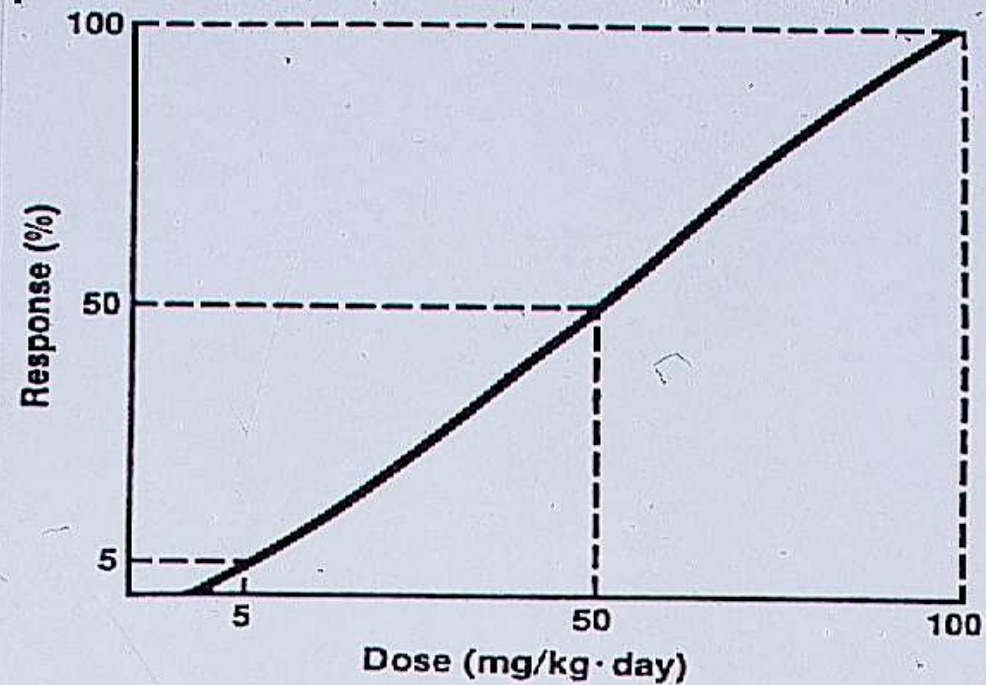




Alte dosi:

**A** (effetti con soglia)

Basse dosi:





# Fattori di "sicurezza" (o di "incertezza") usati nell'estrapolazione del rischio

- Variabilità tra specie  $\times 10$
- Variabilità interindividuale  $\times 10$
- Altri fattori di variabilità  $\times 1-100$

# Fattori di sicurezza "aggiuntivi"

(non dovuti cioè alla variabilità intra- e interspecie)

- ✓ Quantità e qualità degli studi disponibili (*recenti o datati*)
- ✓ Concordanza di risultati tra i vari studi
- ✓ Tipo di effetto (*gravità, reversibilità, prevedibilità, ecc.*)
- ✓ Tipologia dei soggetti esposti (*lavoratori, popolazione generale, gruppi particolari*)
- ✓ Numero dei soggetti esposti (*elevato, basso, virtuale*)
- ✓ Fattori socio-economici, culturali, ecc. (*fattibilità, percezione/accettabilità del rischio, benefici soc.-econ.*)

ADI for Flucythrinate (JMPR 1985)

Levels causing no toxicological effect

mouse 30 ppm in the diet, equal to 4.0 mg/kg bw.  
rat 30 ppm in the diet, equal to 1.6 mg/kg bw.  
dog 100 ppm in the diet, equal to 2.5 mg/kg bw.

Estimate of acceptable daily intake for man

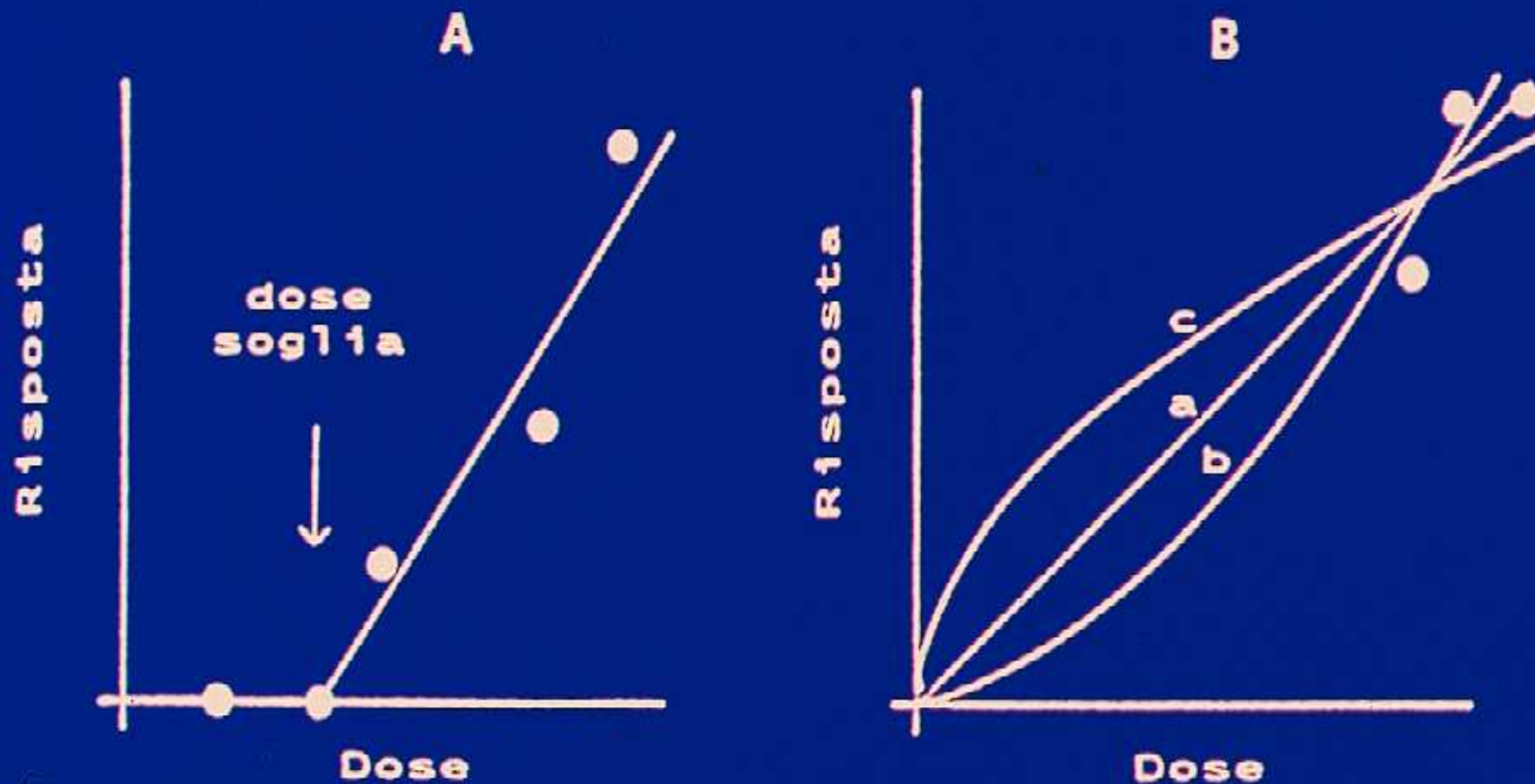
0 - 0.02 mg/kg bw.

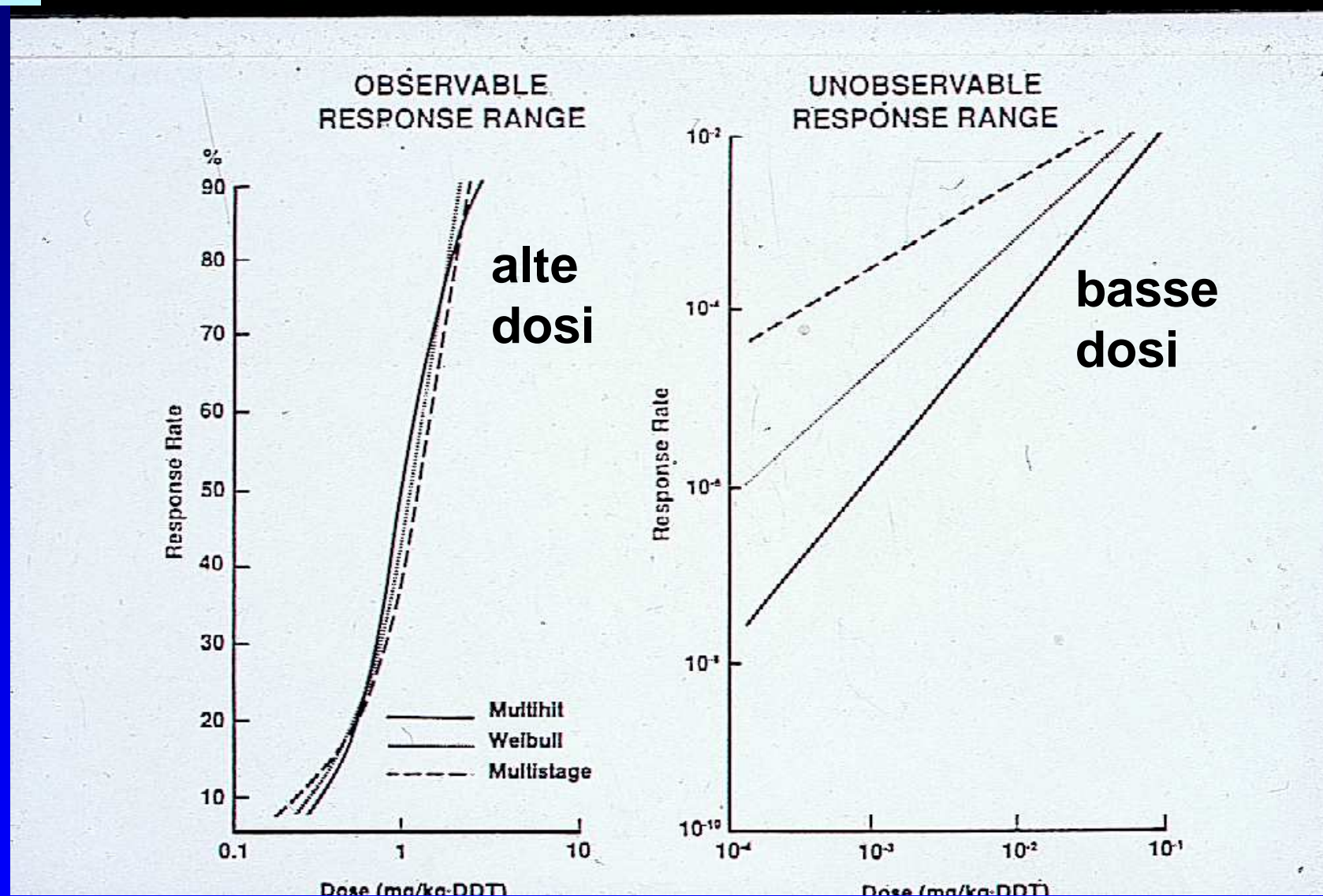
$$\text{ADI} = \frac{\text{NOEL (NOAEL)}}{\text{"safety" factor}} \quad \text{mg/kg body weight/day}$$

$$\text{Guideline Value} = \frac{\text{ADI} \times 70}{100 \times 2} \quad \text{mg/l}$$



Figura 1 - Possibili esempi di curva dose-risposta alle basse dosi ottenuti da studi sull'animale per composti con (A) e senza (B) dose soglia: lineare (a), sublineare (b) superlineare (c).





**B** (effetti senza soglia)



# Esposizione a benzene (ppm) ed effetti riportati in letteratura

$$1 \text{ ppm} = 3,25 \text{ mg/m}^3$$

ppm

10.000	Concentrazione letale acuta nel ratto e nell'uomo
1.000	Cancerogenicità nel ratto
100	Effetti leucemogeni nell'uomo
10	
0,5	Limite occupazionale ( $1,62 \text{ mg/m}^3$ ) e soglia olfattiva
0,1	
0,003	Obiettivo di qualità ambientale ( $10 \text{ ug/m}^3$ )
0,001	Aree urbane a basso traffico veicolare

da Mumby & Weetman, 1997 (modificata)

Limiti occupazionali e Limiti ambientali



# Criteri per la definizione dello Standard di Qualità dell'Aria per il benzene (US, 1994)

1. Non effetti osservabili nei lavoratori dopo esposizione per tutta la vita a 0,5 ppm (1,6 mg/m<sup>3</sup>)
2. Considerando che l'esposizione lavorativa totale (ca. 77.000 ore) corrisponde a circa 1/10 della durata di vita media (ca. 660.000 ore) si applica un fattore di sicurezza 10
3. Tenendo conto della presenza di soggetti ipersuscettibili (bambini, soggetti malati o con difese ridotte o esposti ad altri agenti leucemogeni) si applica un ulteriore fattore 10

quindi:

$$0,5 \text{ ppm} / (10 \times 10) = 0,005 \text{ ppm} = 5 \text{ ppb} (16 \text{ ug/m}^3)$$



## Valori limite di esposizione a benzene nella popolazione generale e nei lavoratori

- Valore Limite per i lavoratori (VL):

1620  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (0,5 ppm)

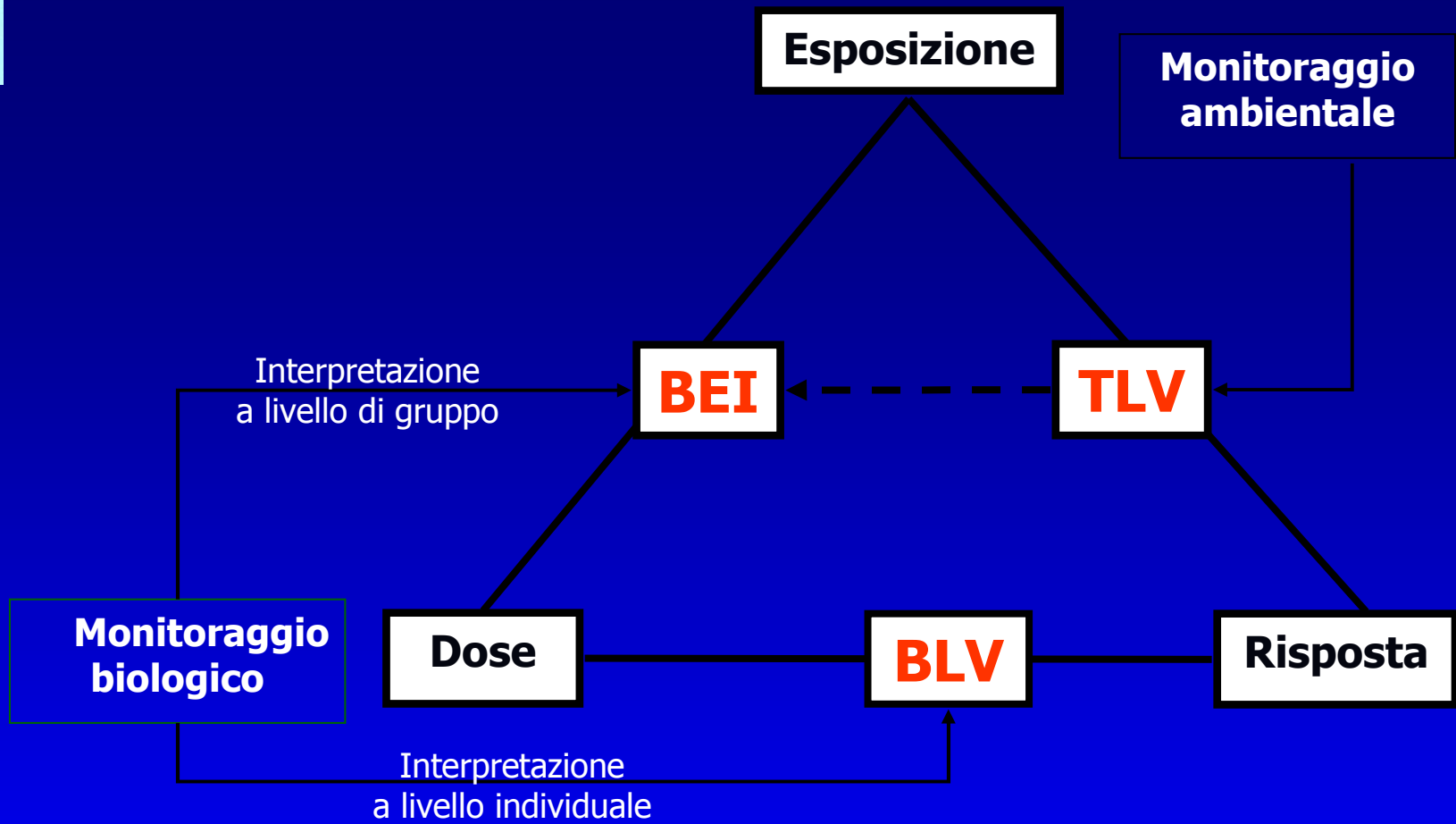


- Valore Obiettivo per la popolazione generale (VO):

10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (0,003 ppm)

Rapporto tra VL e VO: 162

Valori Limite biologici



## Relazione tra Esposizione, Dose interna e Risposta e rispettivi Valori Limite

TLV®: valore limite di soglia (*threshold limit value*);  
BEI®: indice biologico di esposizione (*biological exposure index*)  
BLV: valore limite biologico (*biological limit value*).

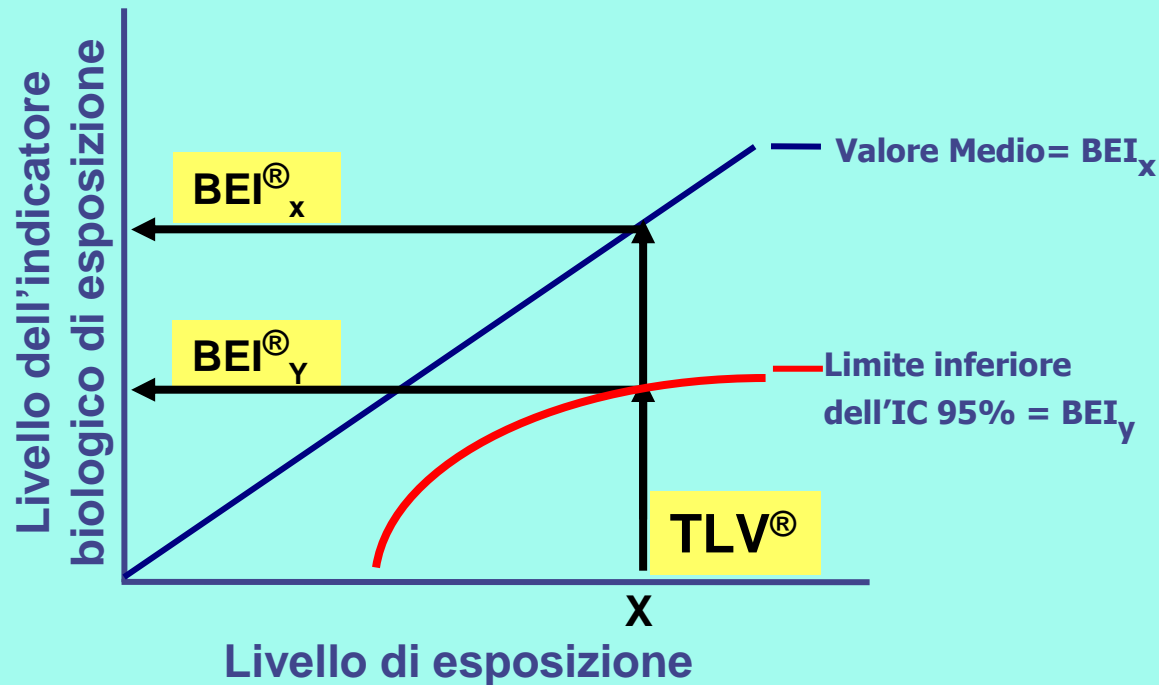


# Fattori che modificano il rapporto tra valori ambientali (TLV®) e biologici (BEI®)

- Sensibilità analitica
- Variabilità biologica
  - assorbimento
  - distribuzione
  - metabolismo
  - escrezione
  - accumulo
- Carico di lavoro
- Esposizione multipla
- Dieta



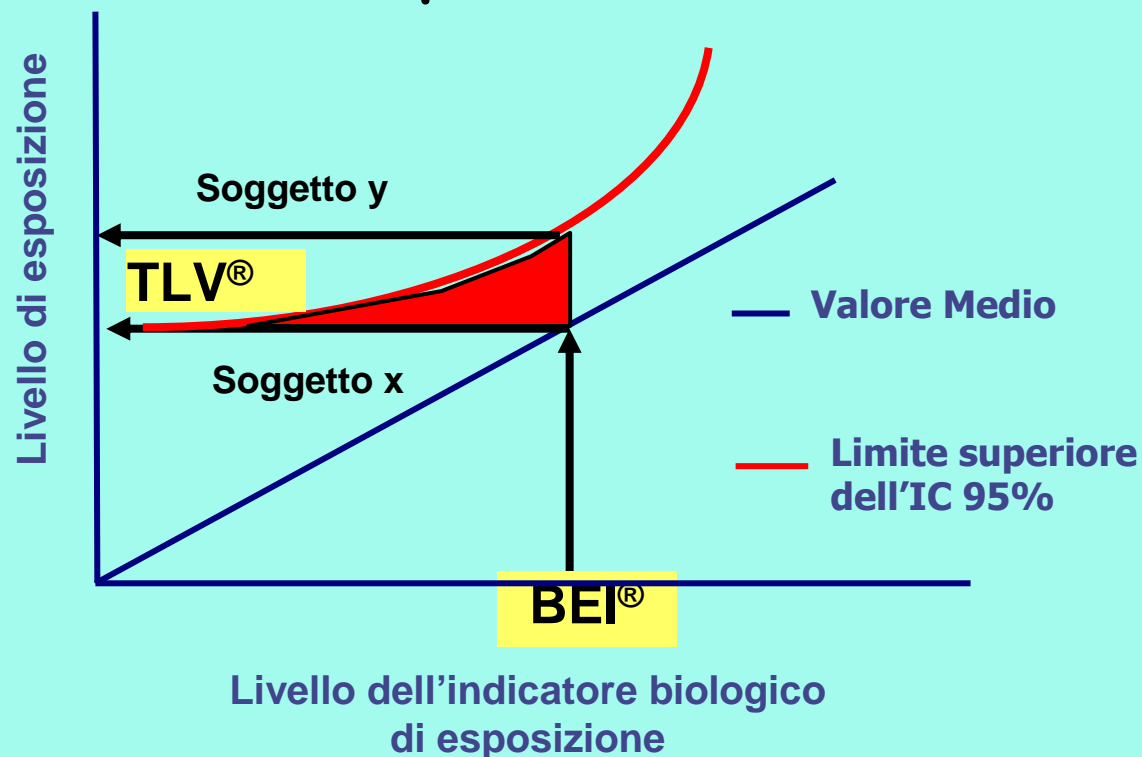
# Effetto della variabilità individuale sul rapporto tra TLV<sup>®</sup> e BEI<sup>®</sup>



I valori di monitoraggio ambientale (TLV<sup>®</sup>) possono sopra- o sottostimare la reale esposizione individuale del lavoratore rappresentata dall'indicatore biologico (BEI<sup>®</sup>).



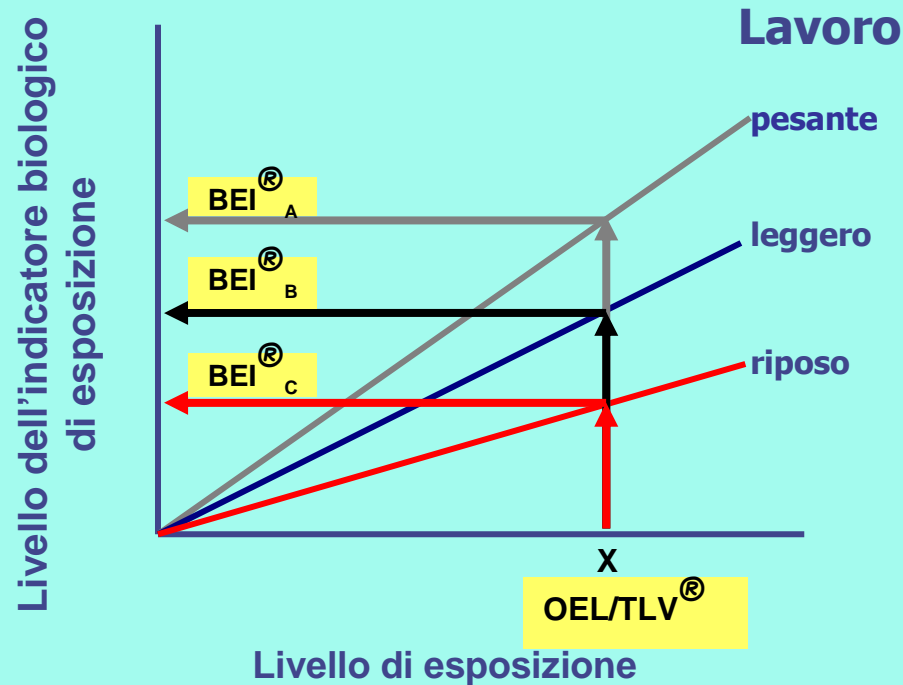
# Effetto della variabilità individuale sul rapporto tra $BEI^{\circledR}$ e $TLV^{\circledR}$



La dispersione dei dati intorno alla media (retta di regressione) non consente di applicare il concetto di  $BEI^{\circledR}$  a livello individuale, in quanto ciò potrebbe condurre ad una sottostima dell'esposizione reale e quindi del rischio (Soggetto y).



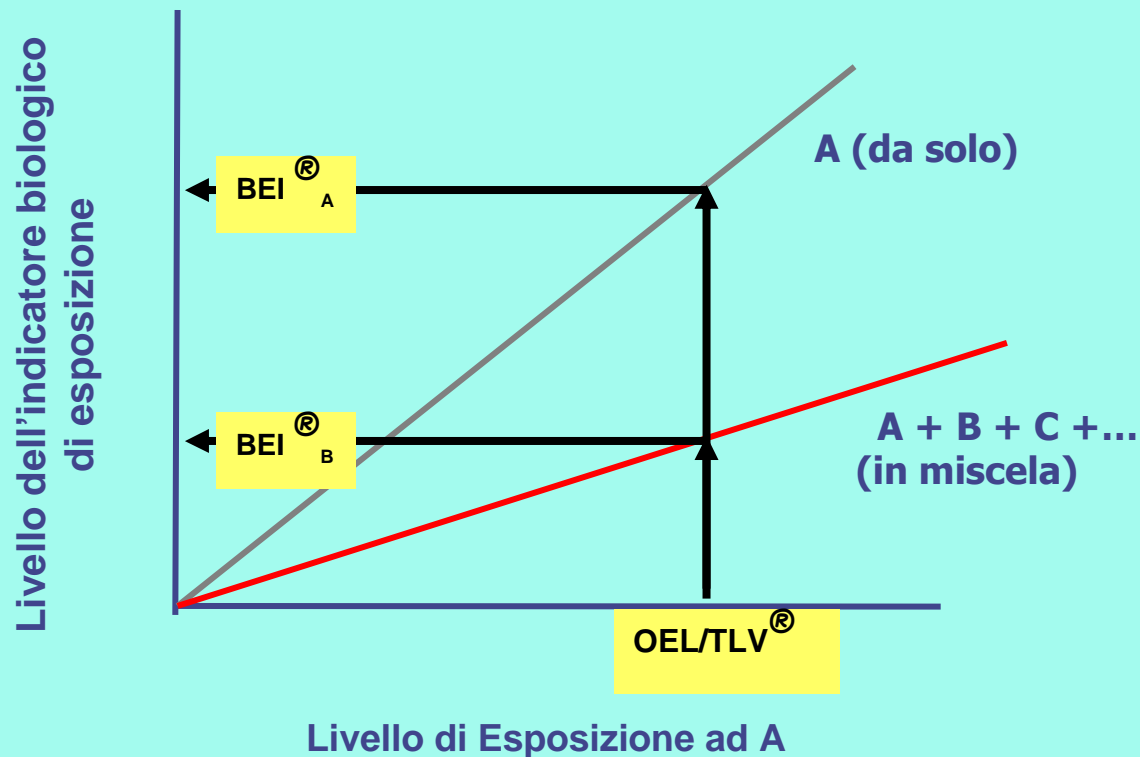
# Effetto del carico di lavoro sul rapporto tra $OEL/TLV^{\circledR}$ e $BEI^{\circledR}$



Il carico di lavoro modifica la pendenza della relazione tra indicatore di esposizione ( $OEL/TLV^{\circledR}$ ) e dose ( $BEI^{\circledR}$ ): per uno stesso  $OEL/TLV^{\circledR}$  dovrebbero in realtà essere proposti  $BEI^{\circledR}$  diversi corrispondenti a carichi di lavoro diversi (A, B, C).



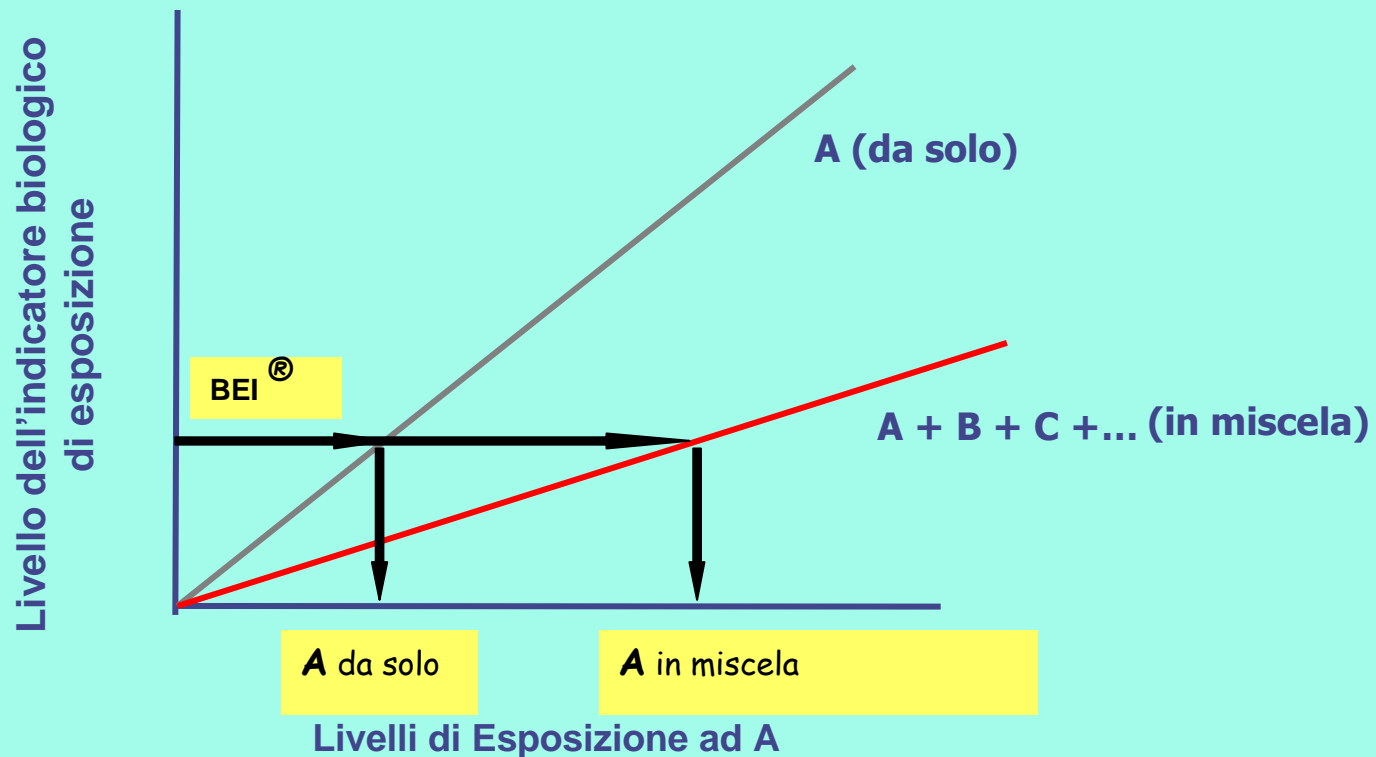
# Effetto dell'esposizione multipla sul rapporto tra $OEL/TLV^{\circledR}$ e $BEI^{\circledR}$



La relazione esposizione-dose ( $OEL/TLV^{\circledR}$ -  $BEI^{\circledR}$ ) è modificata dalla presenza di altri composti in miscela, tanto che dovrebbero essere previsti  $BEI^{\circledR}$  differenziati per soggetti esposti a singole sostanze (A) o a miscele (A+B+C+...).



# Effetto dell'esposizione multipla sul rapporto tra BEI<sup>®</sup> e OEL/TLV<sup>®</sup>



...ovvero, allo stesso livello di indicatore biologico (BEI<sup>®</sup>) possono corrispondere livelli di esposizione (OEL/TLV<sup>®</sup>) anche molto diversi tra loro: A da solo vs. A in miscela).



# Tre regole sugli indicatori biologici

1. Non esiste l'indicatore biologico di esposizione (IBE) ideale
2. Ogni IBE ha significato, modalità e tempi di campionamento propri.
3. E' importante, quindi, utilizzare, quando possibile, più IB con significato, modalità e tempi di campionamento diversi.



## ...altre due regole da non dimenticare:

- Un'esposizione anche protratta  $>BEI$  ( $o >TLV$ ) non comporta necessariamente un danno alla salute
- Un'esposizione  $<BEI$  ( $o <TLV$ ) non garantisce l'assenza di effetti sulla salute

Valori Limite e Valori di Riferimento

# Valori di riferimento

Valori/concentrazioni di inquinanti misurati in matrici ambientali o biologiche di una data popolazione professionalmente non esposta che, elaborati statisticamente, permettano di valutare i valori o le concentrazioni rilevati nei soggetti in studio al fine di definirne l'esposizione.

## Confronto tra *Valori Limite* e *Valori di Riferimento* per la valutazione del rischio occupazionale

<i>Parametro</i>	<i>Valore Limite</i>	<i>Valore di Riferimento</i>
<i>Database</i>	epidemiologico e/o sperimentale	analitico e/o epidemiologico
<i>Modalità di definizione</i>	estrapolazione	misurazione
<i>Metodo di calcolo</i>	NOAEL/fattore di sicurezza	statistico (media ± DS, range, ecc.)
<i>Fattori di sicurezza</i>	presenti	assenti
<i>Esposizione occupazionale</i>	presente	assente
<i>Popolazione cui si riferiscono</i>	professionalmente esposta	professionalmente non esposta
<i>Contributo alla prevenzione del rischio</i>	gestione	valutazione

# Domande essenziali sui Valori Limite

1. A cosa si riferisce e in che matrice?  
*ambientale o biologico?*
2. Quando si misura e in che contesto?  
*occupazionale o ambientale?*
3. Perché è stato fissato (obiettivo)?  
*health-based od altro?*
4. Con che procedura è stato fissato?  
*NOAEL o DVS?*

- *Quali scenari di valutazione del rischio si possono prevedere per l'utilizzo integrato di VL e VR?*

# Scenario n. 1

*I livelli degli indicatori di esposizione ambientali o biologici per/nella popolazione professionalmente esposta sono inferiori ai Valori Limite e rientrano nella variabilità di quelli di Riferimento.*

- Valutazione del rischio occupazionale: **assente**

## **Scenario n. 2**

*I livelli di esposizione sono inferiori ai Valori Limite ma superiori alla variabilità di quelli di Riferimento.*

- Valutazione del rischio occupazionale:


*presente* ma **accettabile**

# *Scenario n. 3*

*I livelli di esposizione sono superiori sia ai Valori di Riferimento che ai Valori Limite.*

- Valutazione del rischio occupazionale: *non accettabile*

# Possibili scenari di valutazione del rischio occupazionale

Esposizione		Rischio	Azione
> Valore Limite		Rischio non accettabile	Cessazione dell'espos., monit. amb. e biol. e sorv. sanit.
< Valore Limite > Valore di Riferimento		Rischio accettabile	Riduzione dell'esp. e monit. amb. e biol.
≤ Valore di Riferimento		Rischio assente o non dimostrabile	Monit. ambientale ed event. biologico



# Conclusioni

1. I Valori Limite sono un elemento essenziale nella prevenzione del rischio occupazionale e ambientale.

Rappresentano la sintesi tra valutazione e gestione del rischio.



## Conclusioni

2. La definizione di un VL è una procedura complessa che richiede competenze e valutazioni scientifiche interdisciplinari (*tossicologiche, igienistiche, epidemiologiche*), ma anche valutazioni economiche, politiche, etiche, ecc.



## Conclusioni

3. Una corretta valutazione del rischio deve prevedere il confronto del livello di esposizione sia coi VL che coi VR, laddove disponibili.

E' necessario quindi conoscere da un lato il significato del VL utilizzato e dall'altro le caratteristiche della popolazione di riferimento.