

AVVELENAMENTO DA METHOMIL: IL CENTRO ANTIVELENI E L'AUTORITA' TECNICA NAZIONALE NELLE FASI DI GESTIONE, VALUTAZIONE DEL RISCHIO E SEGNALAZIONE.

Pennisi L.¹, Lepore A.¹, Galati G.¹, Pepe G.¹, Charitos A.¹, Rubbiani M.², Draisci R.²

¹ *Centro antiveleni, Az. Osp. Universitaria oo.rr., Foggia, Italiana*

² *Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Cosmetici, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia*

Introduzione

L'utilizzo di prodotti fitofarmaci, rappresenta ad oggi una indispensabile necessità per la protezione dei vegetali e dei prodotti vegetali contro organismi nocivi, ed erbe infestanti, anche ai fini di migliorare la produzione agricola¹.

La peculiarità di un prodotto fitofarmaco, oltre all'efficacia, è quella di possedere caratteristiche accettabili per gli esseri umani, gli animali e l'ambiente, con lo scopo di assicurare un elevato livello di protezione.

La regione Puglia e in particolare la provincia di Foggia da sempre rappresenta la prima forza agricola pugliese e tra le prime sul territorio nazionale, ciò comporta un ampio utilizzo di pesticidi, vista la varietà delle colture, aumentando il rischio di esposizione sia per gli utilizzatori, gli astanti, i residenti che i lavoratori interessati.

La S.S.D. Centro Antiveleni di Puglia, dell'azienda ospedaliero-universitaria OO.RR. di Foggia annualmente gestisce consulenze inerenti intossicazioni certe o sospette da pesticidi. Il lavoro CAV di Foggia non è solo incentrato sull'intossicazione: è stata infatti avviata un'attenta attività inerente alla fase di valutazione del rischio, della vigilanza di fitofarmaci e di sostanze chimiche in genere che attraverso le segnalazioni al centro nazionale sostanze chimiche, cosmetici e protezione del consumatore dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), autorità tecnica nazionale, può evidenziare i prodotti e le problematiche relative alle intossicazioni più frequenti attraverso il monitoraggio degli accessi in pronto soccorso. Questa attività, oltre a contribuire attivamente al miglioramento della qualità dei prodotti e della loro sicurezza, si traduce anche in una maggiore tutela dei lavoratori di settore, degli astanti e degli stessi consumatori.

Case Report

Gli operatori sanitari della postazione 118 di Trinitapoli (BAT) contattano il CAV di Puglia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria OO.RR. di Foggia, per ingestione accidentale, quantità imprecisata, di una miscela contenuta in bottiglia di plastica di colore scuro (da successive indagini si è accertato che il flacone conteneva precedentemente acqua minerale).

Da un primo contatto l'operatore del 118, in seguito ad intervista del titolare dell'azienda, riferisce al personale del CAV che la miscela conteneva un prodotto fitofarmaco base del principio attivo Methomil (CAS 16752-77-5), quantità non specificata.

La prima fase di raccolta dati, riferisce arresto cardio-respiratorio del paziente: sul posto ed in itinere viene praticata assistenza rianimatoria con supporto respiratorio, cardiaco e monitoraggio continuo.

All'arrivo del paziente in Pronto Soccorso, il Centro Antiveleni di Puglia viene nuovamente ricontattato, dal personale medico e lo specialista del CAV consiglia: misure di emergenza e supporto alle pervietà delle vie aeree e ventilazione assistita se necessaria, trattamento del coma

e dell'arresto cardio respiratorio e come trattamento antidotico atropina e la pralidossima da somministrare empiricamente_{Tab.1}.

Inoltre esami ematochimici e strumentali con monitoraggio continuo della funzionalità epatica-pancreatica-renale e delle pseudocolinesterasi (PchE), oltre a RX-Torace e RX-Addome. Successivamente verrà effettuata TAC Torace e Addome senza mezzo di contrasto.

Il personale del CAV imposta calendario follow-up per monitorare il paziente.

Le indagini richieste hanno prodotto i seguenti risultati (*valori importanti per la valutazione dell'intossicazione e della condizione clinica generale*):

- **Esami Ematici**

- a) **AST** 371 (valore di riferimento U/L 5-38)
- b) **ALT** 390 (valore di riferimento U/L 5-41)
- c) **LDH** 656 (valore di riferimento U/L 135-225)
- d) **Pseudocolinesterasi:**
 - 1^a giornata - **4504** (valore di riferimento 5320-12920)
 - 25^a giornata - **5290** (valore di riferimento 5320-12920)
 - 28^a giornata - **5412** (valore di riferimento 5320-12920)
- e) **Amilasi pancreatica** 153 (valore di riferimento U/L 8-53)
- f) **Lipasi** 145 (valore di riferimento U/L 10-60)
- g) **CPK** 303 (valore di riferimento U/L)

- **RX Torace:** Addensamento parenchimale mediastinico sinistro

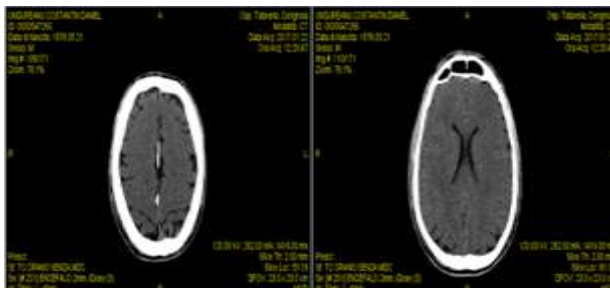
- **TAC Torace senza MDC**_{Fig.1}: lobo dx aree consolidative parenchimali che interessano il segmento dorsale del lobo superiore e gran parte del lobo inferiore. Si associano gran glass perifocali, versamento pleurico sinistro. Aree di gran glass a sede linguare.

- **TAC Cranio senza MDC**_{Fig.2}: edema diffuso scarsa differenziazione tra sostanza bianca e grigia biemisferica. Appianamento dei solchi cerebrali.

- **Esame Endoscopico** _{Fig.3}:

- a) 24 gennaio 2017: mucosa esofagea distale ulcerata e facilmente sanguinante. Mucosa del cavo gastrico presenta erosioni. Pilo normal. Nulla a carico della I^a e II^a porzione del duodeno. Esofagite erosiva distale, gastropatia diffusa.
- b) 02 marzo 2017: aspetto endoscopico compatibile con l'evoluzione delle demarcazioni delle lesioni della parete gastrica.

✓ **Exitus del paziente:** 33^a giornata





Tab.1 Protocollo Terapeutico per intossicazione da Carbamati	
Dosaggi specifici e indagini di Laboratorio	Livelli di colinesterasi e pseudocolinesterasi non sono significativi (se non in caso di ingestione di grandi quantità) poiché l'attività enzimatica viene ripristinata spontaneamente e rapidamente, pertanto valori normali non escludono una intossicazione, vi può essere intossicazione anche con valori normali. È opportuno monitorare il quadro elettrolitico del paziente, la funzionalità epatica, renale e pancreatica, oltre a emogasanalisi o ossimetria. È opportuno un monitoraggio Elettrocardiografico e RX-Torace in caso di sospetta aspirazione.
Misure di Emergenza e di supporto	I soccorritori devono mettere in atto le misure precauzionali per evitare il contatto diretto con cute o abiti contaminati, poiché da una contaminazione secondaria possono derivare gravi stati di tossicità. Mantenere le pervietà aeree e assistere la ventilazione se necessario. Osservare attentamente il paziente per la possibile comparsa di debolezza dei muscoli respiratori, in quanto si può verificare un arresto respiratorio improvviso. Il segno premonitore può essere una flessione dei muscoli del collo. Se si deve intubare il paziente utilizzare un curaro non depolarizzante perché gli effetti della succinilcolina sarebbero estesi, vista l'inibizione delle PChE. In caso di convulsioni usare il diazepam, trattare il coma se presenti e se idrocarburi trattare la polmonite chimica. Osservare il paziente per almeno 8-12 ore per escludere sintomi tardivi conseguenti a esposizione cutanea estesa o ingestione di agenti altamente liposolubili.
Farmaci specifici e antidoti	Atropina: agente antimuscarinico, somministrare inizialmente 0.5-2mg ev quindi raddoppiare la dose ogni 5min. sino a comparsa dei segni di atropinizzazione. Continuare a somministrare atropina se presente broncorrea o sibili. L'atropina non neutralizza i segni nicotinici. Pralidossima: antidoto specifico che agisce rigenerando l'attività enzimatica in tutti i siti prima "dell'invecchiamento", cioè prima che si verifichi una fosforilazione irreversibile dell'enzima. Si dovrebbe somministrare immediatamente per risolvere la debolezza muscolare e le fascicolazioni 1-2g in bolo (40mg/Kg nei bambini) ev in 5-10min., seguiti da infusione continua. Non è generalmente raccomandata nelle intossicazioni da carbammati; perché l'inibizione delle colinesterasi in questi casi è spontaneamente reversibile e di breve durata. Tuttavia in caso di agente non identificato, in presenza di tossicità elevata, la pralidossima deve essere usata empiricamente.
Decontaminazione	I soccorritori devono indossare abiti e guanti idonei quando vengono a contatto con vittime che presentano segni evidenti di contaminazione massiva. Cute: rimuovere gli abiti contaminati e lavare le aree esposte con acqua e sapone inclusi capelli e unghie. Irrigare gli occhi con acqua tiepida e soluzione salina. Ingestione: somministrare CVA se sussistono le condizioni appropriate. La lavanda gastrica va eseguita solo in caso di ingestione di media o grande entità ma per la possibilità di convulsioni o cambiamenti repentini dello stato neurologico, solo dopo intubazione endotracheale.
Tecniche di depurazione	La dialisi e l'emoperfusione non sono generalmente indicati a causa dell'ampio volume di distribuzione.

Gestione dell'intossicazione: medico del CAV –expertise rischio chimico

In tutti i casi di intossicazioni sospette o accertate da sostanze/miscele e detergenti pericolosi il Centro Antiveneni di Puglia, dell'Azienda Ospedaliero Universitaria OO.RR. di Foggia, procede alla valutazione del rischio e ad un'accurata indagine, in modo da poter gestire al meglio l'esposizione/intossicazione/incidente e migliorare il management del paziente intossicato, approfondendo le conoscenze e le attività di vigilanza e prevenzione.

Il referente per il rischio chimico ha effettuato una prima ricerca sulle proprietà tossicologiche e chimico fisiche della sostanza attiva su banche dati internazionale e sul quella dello stesso CAV di Foggia, dalle quale sono emerse che il principio attivo in questione appartiene alla famiglia dei carbammati ^{tab.2}, principi attivi meno tossici degli organofosforici ma con effetti clinici simili, infatti anch'essi inibiscono l'enzima acetilcolinesterasi con manifestazione sintomatologica di tipo nicotinico ma di breve durata e azione reversibile, con possibilità di trattamento antidotico

specifico che prevede l'uso dell'atropina e pralidossima, quest'ultima, somministrata empiricamente in caso di elevati quantitativi ingeriti o nel sospetto di presenza concomitante di altre sostanze ad azione nicotinic e muscarinic (es. *organofosforici*).

Tab. 2 Tossicità Carbammati		
Altamente Tossico DL₅₀<50mg/Kg	Moderatamente Tossico DL₅₀< 200mg/Kg	Bassa Tossicità DL₅₀> 200mg/Kg
Aldicarb	Benfurocarb	BPMC (Fenocarb)
Aldossicarb	Bufencarb	Carbaryl
Aminocarb	Carbosulfan	Etiofencarb
Bendiocarb	Dioxacarb	Isoprocab
Carbofurano	Primicarb	MPMC (meobal)
Dimetilan	Promecarb	MTMC (metacrate)
Formetanato	Propoxur	XMC (Cosban)
Mecarbam		
Methiocarb		
<u>Methomil</u>		
Mexacarbate		
MIPC (isoprocab)		
Oxamil		

Dopo aver identificato la natura delle proprietà intrinseche della sostanza attiva e preso in considerazione i pericoli dalla stessa, si è passato alla ricerca di prodotti fitofarmaci che contenessero tale principio attivo, in modo da poter fare una valutazione completa prendendo in considerazione anche altre sostanze presenti come, coformulanti, antidoti agronomici, sinergizzanti etc, che potessero avere proprietà tossicologiche e quindi aver avuto un ruolo nell'intossicazione accidentale del lavoratore.

Non avendo a disposizione, inizialmente, il nome commerciale, si è approfondita e portata avanti l'indagine facendo una ricerca sulla banca dati dei prodotti fitosanitari del Ministero della Salute.

La ricerca è stata effettuata immettendo il nome della sostanza attiva e come stato amministrativo solo prodotti autorizzati, lasciando libera la voce di importazione parallela e quella dei prodotti per piante ornamentali e prodotti per piante edibili, dando come risultato tre prodotti fitosanitari contenenti la sostanza attiva Methomil_{Fig4}.

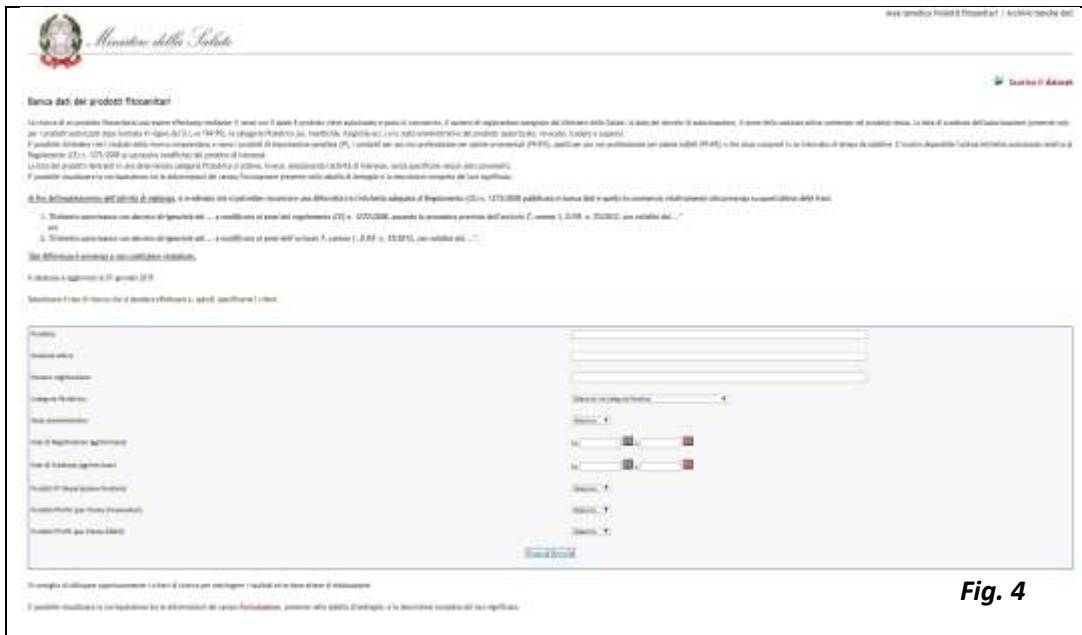


Fig. 4

Dal momento che in base alle etichette le miscele risultavano classificate come pericolose ai sensi del Regolamento Europeo (CE) 1272/2008 del 16 dicembre (Reg. CLP) si è proceduto alla ricerca delle stesse nell'Archivio Preparati Pericolosi (APP) dell'Istituto Superiore di Sanità Fig5, dove diversi sono stati trovati i preparati pericolosi contenenti il principio attivo Methomil.

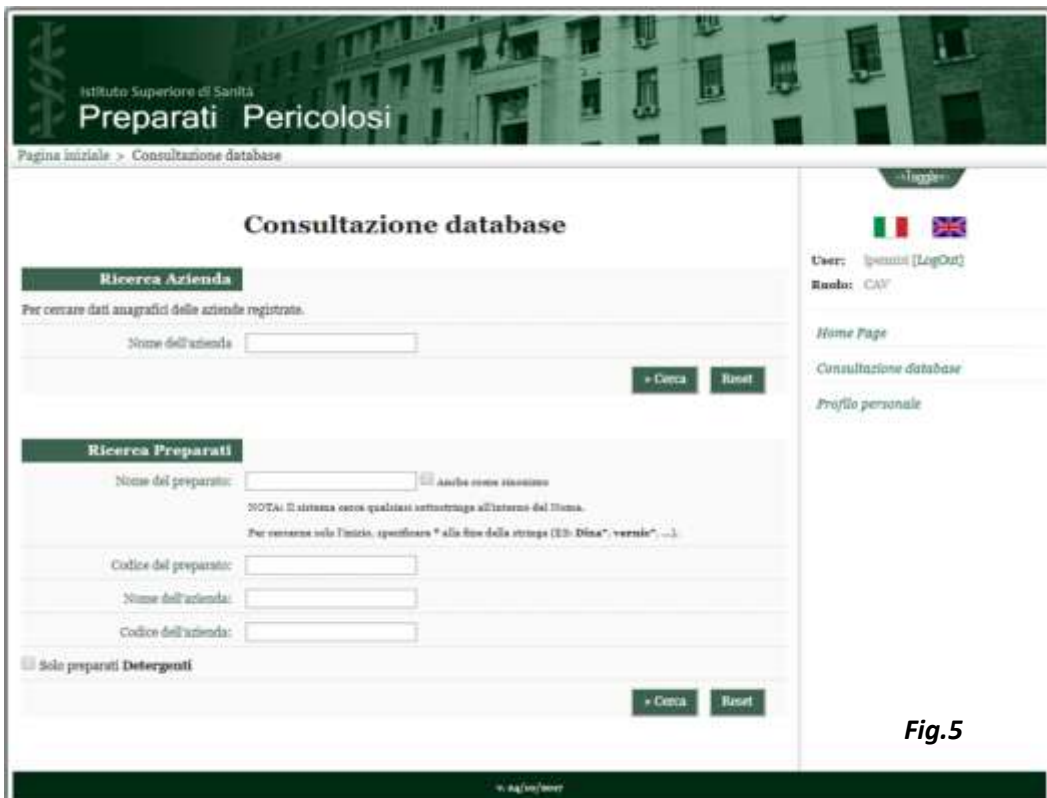


Fig.5

Gli stessi sono stati valutati ai fini della gestione dell'intossicazione sia per la sostanza attiva, sia per la presenza di altre sostanze pericolose (e non) che avessero potuto contribuire all'intossicazione.

Lo studio delle Schede Dati di Sicurezza, le composizioni riportate in Archivio Preparati Pericolosi e la valutazione della Direttiva vigente per l'iscrizione della sostanza attiva Methomil, hanno prodotto dati fondamentali.

In particolare partendo dalla direttiva 2009/115/CEE si è preso in considerazione come spunto per le indagini i paragrafi 7 e il 10-Tab.3 dai quali sono emersi punti di discussione importanti come la prescrizione di incorporare obbligatoriamente sostanze ad attività emetica in caso di avvelenamento intenzionale o accidentale e di destinare l'uso dei prodotti a base di Methomil solo a scopo professionale.

Tab.3 Direttiva 2009/115/CE della Commissione del 31 agosto del 2009 che modifica la direttiva 91/414/CEE del Consiglio con l'iscrizione della sostanza attiva metomil	
Paragrafo 7	Nel nuovo fascicolo il notificante ha presentato nuovi dati e nuove informazioni ed è stata effettuata una nuova valutazione, come figura nella relazione supplementare e nel rapporto scientifico dell'EFSA sul metomil. <u>È stato quindi dimostrato che si possono ottenere livelli accettabili di esposizione dell'operatore indossando dispositivi di protezione supplementari rispetto a quelli indicati nel fascicolo iniziale.</u> Per quanto concerne i rischi per i lavoratori e per gli astanti, è stato chiarito che alle utilizzazioni indicate nel nuovo fascicolo non sono connessi rischi inaccettabili. Infine i rischi per gli uccelli, i mammiferi, gli organismi acquatici, le api e gli artropodi non bersaglio possono essere considerati accettabili a condizione che venga applicata la dose meno elevata tra quelle indicate e che vengano attuati opportuni provvedimenti di gestione dei rischi.
Paragrafo 10	<u>Tuttavia, al fine di escludere qualsiasi rischio di avvelenamento intenzionale o accidentale, è opportuno prescrivere che nei prodotti fitosanitari contenenti metomil vengano incorporati agenti repellenti e/o emetici e che venga autorizzato esclusivamente l'uso professionale di tali prodotti fitosanitari.</u>

Quindi rimaneva da ricercare la sostanza/e che avesse proprietà emetica.

La ricerca sull'Archivio Preparati Pericolosi ha permesso sin da subito di indentificarla nel sucrose octacetate (CAS 126-14-7) e la conferma si è avuta con la valutazione delle proprietà intrinseche effettuata sulla sezione Hazard Management Information[®] della banca internazionale Micromedex Solution^{®9}, dove è riportato che non produce tossicità significativa ma che potrebbe essere irritante per gli occhi e la pelle ed avere un'azione meccanico-irritativa sulle mucose.

A questo punto al personale del Centro Antiveneni non rimaneva che capire quale fosse la causa scatenante dell'arresto cardio- respiratorio e come si era arrivati ad un danno polmonare e cerebrale così importante.

La raccolta di quest'ultima informazione ha permesso all'esperto del rischio chimico e al medico del CAV di chiarire e chiudere il caso clinico con la seguente conclusione: l'intossicazione accidentale e quindi l'arresto cardio-respiratorio sono stati causati sicuramente dalla sostanza attiva Methomil, per la quale il paziente è stato trattato, ma che la morte è sopraggiunta per cause non ricollegabili alla sostanza attiva ma ai danni secondari (versamento polmonare e edema diffuso biemisferico) causati probabilmente dall'emesi indotta del coformulante.

L'emesi indotta o autoindotta, infatti, è sempre sconsigliata da tutte le linee guida dei Centri Antiveneni Nazionali e anche internazionali poiché il secondo passaggio del tossico potrebbe causare ulteriori danni, come nel caso specifico vi è stata una risalita (secondo passaggio) del prodotto fitosanitario causando soffocamento, perdita di coscienza e successivo versamento polmonare, fattori questi che hanno portato ad una anossia cerebrale importante producendo danni irreparabili e irreversibili.

Valutazione

L'expertise del rischio chimico per effettuare una corretta e completa valutazione ha approfondito la ricerca delle due sostanze in esame su banche dati internazionali, sul sito istituzionale dell'ECHA⁴⁵ (European Chemicals Agency), valutato le Schede Dati di Sicurezza (SDS), e le Etichette dei prodotti fitosanitari che avevano come sostanza attiva il Methomil, tutto ciò per poter capire se l'incidente fosse stato causato solo dalla distrazione umana o se vi fossero state delle cause riconducibili alla etichettatura, alle informazioni riportate sulle SDS, al packaging o alla diluizione/conservazione della miscela.

La valutazione è iniziata con uno studio della sezione dedicata alla gestione del rischio della banca dati internazionale Micromedex Solution[®] dalle quale sono state considerate sia, come nella fase di gestione del caso clinico, le proprietà chimico fisiche, sia tutte le informazioni inerenti agli usi, ai valori limite di esposizione sul luogo di lavoro, ai valori di letalità delle sostanze in esame e a tutte informazioni utili per una corretta valutazione.

Lo studio e la caratterizzazione delle proprietà delle due sostanze in esame sono stati affiancati e comparati con la classificazione presente sul sito istituzionale dell'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (ECHA), dalla quale si può evidenziare che ad oggi tra le due sostanze solo il Methomil è stato classificato (tossico acuto e cronico per gli organismi acquatici cat. 1; e tossico acuto cat.2 per l'uomo) Fig.6- Fig.7.

Quanto contenuto nella Scheda Dati di Sicurezza (SDS) della miscela, alla sezione 4, misure di primo soccorso; punto 4.1, descrizione delle misure di primo soccorso, in caso di ingestione viene consigliato di indurre il vomito, procedura questa non congrua come esposto precedentemente.

Infine la valutazione delle etichette del prodotto fitofarmaco ha portato alla luce un altro punto di discussione per le autorità competenti cioè che il prodotto prima dell'uso deve essere preventivamente diluito e che spesso la miscela residua diluita viene conservata in contenitori non idonei come nel caso clinico sopra menzionato.

Segnalazione e confronto con l'autorità tecnica nazionale

Dopo la chiusura del caso clinico e relativa valutazione, l'esperto del rischio chimico del Centro Antiveneni di Puglia, dell'Azienda Ospedaliero Universitaria OO.RR. di Foggia ha notificato, attraverso una segnalazione, il caso alle autorità competenti regionali, nazionali e all'autorità competente tecnica nazionale, Centro nazionale sostanze chimiche, con lo scopo non solo di portare a conoscenza del caso specifico le suddette autorità ma per poter, eventualmente, adottare misure di prevenzione e cura atte a ridurre i rischi e gli incidenti sui luoghi di lavoro e non, attuando tutto ciò che viene riportato nell'articolo 45 del Regolamento (CE) 1272/2008 (Reg.CLP) paragrafo 2 lettera b (*...per avviare un'analisi statistica per esaminare le eventuali necessità di migliorare le misure di gestione dei rischi*)³⁹.

Il caso è stato esaminato dall'organo tecnico nazionale che ha fornito una risposta al centro antiveneni notificante, riportando sostanzialmente che ad oggi è obbligatorio, vista la pericolosità della sostanza attiva Methomil, inserire nelle miscele formulate delle sostanze ad azione emetica, con il solo scopo di allontanare nel minor tempo possibile il tossico.

Ma considerando l'evento, vi è stata anche una grande sensibilità di portare questa tematica sui tavoli tecnici europei per poter valutare nuovamente la pericolosità delle miscele contenenti Methomil e le prescrizioni obbligate relative.

Per l'etichettatura e le procedure di preparazione e conservazione della miscela si è convenuto sicuramente in una non ottemperanza a quelle che sono le buone pratiche fitosanitarie.

Conclusioni

Il caso clinico di avvelenamento da miscela contenente principio attivo Methomil è stato di fondamentale importanza sia dal punto di vista medico per il management del paziente intossicato, sia per la valutazione del rischio, sia per i confronti con le autorità competenti, generando punti di discussione sui Regolamenti e Normative vigenti tra CAV, Organo Tecnico Nazionale e Autorità Competente Nazionale.

Da ciò si evince che il feedback di una intossicazione in emergenza porta a dei miglioramenti delle misure di gestione e contenimento del rischio ad una maggiore tutela della salute dell'uomo, degli animali e dell'ambiente ed anche ad un notevole miglioramento dei prodotti (miscele, etichette e packaging) con conseguente maggior tutela dei potenziali esposti.

Ne scaturisce l'importanza di creare una rete che permetta di poter ottimizzare i flussi di informazioni derivanti dai centri antiveleni come feedback e corollario all'attività di autorizzazione e sorveglianza.

Bibliografia

1. REGOLAMENTO (CE) N. 1107/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 21 ottobre 2009 relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari e che abroga le direttive del Consiglio 79/117/CEE e 91/414/CEE.
2. Accordo Stato Regioni 20008. Rep atti 56/CSR del 28 Febbraio 2008.
3. International Programme on Chemical Safety. Guidelines for Poison Control. WHO, UNEP, ILO. Genova 1997.
4. D.Lgs del 14 Marzo 2003, n°65; attuazione delle Direttive 1999/45/CE e 2001/60/CE relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi.
5. Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008; relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE.
6. Accordo Stato Regioni 20008. Rep atti 56/CSR del 28 Febbraio 2008.
7. Decreto del presidente del consiglio dei ministri 12 gennaio 2017 definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17a02015) ([G.U. serie generale n.65 del 18-03-2017 - suppl. ordinario n. 15](#))
8. D.lgs. 9 Aprile 2008, n°81. Titolo IX, Sostanza Pericolose, capo I Protezione da Agenti Chimici, art. 221, capo 1.
9. Direttiva 2009/115/CE della Commissione del 31 agosto del 2009 che modifica la direttiva 91/414/CEE del Consiglio con l'iscrizione della sostanza attiva metomil.
10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic

- Hydrocarbons and Some Related Exposures, 92, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2010.
11. EPA: EPA chemical profile on Methomyl, Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1985.
 12. Lewis RJ: Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 12th ed, Van Nostrand Reinhold Company, New York, NY, 1993, pp 752.
 13. Gil HW, Hong JR, Song HY, et al: A case of methanol intoxication caused by methomyl pesticide ingestion. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31(12):1299-1302.
 14. HSDB : Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine. Bethesda, MD (Internet Version). Edition expires 10/31/1996; provided by Truven Health Analytics Inc., Greenwood Village, CO.
 15. ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th ed, Am Conference of Govt Ind Hyg, Inc, Cincinnati, OH, 1992, pp 906-908.
 16. Reigart JR & Roberts JR: Recognition and Management of Pesticide Poisonings. 5th ed, 5th. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1999.
 17. Liddle JA, Kimbrough RD, & Needham LL: A fatal episode of accidental methomyl poisoning. *Clin Toxicol* 1979; 15:159-167.
 18. Tsatsakis AM, Bertias GK, & Marmas IN: Acute fatal poisoning by methomyl caused by inhalation and transdermal absorption. *Bull Environ Contam Toxicol* 2001; 66:415-420.
 19. World Health Organization: The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2004. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2006. Available from URL: http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard_rev_3.pdf. As accessed 2009-05-06.
 20. Sofer S, Tal A, & Shahak E: Carbamate and organophosphate poisoning in early childhood. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5:222-225.
 21. Lee DK, Cho NH, Kim OH, et al: Evaluation of cardiac function using transthoracic echocardiography in patients with myocardial injury secondary to methomyl poisoning. *Cardiovasc Toxicol* 2015; 15(3):269-275.
 22. Clifford NJ & Nies AS: Organophosphate poisoning from wearing a laundered uniform previously contaminated with parathion. *JAMA* 1989; 262:3035-3036.
 23. Kaplan AM & Sherman H: Toxicity studies with methyl N-(((methylamino)carbonyl)oxy)ethanimidothioate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 40:1-17.
 24. ARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide), 97, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2008.
 25. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol, 88, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2006.
 26. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Household Use of Solid Fuels and High-temperature Frying, 95, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2010a.
 27. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines, 89, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2007.
 28. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures, 92, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2010.

29. IARC: List of all agents, mixtures and exposures evaluated to date - IARC Monographs: Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans, Volumes 1-88, 1972-PRESENT. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Lyon, France Available from URL: <http://monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html>. As accessed Oct 07, 2004.
30. U.S. Environmental Protection Agency: The list of extremely hazardous substances and their threshold planning quantities (CAS Number Order). U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. 2010c. Available from URL: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2010-title40-vol27/pdf/CFR-2010-title40-vol27-part355.pdf>. As accessed 2011-06-17.
31. RTECS : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH (Internet Version). Edition expires 1999; provided by Truven Health Analytics Inc., Greenwood Village, CO.
32. ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th ed, Am Conference of Govt Ind Hyg, Inc, Cincinnati, OH, 1991.
33. Lewis RJ: Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 9th ed, Van Nostrand Reinhold Company, New York, NY, 1996.
34. American Conference of Governmental Industrial Hygienists : ACGIH 2010 Threshold Limit Values (TLVs(R)) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (BEIs(R)), American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, 2010.
35. National Institute for Occupational Safety and Health: NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Cincinnati, OH, 2007.
36. ERG: Emergency Response Guidebook. A Guidebook for First Responders During the Initial Phase of a Dangerous Goods/Hazardous Materials Incident, U.S. Department of Transportation, Research and Special Programs Administration, Washington, DC, 2004.
37. NFPA: Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., National Fire Protection Association, Quincy, MA, 2002.
38. Sax NI & Lewis RJ: Dangerous Properties of Industrial Materials, 7th ed, Van Nostrand Reinhold Company, New York, NY, 1989.
39. Budavari S: The Merck Index, 12th ed, Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, 1996, pp 1024-1025.
40. Art. 45, par.2. let.b. Regolamento (CE) N.1272/2008 del parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n.1907/2006 REACH
41. Piano Regionale di Prevenzione, approvazione Giunta Regionale Puglia n° 302 del 22/03/2016
42. Delibera di Giunta Regionale Pugliese n 738 del 16/05/2017, approvazione progetto esecutivo intitolato "Implementazione di nuovi modelli gestionali nella segnalazione dei casi di intossicazione sul territorio regionale pugliese".

Sitografia

- 1.S. <https://preparatipericolosi.iss.it>
- 2.S. <http://www.micromedexsolutions.com>
- 3.S. www.fitosanitari.salute.gov.it
- 4.S. <https://echa.europa.eu/it/home>

