

# LINEE GUIDA PER LA RICERCA SUI TEMI SALUTE E AMBIENTE

A CURA DI

MARGHERITA FERRANTE

L'OMS ha sempre affermato che tutte le politiche nazionali ed internazionali devono essere basate su valide evidenze scientifiche che richiedono approfondite ricerche, e che le informazioni e tecnologie emanate per la ricerca sulla salute hanno un enorme potenziale per la promozione e il mantenimento della stessa (WHO, 2004).

I mutevoli trends epidemiologici nei vari tipi di malattia, i nuovi ed emergenti problemi della salute e l'aumento di interessi commerciali dei privati verso il settore della salute contribuiscono tutti alla iniquità globale nel mantenimento e promozione della salute (Commission on Health Research for Development, 1990). Quindi è estremamente importante che la ricerca scientifica indirizzi e focalizzi i più importanti risultati e le conoscenze acquisite sulle condizioni e sui determinanti di salute. La ricerca sulla salute deve essere la guida per la politica e la pratica sanitaria (Global Forum for Health Research, 2000).

La ricerca in sanità può essere definita come una sistematica raccolta, descrizione, analisi e interpretazione di dati che possono essere usati per migliorare la salute di individui o popolazioni. Il processo di ricerca cambia "l'informazione" in "scienza o sapere" attraverso la valutazione critica.

La tematica "salute e ambiente" sta sempre più assumendo rilievo nella compagine delle scienze mediche specialistiche. L'igiene ambientale tuttavia necessita di un'ampia gamma di professionalità, rappresentando un settore della medicina multidisciplinare, pertanto, la multidisciplinarietà è divenuta una necessità anche per la ricerca applicata alle tematiche "Salute e Ambiente".

L'OMS da tempo ha richiamato l'attenzione sui rapporti tra ambiente e salute, elaborando indirizzi strategici e operativi con le Conferenze Interministeriali su Ambiente e Salute in Europa.

Il 6° Programma di Azione per l'Ambiente della Comunità Europea (2001-2010) indica gli interventi per affrontare le priorità, i nuovi metodi proposti per conseguire gli obiettivi di qualità ambientale che l'Europa si prefigge e identifica 4 priorità: *contrastare il cambiamento climatico; proteggere la natura, la flora e la fauna; affrontare i legami fra ambiente e salute; preservare le risorse naturali e migliorare la gestione dei rifiuti.*

In particolare per il punto "*affrontare i legami fra ambiente e salute*" l'obiettivo è ottenere una qualità ambientale tale che i livelli dei contaminanti di origine antropica non diano luogo a impatti significativi né a rischi per la salute umana, il che significa:

- approfondire la ricerca sui rapporti tra inquinamento ambientale e salute;
- sviluppare norme sanitarie più attente ai gruppi più vulnerabili della società;
- ridurre i rischi causati dall'uso indiscriminato di pesticidi;
- sviluppare una nuova strategia anti-inquinamento;

- riformare il nostro sistema di verifica delle sostanze chimiche.

La Commissione Europea ha varato un Piano d'Azione volto a ridurre le malattie provocate dall'inquinamento ambientale. Il Piano, che riguarda il periodo 2004-2010, comporta l'istituzione di un sistema per fornire mezzi d'intervento ottimali. Il piano mira in particolar modo:

- a comprendere meglio il rapporto tra ambiente e salute e a individuare le vie attraverso le quali l'esposizione ambientale provoca effetti epidemiologici;
- a potenziare le attività europee di ricerca, tra l'altro riguardo alle quattro malattie considerate prioritarie: asma/allergie, disturbi dello sviluppo neurologico, diversi tipi di cancro ed effetti negativi sul sistema endocrino. Saranno esaminate inoltre tematiche emergenti quali l'effetto dei cambiamenti climatici sulla salute;
- a trarre conclusioni dalle informazioni migliori che saranno disponibili, onde riesaminare e adeguare la politica di riduzione dei rischi e migliorare la comunicazione (Europa Press Releases).

Il Piano d'Azione Europeo per l'Ambiente e la Salute 2004-2010, inoltre, prevede che si debba esaminare con urgenza una limitazione della commercializzazione e/o dell'utilizzazione di una serie di sostanze pericolose, nel momento in cui si rendono disponibili alternative più sicure. Le sostanze messe esplicitamente in causa sono sei prodotti della famiglia degli ftalati, il mercurio utilizzato negli amalgami dentari, i solventi clorurati adoperati nella produzione di vernici e tre prodotti della famiglia dei pesticidi fosforati. Il Piano d'Azione, inoltre, indica come prioritari gli studi epidemiologici sui bambini al fine di sorvegliare, dalla gestazione fino all'età adulta, le relazioni tra le patologie legate all'ambiente e l'esposizione ai principali inquinanti.

L'Istituto Superiore di Sanità ha presentato nel Giugno 2008 il Programma Strategico Nazionale "Ambiente e Salute" finalizzato all'individuazione delle priorità nazionali per l'allocazione delle risorse pubbliche destinate alla prevenzione e al risanamento ambientale.

I progetti di ricerca indicati dal Programma sono i seguenti:

1. Ruolo del particolato ultrafine nei meccanismi patogenetici degli effetti cardiorespiratori prodotti dall'inquinamento urbano.
2. Possibili effetti sanitari dello smaltimento dei rifiuti nelle popolazioni residenti in prossimità degli impianti di smaltimento/incenerimento con valutazione comparativa delle tecnologie impiegate.
3. Effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico in aree urbane: particolato ultrafine, fattori di suscettibilità individuale, interazione inquinamento-temperatura.
4. Effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico: studio di coorte di adulti e bambini.
5. Condizioni meteo-climatiche e salute: definizione e identificazione delle condizioni a rischio, misurazione degli effetti ed efficacia degli interventi su patologie di rilevante impatto epidemiologico.

6. Il rischio per la salute nei siti inquinati: stima dell'esposizione, biomonitoraggio e caratterizzazione epidemiologica.

Le strategie della ricerca sono state indicate: nell'approccio multidisciplinare; nell'attivazione di reti di collaborazione tra enti di ricerca e strutture regionali o locali; nella costruzione di percorsi che tengono conto degli indirizzi internazionali e comunitari ([www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)).

La realtà biologica è per sua natura complessa e la salute dell'uomo rappresenta un modello complesso che può essere studiato in maniera più completa mediante studi di epidemiologia ambientale che mettano in evidenza il ruolo dei determinanti ambientali di salute, in collegamento con la metodologia di risk assessment, senza trascurare le implicazioni etiche, sociali ed economiche.

La complessità può essere ancor più semplificata mediante studi di epidemiologia molecolare che integrano le metodologie molecolari, cellulari e tecniche *high-throughput*, alla metodologia epidemiologica classica. In particolare, negli studi di epidemiologia molecolare, la valutazione delle basi biologiche che confermano l'associazione tra causa ed effetto tiene conto delle misure biologico-molecolari utili a valutare l'esposizione, la dose interna, la dose biologica effettiva, gli effetti biologici precoci, la presenza di strutture e funzioni alterate, la diagnosi e la prognosi di malattia. Lo schema del *National Research Council (NRC)*, pubblicato nel 1987 rappresenta un riferimento importante per ogni riflessione sull'uso delle risposte biologiche per lo studio del cancro associato all'ambiente, poiché descrive i singoli passaggi che, a partire dall'esposizione a una sostanza chimica, determinano in successione la sua dose interna e quindi la dose *target* e, a seguire, le modificazioni genetiche e cellulari, la patologia precoce ed infine la manifestazione del cancro (Agodi, in Gilli et al).

Un aspetto importante della ricerca medica è il rispetto dell'etica. Nessun protocollo di ricerca è completo o accettabile se non sono trattati gli aspetti etici di uno studio coinvolgente la sperimentazione umana e animale (CIOMS 1985; CIOMS 2000; CIOMS 2002).

L'OMS ha introdotto linee guida per il lavoro dei Comitati Etici (CE), affinché possano controllare ed approvare la ricerca biomedica (WHO 2000). È quindi necessario sottoporre alle decisioni dei CE competenti tutte le ricerche che prevedano la partecipazione di esseri umani, anche di tipo osservazionale, se non altro per la necessità del consenso informato al trattamento di dati personali (Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196).

Non è necessario l'uso di complesse strumentazioni per condurre una buona ricerca, ma è invece necessario che essa sia condotta mediante un'appropriata pianificazione, con accuratezza nella raccolta dei dati e infine mediante un'appropriata, incondizionata ed oggettiva interpretazione dei dati (WHO1996; WHO 2004), seguendo lo schema di seguito descritto.

## **A - COME SI PROGETTA UNA RICERCA**

### **A.1. INDICARE LA CATEGORIA DI RICERCA MEDICA (FIELD FOR RESEARCH)**

1. Scienze Biomediche (*Biomedical sciences*): includono la ricerca biologica, medica e clinica, lo sviluppo di prodotti di valutazione biomedica.
2. Scienze di Popolazione (Population sciences): includono l'Epidemiologia, la Demografia e a Sociologia.
3. Scienze della Politica per la Salute (Health policy sciences): includono la ricerca sulla politica per la salute e le ricerche sui sistemi e servizi per la salute tra cui studi di analisi Economica.

La ricerca di tipo qualitativo non è alternativa a quella quantitativa; le due strategie sono complementari.

#### **A.1.2. DEFINIRE SE È PREVISTA LA FINALIZZAZIONE DELLA RICERCA SULLA COMUNITA' (ACTION RESEARCH)**

L'*Action research* è uno stile di ricerca il cui fine è trovare soluzioni a problemi individuati dalla gente e accompagnarla nell'uso dei risultati ottenuti dalla ricerca (WHO 1995; WHO 1996; WHO 2001).

#### **A.1.3. INDICARE LA CATEGORIA GRANDI QUESTIONI SCIENTIFICHE (BIG SCIENCE) SE IL PROGETTO LO PREVEDE**

Poiché la natura della ricerca medica si è evoluta è importante tenere in considerazione le nuove grandi questioni che, prima affrontate in piccola scala vengono adesso affrontate su larga scala a livello mondiale.

### **A.2. I DRIVER PER LA RICERCA**

Evidenziare le attitudini per la ricerca dei proponenti in funzione della originalità e duttilità del ricercatore.

#### **A.2.1. SUGGERIMENTI AL RICERCATORE PER UNA BUONA RICERCA**

E' opportuno che il ricercatore si documenti e si aggiorni sul topic della ricerca utilizzando strumenti appropriati (informatici e cartacei) come indicato dal WHO nel 2001 (WHO 1995; WHO 1996; WHO 2001).

#### **A.3. RISPONDEZZA DEL PROGETTO PER UN BUON TEMA DI RICERCA (RESEARCH TOPIC)**

**Formula FINER:** Lo scienziato definisce un'ottima proposta di ricerca quando si attiene a 5 criteri: fattibilità, interesse, originalità, etica, rilevanza (Hulley et al. 2001).

#### **A.4. MOTIVARE LA SCELTA DEL DISEGNO DI STUDIO (PLANNING THE RESEARCH).**

Una linea di ricerca può essere condotta con più di un disegno di studio. Il ricercatore deve però saper scegliere il disegno di studio più appropriato per il particolare progetto di ricerca (Carey SS 1998; Nass SJ & Stillman BW 2003).

In generale la ricerca sperimentale sulla relazione tra tema ambiente e salute è condotta su un gruppo di individui o su popolazioni. In particolare è basata su studi sperimentali, clinici o di prevenzione,

oppure su prove sul campo (studi di prevenzione primaria), in cui i soggetti non hanno evidenze cliniche di malattia.

Gli Studi sperimentali condotti su intere popolazioni (comunità) sono di solito denominati community trials o community intervention studies. I community trials sono studi sperimentali in cui gli interventi vengono applicati a comunità intere, che costituiscono l'unità campionaria. Sono interventi, in genere, di prevenzione primaria, come per esempio l'educazione sanitaria o le campagne vaccinali e l'impatto dell'intervento viene valutato attraverso cambiamenti negli stili di vita o nella salute pubblica.

#### **A.4.1. Tipi di disegni di ricerca (research design):**

Generalmente il research design può essere *o osservazionale o sperimentale*.

Nello studio *osservazionale* il ricercatore rimane distaccato spettatore degli eventi osservati nello studio. Quindi semplicemente osserva e registra i dati (Grimes DA & Schulz KF 2002).

Nello studio *sperimentale* invece il ricercatore interviene con un'azione e osserva la risposta o i risultati che derivano dallo studio (WHO 1995; WHO 1996; WHO 2001).

Nel caso di studi di epidemiologia molecolare gli obiettivi da perseguire sono: definire accuratamente l'esposizione; predire l'outcome di malattia; identificare e misurare i fattori di suscettibilità genetici o acquisiti che aumentano il rischio di malattia; chiarire le interazioni cancerogeno-target e i meccanismi patogenetici.

#### **A.5. DEFINIRE L'AMBITO DI RICERCA (RESEARCH QUESTION)**

Definire con chiarezza la *research question* e se la linea di ricerca prevede paralleli sviluppi citare anche le altre *research questions*, (WHO 1995; WHO 1996; WHO 2001).

#### **A.6. SVILUPPARE L'IPOTESI CHE SI VUOLE DIMOSTRARE**

L'ipotesi di ricerca costruita attraverso un'approfondita ricerca bibliografica e/o studi descrittivi deve testata ed eventualmente confermata o confutata mediante un ben strutturato disegno di ricerca scientifica.

#### **A.7. DARE EVIDENZA DELL'ADEGUATEZZA DEL CAMPIONAMENTO**

Idealmente lo studio deve includere tutta la *popolazione target*. Tuttavia non è generalmente possibile includerla tutta, pertanto il campione deve essere selezionato in maniera da essere il più possibile rappresentativo della popolazione ed evitare possibili bias di selezione, ad esempio dovuti alla mancata partecipazione alla ricerca di una parte rilevante dei soggetti campionati.

Il calcolo della dimensione del campione va sempre effettuato, con metodi statistici, basati sulla precisione della stima, per evitare campioni sottodimensionati (bassa potenza dello studio) o sovradimensionati (spreco di risorse) (Carey SS 1998; Browner WS 2001).

#### **A.8. INDICARE LA PIANIFICAZIONE QUALITATIVA (PLANNING QUALITATIVE RESEARCH)**

I tre metodi principali comunemente usati in ricerca qualitativa sono: l'osservazione, l'intervista, la discussione di gruppo.

Il ricercatore può scegliere una delle tre metodologie o usarle tutte; in ogni caso è importante disporre di un questionario da utilizzare che può essere autosomministrato o somministrato dall'intervistatore, del tipo aperto-chiuso o a risposta aperta.

Un questionario deve avere:

- un'introduzione chiara;
- domande di natura demografica (età, sesso, stato civile, attività lavorativa, ecc.);
- domande scevre da opinioni personali e pertinenti solo allo scopo della ricerca;

Il procedimento più usato per valutare l'attendibilità dei risultati ottenuti dai questionari è la *consistenza interna* e la ripetibilità (affidabilità) con specifici software (Cummings SR, 2001) mediante confronto con altre misure e indicatori, possibilmente mediante strumenti oggettivi.

#### **A.9. REDAZIONE DI UN PROTOCOLLO DI RICERCA**

Il protocollo di ricerca è redatto in accordo ad un format prefissato:

- **Titolo del Progetto** (*Project title*)
- **Riassunto del Progetto** (*Project summary*) deve essere descrittivo e conciso
- **Descrizione del progetto** (*Project description*):

**Razionale** (*Rationale*): o introduzione.

**Obiettivi** (**Objectives**): obiettivi o ipotesi che si vogliono confermare.

**Metodologia** (*Methodology*): la metodologia da seguire articolata in:

- a) Disegno dello Studio (*Research design*)
- b) Popolazione bersaglio (target)
- c) Modalità arruolamento dei partecipanti ed eventuale disegno di campionamento
- d) I criteri di inclusione e di esclusione;
- e) Dimensione del campione (*Sample size*).
- f) Variabili di esposizione e di out come da rilevare e modalità di rilevazione
- g) Variabili di confondimento e interazioni da rilevare
- h) Fasi e tempi della ricerca
- i) Eventuali interventi previsti (Interventions): es. somministrazione di un farmaco.
- j) Gestione e analisi dei dati: il protocollo deve contenere le informazioni su come saranno gestiti i dati, sul software usato e con quali metodi statistici si elaboreranno
- k) Risultati attesi della ricerca, sulla base delle attuali conoscenze
- l) Considerazioni etiche (*Ethical considerations*)

#### **B - COME SI VALIDANO I METODI ANALITICI E GLI STRUMENTI DI RILEVAZIONE**

Affinché i risultati o dati analitici possano essere considerati accettabili il laboratorio che li ha prodotti deve provvedere a dimostrare che opera secondo la Norma ISO/IEC 17025:2005. La norma ISO 17025, inoltre, si rifà ad altre linee guida per la validazione dei metodi (Environmental Protection Agency USA & Standards Methods).

Non può essere accettato un progetto che prevede analisi di laboratorio che non dia evidenza dei dati di validazione del metodo analitico :

- Bias,
- Accuratezza,
- IDL (*Instrument Detection Limit*),
- LOD and signal to noise ratio > 5 (*Limit of Detection*),
- LOQ (*Limit of Quantification*),
- LCR  $\leq 1$  (*Linear Calibration Range*),
- MDL riportato con 99% di confidenza (*Method Detection Limit*),
- Precisione.

Per gli studi epidemiologici, comunque, è necessario che tutti gli strumenti e le fonti dei dati siano validati (questionari, schede, ecc.) e che si tenga conto dei possibili confondenti e modificatori di effetto e si adotti una strategia per evitare possibili bias di selezione o di informazione.

## **C - COME SI CONDUCE UNA RICERCA**

Una ricerca che sia metodologicamente valida si persegue valutando le criticità sistematiche e casuali di tutte le fasi necessarie alla ricerca

### **C.1. Campionamento**

Le caratteristiche del prelievo sono la diretta conseguenza degli obiettivi da raggiungere.

Nella pianificazione di un campionamento bisogna attenersi a linee guida internazionali come International Standard - UNI-EN-ISO; EPA methods ; WHO 1982 e Eurachem 2000).

Non bisogna dimenticare che qualunque campione dal momento stesso in cui viene prelevato inizia a modificarsi: fisicamente, chimicamente e biologicamente.

### **C.2. Conservazione del campione**

Generalmente il trattamento e l'analisi dei campioni prelevati vengono effettuati dopo un certo tempo, un ruolo fondamentale viene rivestito dal materiale costituente i contenitori che devono presentare inerzia chimica nei confronti del campione e dei reagenti aggiunti.

I contenitori non monouso vanno preventivamente decontaminati secondo metodologie ampiamente note alla comunità scientifica (SOP - 2006 EPA).

La scelta della tecnica analitica da impiegare per l'analisi viene fatta sulla base della tipologia degli elementi da determinare, della loro concentrazione e del tipo di strumentazione a disposizione.

### **C.3. Conduzione dell'analisi**

La conduzione delle analisi sia nella fase preparatoria che analitica deve essere affidata a personale altamente qualificato ed in grado di rilevare per tempo risultati anomali.

## **D - COME SI VALUTANO E INTERPRETANO I DATI.**

La raccolta dei dati deve essere: obiettiva, adeguata, funzionale, svincolata dalle opinioni personali del ricercatore.

### **D.1. Tabulazione**

Un primo passo per il riepilogo dei dati è il raggrupparli in tabelle e la modalità di tabulazione deve essere già definita in fase di project planning. I grafici sviluppati dalle tabelle migliorano la leggibilità dei risultati e sono molto utili per la presentazione dei risultati finali.

### **D.2. Valutazione**

La valutazione dei risultati richiede di verificare: se sono stati raggiunti gli obiettivi stabiliti; se si sono registrate deviazioni o processi non previsti; se i dati ottenuti hanno aggiunto qualcosa di nuovo.

### **D.3. Interpretazione**

Il ricercatore deve mantenere sempre un atteggiamento critico che lo porti a valutare con attenzione i risultati, in considerazione della validità interna ed esterna (generalizzabilità) dello studio, dovrebbe descrivere i propri risultati in modo chiaro e in un modo tale da rendere possibile agli altri ricercatori il confronto con i loro dati. L'iter di una ricerca si conclude con la pubblicazione dei risultati. I risultati della ricerca devono essere divulgati (meetings, congressi, eventi, seminari nazionali ed internazionali) per la comunicazione ed informazione agli addetti ai lavori che permetta così la trasformazione dei dati acquisiti da nuova conoscenza in scienza.

Bisogna tenere presente che il fine ultimo della ricerca in Igiene ambientale, è applicativo, in termini di promozione di interventi mirati al problema ambientale esaminato.

Ad esempio le campagne di riduzione dell'esposizione a particolato atmosferico hanno prodotto una riduzione dell'incidenza di alcune patologie respiratorie mentre l'eliminazione del piombo come antidetonante nelle benzine ha ridotto le patologie correlate ad esposizione al piombo ambientale.

Si auspica infine una maggiore sensibilizzazione e collaborazione di tutti coloro che alle tematiche correlate al tema Salute e Ambiente possono dare un apporto originale ed efficace.

## **Bibliografia**

- Agodi A. "I marcatori biologici in Epidemiologia" cap. 2 in "Igiene ambientale" Gilli et al., (in stampa).
- American Public Health Association, Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, 18<sup>th</sup> Edition, 1992.
- Browner WS et al. Getting ready to estimate sample size: hypotheses and underlying principles. In: Hulley SB, Cummings SR, eds. Designing clinical research: an epidemiologic approach, 2nd edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 51-62.
- Carey SS. A beginner's guide to scientific method, 2nd edition. New York, Wadsworth Publishing Company, 1998.
- Cummings SR, Holly EA, Hulley SB. Writing and funding a research proposal. In: Hulley SB, Cummings SR. eds. Designing clinical research: an epidemiologic approach, 2nd edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 285-298.
- EPA Method SOP 2006 - 08/11/94 Sampling Equipment Decontamination.
- EURACHEM/CITAC Guide (2000): "Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement", Laboratory of Government Chemist, London, April.



- Fluss S.S. International guidelines on bioethics: informal listing of selected international codes, declarations, guidelines, etc. on medical ethics/ bioethics/ health care ethics/ human rights aspects of health. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 2000.
- Gardner MJ, Altman DG. Statistics with confidence: confidence intervals and statistical guidelines. London, BMJ Books, 1997.
- Gehlbach SH. Interpreting the medical literature. 3rd edition. New York, McGraw-Hill Inc., 1993: 138.
- Gibbons RD. "The Problem with U.S. EPA's Method Detection Limit", American Environmental Laboratory 1996.
- Gigerenzen G, Edward A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. British Medical Journal, 2003, 327: 741–744.
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. Lancet, 2002, 359: 248–52.
- Heath DA. (Quoting Kettering, the automotive engineer). Research: Why do it? In: Hawkins C, Sorgi M. Research—How to plan, speak and write about it. Berlin, Springer-Verlag, 1985: 2.
- Hill B. The reason for writing. British Medical Journal, 1965, 2:870.
- [http://ec.europa.eu/environment/newprg/pdf/6eapbooklet\\_it.pdf](http://ec.europa.eu/environment/newprg/pdf/6eapbooklet_it.pdf), Lussemburgo: Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità Europee, 2001, ISBN 92-894-0263-6, © Comunità europee,2001.
- <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/04/728&format=HTML&aged=0&language=IT&guiLanguage=it> (Europa Press Releases).
- Hulley SB, Martin JN, Cummings SR. Planning the measurements: precision and accuracy. In: Hulley SB, Cummings SR. eds. Designing clinical research: an epidemiologic approach, 2nd edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 37–49.
- International Covenant on Civil and Political Rights, Article 7, 1966.
- International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2002.
- International guiding principles for biomedical research involving animals. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1985.
- International Standard - UNI-EN-ISO.
- Mahmoud F. Fathalla 2004. A Practical Guide For Health Researchers. WHO Regional Publications Eastern Mediterranean Series 30.
- Malterad K. Qualitative research: standards, challenges, and guidelines. Lancet, 2001, 358: 483–88.
- Medawar PB. Advice to a young scientist. New York, Basic Books, 1979: 39.
- Nass SJ, Stillman BW, eds. Large-scale biomedical science: exploring strategies for future research. Washington, DC, The National Academies Press, 2003.
- Polgar S, Thomas SA. Introduction to research in the health sciences, 4th edition. London, New York, Churchill Livingstone, 2000: 62; 63; 107–114.
- Pope C, Ziebland S, Mays V. Qualitative research in health care: Analysing qualitative data. British Medical Journal, 2000, 320:114–116.
- Prüss-Üstün A. and Corvalán C. (2006): "Preventing disease through healthy environments: Towards an estimate of the environmental burden of disease". World Health Organization. Illustrated edition, 2006.
- Ramsey M.H. (1998): "Sampling as a source of measurement uncertainty: techniques for quantification and comparison with analytical sources", J.Anal. Atom. Spectrom., 13, 97-104.
- Ripp Jeffrey. "Analytical Detection Limit Guidance & Laboratory Guide for Determining Method Detection Limits" Wisconsin Departement of Natural Resources, Laboratory Certification Program April 1996.
- Roberts RM. Serendipity: accidental discoveries in science. New York, John Wiley & Sons, Inc, 1989: 159–164; 123–125; 244.
- UNI EN 25667-1 (1996): "Guida alla definizione di programmi di campionamento", Milano.
- UNI EN 25667-1 (2007): "Qualità dell'acqua. Campionamento". Guida alla definizione di programmi di campionamento.
- UNI EN ISO 5667-3 (1998): "Qualità dell'acqua. Campionamento". Guida per la conservazione ed il maneggiamento di campioni.

- Unichim 179/3.
- Violante N, Petrucci F, Costantini S, Ciprotti M, D'Ilio S, Senofonte O. Monitoraggio biologico dei metalli pesanti. Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma. Rapporti ISTISAN 07/50.
- Wagner G. (1995): "Basic approaches and methods for quality assurance and quality control in sample collection and storage for environmental monitoring", Sci. Total Environ. 176,63-71.
- World Health Organization (1982): "Design of sampling systems", Manual on Analysis for Water Pollution Control, Ginevra.
- World Health Organization Regional Office for the Western Pacific. Health research methodology. A guide for training in research methods. 2nd edition. Manila, 2001.
- World Health Organization. Geneva, 1995. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products (WHO Technical Report Series, No. 850), 97–137.
- World Health Organization. Geneva, 1996. Investing in health research and development: Report of the Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options.
- [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)
- World Health Organization. Frankfurt-am-Main, 1989. European Charter on Environment and Health. First Ministerial Conference on environment and health: European Charter on Environment and Health.
- World Health Organization. Helsinki, 1994. Helsinki Declaration on Action for Environment and Health in Europe: Second Ministerial Conference on environment and health: European Charter on Environment and Health
- World Health Organization. London, 1999. European Charter on transport, health and environment. Third Ministerial Conference on environment and health: European Charter on Environment and Health.
- World Health Organization. Budapest, 2004. The future for our children. Fourth Ministerial Conference on environment and health: European Charter on Environment and Health.
- World Health Organization. Parma 2010. Protecting children's health in a changing environment. Fifth Ministerial Conference on environment and health European Charter on Environment and Health.
- World Health Organization. Tallinn, 2008. Beyond health care: health systems for health and wealth. WHO European Ministerial Conference on Health Systems.