



**AGENCIA INTERNACIONAL DE PESQUISAS SOBRE O CANCER  
DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAUDE**

**INTEFONE**  
**Estudo de Caso Internacional de Tumores**  
**Cerebrais e nas Glândulas Salivares**

**Protocolo, rev. 1**

*Elaborado por:*

Elisabeth Cardis e Monique Kilkenny

***Agência Internacional de Pesquisas de Câncer***  
***Lyon, 2001.***

**RELATÓRIO INTERNO IARC 01/002**

## **LISTAGEM DE INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### ***Austrália***

- Centro de Controle de Informações do Câncer, Conselho de Câncer de Nova Gales do Sul, Sidney

### ***Canada***

- Universidade de Ottawa, Faculdade de Medicine, Comunidade de Epidemiologia e Medicina.
- Instituto Armand Frappier, Universidade de Quebec, Laval, Quebec.
- Centro de Pesquisa de Câncer, Agência de Câncer Columbia Britânica, Vancouver.

### ***Dinamarca***

- Sociedade dinamarquesa de Câncer, Divisão Epidemiológica de Câncer, Copenhague.

### ***Finlândia***

- Centro Finlandês de Segurança Radiação Nuclear, Helsinki.

### ***França***

Instituto de Medicina Ocupacional, Lyon.

### ***Alemanha***

- Dep. de Epidemiologia e Estatísticas Médicas, Escola Pública de Saúde, Universidade de Bielefeld.
- Divisão Epidemiológica, Centro de Pesquisa de Câncer de DKFZ, Heidelberg
- Instituto de Medicina Estatística e Documentação, Universidade de Johannes Gutenberg, Mainz.

### ***Israel***

- Centro Médico de Sabá, Tel Hashomer.

### ***Itália***

- Instituto Superior Sanitário, Roma.

### ***Nova Zelândia***

- Escola de Medicina Wellington, Universidade de Otago, Sul de Wellington.

### ***Japão***

- Centro Institucional de Pesquisas de Câncer, Tóquio.
- Escola Universitária de Medicina de Keio, Tóquio, Japão.
- Ministério de Posts e Telecomunicações, Tóquio.

### ***Noruega***

- Autoridade Protetiva de Radiação Norueguesa, Osteras.

### ***Suécia***

- Instituto Karolinska, Instituto de Medicina Ambiental, Divisão Epidemiológica, Estocolmo.

### ***Reino Unido***

- Unidade Epidemiológica e Serviços de Pesquisa de Saúde, Universidade de Leeds, Leeds.
- Quadro Nacional de Proteção Radiológica, Didcot.
- Unidade de Inteligência do Câncer da Escócia, NHS, Escócia.
- Seção Epidemiológica, Instituto de Pesquisas de Câncer, Sutton.

### ***Organizações Internacionais***

- Agência Internacional de Pesquisas de Câncer (IARC), Lyon, França.

# Sumário

I. INTRODUÇÃO	
A. RESUMO .....	4
B. RESULTADOS DO ESTUDO .....	6
C. CRITERIO DE INCLUSAO DOS CENTROS DE ESTUDO NO ESTUDO INTERNACIONAL.....	7
II. OBJETIVO .....	8
III. PLANEJAMENTO DO ESTUDO .....	8
A. REGIÕES DE ESTUDO .....	8
B. POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	8
C. PERÍODO DE ESTUDO .....	9
D. DEFINIÇÃO DE CASOS.....	9
E. OBSERVAÇÕES DE CASO .....	10
F. DEFINIÇÃO DE CONTROLES .....	12
G. TERMO DE CONSENTIMENTO .....	12
H. COLETA DE INFORMAÇÃO .....	12
I. COLETA DE DADOS.....	16
J. AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO .....	16
K. ANÁLISES .....	18
IV. ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO.....	20
A. PROTOCOLO DO ESTUDO .....	20
B. GRUPO DE ESTUDO .....	20
C. SUBCOMITÊS.....	21
D. COORDENAÇÃO.....	22
E. USO DE DADOS .....	23
F. PUBLICAÇÕES .....	23
G. ASPECTOS FINANCEIROS.....	23
V. CALENDÁRIO.....	24
VI. AGRADECIMENTOS .....	24
VII. REFERÊNCIAS.....	24
APÊNDICE A – DISTRIBUIÇÃO DO TESTE DE ABSORÇÃO DE ENERGIA EM CABEÇAS COM DIFERENTES MODELOS DE TELEFONES MÓVEIS.....	25
APÊNDICE B – CODIFICAÇÃO DE TUMORES E CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE.....	26
APÊNDICE C – PROCEDIMENTOS DE LOCALIZAÇÃO DE TUMORES PARA EXPOSIÇÃO DA AVALIAÇÃO DOS OBJETIVOS .....	29
APÊNDICE D – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DOS ESTUDOS.....	37
APÊNDICE E – MEMBROS DO COMITÊ .....	43

## I. INTRODUÇÃO

### A. *Resumo.*

Nos dias 20-21 de novembro de 1996, um simpósio internacional de “Efeitos biológicos dos campos eletromagnéticos de RF não térmica, pulsada e amplitude modulada e sua os riscos relacionados à saúde” ocorreu em Munique, na Alemanha. O objetivo deste simpósio foi tipificar os efeitos dos baixos níveis (não térmicas e atérmicas) exposição de Radio Frequência (RF) radiações em média de 100 kHz a 300 GHz e para revisão do estado de pesquisas atuais em relação à exposição, estudos in vitro, in vivo e epidemiológicos. Foi concluído que é improvável que a RF produza efeito genotóxico e que é muito mais provável que o mecanismo em relação à carcinogênese, se houver alguma, é uma possível promoção ou efeito progressivo (Repacholi, 1998). Um grupo de experts dos EUA ainda revisou os conhecimentos recentes sobre a RF (McKinlay, 1997).

Do ponto de vista das limitações atuais de conhecimento considerando a possibilidade de efeitos nocivos da exposição de RF, e do aumento da difusão do uso de telefones portáteis em muitos países, ambos os grupos de experts nos encontros em Munique e o dos EUA recomendaram que, pesquisas – em particular estudos epidemiológicos – foram realizadas para determinar o quanto os radio telefones podem causar efeitos nocivos à saúde. As conclusões desses grupos em termos de pesquisas de prioridades epidemiológicas são similares e incluem:

1. Estudos de relações entre o uso de um dispositivo móvel telefone e a incidência de (a) tumores cerebrais (b) tumores de glândulas salivares, neuroma acústico e outros tumores cerebrais e no pescoço (c) leucemia e linfomas.
2. Cortes com alta exposição ocupacional devem ser seguidas com respeito ao câncer e.g.: membros de forças militares, plástico quente e fisioterapeutas.
3. Resultados nocivos à gravidez em vários grupos ocupacionais altamente expostos devem ser observados no estudo da corte.

Como resultado dessas recomendações, nos dias 8 e 9 de outubro de 1997, um encontro foi realizado em Londres – como uma iniciativa do conjunto da Agência Internacional de Pesquisas de Câncer (IARC) no Lyon e a Fundação de Pesquisas Leucêmicas (LRF) em Leeds. O objetivo do encontro era discutir a possibilidade de executando um estudo multicêntrico de cérebros adultos, tumores cerebrais e no pescoço a fim de descobrir se a radiação de RF emitida por telefones móvel pode ser carcinogênica. O encontro recomendou que na primeira fase, o estudo foi realizado para:

- Avaliar a viabilidade dos estudos de caso que serão informativos considerando a existência de riscos cancerígenos advindos da emissão de RF dos telefones móveis.
- E, se apropriado, estabelecer um protocolo comum através dos testemunhos deste estudo.

A vantagem de configurar um estudo multicêntrico de larga escala é que, se a viabilidade do estudo obtiver sucesso, ela poderá maximizar estatisticamente a energia, e por outro lado, aumentar a probabilidade de detecção de efeitos na saúde devidos à exposição. Embora os telefones móveis sejam muito mais utilizados ultimamente, eles eram muito mais raros cerca de cinco a dez anos atrás. Apenas pela realização de um estudo multicêntrico bem segmentado focado nas áreas e populações (com restrições de idade) com o maior uso possível de telefones seria energia suficiente para ativas o teste e a hipótese da exposição de RF nestes níveis poder promover riscos de câncer nos organismos mais expostos (o nervo acústico, as glândulas salivares e partes do cérebro – principalmente as meninges e os gliócitos).

Deste modo, a viabilidade multinacional do estudo foi planejada e realizada entre Março de 1998 e Dezembro de 1999. Quatorze países participaram do estudo de viabilidade: Austrália, Canadá, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Israel, Itália, Japão, Nova Zelândia, Noruega, Suécia, Reino Unido e os Estados Unidos. Os objetivos do estudo de viabilidade eram coletar e analisar as informações necessárias para avaliar a viabilidade de um estudo multicêntrico em Cabeças Adultas e Tumores no pescoço (incluindo tumores cerebrais) e os Telefones Móveis. Os objetivos específicos do estudo de viabilidade eram os seguintes:

- *Coleta de informações expostas de companhias:* Provedores de Serviços e Operadores de Telemarketing foram abordados para descreverem a história da indústria de telefonia móvel em cada país e determinar a natureza e viabilidade de registros históricos no uso de telefones móveis. Em particular, a viabilidade e os possíveis custos de acessar registros de faturamento foram avaliados.
- *Coleta de informações na exposição do perfil populacional:* Os resultados do mercado de pesquisa foram acessados e, se indisponíveis, uma população pesquisada (possibilidade de colaboração com companhias telefônicas) foi configurada para determinar a distribuição de telefones por idade e sexo usados todo o tempo em populações segmentadas.
- *Coleta de informação no período de idade e sexo específicos da incidência dos tumores de interesse:*  
Informações de incidência das áreas de estudo (ou próximo às regiões quando indisponíveis) foram coletadas, bem como, quando apropriado, os números de casos tratados em hospitais para serem incluídos no estudo.
- *Avaliação e testes da procedência dos dados coletados:* Procedimentos a serem seguidos nos estudos de caso nacionais, com a referência de mecanismos especiais para seleção identificação e controle do caso, foram testados a fim de informar decisões finais considerando os resultados à saúde considerados no estudo.
- *Testando no questionário de estudo:* O esboço do questionário de estudo foi traduzido – onde apropriadamente – foi aplicado em um número limitado de indivíduos (possivelmente uma amostra de conveniência incluindo alguns assinantes de telefonia móvel). Validação das respostas no uso da telefonia móvel foi ainda configurado com auxílio de registros das companhias telefônicas.
- *Cálculo de Energia.* Informações do uso histórico da telefonia móvel e da incidência de tumores nas áreas específicas de interesse nos países participantes foram usadas para calcular o tamanho amostral informativo necessário para o estudo de caso-controle.

A conclusão do estudo foi que havia uso suficiente de telefonia móvel no passado nas regiões participantes do estudo internacional, baseado nos *dois anos de pesquisa do caso* tem aproximadamente *100% de energia para detectar, com 95% de certeza, um aumento de 1.5 no risco* de tumores nos locais de interesse associados ao uso de telefonia móvel em cinco anos no passado<sup>R</sup> (Cardis e Kilkenny, 1999). Para o uso em oito anos ou mais no passado, a energia do estudo para alguns tipos de tumor é pouco menor, como indicado a seguir.

Tumores	Caso - Controle Razão	Número de estudados		Uso estimado de Energia Telefonia Móvel (%)	
		Casos	Controles	5 anos	+8 anos
Tumores cerebrais	1:1	7420	7420	100	100
Neuroma Acústico	1:2	1080	2415	99.3	87.2
Tumor na Glândula Parótida	1:3	796	2175	98.7	74.8
Leucemia Aguda	1:3	1298	3294	99.7	85.1

Assim sendo, decidiu-se dar seguimento ao estudo internacional, baseado em um “testemunho de protocolo descrevendo procedimentos comuns a serem seguidos em todos os países participantes. Estudos nacionais, no entanto, devem ter características específicas ou uma abrangência mais ampla que o estudo internacional (e.g., cobrindo uma média de idade mais ampla ou mais tipos de tumores cerebrais)”.

<sup>R</sup> Nota: Conforme mencionado anteriormente, os grupos de experts EU e WHO concluíram que o mecanismo mais próximo em relação à carcinogênese, se houver algum, é uma possível promoção ou um efeito progressivo. Nesta base, um deveria ser o período latente (tempo entre a exposição e o câncer subsequente associado com isto) para ser mais curto que se a RF foram agindo como um agente iniciador. Portanto, o efeito de exposição pode ser visto durante 5 – 10 anos de exposição.

*O presente documento é o protocolo testemunho para este estudo.*

## **B. Resultados do Estudo**

*A exposição relativa à RF de vários tecidos durante o uso da telefonia móvel – considerações gerais*

Como nenhum mecanismo biológico de efeito carcinogênico – se houver algum – de radiação de RF foi identificado, a "quantidade dosimétrica" de interesse não é conhecida. Em níveis maiores de exposição, nos quais o aquecimento do tecido é resultado da preocupação, a relevância da quantidade de dosimetria é o teste de absorção de energia (SAR) no tecido fracionado, a qual é definida pela energia absorvida por segundo por 1 kg de tecido biológico. Assume ainda que o SAR pode estar numa quantidade relevante em larga escala para efeitos a saúde, embora não haja evidências e outros parâmetros de exposição possam ser mais apropriados. A quantidade dosimétrica relevante poderia ser, por exemplo, uma energia de absorção cumulativa de RF em certo nível (desconhecido), etiologicamente um relevante leque de oportunidades, no pico do SAR ou na proporção de tempo com o SAR acima de certo nível. Uma exposição contínua resultando em 10 J pode assim não ter necessariamente o mesmo efeito que 10 diferentes chamadas resultando na absorção de energia cumulativa de 10 J.

A fim de definir os resultados de interesse do estudo, no entanto, os tecidos expostos a RF de telefones móveis devem ser identificados. Níveis relevantes de exposição em virtude do uso de telefones são recebidos apenas em proximidade imediata (cerca de dois cm) do aparelho e consiste principalmente na RF da frequência da operação (em média 450, 900, 1800 e 1900 MHz) e, para uma extensão muito menor, ELF na média de 10-20 Hz.

Grande parte (cerca de 50%) da energia absorvida (por si só cerca de 50% da energia emitida) de telefones móveis usados é absorvida pela cabeça em um cubo de 5cm<sup>3</sup>. Deste modo, grande parte é absorvida pela pele, as glândulas salivares e o ouvido externo; apenas 20-30% é absorvido pelo cérebro de maneira total. Isto é ilustrado pelas figuras do Apêndice A (Rothman et. al, 1996). As duas primeiras figuras apresentam a posição de telefones em relação à cabeça durante uma chamada normal num telefone usando um telefone móvel clássico do modelo "banana" (Figura 3) e um telefone móvel manual portátil "abre e fecha" (Figura 4) num teste de absorção de energia (SAR) gravado em alguns locais na cabeça durante sua exposição. Na Figura 4 vemos que com os telefones abre e fecha as maiores médias do SAR (1.1 e 0.9mW, respectivamente) são vistas em frente às orelhas diretamente sobre a orelha com uma média do SAR consideravelmente baixa sobre a bochecha e diretamente sob da orelha. A Figura 5 apresenta a atenuação de exposição com a profundidade do tecido. A exposição do tecido cerebral mais perto da superfície da cabeça é menor que o fator de dois que o pico de exposição da superfície facial e é aumentada em pelo menos 90% a cinco cm de profundidade (Rothman et al, 1996).

Portanto, a energia absorvida é relativamente alta apenas para pequenas frações de meninges e gliócitos teciduais que estão localizados na superfície externa da porção anterior mais baixa do lobo parietal, e apenas do lado da cabeça onde o telefone é utilizado. Qualquer medula ativa nos ossos chatos do crânio diretamente sob esta região também pode estar exposta. O teste SAR será relativamente alto na superfície da porção do oitavo nervo craniano (nervo acústico) onde o neuroma acústico cresce. O teste SAR pode também ser alto na glândula parótida, que está localizada nas bochechas diretamente abaixo da orelha iniciando em uma profundidade de cerca de 1 cm. Espera-se que o teste seja consideravelmente menor nos outros locais da cabeça e do pescoço incluindo o cerebelo, o mesencéfalo, olhos e a glândula tireoide.

Estas observações, junto às características únicas de alguns tipos de câncer e/ou tumores e outros fatores como a predisposição biológica, considerações de latência, prevalência, gravidade, prognóstico etc. foram fatores decisivos para estabelecer quais tecidos seriam os melhores em termos de exposição à RF. Os seguintes tumores devem ser considerados para a inclusão no estudo

de caso controle: tumores no cérebro e nos meninges cranianos, em particular os neuromas acústicos, tumores na glândula parótida e leucemia.

### **C. Critério para inclusão dos centros de estudo no Estudo Internacional**

Por outro lado, os seguintes critérios são características mínimas que os participantes devem ter para cada propósito do centro de estudo, para ser aceita a sua participação, sendo estabelecidos pelo Subcomitê Epidemiológico:

1. *Prevalência suficientemente alta de uso de telefones móveis do passado:* A prevalência na população do estudo em cada país deve ser de no mínimo 5% nos cinco anos antes do início do estudo e 0.5% de oito anos antes. O baixo uso tornaria ineficiente o estudo.
2. *Número suficiente de casos disponíveis,* pelo menos 100 casos de estudo de tumores cerebrais.
3. *População base altamente completa nos casos apurados.*
4. *Confirmação de diagnóstico satisfatório disponível para um alto percentual de casos diagnosticados (veja a seguir)*
5. *Uso de um controle de grupo apropriado e imparcial.*
6. *Métodos imparciais para coleta de dados aplicados de forma igual em todos os casos e controles.*
7. *Entrevistas pessoais para coleta de dados.*
8. *Viabilidade dos registros de dados expostos para a validação do estudo.*
9. *Disponibilidade dos investigadores para com utilizarem o questionário acordado para coleta de dados (se eles incluíram ou não questões por conta própria), para dar seguimento ao planejamento geral do estudo acordado pelo grupo, para inserir os dados na análise combinatória, e para seguir os mecanismos acordados para prevenir publicações preliminares inapropriadas.*

## II. OBJETIVO

O objetivo primário do estudo é avaliar o quanto a radiação de radio frequência (RF) emitida por telefones móveis é carcinogênica.

O objetivo secundário é pesquisar o quanto o uso de telefones móveis pode aumentar os riscos de câncer.

## III. PLANEJAMENTO DE ESTUDO

O estudo é planejado com uma população base para **o estudo de casos controle**

Uma abordagem de caso controle foi escolhida – sob o estudo da corte – como o melhor custo benefício de planejamento epidemiológico para localização de doenças em níveis internacionais. Um estudo de planejamento prospectivo da corte também foi considerado, mas sua abordagem foi rejeitada no nível internacional por questões logísticas e éticas em muitos países de interesse e devido ao alto custo o qual iria requerer que a execução do estudo com as mesmas estatísticas de energia como um estudo de caso controle multicêntrico (a população de estudo necessitaria de milhões de pessoas, com estimativas de exposição individuais, que precisariam ter as prospecções observadas por anos).

Os resultados sobre os estudos são:

- Tumores Cerebrais (principalmente as meninges e os glióticos)
- Tumores nas glândulas salivares (principalmente tumores nas glândulas parótidas)
- Neuromas acústicos

Em muitos países/regiões de estudo os investigadores focaram em dois ou três resultados (tumores cerebrais, tumores nas glândulas salivares e neuromas acústicos). Embora um número pequeno de centros também tenha planejado um estudo da leucemia aguda, este resultado não está incluído no presente protocolo; um protocolo separado será feito se encontrarmos financiamentos para este estudo. Os tipos de tumores incluídos em cada país/região são especificados na seção de país-especificidade dos Documentos de Procedimento.

### A. Regiões de Estudo

Em muitos países, as populações de estudo foram restritas às **áreas metropolitanas** pelas seguintes razões:

- Como a telefonia móvel foi inicialmente introduzida nestes locais, estas são regiões com o maior índice de uso de telefonia móvel da população em geral no passado;
- A maioria dos centros de tratamento para doenças de interesse estão concentrados nestas áreas e a população destas áreas pouco provavelmente irá sair desta região para diagnósticos e tratamento, deste modo torna-se obvio a necessidade de determinação de proximidade dos casos;
- Através do foco do estudo nas áreas destas populações, facilita as entrevistas face a face, como a distância a serem viajadas pelos entrevistados é razoável.

As regiões de estudo estão, por país, na seção de país-específico dos Documentos de Procedimento.

### B. População de Estudo

A população de estudo consiste em **todas as pessoas** (homens e mulheres) **com idades de 30 a 59 que residiam nas regiões de estudo.**

A população de estudo está restrita a estas idades a fim de maximizar a veracidade das informações do estudo na avaliação da influência dos telefones móveis e das radiações de RF na etiologia destes



cânceres. O uso de telefonia móvel é um fenômeno relativamente novo nas regiões e países do estudo. No início, por razões econômicas e sociais, o uso de telefones móveis era restrito principalmente às “pessoas de negócio” (dos 25 a 54 anos) em muitos dos países do estudo. Como o estudo assumiu o período de latência de pelo menos cinco anos, estas pessoas irão estar nas médias de idade de 30-59. Inclusão de pessoas mais novas ou mais velhas em todos os países iria aumentar consideravelmente o tamanho amostral do estudo, sem acrescer ao seu potencial (Cardis e Kilkenny, 1999), bem como aumentariam a inclusão de tumores com diferentes reconhecimentos etiológicos.

### **C. Período de estudo**

Duas fases são previstas:

- Na primeira fase, para ser iniciada em 1999 ou 2000 (uma vez que o financiamento seja obtido), a averiguação do caso controle irá cobrir um período de **2 a 3 anos** dependendo da região de estudo: o recrutamento vai ser geralmente de dois anos para os tumores cerebrais dos estudos de casos controle e três anos para os outros estudos.

Dependendo do resultado da primeira fase, uma segunda fase é prevista, a ser iniciada cerca de cinco anos após (2004-2005), para investigar a possibilidade de riscos carcinogênicos com um longo período de latência (10 anos ou mais).

### **D. Definição de casos**

Nos casos de **todos os pacientes** com um dos seguintes diagnósticos **histologicamente confirmados**<sup>1</sup>:

- Glioma primário e meninge craniano (benignos ou malignos),
- Neuroma acústico (neuroma)
- Tumores malignos na glândula parótida

Que são diagnosticados durante o período de estudo nas regiões de estudo e que encontravam os seguintes critérios:

- Possuíam capacidade intelectual e de linguagem para completar a entrevista;
- Assinaram o termo de consentimento.

O critério de elegibilidade para os casos que considerou o tempo e modo de diagnóstico está listado no Apêndice B, *Codificação de tumores e critérios de elegibilidade*.

*Inclusão de Representantes* – Para casos de falecimento e para casos nos quais os participantes estivessem muito ruins para ser entrevistados foram eleitos representantes. O representante foi eleito considerando a maior proximidade familiar, na seguinte ordem: 1º: cônjuge (companheiro quando não casados); 2º: Filho mais velho (pelo menos 18), se não casado; 3º: parente mais próximo com conhecimento dos hábitos do participante, se não tiver filhos – preferentemente irmão ou irmã (de pelo menos ) ou pais (cônjuge, parentes, pais) –; ou 4: um amigo próximo. Enquanto os métodos de recrutamento para eleição de representantes pode variar entre centros, a escolha do representante deveria ser de alguém que passou mais tempo com o entrevistado durante o período de exposição, ou seja, enquanto o entrevistado estava usando a telefonia móvel. A qualidade das informações nas variáveis de interesse que podem ser obtidas pelos representantes é incerta, no entanto, e a responsabilidade de médias acerca dos parentes dos entrevistados que faleceram foi baixa. O propósito de incluir os representantes foi avaliar a possibilidade de um viés crescente de exclusão de falecidos e casos muito ruins de entrevistados. O questionário usado com os representantes foi uma forma abreviada do questionário completo. As entrevistas dos representantes dos entrevistados vivos ainda foram realizadas em muitos países (ver Documentação de Procedimento) para testar a veracidade das informações obtidas com os representantes.

---

<sup>1</sup> O diagnóstico deve ser confirmado histologicamente, ou através da imagiologia (veja a seguir)

## **E. Observações de Caso**

### *Estudo de Caso Controle de tumores cerebrais*

#### **Recursos**

As observações de caso precisam ser rápidas então as entrevistas devem ser agendadas o mais rápido possível após o diagnóstico, a fim de minimizar o número de casos que os participantes já estão fadados à morte ou casos de deterioração da saúde. No caso dos gliomas, o intervalo do diagnóstico a observação deve ser cerca de três semanas. As entrevistas devem ser realizadas após isto, o mais rápido possível.

O **recurso primário** para a observação dos casos de tumores cerebrais será os departamentos apropriados (patologia, cirurgias, radiologia, etc.) das **instituições de saúde participantes** (ver país específico na seção de Documentação de Procedimentos). Onde os registros de câncer existentes da população base, serão usados como um recurso secundário para dar certeza da completude das observações do estudo para tumores malignos (e tumores benignos onde eles estão registrados).

#### **Verificação**

Todos os casos devem ser confirmados histologicamente – seja pela cirurgia ou pelo material de biópsia – e o resultado histopatológico deve ser considerado. Casos que são diagnosticados através de resultados imagiológicos de maneira inequívoca<sup>1</sup> também serão incluídos no estudo – cópias do resultado radiológico devem ser preservadas. Elas serão examinadas pelo time de membros do estudo (ou experts locais capacitados) para determinar a elegibilidade dos casos.

As classificações a serem usadas são vistas no Apêndice B, *Codificação de tumores e critérios de elegibilidade*.

#### **Localização dos Tumores**

É importante que a localização exata de todos os tumores cerebrais seja registrada com a maior precisão possível, usando cópias de tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas ou outros procedimentos imagiológicos. Centros de estudo devem requerer os serviços de um especialista neurorradiologista para afirmar que dados de alta qualidade da localização do tumor foram coletados.

Uma revisão do grupo internacional tem sido estabelecida para checar a qualidade e a comparabilidade desses dados. Os procedimentos para localização estão incluídos no Apêndice C. Os Centros de estudo estabelecerão os custos de obtenção de cópias das Tomografias Computadorizadas e das Ressonâncias Magnéticas de 10% dos casos, e irá enviá-los para a instituição coordenadora.

### *Neuroma Acústico do estudo de caso controle*

#### **Recursos**

As observações de caso não precisam ser rápidas, uma vez que estes tumores geralmente terão um bom prognóstico; a inclusão de casos retrospectivos (cerca de seis meses) é possível. O **recurso primário** para a observação dos casos de neuroma acústico serão os departamentos apropriados (patológico, cirúrgico, radiologia, etc.) das **instituições de saúde participantes** (veja na seção específica de Documentação dos Procedimentos). Onde os registros da população base de tumores benignos existentes e registrados, serão usados como um recurso secundário para afirmar a veracidade das observações dos casos de neuromas acústicos.

#### **Verificação**

Para os neuromas acústicos, todos os casos devem ser histologicamente confirmados – seja através de cirurgia ou por material de biópsia – e os reportes histopatológicos devem estar disponíveis. Casos diagnosticados de maneira inequívoca nos resultados digitalizados<sup>1</sup> serão incluídos no

estudo – cópias das radiologias reportadas devem ser retidas. Estas ainda serão analisadas por um time de membros (ou experts locais apropriados) para determinar a elegibilidade dos casos. A localização exata dos tumores (lado da cabeça) deve ser registrada utilizando cópias das Tomografias Computadorizadas, das Ressonâncias Magnéticas ou outros procedimentos imagiológicos. As classificações a serem utilizadas estão listadas no Apêndice B, Codificação de Tumores e Critérios de Elegibilidade.

#### *Estudo de caso-controle de tumores na Glândula Parótida*

### **Recursos**

As observações de caso não precisam ser rápidas, uma vez que estes tumores geralmente terão um bom prognóstico; a inclusão de casos retrospectivos (cerca de seis meses) é possível. Haja vista que os tumores nas glândulas podem ser tratados em uma grande escala de instituições, será logisticamente difícil acompanhar de perto muitas regiões sendo preferível, portanto restringir a averiguação a tumores malignos, registrados em registros de câncer.

O **recurso primário** para averiguação de casos de tumores malignos será em **registros populacionais de câncer**, nas regiões que eles existirem (veja a seção de país específico na Documentação de Procedimento), ou em departamentos cirúrgicos de nas instituições de saúde participantes.

### **Verificação**

Todos os casos devem ser histologicamente confirmados – seja através de cirurgia ou por material de biópsia – e os reportes histopatológicos devem estar disponíveis. Estes devem ser analisados por um time de membros (ou experts locais apropriados) para determinar a elegibilidade dos casos. A localização exata dos tumores (lado da cabeça) deve ser registrada utilizando cópias das Tomografias Computadorizadas, das Ressonâncias Magnéticas ou outros procedimentos imagiológicos. As classificações a serem utilizadas estão listadas no Apêndice B, Codificação de Tumores e Critérios de Elegibilidade.

### **Representatividade**

De forma geral, a averiguação de casos deverá ser feita através de um **embasamento populacional** a fim de possibilitar que todos os casos na população de estudo tenham a oportunidade de serem incluídos no estudo. Por questões logísticas, em alguns países será realizado através de um **embasamento hospitalar** (ou, se a hospitalização não estiver envolvida, baseado na notificação de médicos que diagnosticaram); em regiões nas quais muitos casos (90% ou mais) da população de estudo se referirem a hospitais participantes e médicos, isto não apresentará ônus para o estudo. Em algumas regiões, no entanto, em virtude do número expressiva de instituições de tratamentos e clínicas relacionadas, a averiguação por completo da população de estudo não será possível e se restringirá a participação de apenas certo número de instituições. Nessas regiões, a “população de estudo” será definida objetivamente como uma comunidade (ou um grupo de comunidades) em que os indivíduos seriam altamente propensos a serem encaminhados para essas instituições. Todas as regiões participantes do estudo devem estar aptas para definir o crescimento da população de cada um dos, com certeza razoável (Veja as diretrizes na Documentação de Procedimentos). Os procedimentos para averiguação de casos são resumidos por países e regiões na seção específica de países na Documentação de Procedimentos.

---

<sup>1</sup> Os critérios diagnósticos provenientes da imagiologia serão acordados pelo painel Internacional antes do recrutamento inicial dos casos

## **F. Definição de Controles**

Para cada caso de tumor cerebral, um controle será selecionado, enquanto dois serão selecionados para cada caso de neuroma acústico e três para cada caso de tumor nas glândulas parótidas.

Os controles serão combinados individualmente ou em frequências de acordo com idade (com categorias de cinco anos), sexo e região de estudo. Algumas regiões de estudo podem ainda ser combinadas de acordo com o status étnico ou a região geográfica (consultar na Seção Específica de Países na Documentação de Procedimentos).

### *Representatividade*

As regiões de estudo devem estar hábeis para controles seletivos da população a qual os casos tem sido emergentes. A seleção de controle deve ser realizada de modo que ela promova o mais rápido possível uma representação gráfica do uso de telefonia móvel de toda a população estudada.

Em alguns países, a melhor estratégia será recrutar o controle através de listagens populacionais. Onde não existiam listas, ou estas eram deficientes de algum modo, os investigadores deveriam utilizar de outros meios, incluindo o controle seletivo advindo de hospitais. De todo modo, os investigadores deviam prover informações detalhadas sobre como foram escolhidos os controles, e quais os passos seriam seguidos para minimizar este infortúnio.

O controle seletivo deve ser de uma **população base** em virtude da representatividade de toda a população de estudo. Em países nos quais, por razões logísticas, controles seletivos serão feitos através de bases hospitalares, os controles devem ser selecionados aleatoriamente de todas as instituições médicas para as quais os indivíduos das “populações de estudo” poderão ser indicados caso eles piorem.

Os procedimentos para identificação dos controles estão tipificados por país e região especificada na seção de países na Documentação de Procedimentos.

## **G. Termo de Consentimento**

*Todos os casos e controles serão contatados, e informados acerca do estudo e caso queiram poderão recusar a participarem deste.* O número de selecionados que recusaram e suas razões à recusa – quando disponíveis – serão documentadas. A fim de ratear a magnitude de um viés de não resposta, em alguns países, o Comitê Ético concordou que onde os entrevistados se recusassem a participar do estudo completo, eles seriam convidados a responder imediatamente (ou posteriormente por telefone, se assim fosse mais conveniente) um questionário curto (o questionário será o mesmo que o utilizado para os representantes – veja a seguir).

O Comitê de Revisão Ética da IARC aprovou o estudo e irá requerer o Termo de Consentimento escrito de todos os participantes entrevistados em cada centro. Embora os formulários possam ser um pouco diferentes em cada país participante a fim de encontrar os requisitos locais do Comitê de Revisão Ética a respeito do consentimento de procedimentos, eles devem ser similares. Os Centros Individuais participantes irão informar o secretariado da IARC quando obtiverem a aprovação ética e enviarão cópias dos termos de consentimento utilizados.

Os procedimentos para contatar os entrevistados e obter seus termos de consentimentos são tipificados por país e região na Documentação de Procedimento.

## **H. Coleta de informações**

Informações nos fatores de interesse serão obtidas através dos seguintes recursos:

- O questionário de estudo de Entrevista Pessoal Assistida por Computador (CAPI)
- Registros de companhias de telefonia móvel (operadoras de telefonia, provedoras de serviço,

bases provedoras de serviço e fabricantes de telefones).

- Contas telefônicas e memória de telefones móveis
- Amostras de sangue – para centros de estudo participantes do Estudo de suscetibilidade hereditária e da inteiração do envolvimento genético.

#### *Questionário de Estudo*

O Questionário de Estudo concentrou informações inerentes aos seguintes fatores:

- **Fatores Demográficos**, incluindo gênero, data de aniversário, nível de escolaridade, endereço atual. *Nota: a identificação de informações como nome e endereço, os quais são necessários a nível nacional para a combinação de informações de registros médicos e das companhias telefônicas, não devem ser enviadas para a IARC.*
- **Uso de Telefonia Móvel**: esta seção contém um “calendário histórico de eventos” acerca dos períodos de uso da telefonia móvel. O calendário será estruturado, para cada participante, de acordo com fatores, como as mudanças de residência, a ocupação e o telefone móvel utilizado mais com mais frequência, os quais podem ter afetado o seu padrão de uso. Para cada período estável do uso da telefonia móvel, mais especificamente questões sobre a exposição à RF foram feitas. Isto incluiu questões considerando a duração média e o número de ligações feitas e recebidas pelos participantes do estudo com seus telefones móveis, o uso de dispositivos portáteis ou do uso característico de outros produtos que possam ter influenciado a exposição à RF da telefonia móvel.
- **Uso de outros dispositivos de comunicação**: o objetivo desta seção é identificar os participantes que possam ter recebido exposição à RF com o uso de dispositivos de comunicação (incluindo rádios amadoras ou CB, rádio comunicador, telefonia via satélite) que não a telefonia móvel em si.
- **Exposições ocupacionais à Eletricidade e a Campos Magnéticos (EMF) e fatores de risco conhecidos**: esta seção contém questões considerando as ocupações às quais há a exposição às radiações EMF (ELF, LF e RF) e fatores de risco conhecido para os tumores de interesse (radiação ionizante e barulhos muito altos) que merecem ser considerados.
- **Histórico de cigarros**: esta seção contém questões considerando o histórico de uso de cigarros durante a vida.
- **Histórico médico**: nesta seção, informações são buscadas pelos riscos potenciais e fatores de confusão para os tumores de interesse; isto inclui o histórico dos pacientes de várias doenças (incluindo alergias, perda de audição e outros cânceres) e procedimentos diagnósticos e terapêuticos envolvendo radiação ionizante na cabeça e pescoço.
- **Histórico familiar de doenças**: esta seção contém questões sobre o número de doenças que podem estar associadas com os tumores de interesse nas síndromes familiares.

Uma versão encurtada do questionário será aplicada para os representantes e para todos os participantes que não concordarem em participar da entrevista completa, mas se dispuserem a responder algumas questões. Este questionário irá reunir informações básicas acerca do uso ou não da telefonia móvel pelo entrevistado e, se sim, as datas aproximadas do início do uso e o modelo de telefone móvel utilizado; a atual ou a mais recente ocupação e informações sobre o uso de outros equipamentos comunicadores portáteis, trabalhos com maquinário industrial elétrico ou como eletricitista e o histórico familiar de tumores cerebrais.

#### *Modelo de entrevistas*

Um entrevistador treinado irá administrar o questionário durante a **entrevista face-a-face** usando um Sistema de Entrevistas Assistidas por Computador (CAPI). Este modelo de entrevista é necessário em virtude da complexidade das informações que precisam ser obtidas, a lentidão das entrevistas e os estados de saúde em alguns casos.

O mais rápido possível as entrevistas devem ser realizadas **nas mesmas configurações para ambos os casos e controles** para minimizar os riscos de alterações (os participantes podem ficar mais

impacientes para participar enquanto hospitalizados do que em suas casas ou em outros locais).

O Tempo das entrevistas por casos: o mais rápido possível após a observação – de maneira ideal durante as quatro primeiras semanas pós-descoberta dos tumores cerebrais (benignos ou malignos) e durante três meses do diagnóstico do neuroma acústico e dos tumores na glândula parótida.

Quando a pesquisa do estudo não puder ser completa em uma única entrevista (devido ao cansaço ou piora, etc...), os entrevistadores irão apontar data para realização de outra entrevista posteriormente.

Os entrevistadores não devem estender as entrevistas por muito mais que 45 minutos.

O tipo de entrevistador e local de entrevista estão descritos, para cada centro de participação, na seção de países específicos na Documentação de Procedimentos

#### *Registros de companhias de telefonia móvel*

Todas as regiões de estudo devem planejar a comparação de registros e depoimentos do uso de telefones de 10% amostral dos seus participantes do estudo. Se registros históricos não estiverem disponíveis estas comparações devem ser feitas baseando-se nos usos recentes ou atuais. Estas validações serão configuradas apenas se uma aprovação por escrito seja obtida dos participantes do estudo.

As regiões de estudo que tiverem acesso aos históricos de contas telefônicas que abranjam todo o tempo de estudo irão utilizá-las para validar as respostas dos questionários de alguns ou todos os participantes o estudo<sup>1</sup>.

Quando possível, registros de contas serão usados para validar as respostas provenientes dos representantes. As informações a serem obtidas de registros de companhias de telefonia móvel incluem:

- Duração média da duração de ligações mensais (ambas tanto as realizadas em casa quanto as realizadas fora de casa)
- Número médio de chamadas por mês (ambas tanto as realizadas em casa quanto as realizadas fora de casa)
- O sistema telefônico (analógico ou digital)

Outros recursos de informações para validação de respostas do questionário considerando número e durações de chamadas incluindo:

- Para histórico no passado do uso de telefone – as contas de telefone dos participantes (se eles ainda a mantiverem e se o cadastro estiver no nome do participante) e
- Para chamadas recentes – a memória dos telefones ou dos cartões SIM (na maioria dos telefones mais novos o telefone ou o cartão de memória registram o tempo de duração e o número de chamadas).

Os participantes do estudo serão questionados se eles mantiveram seus próprios registros de contas e onde elas existirem o acesso será concedido, eles poderão checar os números médios estimados no questionário e a duração das chamadas. O propósito da validação progressiva usando os registros de contas mantidos ou pelos participantes do estudo ou pelas companhias telefônicas é monitorar a extensão de cada uma das diferentes mensurações da divergência de exposição. A correlação entre o registro de contas e os questionários será comparada com aquelas obtidas no estudo primário de validação (visto na seção J), e se houverem diferenças apreciáveis, ajustes apropriados serão aplicados na análise estatística.

#### *Amostras biológicas*

Em alguns países (veja a seção de países-específicos na Documentação dos Procedimentos), amostras sanguíneas (buffy coat e sêrum) serão coletadas nos casos e controles, bem como as

espécies de tumores para permitir análises futuras tais quais as seguintes:

- Para investigar os riscos associados com a agregação familiar de tumores.
- Para identificar as famílias incidentes (aquelas com incidência de parentes de primeiro grau acometidos por tumores cerebrais e afins) e famílias com ocorrência atípica de câncer mais distantes do detalhamento do estudo para identificar potencialidade de sublinhar as ligações das síndromes hereditárias e/ou das mutações germinativas.
- Examinar polimorfismos genéticos que possam estar ligados às morfologias específicas ou subtipos de gliomas definidos pelas moléculas.
- Para acessar o potencial de gene ambiente ou inteiração de genes em relação à morfologia específica ou aos subtipos de gliomas definidos pelas moléculas.

São requerimentos os seguintes:

- i. Coleta de sangue: 27 ml de todo o sangue, sendo:
  1. Um tubo sêrum separador (SST) de 10 ml,
  2. Dois tubos de citrato ácido dextrose (ACD) de 8.5 ml.

---

<sup>1</sup> Em muitos países onde foi possível, a demanda de trabalho no envolvimento com a obtenção de registros em amostras será parecida com o envolvimento na obtenção de informações da população completa do estudo. Assim sendo, será preferível incluir registros de todos os participantes.

ii. Processamento das amostras:

1. Tubo SST: centrifugação em uma centrífuga clínica de mesa durante 20 minutos. Após a refrigeração, quatro sérums de amostra alíquota de 1 ml serão colocados em quatro crio tubos e resfriados à  $-70^{\circ}\text{C}$ .
2. Tubo ACD: centrifugação de ambos os tubos em uma centrífuga clínica de mesa durante 20 minutos. Colocando cada buffy-coat em crio tubos de 2 ml separadamente. Resfriados à  $-70^{\circ}\text{C}$ .

iii. Remessa/Envio: Amostras divididas de cada participante em dois iguais. Metade seria mantida no centro de estudo. Metade seria enviada em intervalos regulares (procedimentos a serem determinados) para um repositório central (NCI ou IARC).

### **I. Coleta de dados**

A IARC irá desenvolver a coleta de dados em procedimentos manuais, manuais de relatos, livros de relatos, procedimentos para checar a veracidade a integridade dos dados coletados e das codificações (por exemplo, amostras aleatórias de registros serão reagrupadas e validadas) em consulta com os membros nacionais do Grupo de Estudos.

Uma Entrevista Pessoal Assistida por Computador (CAPI) será utilizada para coletar dados das entrevistas pessoais. O planejamento do questionário e do CAPI (incluindo modificações específicas do país e traduções) serão realizadas de forma central (pelo grupo do Reino Unido liderado pelo Dr P. McKinney) em junção com o secretariado da IARC a fim de afirmar a compatibilidade dos dados dos questionários e das fitas entre países.

Workshops serão mantidos a fim de treinar entrevistadores de cada grupo do centro de estudo na administração do questionário e no uso do Sistema CAPI. Os custos de viagem e acomodação dos entrevistadores serão estipulados de acordo com cada região de estudo.

Uma vez que os dados tenham sido coletados, os membros do Grupo de Estudo nacional irão fazer cópias das fitas ligadas ao computadores para a IARC um padrão formatado adequadamente para análise. Por razões confidenciais, informações tais como nomes, não necessárias para a análise, serão excluídas da cópia de dados enviada para a IARC.

### **J. Avaliação de exposição.**

#### *Desenvolvimento de uma exposição gradiente.*

Na ausência de dados claros e consistentes do laboratório ou dos estudos animais, não há uma ideia definitiva da quantidade física mais apropriada a ser relacionada com os possíveis efeitos à saúde da radiação dos Campos Eletromagnéticos (EMF) dos telefones móveis. No entanto, parece razoável quantificar a exposição em termos da energia total liberada pelos corpos dos usuários. Esta energia, por sua vez, depende do tempo de uso do telefone, e da SAR (teste de absorção de energia, i.e. a energia liberada por segundo pela massa unitária do tecido).

Enquanto a duração do uso puder ser deduzida pela entrevista dos usuários, ou pelo tráfico de dados providos pelas operadoras, a energia realmente absorvida pelo corpo depende de alguns fatores: alguns são técnicos, outros estão relacionados ao modo como se utiliza o telefone. A importância destes fatores será investigada, incluindo:

- A energia real irradiada pela antena, dependendo da ligação com a estação base;
- Fração da energia liberada pelo corpo do usuário em virtude da antena (posição e modelo);
- Fração da energia liberada pelo corpo do usuário em virtude da posição do dispositivo (i.e. do modo que ele está sendo segurado);
- Fração do tempo de duração da conversa a qual a energia realmente é emitida (dependendo das



características como DTMA, DTX, etc.);

- Tecnologia (analógica vs. digital).

O principal objetivo do projeto de avaliação da exposição será desenvolver e determinar um (ou mais) índice(s) de exposição para cada estudo de caso controle (i.e. para cada tumor de interesse) baseado nesses fatores. Para que eles fossem atingidos, os seguintes passos foram seguidos:

- Avaliação da importância dos parentes nos fatores acima e na derivação de fatores ponderados;
- Estimativa de incertezas nos valores numéricos dos fatores;
- Estimativa de variação de fatores entre os usuários;

As atividades anteriores são propostas para atingir os seguintes objetivos:

- Coleta de dados das operadoras e fabricantes nos parâmetros técnicos de afetação da exposição;
- Análise dos dados de energia coletados pelo software das modificações telefônicas utilizadas em diferentes configurações;
- Mensurações experimentais de energia radiada dos telefones móveis em diferentes ambientes (dentro e fora de áreas urbanas e dentro e fora de áreas rurais, etc.) com o uso de equipamentos especializados (linhas dedicadas) e software;
- Pesquisa de absorção energética no corpo dos usuários em diferentes condições, com uso de equipamentos especializados: telefones dosimétricos planejados especificamente para a dosimetria;
- Definição de localização e pesquisa dos tecidos nas regiões de interesse baseando-se na reanálise dos experimentos (abordagens baseadas em mensuração ou modelagem);
- Análise da importância de parentes da distribuição dos fatores acima;
- Desenvolvimento de fatores de correção e incertezas para de cada um dos parâmetros que afetaram a média do SAR.

#### *Validação do Estudo*

O propósito da validação do estudo é investigar a veracidade dos auto-relatos do uso de telefonia móvel. O “uso da telefonia móvel” inclui todas as determinantes de exposição à RF indiretamente ao modo de exposição ao recurso que participantes podem se lembrar (por exemplo, tipo de telefone e média da frequência e duração das chamadas). O propósito da validação de estudo é comparar o uso que foi relatado e o uso atual da telefonia, em termos quantitativos se possível, para assistir o planejamento e a execução dos estudos de caso controle, e para guiar a interpretação dos resultados.

Dois estudos de validação foram propostos, ambos a serem realizados antes ou no início dos estudos de caso controle. Adicionalmente a estes estudos, e como parte dos estudos de caso controle, também será necessário posteriormente averiguar a veracidade dos auto-relatos usando uma amostra dos participantes, provavelmente pela comparação dos questionários com os registros da rede.

O primeiro (o estudo “retrospectivo”) irá comparar as respostas dos participantes para as questões sobre o uso da telefonia móvel num passado distante (prioritariamente 5 anos ou mais) com registros das operadoras de rede e, onde estes estiverem disponíveis, as contas e outros registros que os usuários tiverem.

No segundo, o “estudo prospectivo”, o uso de telefone será registrado por prospecção por um período de um mês usando um software de telefone modificador (SMP – o qual registra o número de duração de chamadas, bem como as características da distribuição de energia durante as chamadas) e por um período de três meses pelas operadoras de rede. Os participantes convidados recentemente serão então testados pela administração de um questionário alguns meses após alguns meses (intervalo de variação entre três meses e um ano) sobre o uso de telefone durante o período registrado e comparando as respostas dos participantes com as informações registradas no telefone nas operadoras. O protocolo detalhado da validação prospectiva do estudo está inclusa no Apêndice D.

Os estudos de validação serão conduzidos em um número de regiões geográficas, como a população envolvida nos casos controle pode sofrer variação no que se diz respeito ao número de variáveis que podem afetar a veracidade dos auto relatos de uso telefônico. Por exemplo, no passado, a prevalência do uso de telefones móveis variou consideravelmente entre os países (e.g. sendo melhor nos países nórdicos do que na França ou na Alemanha), e acordos industriais oferecendo um número específico de horas na comunicação livre (as quais podiam fazer menor, ou maior, a possibilidade de que os inscritos estivessem atentos de forma veemente à duração das suas chamadas) foram introduzidas em diferentes momentos e em diferentes países. A localização dos estudos de validação será determinada pela disponibilidade de registros da rede.

Idealmente estudos prospectivos devem ser conduzidos em qualquer país participante dos estudos de caso controle. É proposto que o estudo retrospectivo abranja lugares (pelo menos) no Canadá, Itália e Austrália. Esses são países nos quais as companhias têm identificado acessíveis os registros de telefonia móvel dos clientes em um período de tempo substancial (cinco anos ou mais). Em algumas instâncias, ambas as chamadas internas e externas estão incluídas. Os países cobrem uma media geográfica, linguagens e culturas, e padrões variáveis do uso de telefonia móvel.

## **K. Análises**

Análises serão realizadas em níveis de regiões/países paralelos pelo investigador do estudo nacionalmente e internacionalmente pela IARC. Análises serão realizadas separadamente para seguintes resultados:

- Todos os tumores cerebrais, bem como os seguintes subtipos:
- Gliomas
- Meninges
- Tumores benignos e malignos separadamente
- Tumores nas glândulas parótidas
- Neuromas Acústicos

O Número de participantes que se recusaram a participar e as suas reações de recusa serão analisados pelo sexo, idade, região e status de caso/controle.

O objetivo primário das análises internacionais é constatar se existem associações entre a RF e a exposição de telefones móveis e o risco de doenças de interesse. Os dados serão analisados usando um método analítico padronizado dos casos controle, i.e. Regressões logísticas. A mensuração de exposição será dada pelo nível de exposição acumulado pelo tempo  $t - x$ , onde  $x$  é um período específico de introdução para a conta por um mínimo período de latência. Os dados serão analisados usando programas de computadores tais como o STATA, EGRET e EPICURE.

Os efeitos da exposição à RF da telefonia móvel serão modelados. As variáveis a serem consideradas incluem:

- Índice categórico de exposição para cada tecido de interesse (veja a seção de exposição gradiente a seguir)
- Número de anos de uso (acumulados pelo tempo  $t - x$ )
- Duração média das chamadas pelo período de uso
- Número médio de chamadas pelo período de uso

As análises primárias serão baseados em uma conta em que  $x$  é 5 anos. Análises adicionais, usando contas com 2 e 8 anos também será realizada.

Os efeitos de idade, sexo, nível de escolaridade e região serão computados sistematicamente. Adicionalmente, os efeitos de outros fatores de risco e variáveis de confusão serão dados quando apropriados e possíveis. Estes incluem:

- Uso de outros dispositivos comunicadores de RF
- Exposições ocupacionais à RF

- Exposições ocupacionais a outros fatores de risco por doenças de interesse
- Histórico de uso de narcóticos
- Histórico médico
- Histórico familiar de doenças

Análises separadas em cada região serão realizadas e testes convencionais de heterogeneidade do risco serão realizados para minimizar o risco de relatar associações falsas positivas. Explicações de inconsistências entre regiões serão buscadas através de uma análise detalhada de informações disponíveis nos planejamentos de estudo e exposição.

A menos que a força da heterogeneidade seja encontrada o que pode ser explicado pelas diferenças em métodos ou níveis de exposição, resultados das combinações de análise serão apresentados, usando efeitos aleatórios modelados para levar em conta a heterogeneidade.

O Subcomitê de Avaliação de Exposição (veja a seguir) irá promover estimativas de erros aleatórios e sistemáticos na classificação das exposições, os quais serão obtidos através da contabilização das estatísticas das análises.

## **IV. ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO**

### **A. Protocolo de Estudo**

A presente documentação representa um protocolo comum de testemunhos para o Estudo Internacional de Caso-Controlé.

### **B. O Grupo de Estudo**

Um grupo colaborativo de cientistas (o Grupo de Estudo), consistindo em representantes do estudo nacional/regional (um epidemiologista e um estatístico), e a IARC principal investigador.

A IARC agirá como uma agência de secretariado e coordenação. Os membros do Grupo de Estudo serão envolvidos ativamente no planejamento e na realização do estudo em seus próprios países e servirão de contato entre os funcionários da IARC e as pessoas responsáveis pelos dados e pela análise em cada região. Embora em um nível nacional o estudo possa ser baseado em um numero diferente de regiões e alguns estudos possam ser configurados, em um nível internacional, a colaboração será estabelecida com representantes nacionais/regionais dos grupos de estudo preferencialmente em relação às instituições específicas.

O Grupo de Estudo no geral será responsável pelo progresso do estudo, a escolha de análises a serem conduzidas, e a interpretação e preparação da publicação dos resultados. Todas as decisões acerca do estudo serão guardadas pelo Grupo de Estudo, que decidirá baseado em consensos. O Grupo de Estudos, em seus encontros, irá identificar as tarefas a serem realizadas entre seus encontros por subgrupos do Grupo de Estudo geral- o Subcomitê Epidemiológico – e nomeará seus membros. Este Subcomitê terá a responsabilidade de recomendar ao Grupo de Estudo geral as mudanças de protocolos e procedimentos (quando apropriado), monitorar o progresso e as dificuldades, discutir as relações com os órgãos de financiamento, planejar as análises, delinear as publicações.

A frase “países participantes” se refere a países nos quais um ou mais grupos de investigadores declararam que concordam participar inicialmente. Eles enviarão notificações oficiais à IARC manifestando o interesse em participar do Estudo Internacional.

Implicações da Participação Oficial:

1. Aceitar e aderir aos protocolos atualmente comuns do núcleo;
2. Colaborar com a IARC em desenvolver procedimentos detalhados para o estudo e aplicar os procedimentos na coleta de dados;
3. Enviar os dados individuais não identificados, do modo requerido neste protocolo, para a realização de análises combinatórias a serem realizadas pela IARC junto ao Grupo de Estudo.

Cada país notificará a IARC se houverem mudanças na composição de suas delegações no Grupo de Estudo.

Os membros do Grupo Nacional de Estudo, em colaboração com os órgãos locais apropriados (hospitais, registros de câncer, companhias de telefonia móvel, etc.) estarão encarregados de:

- Enfatizar que os procedimentos éticos apropriados foram seguidos para a realização do estudo a nível nacional e lançamento de dados para a IARC e para informar a IARC o que está sendo feito;
- Determinar casos e controles de acordo com os princípios e procedimentos descritos no presente documento;
- Supervisionar a coleta de dados e a transferência de informações que funcionarão como um banco de dados junto à IARC;
- Elaborar diretrizes, junto à IARC, e executar as conferências na validação de dados coletados e na determinação de procedimentos de casos e controles;
- Enfatizar o fluxo apropriado de informações sobre o progresso do estudo em cada país.

O secretariado da IARC é composto pelos funcionários membros da IARC (epidemiologistas, estatísticos, físicos/engenheiros e assistentes técnicos) que trabalham na organização e realização do estudo. As funções da IARC serão:

- Responsabiliza-se pela coordenação de Estudos Internacionais;
- Em colaboração com os membros do Grupo de Estudo, promover diretrizes da coleta de dados dos recursos utilizados nos vários países;
- Assistir a participação dos países na supervisão de dados individuais de companhias de telefonia móvel, onde foi necessário;
- Em junção aos países participantes, providenciar as diretrizes para conferência da completude e da veracidade dos dados coletados e da determinação de procedimentos;
- Manter a base de dados internacional;
- Responsabilizar-se pela realização de análises estatísticas da combinação de dados em junção ao Grupo de Estudo;
- Quando necessário, promover estatísticas e assistência de programações a nível nacional;
- Organizar encontros do Grupo de Estudo e seu Subcomitê para discutir os problemas do andamento do estudo, resultados, preparação de relatórios e publicações;
- Para selecionar países mais distantes a participarem do estudo e promover uma ligação entre os países participantes entre os encontros do Grupo de Estudos;
- Para coordenar a publicação dos resultados do estudo internacional;
- Manter os investigadores informados do progresso do estudo nacional dos membros do Grupo de Estudo;
- Enviar o presente protocolo para o Comitê Ético da IARC.

### **C. Subcomitês**

#### ***Subcomitê de Determinação de Exposições***

Um time de experts para determinar a exposição de RF será formado a fim de promover as diretrizes para coleta de informações da exposição de RF dos participantes advinda de telefones móveis e outros dispositivos, para o desenvolvimento de métricas das exposições a serem usadas na análise estatística dos dados, para a caracterização dos erros nestas métricas e para enfatizar a comparabilidade das informações sobre a exposição coletadas em diferentes países. O Apêndice E lista as atuais associações do Subcomitê de Determinação de Exposições.

#### ***Subcomitê Epidemiológico***

Um Subcomitê de epidemiologistas/estatísticos será montado. A qualidade dos membros será *ad-hoc*, dependendo da necessidade de expertise em um tempo particular durante o estudo. As primeiras tarefas do Subcomitê será promover diretrizes para o planejamento do estudo em cada país, levando em consideração as circunstâncias locais. Outras dificuldades a serem relatadas por este Subcomitê incluindo os crescentes problemas da coleta de dados no andamento do estudo e detalhes das análises. A listagem do Apêndice E da presente qualidade dos membros do Subcomitê Epidemiológico.

#### ***Júri de Neurorradiologistas***

Um júri internacional de neurorradiologistas será montado para estabelecer critérios para tumores localizados baseando-se na imagiologia e na revisão das Tomografias Computadorizadas ou Ressonâncias Magnéticas a fim de verificar a localização de todos os tumores cerebrais para enfatizar a alta qualidade dos dados coletados da localização dos tumores

#### ***Outros Subcomitês***

Subcomitês ad-hoc composto por membros do Grupo de Estudos, possivelmente completos pela mutua aceitação dos experts, serão montados se e quando necessário.

### *Outras partes*

Outras partes também poderão estar envolvidas no Grupo de Estudo como observadores ou consultores. Podem ser incluídos representantes industriais, outras organizações relacionadas tais como grupos de consumo, bem como as pessoas as quais as habilidades forem consideradas interessantes para o progresso do estudo. Participação de pessoas nos encontros e do Grupo de Estudos ou em partes deste (como em alguns dias) deve ser autorizada pelos membros avançados do Grupo de Estudo. Procedimentos dos Grupos de Estudo serão confidenciais e todas as partes devem ser reter informações confidenciais, tais como resultados preliminares, apresentados nos encontros.

## **D. Coordenação**

### *Relatórios*

A IARC irá preparar com a ajuda dos Juízes relatores, e irá circular aos membros dos Grupos de Estudo, relatórios dos encontros do Subcomitê e do Grupo de Estudo, atualizações da Documentação de Procedimentos (quando necessário) e, a cada dois anos, um relatório de delineação do progresso do estudo. O relatório será postado como trabalho privado no website do INTERPHONE.

Os membros do Grupo de Estudo Nacional irão preparar e circular aos colaboradores nacionais e aos coordenadores da IARC relatórios do progresso a cada 6 meses; uma carta fazendo o requerimento será enviada pela IARC sempre um mês antes.

### *Locais visitados e a troca de experiências*

Em um ou dois locais serão realizadas visitas dos funcionários da IARC de cada país participante, quando necessário, por exemplo, uma durante a fase de coleta de dados e outra durante o período de análise e validação dos dados.

Além disso, os funcionários da IARC e membros dos Subcomitês ad-hoc (vistos acima) irão dar assistência aos membros do Grupo Nacional de Estudos, quando necessário, com problemas na coleta e análise de dados. De maneira particular, os membros do Grupo Nacional de Estudos podem escolher ir à IARC, ou enviar um de seus colaboradores, a fim de configurar e realizar parte da análise de seus dados.

Para a combinação de análises a nível internacional, colaboradores/consultores concordaram que os especialistas do Grupo de Estudo (por exemplo, modelos de efeito aleatório, ajustes de erros na exposição) tenham acesso à combinação de dados enviada à IARC (nenhum dado será transferido a terceiros), para realizar parte das análises determinadas na seção anterior, sob as condições de confidencialidade do uso de dados estipuladas anteriormente.

### *Encontros*

Encontros do Grupo de Estudos e dos Subcomitês ad-hoc serão marcados sempre que necessário, para discutir o desenvolvimento, as abordagens das análises e a interpretação dos resultados, bem como preparar as publicações. Um calendário provisório está demonstrado abaixo:

### ***Encontro dos grupos ad-hoc***

Um painel de neurorradiologistas irá reunir em assembleia uma vez em Lyon depois que todos os casos tiverem sido apurados e as Tomografias Computadorizadas ou as Ressonâncias Magnéticas tiverem sido realizadas a fim de verificar a localização dos tumores cerebrais em amostras de casos. Este painel irá também se encontrar no início do estudo para estabelecer critérios para a localização dos tumores baseando-se na imagiologia.

Encontros dos subgrupos ad-hoc serão organizados à medida que se fizerem necessários.

## **E. Uso de dados**

O uso de dados combinados é a prerrogativa do Grupo de Estudos. O uso dos dados enviados sejam estes nacionais ou locais é a prerrogativa dos investigadores nacionais ou locais.

O acesso aos dados enviados para análise poderá ser dado a investigadores nacionais ou locais e ainda a terceiros desde que no ultimo caso possuam propósito plausível, apenas em com o consentimento devidamente escrito pelos membros do Grupo de Estudos. Análises de terceiras partes serão realizadas pela IARC (nenhum dado será enviado para outro local) em junção com o Grupo de Estudos e a interpretação dos resultados será discutida antes da publicação de qualquer resultado. As análises serão permitidas apenas se elas não anteciparem ou duplicarem o serviço a ser feito pelo Grupo de Estudos.

## **F. Publicações**

O secretariado da IARC ficará responsável pela preparação de um relatório detalhado dos resultados finais do estudo. Este relatório terá a função de Relatório Técnico da IARC (se aprovado pelo Comitê de Publicações da IARC) ou como um Relatório Interno da IARC e deverá conter resultados gerais bem detalhados bem como resultados dos países participantes.

Resultados tanto das análises epidemiológicas quanto dos grupos de avaliações de exposição serão publicados na literatura científica internacional. A autoria será a seguinte: individual com o melhor envolvimento na coordenação e realização do estudo e na escrita do relatório será listada primeiro; todos os outros membros do Grupo de Estudos serão listados em ordem alfabética. A IARC tem a responsabilidade de promover esboços do trabalho em papéis. Estes papéis deverão conter as combinações gerais de resultados, onde há o mérito científico, resultado dos subgrupos específicos. Nenhum resultado será publicado de maneira tendente a permitir a identificação específica de algum país sem a prévia aprovação dos membros Grupo de Estudos.

No geral as publicações serão determinadas durante os encontros do Grupo de Estudos, A finalização das publicações será feita através de correspondências entre a IARC e os membros do Grupo de Estudos. Reforços intensos serão feitos (inclusive se necessário um encontro com todo o Grupo de Estudo) para obter um consenso acerca do conteúdo das publicações. Se ocasionalmente não ocorrer o consenso, o relatório irá conter uma sentença clara de qualquer visão adversa. Nenhuma retirada de dados será permitida após o início das análises combinatórias.

Os resultados serão mantidos em sigilo total até serem publicados. No entanto, representantes da indústria e outras organizações como, por exemplo, grupos de consumidores serão informados um pouco antes da publicação (máximo de sete dias), em uma moda coordenada, sob os mesmos termos de confidencialidade que os membros do Grupo de Estudos, com o consenso anterior do jornal no qual a publicação irá aparecer.

Cada país participante irá reter a publicação pelo tempo certo e publicar seus próprios resultados dos dados de avaliação das exposições.

## **G. Aspectos financeiros**

A IARC irá procurar suporte financeiro para a coordenação geral do estudo. Se algum suporte for obtido, a IARC irá cobrir as despesas dos encontros do Grupo de Estudos e da coordenação do estudo.

A princípio, cada país participante irá cobrir as próprias despesas inerentes ao desenvolvimento do estudo a nível nacional ou local.

O secretariado da IARC e os membros Grupo de Estudos nacional irão colaborar de perto com a coordenação das aplicações para o apoio financeiro do estudo em diferentes países participantes. A cooperação pode incluir a troca de projetos e pedidos de subsídio, aconselhamento de aspectos específicos e pedidos de subsídio coletivos.

## V. CALENDÁRIO

O estudo internacional de caso-controle está programado para durar de cinco a seis anos desde o momento do financiamento seja determinado e o estudo se inicie nos países participantes. O calendário, sujeito a alterações, está disposto a seguir:

Período de Tempo	Atividades
Anos 1-4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Apuração e verificação de casos: seleção de controles</li><li>• Entrevista com os participantes do estudo</li><li>• Coleta de informações das companhias de telefonia móvel e outras organizações apropriadas</li><li>• Validação e conferência da integridade (enquanto a coleta de dados está em andamento).</li></ul>
Anos 4-5	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recebimento de dados na IARC o mais cedo possível (partes completas das configurações de dados finais devem ser entregues assim que estiverem prontas)</li><li>• Checagem de inconsistências Internacionais;</li><li>• Análises a serem realizadas em paralelo entre grupos nacionais e a IARC</li><li>• Relatório dos resultados individuais regionais e nacionais dos casos-controle pelos investigadores nacionais e suas análises completas.</li></ul>
Anos 5-6	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conclusão das análises combinatórias internacionais;</li><li>• Preparação do relatório final e publicação dos resultados.</li></ul>

## VI. AGRADECIMENTOS

A preparação deste protocolo se tornou possível graças à concessão do Conselho Nacional de Proteção Radiológica, em Chilton, Reino Unido.

Os autores gostariam de agradecer os membros do Grupo de Estudos e de seus colegas nacionais pela sua valiosa colaboração na avaliação de viabilidade do presente estudo e todos os membros do Grupo de Estudos Internacional por sua assistência no desenvolvimento de protocolos do presente estudo.

## VII. REFERÊNCIAS

Cardis, E and Kilkenny, M., International Case Control Study of Cancers of Brain and Salivary Gland. Report of the Feasibility Study. 1999. IARC Internal Report 99/004, International Agency for Research on Cancer, Lyon

McKinlay et al. Possible Health Effects Related to the Use of Radiotelephones. *Radiol Protect Bull* 1997;**187**: 9-16.

Repacholi, M.H. Low level exposure to Radiofrequency Electromagnetic Fields: Health Effects and Research Needs. *Bioelectromagnetics*, 1998; **19**: 1-19.

Rothman, KJ., Chou, C.K., Morgan, R., Balzano, Q., Guy, A.W, Funch, D., Preston-Martin, S., Mandel, J., Steffens, R., Carlo, G. Assessment of radiofrequency exposure for epidemiologic studies of wireless communications. *Epidemiology*, 1996; **7**: 291-298.



**APÊNDICE A – DISTRIBUIÇÃO DO TESTE DE ABSORÇÃO DE ENERGIA EM  
CABEÇAS COM DIFERENTES MODELOS DE TELEFONES MÓVEIS**

## APÊNDICE B – CODIFICAÇÃO DE TUMORES E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

### I. DIAGNÓSTICO DE CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE PARA CASOS A SEREM INCLUIDOS NO ESTUDO INTERFONE

#### A. Tumores cerebrais e intracerebrais

##### *Definição de casos*

Todos os participantes que obedeciam aos critérios de idade e região residencial, e que tiverem o diagnóstico de glioma primário, meninge, neuroma acústico ou trigeminal no momento ou após a “Data local para início do estudo” (ver a tabela a seguir do Código Internacional de Doenças- CID).

##### *Definição da data do diagnóstico:*

A data do diagnóstico será a data na qual o primeiro procedimento de investigação foi realizado e levou ao diagnóstico. Por exemplo:

- Se o diagnóstico foi inicialmente feita por uma evidencia radiológica e posteriormente houve a confirmação da patologia e confirmar o diagnóstico, a data do diagnóstico é a data na qual a radiologia foi realizada.
- Se procedimentos radiológicos anteriores não permitirem o diagnóstico do clinico do tumor e o relatório de patologia foi a primeira evidência diagnóstica escrita, então a data do diagnóstico será da data da cirurgia.

Nota: A data do diagnóstico é a data da biópsia ou do procedimento radiológico, quando apropriado, não a data do relatório.

##### *Datas elegíveis para a inclusão no estudo*

Casos que tiveram investigações do diagnóstico antes da data de início do estudo serão inclusas apenas se o diagnóstico tiver ocorrido durante o período de estudo, i.e. Quaisquer investigações anteriores não serão conclusivas.

##### *Diagnóstico*

Como o diagnóstico específico de um caso pode mudar nos meses seguintes da identificação do tumor, o diagnóstico final, i.e., colocados na conclusão de todos os procedimentos diagnósticos, será considerado.

#### B. Glândula Parótida:

##### *Definição de casos*

Todos os participantes que obedeciam aos critérios etários e de região residencial, e um diagnóstico histológico confirmando tumor na glândula parótida (veja as classificações do CID na tabela a seguir).

### II. CODIGOS DE TUMORES ELEGÍVEIS PARA INCLUSÃO NO ESTUDO INTERFONE

A tabela a seguir demonstra os códigos CID para os locais a serem incluídos no Estudo Internacional. Relatórios radiológicos incluindo o local e lateralidade serão solicitados em cada caso. Se confirmados histologicamente, uma cópia do relatório histológico diagnóstico será solicitada do centro de tratamento para cada caso registrado no estudo.

TUMORES	TOPOGRAFIA		MORFOLOGIA
Classificação	CID-9 <sup>1</sup>	CID-O (EUROCIM <sup>2</sup> )	CID-O (EUROCIM <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>
Meningioma (Benignos e malignos)	192.1	C70.0	9530-9539
	225.2	C70.9	
Gliomas (Benignos e malignos)	191.0-191.9	C71.0-C71.9	9380-9384, 9390-9394, 9400-9401, 9410-9411, 9420-9424, 9430, 9440-9443, 9450-9451, 9460, 9480-9481
	225.0		
Neuroma Acústico	225.1	C72.4	9540-9541, 9550, 9560-9562, 9570
Tumores na glândula parótida (malignos)	142.0	C07.9	8020, 8041, 8050, 8070, 8082, 8140, 8147, 8200, 8290, 8410, 8430, 8450, 8480, 8500, 8550, 8562, 8940, 8941, 8982
Trigeminal	192.0	C72.5	

1. Estes códigos topográficos foram selecionados do CID 9 [OMS (Organização Mundial da Saúde) (1997) Código Internacional de Doenças 1975, Revisado Genebra, Organização Mundial de Saúde]
2. Esta é a classificação usada pela base de dados EUROCIM (Rede Europeia de Registos de Câncer), a qual é baseada no CID-O (Código Internacional de Doenças Oncológicas).
3. Este é a tipologia histológica de tumores nas glândulas salivares [OMS (Organização Mundial da Saúde) (1991) Código Internacional de Doenças, (segunda edição). Seifert G. com colaboração de patologistas]

### III. EXEMPLOS DE CASOS DE ELEGIBILIDADE E NÃO ELEGIBILIDADE PARA INCLUSÃO NO ESTUDO.



*Data inicial do estudo*

*Data fim do estudo*

<b>Caso 1</b> Diagnóstico baseado em imagiologia	Biópsia confirmando patologia		<b>exclusão</b>
<b>Caso 2</b>	Diagnóstico baseado em <b>imagiologia</b>	Confirmação de patologia por biópsia	<b>inclusão</b>
<b>Caso 3</b>		Diagnóstico patológico por biópsia	<b>inclusão</b>
<b>Caso 4</b>	imagiologia não conclusiva	<b>Diagnóstico</b> patológico por biópsia	<b>inclusão</b>
<b>Caso 5</b>		imagiologia não conclusiva	<b>Diagnóstico</b> patológico por biópsia <b>exclusão</b>
<b>Caso 6</b>		Diagnóstico baseado em <b>imagiologia</b>	Confirmação patológica por biópsia <b>inclusão</b>

**APÊNDICE C – PROCEDIMENTOS DE LOCALIZAÇÃO DE TUMORES PARA  
EXPOSIÇÃO DA AVALIAÇÃO DOS OBJETIVOS**



**AGENCIA INTERNACIONAL DE PESQUISAS SOBRE O CANCER  
DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAUDE**

## **Estudo INTERFONE**

### *PROCEDIMENTOS PARA A LOCALIZAÇÃO DE TUMORES*

#### *CEREBRAIS – DOCUMENTAÇÃO DOS*

#### *NEURORRADIOLOGISTAS*

### **1. INTRODUÇÃO**

Haja vista o crescimento do uso constante de telefones portáteis em muitos países, o estudo internacional colaborado INTERFONE está sendo realizado para determinar se a telefonia móvel ou a sua emissão de radiação de radiofrequência pode estar relacionada a riscos cancerígenos.

A fim de aperfeiçoar o conteúdo do estudo INTERFONE para detectar o crescimento de riscos relacionados à exposição à radiação da radiofrequência, é essencial a coleta de dados da maneira mais precisa possível tanto nos níveis de exposição quanto na doença dos casos. De fato, cada recurso incerto nos dados reduz a veracidade na detecção de riscos e o poder do estudo. Considerando a exposição (a radiação RF do uso de telefonia móvel), informações individuais foram atualmente obtidas de entrevistas com os participantes. Os acordos deste documento com o segundo de coleta de dados de alta qualidade, nomeando a descrição das doenças em casos elegíveis, e em particular, procedimentos para localização de tumores cerebrais.

A parte central do protocolo do Estudo INTERFONE indicou que a localização exata de todos os tumores deveria ser registrada com a maior precisão possível, usando ou as cópias de Tomografias Computadorizadas, Ressonâncias Magnéticas ou outros procedimentos imagiológicos. Para tal será necessária a colaboração de especialistas neurorradiologistas a fim de certificar a maior qualidade possível na coleta de dados. A revisão de 10 % amostrais de todas as imagens por um grupo internacional de neurorradiologistas experts é planejado a fim de conferir a qualidade e a comparabilidade da localização dos tumores.

Este documento prevê a determinação de procedimentos para localização dos tumores cerebrais através da participação dos neurorradiologistas.

#### **A. Estudo piloto**

Em 2001, um grupo de trabalho de experts neurorradiologistas e físicos foram convocados a examinar a viabilidade dos procedimentos de localização dos tumores propostos. O grupo incluía neurorradiologistas e neurocirurgiões da França (Dr. Herminer e Dr. Turak), do Reino Unido (Dr. Britton) e Itália (Dr. Vidiri), um físico, Dr. Wiart, que trabalhou no desenvolvimento de um sistema de mapeamento adequado do cérebro, e epidemiologistas Dr. Cardis da IARC e Dr. Hours da Universidade do Lyon.

Um teste piloto envolvendo membros do grupo de experts foi conduzido. Os métodos para geração de mapas, localização de tumores e obtenção de informações qualitativas dos neurorradiologistas foram aperfeiçoados. Os métodos e resultados do teste piloto estão descritos no protocolo completo que possam ser obtidos do coordenador do centro de estudo.

#### **IV. OBJETIVO**

O objetivo é registrar a localização provável da origem dos tumores e de seus contornos, para todos os casos de tumores cerebrais elegíveis do Estudo INTERFONE.

#### **V. O QUE ESTAMOS PERGUNTANDO PARA OS NEURORRADIOLOGISTAS**

##### **A. População de Estudo**

Todos os casos elegíveis com tumores cerebrais (Glioma e Meninges, malignos e benignos).

##### **B. Procedimentos para localização de tumores**

Se os scans dos participantes estiverem disponíveis, os neurorradiologistas irão marcar a localização dos tumores (origem provável e contornos) nas cópias dos cortes padronizados e completar o formulário de informação de caso (documentos providos pela IARC). Os detalhes estão descritos abaixo.

- Onde marcar a origem e os contornos do tumor

O atlas contendo cortes de um padrão de referência na cabeça esquelética será fornecido pela IARC. O conjunto de aquisições, com espaçamento de 1 cm e abrangendo as 3 direções (axial, coronal e sagital) foram sobrepostos com uma grade de 1 cm. Estes 3 conjuntos constituem o atlas (ver o Atlas e o Anexo 1). Fica a critério dos neurorradiologistas decidir os cortes mais apropriados para indicar a origem e a extensão tridimensional do tumor. Cópias de três conjuntos de cortes serão fornecidas e os neurorradiologistas terão que selecionar apenas a visão ou as visões que mais correspondem às praticas locais para digitalização. No geral, será necessário apenas usar um dos planos imagiológicos. Por exemplo, pode ser apropriado utilizar o plano axial em um caso, mas em outro o plano coronal será utilizado mais facilmente. Em alguns casos, pode ser necessário utilizar mais que uma visão. Imprecisões residuais nas localizações dos tumores serão aceitas porque os tumores em crescimento podem deformar a estrutura do cérebro.

- Como marcar a origem e os contornos do tumor

Sabe-se que estimando a origem do tumor que se estende difusamente sobre trechos de matéria branca, em vez de expandir gradualmente como um balão é muito difícil. Em um glioma de alta grade com uma área central de um anel de aprimoramento irregular pode ser assumido que a área de aprimoramento identifique a origem da lesão. Em baixa grade, pelo não aprimoramento dos gliomas a origem é mais difícil de ser estimada. Vale ressaltar ainda que em um meningioma a origem está posicionada em algum lugar do meninge. Embora reconhecidas, as limitações dos neurorradiologistas são a realização de palpites educativos.

O Anexo 1 apresenta um exemplo de um grade completa indicando a possível origem (pelas cruz) e a extensão do tumor (pelas marcas diagonais). O mais breve possível, apenas um celular da grade deve indicar as origens estimadas. Se não for possível, a cruz deverá ser colocada na interseção das células onde a origem será julgada para ser localizada, mas isto deverá ser evitado, sempre que possível.

- Como preencher o formulário de informação de caso

O formulário de informação de caso, reproduzido no Anexo 2, registra detalhes técnicos sobre os pacientes, o scan utilizado, o tipo e a localização do tumor. Os números de identificação do Estudo identificando os pacientes durante o Estudo INTERFONE serão registrados no formulário de informação de caso. Os neurorradiologistas irão se identificar através de suas iniciais. Cópias dos formulários de informação de caso serão fornecidas.

*Caso os scans não estiverem disponíveis*

Registros médicos podem ser utilizados para a localização de tumores, caso não seja possível a obtenção de scans dos pacientes. Favor indicar a fonte utilizada no formulário de informação de caso. As mesmas instruções nas aplicações 3.2.1 para a localização dos registros.

*Aspectos técnicos e dados a serem transmitidos à IARC*

A fim de enfatizar que as informações registradas nas grades completas podem ser inseridas na base de dados do estudo:

- As modalidades para obtenção de scans, completando a revisão e retorno de informações para o centro de estudo local será determinado pelo centro de estudo coordenador e os neurorradiologistas.
- As grades e o formulário de informação de caso devem ter um rótulo com o número de identificação do estudo INTERFONE afixado
- O conjunto de folhas utilizadas devem ter as iniciais dos neurorradiologistas
- O formulário de informação de caso deve ter as iniciais dos neurorradiologistas e o nome do hospital claramente identificado
- Informações nominais sobre o caso não devem aparecer nem nas folhas de grade ou nos formulários de informação de caso
- Grampear juntos as grades completas e os formulários de informação de caso de cada participante

### **C. Material para a localização de tumores**

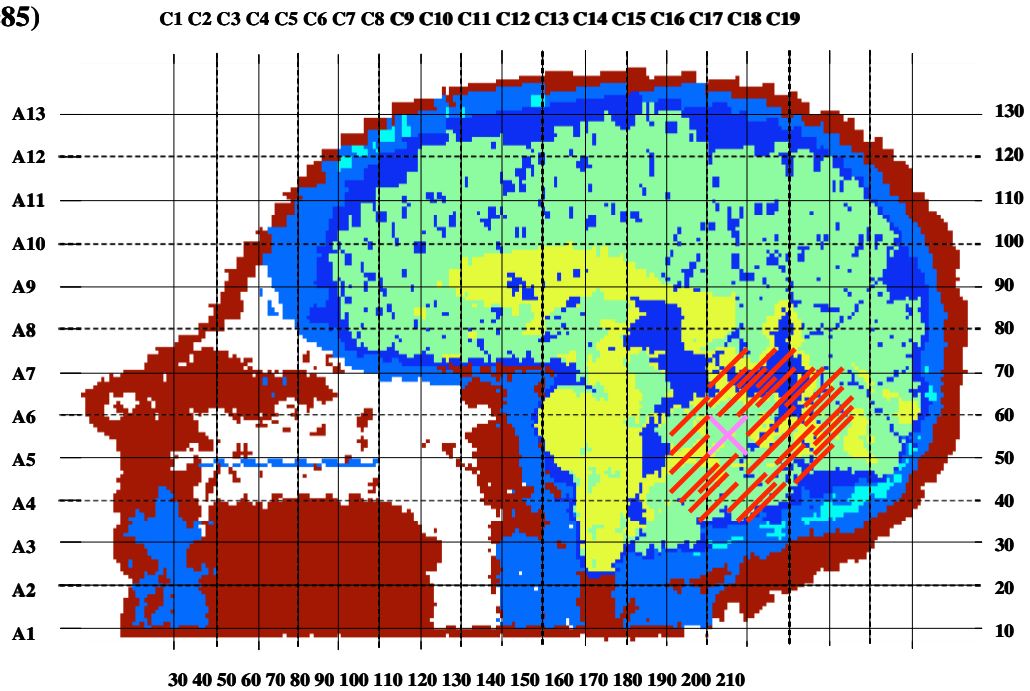
- O protocolo de documentos
- Atlas: a IARC preparou um atlas para cada centro. Este atlas contém reprodução colorida de três configurações de cortes (axial sagital e coronal). Pretende-se que o atlas funcione como referência de avaliação.
- Grades: Cópias de cada imagem no Atlas foram fornecidas pelo uso de radiologistas. A grade de 1 cm foi sobreposta em cada imagem/corte. A descrição fica a critério dos neurorradiologistas a selecionarem a visão que mais corresponde às práticas locais para digitalização. A avaliação de cada paciente será feita, porém algumas grades podem ser necessárias. O atlas pode ser fotocopiado para fornecer grades adicionais conforme necessário.
- Formulário de informação de caso: é uma forma breve a ser completa pelo neurorradiologista para cada paciente, considerando o tipo de tumor, tipo de scan/registro usados e as dificuldades envolvidas em realizar as avaliações.
- Etiquetas: contendo o número de identificação de cada paciente.



## ANEXOS

**Anexo 1:** Exemplo do método para localizar a provável origem (cruz) e a extensão do tumor (marcas diagonais); neste caso, um corte sagital mediano.

**S7** median  
(X=85)



**Anexo 2: Formulário de  
Informações do Caso**

**INTERFONE**  
**Localização do Tumor Cerebral**  
**Formulário de Informações do Caso**

Favor responder as seguintes questões para revisão de cada caso:

Identificação de Caso N°

Início da Revisão \_\_\_\_\_

Hospital \_\_\_\_\_

- Você preenche a alguma das opções abaixo baseado em uma Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética, registros cirúrgicos, registros radiológicos ou outros recursos? (marque mais de uma opção se for o caso).

Tomografia Computadorizada       pré-operatório       pós-operatório

Tomografia Computadorizada       pré-operatório       pós-operatório

Registros cirúrgicos                     

Registros radiológicos                     

Outros: \_\_\_\_\_

- Quais cortes foram feitos para a geração da imagem?

Axial            Coronal            Sagital     

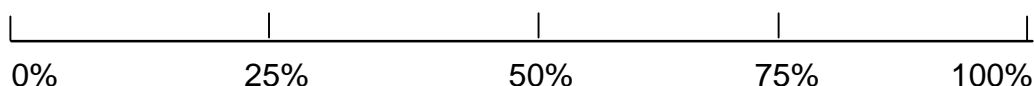
- Em qual estágio estava o tumor?

Glioma de baixo grau            Glioma de alto grau     

Meningioma de baixo grau       Meningioma de alto grau

- Como você quantificaria sua confiança em acessar a localização de origem do tumor?

*Favor assinalar com um X na seguinte escala onde 0% representa totalmente desconfiante na sua estimativa, 100% representa totalmente confiante na sua estimativa, e 50% representa que as chances você identificou corretamente a origem do tumor.*



## **APÊNDICE D – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DOS ESTUDOS**



## Estudo INTERFONE

### *Protocolo do estudo prospectivo para validação dos auto-relatos de uso da telefonia móvel<sup>1</sup>*

#### I. INTRODUÇÃO

##### A. **Fundamentação**

As pesquisas acerca dos possíveis efeitos a saúde consequentes do uso da telefonia móvel são relativamente recentes. Pequenas evidências atuais estão acessíveis e na validação dos auto-relatos do uso de telefonia móvel. Qual peso será dado aos resultados do Estudo INTERFONE dependerá de uma larga extensão e o quão bem o estudo poderá explicar imprecisões nos auto-relatos do uso de telefone. *O protocolo central para o Estudo INTERFONE indica que os centros de estudo devem executar a validação de estudos para acessar a precisão das respostas dos questionários no uso de celulares.*

O modelo ideal para estimar a validade das respostas do questionário considerando o uso no passado de telefones retrospectivamente, pela comparação de respostas com o histórico atual de registros de contas. Como as investigações estão limitadas aos países nos quais os registros históricos do uso de telefones estão disponíveis por um longo período de tempo – no presente Austrália, Canadá, Itália e Nova Zelândia.

Estudos prospectivos (e estudos prospectivos a curto-termo) deram outros significados ao teste de validação dos dados do questionário. Utilizando esta abordagem, detalhes sobre o uso atual de telefones são coletados de registros de rede (e possivelmente complementado pelos dados através de um software de telefones modificados) sob um período de tempo definido. Em uma próxima data, seguindo o período de monitoria de uso de telefones, um questionário é administrado e as respostas são comparadas às informações obtidas dos mecanismos de monitoria.

Este documento é o protocolo central para os estudos prospectivos, reconhecendo que alguns detalhes irão variar de um centro de estudo para o outro.

##### B. **O que se conhece atualmente acerca das lembranças do uso de telefone**

Em um estudo sobre usuários da telefonia móvel nos EUA, Funch et al (1996) relatou que havia uma alta correlação ( $r = 0.74$ ) entre os relatos de uso de telefonia móvel e os dados registrados nos registros de contas. Neste estudo, os participantes relataram seu uso (telefonia móvel ou telefones fixados nos carros, minutos de uso por semana, lateralidade) concluindo-se num período de três meses. A pesquisa de Funch indicou ainda que havia uma pequena variação entre os relatos e o uso atual de telefones por área geográfica, faixa etária ou gênero. O número de telefones

---

<sup>1</sup> Preparado por Alistair Woodward, Angus Cook, Elisabeth Cardis, Lucia Ardoino, Lesley Richardson

está associado à precisão das lembranças, de forma que cai a precisão e o número de pessoas que possuem telefones aumenta.

Há limitações no estudo com relação a sua aplicabilidade no Estudo INTERFONE. Primeiro, embora os participantes tenham sido escolhidos de quatro áreas geográficas, o estudo esteve limitado apenas a usuários que residem nos Estados Unidos. A relação entre a confiabilidade dos relatos e variáveis tais como idade, gênero, e número de telefones que possuem precisam ser explorados em outros estudos em diferentes locais. Fatores não explorados por Funch podem afetar a confiabilidade dos relatos de uso dos participantes incluindo:

- Se os participantes são ou não autônomos. (Os participantes autônomos podem monitorar a expansão do uso de seus telefones de maneira mais próxima e então têm uma lembrança mais nítida do seu nível de uso).
- A duração total do uso de telefonia celular. (A habilidade de jogar a extensão do uso e a confiabilidade dos relatos que podem variar entre usuários de telefonia móvel de longo-termo e curto-termo)
- Se os participantes são ou não proprietários da conta telefônica que usam. (Os proprietários podem ter mais concisão do dispêndio de tempo com telefones se eles receberam – ou pagaram – as contas telefônicas.).
- A frequência na qual cada participante trocou a marca ou a provedora do telefone
- Se o participante fala ou não uma das línguas oficiais do seu país de residência
- Se os participantes sofreram ou não de sintomas os quais eles atribuem ao uso de telefones, tais como dores de cabeça ou distúrbios do sono. (Pessoas que sofreram sintomas atribuídos ao uso de telefones, ou associaram o uso de telefones ao desconforto, podem superestimar a quantidade de tempo que eles gastaram com telefones comparados com pessoas “livres de sintomas”).

### **C. Objetivos da validação do estudo prospectivo no Estudo INTERFONE**

Os objetivos do Estudo Interfone em coletar informações na linha do tempo do uso de telefones móveis. Desde que estes dispositivos foram popularizados nos anos de 1980 (até antes em alguns países Nórdicos), participantes podem precisar lembrar informações sobre o uso em um período de tempo muito distante.

A validação do estudo prospectivo tem o objetivo de determinar como as imprecisões individuais *desenhadas da mesma população como casos e controles em cada um dos estudos nacionais*, podendo responder às questões sobre o uso recente de celulares. Para muitos dos países participantes esta questão é mais tranquila para estudar do que o uso num passado distante, porque as informações acerca do uso atual podem ser facilmente obtidas de redes/companhias telefônicas e dos Telefones Modificados por Software (os SMPs).

A desvantagem nítida é o lapso de tempo entre o uso de telefones “atual” e o uso “reportado” que é muito menor do que irá geralmente ser o caso do estudo de caso-controle. Como consequência, a comparação dos relatos dos participantes e os registros de informação independentes na validação do estudo provavelmente fornecerá uma medida de precisão dos relatórios, porque os detalhes de uso dos participantes sofreram relativamente pouca perda. As determinantes do potencial de memória dos participantes da exposição de RF pode ainda ser de pequenas saliências no estudo de caso-controle, pelo menos nos controles. (não são claros quais efeitos os tumores terão no uso de telefones em cada caso.).

## II. PLANEJAMENTO DE ESTUDO

### A. Objetivos

O objetivo é realizar um estudo prospectivo de validação em cada centro de estudo. Existem dois recursos essenciais de informação disponíveis para comparação com as respostas dos questionários. Estes são os registros obtidos pelas operadoras de rede e os troncos de chamadas feitos em um Software Modificador de Telefones (SMPs) especial. Usando um (e preferencialmente ambos) destes recursos, os estudos de validação irão esforçar-se para verificar a precisão das respostas às questões sobre as determinantes do potencial de exposição à RFR. Esta verificação será esforçada pela:

- i. Comparação direta da resposta dos participantes com o operador e os SMPs.
- ii. Estimativa indireta da media de resposta dos participantes, usando informações registradas pelo operador e pelos SMPs. (Por exemplo, a primeira e a última estação base utilizados pelos participantes durante uma chamada (informações obtidas de registros de redes de tráfego) podem ser utilizadas para determinar se os participantes estão movendo ou parados enquanto a chamada estiver sendo realizado, e se o telefone foi utilizado em uma área rural ou urbana.).

### B. Validação da população de estudo

É proposto que uma corte especial constituída por indivíduos que são usuários de telefones serão convidados para participar no estudo de validação pela: 1) autorizando os provedores de rede aos registros prospectivos e lançando informações do uso de telefonia em padrões reais, e 2) concordarem em serem entrevistados em algum ponto após do fim do período de monitoria pelo operador de rede. *Se possível, uma amostra da corte deve ser ainda disposto a utilizar um SMP por um período de um mês.*

Os participantes da validação do estudo serão geralmente diferentes daqueles que fizeram parte do Estudo de Caso e Controle INTERFONE. O objetivo é recrutar pelo menos 100-150 pessoas em cada centro de estudo (50 deles devem utilizar o SMPs). A forma ideal é que se tenha uma amostra aleatória dos usuários de celular. Se não for possível, então as atenções devem ser feitas para reunir uma amostra de conforto que seja amplamente representativa da população do Estudo INTERFONE com respeito ao:

- Gênero
  - Residências urbanas e suburbanas/rurais<sup>1</sup>
  - Status socioeconômico
- Os participantes do estudo de validação devem:
- Ter entre 30 e 59 anos
  - Ter habilidade de linguagem suficiente para consentir com o estudo e completar o questionário
  - Ser residente na localidade do estudo até o fim da validação do estudo
  - Concordar a usar o telefone móvel por pelo menos uma vez na semana durante o período de estudo
  - Ser o principal usuário do telefone na maior parte do tempo (i.e. os participantes serão individualmente responsáveis por >50% das chamadas com o telefone nomeado)
  - Usar apenas o telefone nomeado na maior parte de chamadas telefônicas realizadas (i.e. os participantes irão usar o telefone nomeado por >50% das chamadas com telefonia móvel)
  - Consentir em escrever para a operadora de rede oferecendo detalhes do uso de telefone para os investigadores mais distantes, voluntários que concordarem em usar os SMPs deve oferecer telefones móveis oferecidos durante o pré-pagamento ou arranjos de contato e estar disponíveis para transferir seus cartões SIM por um SMP. Em cada país, o grupo de 50 usuários deve ser escolhidos incluindo pessoas envolvidas em uma variedade de diferentes trabalhos e atividades de lazer, residentes tanto em áreas urbanas quanto nos subúrbios, áreas rurais e estarem

---

<sup>1</sup> Nota: os usuários do SMP devem ser ainda distribuídos entre urbanos e rurais.

igualmente distribuídas entre as operadoras de rede. O uso em movimento, seja ele em um trem ou em um carro, deve ser coberto, bem como o uso estacionário em um escritório ou em casa.

### **C. Informações a serem obtidas dos participantes**

Os participantes serão convidados a participar durante três meses da monitoria prospectiva de rede utilizada em seus celulares – conforme descrição da seção D. Seis meses após o período de monitoria estar completo, a parte apropriada da seção do questionário CAPI utilizado no estudo de caso controle será administrado em uma entrevista. Questões adicionais a serem perguntadas são parecidas às seguintes:

- Se o indivíduo foi o primeiro usuário do telefone
- Se algum outro celular foi utilizado durante o período
- Se algum outro tipo de telefone (e.g. dispositivos manuais) foram utilizados durante o período
- A língua materna dos participantes ou a língua preferida de uso – em países apropriados
- Se os participantes sofreram ou não de sintomas que eles ou elas atribuem à utilização dos telefones, como dores de cabeça e distúrbios do sono.

Ademais, será importante antecipar que alguns participantes irão passar tempo em outros países (e.g. como parte de seus negócios), e poderão utilizar telefones de outras companhias telefônicas/telecomunicações as quais não estão contribuindo com o tráfego ou não estão registros de contas. É importante ressaltar que o registro dos participantes em qualquer viagem para outros países e o uso de qualquer operadora extraterritorial durante o período de estudo.

### **D. Informações coletadas pelas operadoras de rede (monitoramento de rede)**

Às operadoras de rede será solicitado que registrem prospectivamente as informações a seguir por um período de três meses:

Para cada chamada realizada ou recebida

- Dados
- Realizada ou recebida
- Tempo de início e fim
- Primeira e última estação base utilizada<sup>1</sup>
- Tipo de chamada (voz, mensagem).
- Telefone utilizado

A estação da base de dados será utilizada se a chamada for feita em movimento (i.e. em um trem ou um carro) ou estacionária, e para categorizar as chamadas como "urbana", "suburbana" ou "rural".

### **E. Informações que podem ser derivadas do uso dos Telefones Modificados por Software (SMPs)**

Como parte das atividades da avaliação de exposição do Estudo de caso-controle INTERFONE, cada país/região onde a rede GSM (ou 1900 MHz) for utilizada, será modificada utilizando o Software Modificador de Telefones para coletar informações sobre as saídas de energia de diferentes modelos e configurações de telefones. As características e o uso dos SMPs estão descritos em um documento separado. Eles serão de extrema importância para a validação de informações quanto à data, momento e duração das chamadas.

---

<sup>1</sup> Nota: como as referências da estação base pode ser de difícil compreensão, os membros do estudo devem negociar para obter ou as coordenadas referenciais (por exemplo SIG) da estação base o ter informações fornecidas em grupo (pela área se é dentro ou nos arredores das cidades – definição específica a ser discutida entre os membros do grupo de estudos e os operadores).

## **F. Por que usar os SMPs durante o estudo de validação?**

Em tese cada centro irá combinar os dois estudos, i.e. convidar 50 dos participantes do estudo de validação à utilizar o SMPs por um dos 3 meses durante o qual as informações serão registradas pelo operador. Isto resultará em menos participantes a serem contatados e menos entrevistas do que se o SMP fosse utilizado em um estudo separado.

Será importante ainda para a avaliação de exposição, como as informações registradas, junto às informações das operadoras de rede e os questionários permitirão a avaliação de diferenças na média de energia emitida pelos telefones em diferentes circunstâncias (as regiões de estudo, no uso urbano vs. suburbana e rural, em movimento vs. estacionária).

## **G. Determinação do tamanho amostral**

Infelizmente, determinar um tamanho apropriado para os estudos de validação não será algo concreto porque isto dependerá de mensurações a serem consideradas (mensurações múltiplas e mutáveis entre estudos), e suas variações entre e durante estudos. Um exemplo de um estudo de validação é o de Funch et al (1996) o qual envolveu mais de 5000 usuários de telefone, mas como um tamanho de estudo é improvável para ser realista para a validação dos estudos aqui considerados. Funch et al considerou que a associação entre minutos por semana de uso registrados pelas pessoas que responderam e a média semanal de uso calculada pelos dados de contas e encontrando uma correlação de 0.74 no geral, e 0.79 para aquelas com apenas um telefone celular. Assumindo que essas estimativas aplicam às mensurações comparativas no estudo de validação prospectivo, então é desejável a certeza de que, dada a correlação observada de 0.8, que a “verdadeira” correlação foi pelo menos de 0.6. O número de participantes necessário para detectar esta diferença pode ser calculada baseada em uma fórmula de tamanho amostral padrão utilizando a transformação da correlação de coeficientes de Fisher Z (Willett, 1998). Isto gera uma estimativa de tamanho amostral de cerca de 100-150 pessoas em cada centro de estudo, apesar de que maior quantidade seja desejável.

## **H. Análise de resultado**

A consonância entre os auto-relatos e as informações das operadoras de rede e os SMPs serão avaliados, e fatores que possam associar com os graus de variação dos erros de relato poderão ser identificados.

Análises serão realizadas em cada centro de estudo e a IARC em paralelo.

## **III. RECURSOS**

Espera-se que as operadoras de rede estejam hábeis para prover registros comerciais ou contas prospectivamente sem alterações.

## **IV. CALENDÁRIO**

A validação dos estudos deve ser inicializada o mais rápido possível uma vez que o comitê ético aprovou e concordou com o que foi obtido pelos operadores. Como o número de SMPs é limitado, eles podem apenas ser utilizados em dois países por vez. O Coordenador do Estudo INTERFONE irá contatar cada membro dos grupos para discutir o tempo de distribuição dos SMPs.



## **V. REFERÊNCIAS**

Rothman KJ, Chou C, Morgan R, Balzano Q et al. Assessment of Cellular Telephone and Other Radio Frequency Exposure for Epidemiologic Research. *Epidemiology* May 1996; 7:291-298.

Funch D, Rothman K et al. Utility of Telephone Company Records for Epidemiologic Studies of Cellular Telephones. *Epidemiology* May 1996; 7:299-302.

Willett W. *Nutritional epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1998.

## APÊNDICE E - COMITÊ DE MEMBROS

*O presente (validado em 2006) tem como membros os seguintes:*

### **A. Subcomitê Epidemiológico**

Dr Bruce Armstrong  
Dr Maria Feychting  
Dr Christoffer Johansen  
Dr Patricia McKinney  
Dr Joachim Schüz  
Dr Anthony Swerdlow  
Dr Paolo Vecchia

### **B. Subcomitê de Observação de Exposição**

Dr Bruce Armstrong  
Dr Joseph Bowman  
Dr Simon Mann  
Dr Louise Nadon  
Dr Masao Taki  
Dr Tore Tynes  
Dr Paolo Vecchia  
Dr Joe Wiart