

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DOM BOSCO
CURSO BIOMEDICINA

GABRYELLE AZEVEDO SILVA

O HPV COMO FATOR PREVALENTE PARA INDUÇÃO DO CÂNCER DE PÊNIS.

São Luís

2021

Gabryelle Azevedo Silva

**O HPV COMO COFATOR PREVALENTE PARA INDUÇÃO DO CÂNCER DE
PÊNIS**

Monografia apresentada ao Curso de
Biomedicina do Centro Universitário
Unidade de Ensino Superior Dom Bosco
como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharel em Biomedicina
Orientador: Prof. Me. Jonas Rodrigues
Sanches

São Luís

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Centro Universitário – UNDB / Biblioteca

Silva, Gabryelle Azevedo

O HPV como fator prevalente para indução do câncer de pênis / Gabryelle Azevedo Silva. __ São Luís, 2021.

51 f.

Orientador: Prof. Me. Jonas Rodrigues Sanches.

Monografia (Graduação em Biomedicina) - Curso de Biomedicina –Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco –UNDB, 2021.

1. Papilomavírus humano. 2. Câncer de pênis. 3. Carcinogênese – Prevalência. I. Título.

616.97

CDU

GABRYELLE AZEVEDO SILVA

**O HPV COMO COFATOR PREVALENTE PARA INDUÇÃO DO CÂNCER DE
PÊNIS**

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Me. Jonas Rodrigues Sanches

Mestre em Ciências da Saúde

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Prof. Me. Priscylla Gouveia Mendonça

Mestre em Ciências da Saúde

Faculdade Pitágoras

Prof. Dr. Vinicius de Barros Abreu

Doutor em Biotecnologia

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB)

Dedico a Deus pois sem ele nada seria possível, minha mãe, meu pai e demais familiares, amigos, meu noivo e principalmente ao corpo acadêmico e pesquisadores que se dedicam a respeito desse tema deslumbrante que é de extrema importância para o bem-estar populacional.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela dádiva da vida e por ter me concedido força e saúde para conseguir lidar com essa trajetória de 4 anos, que foi cheia de obstáculos e barreiras na qual tive que vencê-las diariamente, podendo citar o deslocamento de 1 e meia de ida e volta para a faculdade, no qual tive que acordar todos os dias da minha vida durante esses anos as 5 horas da manhã para organizar tudo e a fim de que o objetivo da primeira graduação fosse alcançado.

Ao meu professor e orientador Jonas Sanches, que tive a oportunidade de conhecer e somou de forma imensurável com suas aulas, aprendizados compartilhados, orientação, puxões de orelha, paciência e esforço, pois sem ele este trabalho não seria possível.

Minha família em especial a minha mãe que sempre foi a minha companheira de todos os momentos, minha verdadeira amiga e ao meu pai que foi um grande incentivador para esse projeto e este foram responsáveis por ensinar princípios e valores verdadeiros. Em especial ao meu noivo que sempre esteve comigo nessa trajetória de altos e baixos e foi o meu primordial ombro amigo e ouvinte das minhas inúmeras lamentações e choros.

Ao Centro Universitário Dom Bosco, pois durante esses anos foi o meu segundo lar e devo ressaltar que está possui um corpo docente, centrado e capacitado, disponível aos estudantes, sendo responsáveis por expandir minha mente e possibilitar perspectivas maiores e melhores.

A todos os meus amigos e companheiros acadêmicos que levarei as lembranças por toda vida, de modo particular a Nayra que é uma amiga que perpassa os muros da instituição e que sempre foi minha companheira, apoiadora e ajudante no decorrer desses anos!

“É para o diagnóstico precoce que devemos nos voltar em busca de qualquer progresso material na cura do câncer.”

(JOHN LOCKHART-MUMMERY, 1926, p. 120).

RESUMO

O câncer é um infortuno na saúde pública, visto a intensa incidência e causa de mortalidade precoce entre os sexos, contudo, acentuado para o público masculino a nível mundial e nacional e isso associar-se a elevada incidência de infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) que detém classes de oncogênicos de alto risco, que são responsáveis pelo desenvolvimento de lesões como: o câncer cervical; cânceres de cabeça e pescoço; e cânceres anogenitais que engloba o Câncer Peniano (CP). Para este, ressalta ser de extrema importância os demais fatores de risco como: tabagismo, idade de primeira relação, número de parceiros, circuncisão, aspectos socioeconômicos e o HPV. Sobre este último observou que há duas vias de indução, o relacionado ou não ao HPV. Em detrimento a isso, esta pesquisa visa analisar de que forma o HPV é um agente potencial para a carcinogênese do CP, e a contribuição dos demais fatores de risco. Para isso, se faz necessário identificar os HPV's oncogênicos, além da análise do perfil epidemiológico, com foco nacional e regional; e demonstrar a prevalência dos fatores de risco, a fim de identificar a interferência destes no desenvolvimento do CP. Os objetivos dessa pesquisa foram alcançados por meio da revisão bibliográfica e levantamento de dados e ensaios clínicos identificados por meio de banco de dados como: PubMed, MEDLINE, Lilacs e SciELO. Diante dos dados coletados, a maioria dos estudos na área constataram relação positiva entre HPV e CP sendo potencial a sua indução em especial no Brasil, Maranhão e os tipos mais recorrentes são o HPV16 e HPV18 por conta do índice de infecção pelo HPV, elevada prevalência dos fatores de risco e heterogeneidade da cobertura vacinal. Posto isso, conclui-se que o HPV é um fator associado ao desenvolvimento de CP por meio fisiopatológico e prevalente, sendo assim, indispensável para indução dessa carcinogênese.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano. Câncer de Pênis. Carcinogênese. Prevalência.

ABSTRACT

Cancer is an infortuno in public health, given the intense incidence and cause of early mortality between the sexes, however, accentuated for the male public worldwide and nationally and this is associated with the high incidence of human papillomavirus (HPV) infection that holds high-risk classes of oncogenicdrugs, which are responsible for the development of lesions such as: cervical cancer; head and neck cancers; and anogenital cancers that includes Penile Cancer (PC). Furthermore, the other risk factors such as smoking, age of first relationship, number of partners, circumcision, socioeconomic aspects and HPV are extremely important. On the latter noted that there are two routes of induction, whether or not related to HPV. To this detriment, this research aims to analyze how HPV is a potential agent for the carcinogenesis of PC, and the contribution of other risk factors. For this, it is necessary to identify oncogenic HPV's, in addition to the analysis of the epidemiological profile, with national and regional focus; and demonstrate the prevalence of risk factors in order to identify their interference in the development of PC. The objectives of this research were achieved through bibliographic review and data collection and clinical trials identified through databases such as PubMed, MEDLINE, Lilacs and SciELO. Given the data collected, most studies in the area found a positive relationship between HPV and PC and their induction potential, especially in Brazil, Maranhão and the most recurrent types are HPV16 and HPV18 due to the hpv infection index, high prevalence of risk factors and heterogeny vaccination coverage. Having said that, it is concluded that HPV is a factor associated with the development of PC through pathophysiological and prevalent means, thus being indispensable for PC induction.

Keywords: Human Papillomavirus. Penile Cancer. Carcinogenesis. Prevalence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Genoma do HPV e micografo.....	21
Figura 2 - Fluxograma de artigos e estudos escolhidos para compor os resultados de literatura científica.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Prevalência do HPV em âmbito regional	28
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Tipos de HPV e suas decorrentes lesões cutâneas.....	23
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relativa aos autores empregados para obtenção dos resultados e discursão da pesquisa.....	34
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BXO	Balanite Xerotica Obliterans
CEC	Carcinoma Espinocelular
E1	Proteína precoce 1
E2	Proteína precoce 2
E4	Proteína precoce 4
E5	Proteína precoce 5
E6	Proteína precoce 6
E7	Proteína precoce 7
HCAB	Hospital de Câncer Aldenora Bello
HPV	Papilomavírus Humano
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
Hr- HPV	Papilomavírus Humano de alto risco
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IDUP	Sociedade Internacional de Patologia Urológica
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
INCA	Instituto Nacional de Câncer
L	Proteína tardia
LR-HPV	Papilomavírus Humano de baixo risco
L1	Proteína tardia 1
L2	Proteína tardia 2
Nm	Nanômetros
OMS	Organização Mundial da Saúde
CP	Câncer Peniano
p53	Proteína celular supressora de tumor
pRb	Proteína do retinoblastoma
PUBMED	Ntional Library of Medicine and National Institutes of Health
SciELO	Scientific Eletronic Library Online
SOT	Receptores de Órgãos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 DESENVOLVIMENTO	17
2.1 Infecção pelo HPV	17
2.2 Classificação oncogenética e correlação a cânceres anogenitais.....	21
2.3 Câncer de pênis	23
2.3.1 Fatores de risco para CP.....	24
2.4 Perfil epidemiológico HPV e prevalência do HPV/Câncer de pênis em âmbito nacional e regional.	27
3 METODOLOGIA	30
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	31
4.1 Resultados	31
4.2 Discursões.....	39
4.2.1 HPV como indutor do CP por aspectos fisiopatológicos atrelados a prevalência.	39
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um grave problema de saúde pública mundial, visto que essa é uma das quatro principais causas de mortalidade prematura na grande maioria dos países, sendo 19,3 milhões de novos casos distribuídos de forma homogênea para ambos os sexos, com 10 milhões de óbitos, entretanto, a mortalidade se associa potencialmente ao sexo masculino. Ademais, em países com elevado Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) a incidência é elevada em comparativo com países de baixo IDH (SUNG et al., 2021). Tendo no Brasil a estimativa para 2020- 2022 de 625 mil de novos casos (INCA, 2020).

Um contribuinte para esse quantitativo de incidência no âmbito nacional e correlacionado aos homens é o Papilomavírus Humano (HPV), que é um agente biológico causador de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Não obstante, atualmente são reconhecidas duas vias de carcinogênese peniana, uma conduzida pela infecção pelo HPV e outra independente do HPV (MEDEIROS et al., 2021). Sendo esse o responsável pela contribuição do Brasil com 51% de infecção dentre a média global, e é apontado como causador de 47% dos carcinomas relacionados ao pênis, representando 0,1% dos tumores no Brasil (PINTO et al., 2020).

Neste contexto, o HPV detém classes de oncogênicos de alto risco, que são responsáveis pelo desenvolvimento de lesões pré-câncer e câncer, sendo mais prevalente em suas cepas 16 e 18 que são responsáveis por grande maioria dos casos de câncer. Podendo citar o câncer cervical; e uma fração substancial dos cânceres de cabeça e pescoço; e cânceres anogenitais que dentro dessa classe identifica-se o Câncer Peniano (CP) (OLIVEIRA, 2019; MARTEL et al., 2017; MEDEIROS et al., 2021;). Que é uma patologia mundialmente considerada rara, entretendo, tratando-se de países subdesenvolvidos, o CP aponta-se como 10% dos casos entre os carcinomas que atingem a população nacional masculina (PINTO et al.; 2020). Deve-se salientar que segundo o atlas de mortalidade por câncer este demonstra no Brasil 458 números de morte no ano de 2019 (INCA, 2021)

Em meio a essa prevalência destaca-se alarmantemente a região norte e principalmente nordeste, visto que o estado do Maranhão possui a maior

incidência de CP por conta da alta preponderância de fatores de risco, sendo assim, este contém taxa preocupante de acometimento e crescimento (VIEIRA et al., 2020).

A carcinogênese dessa patologia é multifatorial, compilando fatores de risco como genética, tabagismo, higienização indevida, fimose, estilo de vida, número de parceiros, idade precoce de primeira relação, não utilização de preventivo, condição socioeconômica e infecção com o papiloma vírus humano (HPV). Assim, observa-se a associação de eventos endógenos, exógenos que quando conciliados aumentam a possibilidade de desenvolvimento. (ROSA et al., 2019; PINTO et al., 2020)

Um fator de risco que é de extrema importância, entretanto altamente negligenciado é o HPV, embora este, associa-se a alta taxa de casos no Maranhão por conta do elevado índice de infecção pelo mesmo, em conjunto com a fimose e grande prevalência dos fatores de risco (VIEIRA et al., 2020).

Por conta da elevada correlação e identificação desse agente biológico com grande potencial para estímulo neoplásico, este demonstra ser um agente altamente apto para a indução da progressão neoplásica, isso se justifica pela intensa estimulação ao cuidado para o público feminino, sendo o masculino esquecido, entretanto, ambos são acometidos e a elevação de índice volta-se atualmente aos homens na problemática de CP (PINTO et al., 2020). Dessa forma, hipotetizamos que o HPV em suas cepas oncogênicas é agente potencial para indução neoplásica, sendo indispensável para a progressão do CP.

Diante dos fatos apresentados, a pesquisa tem como objetivo, analisar de que forma o HPV é um agente potencial para a carcinogênese do CP, em conjunto com demais fatores de risco. Para isso, se faz necessário identificar os HPV's oncogênicos, além da análise do perfil epidemiológico dessa patologia, com foco nacional e regional; e demonstrar a prevalência dos fatores de risco, a fim de identificar a interferência destes no desenvolvimento do CP. Assim esta pesquisa faz-se importante, pois contribui para identificação do HPV como agente oncogênico e com isso associa-se a qualidade de vida e saúde populacional.

Para alcançar os objetivos desta pesquisa, será realizada uma revisão de literatura bibliográfica científica descritiva e levantamento de dados baseados em

artigos científicos e em ensaios clínicos sobre a importância do HPV na progressão do câncer de pênis, identificados nas bases de dados do *National Library of Medicine and National Institutes of Health* (PUBMED), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e o site do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Infecção pelo HPV

O HPV que integram a família *Papillomaviridae* que possuem como característica fundamental a dimensão de 50 nm, contendo DNA circular duplicado, com numerosas pares de bases e constitui-se de 200 tipos de HPV's (número dos identificados) e dentre este aproximadamente 40 são especializados na invasão do trato anogenital. Estes podem permanecer aptos a contaminação por dia nas superfícies e ainda tem 30% de infectividade após sofrer processo de desidratação (DOORBAR et al., 2015; PETCA et al., 2020; CARVALHO et al., 2021; SICHERO et al., 2020)

Com isso constata-se que indivíduos com vida sexualmente ativa já possuíram essa infecção pelo menos uma vez na vida, independentemente do gênero e sexualidade pois trata-se do contato de mucosas nas diversas modalidades, levando a transmissão (PETCA et al., 2020; BURD et al., 2021) A grande maioria dos casos permanecem assintomáticas por muito tempo, visto que a infecção pode seguir duas formas: a abortiva ou transformadora, que depende do fator imunológico do vetor e do tipo de HPV, podendo até mesmo ocorrer a resolução dessa infecção espontaneamente por meio dos próprios mecanismos imunológico do hospedeiro. Estudos apontam que leva de 6 a 24 meses para que ocorra a liberação e o seu desenvolvimento de câncer por meio da infecção corresponde de 5 a 10 ou no máximo de 20-25 anos (CARVALHO et al., 2021; PETCA et al., 2020; BURD et al., 2021).

Essa classe detém uma co-evolução resultante da relação vírus/hospedeiro, visto que o ciclo de vida desse vírus associa-se ao processo de

diferenciação celular por meio do maquinário imunológico do hospedeiro, assim propiciou o aprimoramento e a disseminação do mesmo para espécies distintas. (DOORBAR et al., 2015; SICHERO et al., 2020)

Assim, constituem um grupo complexo categorizado como heterogêneo e epiteliotrópicos classificados taxonomicamente por meio da sequência nucleotídica com duas classificações principais: a filogenética e oncogênica, que a primeira se associa a identidade da cadeia do gene L1, possibilitando até a identificação da evolução. A segunda é quanto o seu grau para o desencadear de carcinomas. Sendo a filogenética a Alpha, beta, gamma, mu e nu. Já os oncogênicos são os com potencial para carcinogênese e de maior relevância para este trabalho (CARVALHO et al., 2020; BURD et al., 2021)

Sobre as vias de transmissão ressalta-se que são diversas e esse grupo de vírus ingressa a lâmina basal, sendo possível por meio do contato pele-pele ou pele-mucosa, mas, se destaca uma das principais vias, que decorre de traumas microscópicos em mucosas devido da relação sexual, entretanto há também formas preponderantes não sexuais, devendo assim ressaltar a abordagem de rotas de transmissão (SICHERO et al., 2020; PETCA et al., 2020)

As rotas de transmissão são subdivididas em: horizontal que abrange a via sexual, entretanto inclui também qualquer superfície de contato com a pele (dedo, boca, equipamentos) levando a estudos sobre identificação de HPV em aparelhos de exame de rastreio sobre o mesmo; auto-inoculação que ocorre em casos de mulheres virgens e crianças sem reconhecida prática de abuso sexual; transmissão vertical que ocorre devido relação placentária, líquido amniótico e mucosa genital materna pois estudos apontam associação entre carga de DNA viral materna e possibilidade de transferência; e a última rota decorre da Waterborne que provem da água e esgoto, por meio de vários estudos no qual o tipo 16 e 18 foram encontrados nesses ambientes e estes podem permanecer aptos a infecção por sete dias em meio úmido. Esses dois tipos de HPVs descritos compõem a classificação dos de “alto risco” (GALLAY et al., 2016; MAMMAS et al., 2019; PETCA et al., 2020)

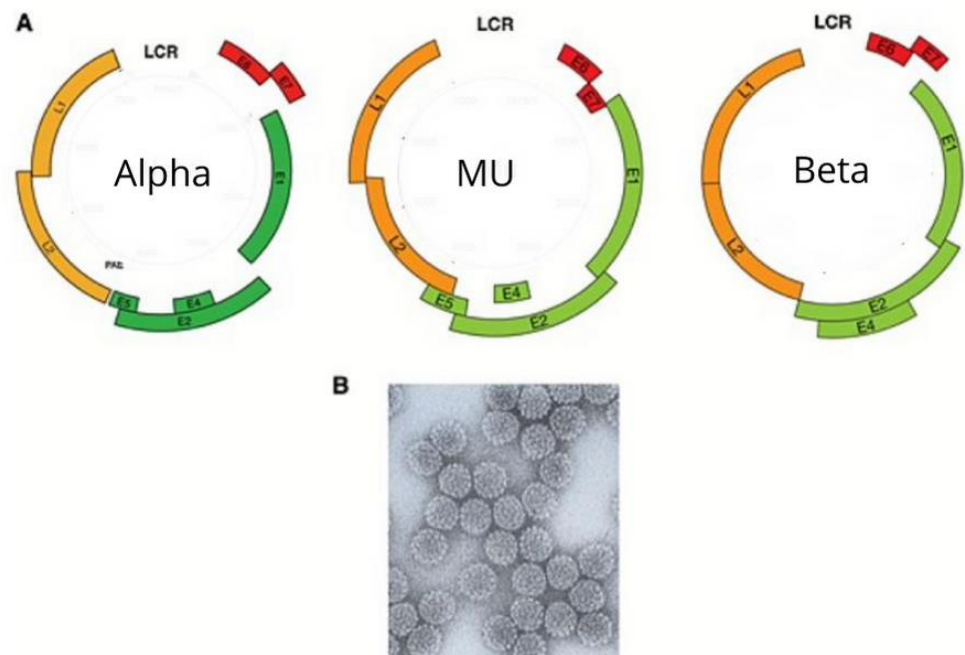
O HPV é subdividido estruturalmente em regiões distintas e com funções fundamentais para o ciclo de vida desse vírus, sendo estas a precoce denominada por E, que contém as proteínas oncogênicas E1 (helicase de DNA do vírus advinda

do “fator de transmissão viral codificado pelo gene E2”) e E2 (responsável pela fixação do “episoma viral ao genoma” do vetor) sendo estas responsáveis pela regulação da “transcrição e replicação do DNA viral” pois permitem a replicação das proteínas E4; E5; E6 e E7 que favorecem para o processo de evasão do sistema imune, desregulação celular do hospedeiro e agrupa elementos do vetos para a possibilidade de replicação viral com o seu maquinário; tardia L que é constituído pelas proteínas L1 que é a principal e L2, que é a proteína secundária capsíides em que estas juntas possibilitam a entrada do genoma viral no núcleo do hospedeiro; entretanto ressalta-se que esses vírus são não encapsulados, e a região de controle longo que constitui-se de diversos cis-elementos indispensáveis para o processo de “transcrição e regulação da replicação” além de ser não codificados (CARVALHO et al., 2021; BURD et al., 2021)

Com as proteínas existentes e já citadas, identifica-se que essa classe de vírus aprimora estratégias de imunoevasão persistentes. Estes tem especial afinidade com epitélio escamoso estratificado, mucosa, cutânea, queratinócitos e células que possuem alta atividade mitótica localizadas na camada basal para promoverem um ambiente de alta replicação viral, pois ativam efetivamente o ciclo celular durante a diferenciação epitelial infectada, que permite a alta distribuição de genoma viral em partículas infecciosas por meio da expressão das proteínas E6 e E7 que inibe a expressão da proteína pRb e a p53 que proporciona a regulação de crescimento celular, manutenção do ciclo, diferenciação, síntese e apoptose, levando a degradação desses importantes supressores tumorais (CARVALHO et al., 2020; PINTO et al., 2020; MEDEIROS et al., 2021).

Após o processo de infecção de células escamosas basais ocorre a excitação para aumento da partícula viral e crescimento da epiderme que só é possível por meio da supressão dos mecanismos de controle celular do vetor. Com mais precisão, cita-se agora que a proteína viral E6 acopla-se a p53 levando a sua degradação afetando suas funções normais, que são: encerramento do ciclo celular, auxílio na correção do DNA e apoptose na circunstância em que os danos no DNA não podem mais ser corrigidos. Já a E7 associa-se a pRb, que danifica suas funções normais, sendo estas: identificar, inibir células alteradas a concebam o processo de ciclo celular e divisão. (BACAJ et al., 2018; BROLLO et al., 2021) Todas essas proteínas já citadas podem ser identificadas figurativamente abaixo:

Figura 1 - Genoma do HPV e micrografo



Fonte: Adaptado Doobar et al., 2015

Figura 1 – Na segmentação A é apontado o arranjo do genoma por meio da classificação filogenética em Alpha, Mu e Beta, para demonstrar a semelhança de organização há modificações na posição. Já na B há a demonstração de “micrografo eletrônico” das partículas de papilomas vírus.

Isso leva a intensa proliferação de células cancerosas, já que, há uma diminuição do apoptose celular, aumento de tempo de vida de células infectadas, elevando o acúmulo de mutações, defeitos mitóticos, instabilidade genéticas devido a danos não reparados do DNA que contribui para diversas alterações celulares tornando um ambiente propicio para a carcinogênese (PINTO et al., 2020; MEDEIROS et al., 2021)

Dessa forma, as células escamosas alteradas se proliferam e matura-se à proporção que acessam a camada mais exterior da pele, que no caso dessa ocorrência pelos HPVs de alto risco isso leva a iniciação de uma neoplasia, e com a descamação possível infecção, já em circunstâncias de HPV2 na epiderme ou HPV 6 e ou HPV11 nas regiões anogenital, estes que são de baixo risco diversas vezes

torna-se retrogradadas diante desse processo, não levando a evolução de displasia. Com isso é possível evidenciar que não só os HPVs de alto risco tem potencial para proliferação escamosa, podendo ser denominadas como “fracamente malignas”. Ressalta-se que a p16 apesar de continuar ativa durante esse movimento e ser também uma supressora tumoral ela efetiva sua função em conjunto com as demais que foram inativas, dessa maneira essa proteína mesmo não sendo impedida pelo HPV não consegue efetivar sua função devida à perda das demais (BACAJ et al., 2018; MEDEIROS et al., 2021)

2.2 Classificação oncogenética e correlação a cânceres anogenitais.

Por meio da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) estão inclusos na classificação para 13 alfa HPV's detectados como cancerígenos, ou como mais rotineiramente denominados “alto risco” (HR-HPV), sendo esse os:16; 18; 31; 33; 35; 39; 45; 51; 52; 56; 58; 59 e 66 os de menor potencial carcinogênico “baixo risco” (LR-HPV) são: 6;11; 40; 42; 43; 44 e 54 (SICHERO et al., 2020).

Dentre os de alto risco tem-se elevada preponderância do HR-HPV 16 associado a cânceres anogenitais e na orofaringe, a ascensão desse tipo deve-se a recolocação de nucleotídeos em posições restritas do genoma, assim há fluxo mundial de variantes moleculares do HPV-16 correlacionado ao nível de mistura intrínseca de cada população. Já o HR-HPV-18 é segundo mais importante e identificado em situações de câncer. Ressalta-se que os LR-HPV em sua epidemiológica apresentam manifestações clínicas, entretanto não neoplásicas na forma de condylomas acuminata e apesar do HPV-6 ser considerado de baixo risco está relacionado a casos de cânceres anogenitais e nas amídalas, destaca-se também que em conjunto com o 6 o 11 também é identificado em aproximadamente 90% das anomalias “escamosas escamosas (LSILs)” (BACAJ et al., 2018; CARVALHO et al., 2020; SICHERO et al., 2020). Esses HPVs descritos 6 e 11; 16 e 18 são responsáveis exponencialmente por algumas lesões cutâneas e além desses outros. (BACAJ, 2018). Como pode ser observado na imagem a seguir:

Quadro 1- Tipos de HPV e suas decorrentes lesões cutâneas

Doença	Tipos de HPV	Outros tipos
Verruga comum	2	4, 7, 27, 57
Verruga warts	7	2
Verrugas palmoplantar	1	2, 4, 63
Verruga plana	3	10
Epidermosplasia verruciforme	5, 8	14, 20, 21, 25, 47
Condyloma acuminatum	6, 11, 16	18, 31, 33, 51

Fonte: Adaptado BACAJ et al., 2018

Quadro 1- As diferentes lesões cutâneas e seus tipos de HPV, podendo observar como anteriormente descrito.

Sendo assim, estes agentes, principalmente o HR-HPV 16 e 18 correlacionam-se diretamente com o desenvolvimento de diversos tipos de cânceres, visto que o HPV atinge locais anatômicos distintos e isso influencia no tropismo tecidual levando a alterações que propiciam ao câncer cervical, pele não melanoma, cabeça e pescoço principalmente o orofaríngeo que tem crescido substancialmente em comparação com os cervicais uterinos e cânceres anogenitais que este último inclui a vulva, vagina, pênis e anus (MARTEL et al., 2017; MPUNGA et al., 2020)

Em estudo referente a 2015 aponta-se o vulvar constatado como 90% de casos de prevalência de HPV, predominando o tipo HPV16 seguindo do HPV18, 21, 31, 33 e 34. Já na vagina identifica-se o HPV responsável por 85% dos casos principalmente o HPV 16 sendo expresso em 60%. No anal o HPV demonstra-se em 80 a 96% dos casos sendo o 16 o tipo mais prevalente e no peniano o HPV 16 é prevalente em 40 a 70% dos casos. Tudo isso, para apontar a elevada incidência do

HPV 16 desde anos passados e outros estudos ainda apontam o HPV 18 como um alto recorrente oncogênico (DOORBAR et al., 2015; MARTEL et al., 2017).

Em estudos atuais essas tachas continuam crentes, identificando-se o HPV16/18 como 73% de carga atribuível a cânceres. Tudo isso é provável com base na elevada incidência da presença de DNA do HPV descrita para cânceres em especial o anogenitais, em locais anatômicos distintos como ânus, vagina, vulva e peniano. Apesar de já se deter coberturas de vacinação (DOORBAR et al., 2015; MARTEL et al., 2017; MPUNGA et al., 2020; FERLAY et al., 2020)

2. 3 Câncer de pênis

O CP que recebeu uma nova classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) por meio da Sociedade Internacional de Patologia Urológica (IDUP) que separou o CP em relacionado ao HPV e não relacionado ao HPV (condições inflamatórias crônicas como balanopostite por conta da fimose). Essa neoplasia acomete predominantemente, entretanto não exclusivamente homens na faixa etária de 50 a 70 anos (CUBILLA et al.,2018; MEDEIROS et al.,2021).

A carcinogênese peniana se origina histologicamente com neoplasias intraepitelial peniana (PeIN) e podem ser classificadas como carcinoma espinocelular (CEC) que se expressa na forma de pequenas lesões na região do prepúcio, que pode progredir para carcinomas escamosos invasivos sendo comum no âmbito de que os carcinomas que acometem as células escamosas usuais e convencionais são mais recorrentes, representando 95% dos casos (KORKES et al., 2020; MEDEIROS et al.,2021)

A outros subtipos de CP que se diferencem em morfologia, clínica e prognóstico, podendo citar: carcinoma pseudoglandular que é mais agressivo e frequente em pacientes com idade mais avançada; carcinoma verrucous de baixo grau, mas pode se apresentar também na forma híbrido que é mais metastático; carcinoma cuniculatum que demonstra ser a variante do verrucous. Também há carcinomas mistos, pois é identificada na mesma região a atuação de mais de um tipo, ressalta-se que essa variedade e via depende do HPV (DOUGLAWI et al., 2017; MEDEIROS et al., 2021; KORKES et al., 2020)

Já o subtipo não escamoso pode-se citar os sarcomas, melanomas, carcinoma basal celular e linfoma. Há dois carcinomas penianos mais frequentes que são os basalóides que demonstra alta taxa de metástase, sem formação de verruga e endofítico; e o outro é condilomas (warty) que é verrocítico com formação de verruga. Esse câncer assim como diversos outros tem progressão lenta que se inicia na mucosa e pele da glans ou prepuce, que progredi para a corpora cavernosa e eixo peniano que pode se propagar para outras regiões (DOUGLAWI et al., 2017; OLESEN et al., 2019; MEDEIROS et al., 2021).

Evidencia-se que a região mais recorrente de acometimento é a glans, representando 48%, já o prepuce é demonstrado com 21% de incidência e a glans e prepuce é de 9%, sulco coronal 6% e raramente identificado no eixo (DOUGLAWI et al., 2017).

2.3.1 Fatores de risco para CP

Há fatores que apresentam relação direta com a incitação no desenvolvimento da malignidade peniana, e estes são responsáveis pela ascensão no risco do desenvolvimento de CP, assim os fatores de risco para essa patologia são: genética, tabagismo, higienização indevida, fimose, estilo de vida, número de parceiros, idade precoce de primeira relação, não utilização de preventivo, baixo status socioeconômica e infecção com o papiloma vírus humano (HPV). Além desses apontados por Pinto (2020), Douglawi (2017) ainda complementa citando outros com: falta de circuncisão, obesidade, fototerapia UVA, imunocomprometimento, esclerose líquen e Yang (2019) ainda cita escolaridade. (DOUGLAWI et al., 2017; PINTO et al., 2020; VIEIRA et al., 2020).

A obesidade apesar de ser mais incidente em mulheres e ser associado principalmente ao câncer endometrial por conta da relação direta com IMC, tem sido apontado sua relação com a inflamação crônica e resistência insulínica e isso influencia diretamente com a carcinogênese, pois o desenvolvimento de tumor relaciona-se com “aumento das vias inflamatória e sinalização de insulina” e além da associação com o metabolismo, também dificulta a higiene genital que se ressalta

em situação de presença de fimose. A relação específica ao câncer peniano é apontada por meio de estudos que demonstram que dentre esses pacientes 53% são obesos e conseqüentemente mais propensos (ALLOTT et al., 2016; BARNES et al., 2016).

O tabagismo é fator de risco muito relevante, visto que esse público possui quatro vezes mais de chance de desenvolver o CP devido seu efeito imunossupressor local e sistêmico que se potencializa em fumantes pesados. Há evidências que os produtos químicos advindos do tabaco possuem potencial mutagênico e identificados no esmegma desencadeando danos no DNA resultando na modificação celular epitelial (PETCA et al., 2020; MEDEIROS et al., 2021).

A fototerapia Psoralen UV-A (PUVA) é utilizado como tratamento de psoríase de placa crônica e já é apontada como fator para aumento de risco de carcinomas de células escamosas da pele apesar de não exposta ao sol, à associação ao CP deriva de estudos que apontam que mesmo com a proteção genital persistiu a alta incidência e relação (DOUGLAWI et al., 2017).

A falta de circuncisão é um dos fatores mais aceitos como fator para CP, por conta de dificultar a higiene devida, aumentar a possibilidade inflamação crônica e elevar o risco de transmissão de HPV. Identifica-se que, regiões com elevado índice de circuncisão são quase imensuráveis os casos de CP, além de que evidências demonstram associação a grande maioria dos casos no ato de circuncisão na idade adulta é um importante fator para identificação de sinais de câncer (MEDEIROS et al., 2021; DOUGLAWI et al., 2017).

A fimose consiste na impossibilidade anormal de retrain o prepúcio que tem como contribuinte a falta de circuncisão e é identificado em 75% dos homens que tem CP, pois isso desencadeia a má higiene da região e acúmulo de smegma que historicamente havia associação com a carcinogênese peniana, entretanto estudos apontaram que o smegma não possui efeito nocivo. Mas, a outras inflamações da pele pré-pitil como balanite e posthite que estão sendo ligadas a esse câncer, visto que são excessivas devido à fimose (MEDEIROS et al., 2021; DOUGLAWI et al., 2017).

A má higiene também é relatada como um importante fator de risco, pois estudos apontam que em populações com baixo índice de circuncisão, elevada incidência de fimose, entretanto alto percentual quantidade de banho e higiene adequada há uma redução drástica na incidência de casos (VIEIRA et al., 2020).

As lesões pré-malignas também são apontadas como fator de risco, pois são lesões altamente propensas a tornarem malignas, podendo ser secundárias de dados recorrentes de inflamações em grande maioria crônica e HPV como condiloma. A condição inflamatória crônica e esclerose líquen também é um aspecto que pré-dispõem os indivíduos para o desenvolvimento dessas carcinogêneses, assim como pós-selite e balanite, demonstrado pelo índice de 45% de pacientes com CP que possuem essas inflamações. Além destas, também é descrito a variante balanite xerotica obliterans (BXO), pois a literatura descreve quem em 2017 50% dos pacientes com CP possuem histórico de BXO (BUNKER et al., 2015; DOUGLAWI et al., 2017).

Ressalta-se que indivíduos HIV positivo, receptores de órgãos (SOT), AIDS e o público imunocomprometido, já que possuem uma diminuição na capacidade de neutralizar oncoproteínas, sendo alta e acelerada a propensão na contaminação com o HPV e desenvolvimento de lesões de alto grau assim observa-se que nesses casos há um aumento exponencial de risco (BURD et al., 2021).

É identificada uma ênfase da associação de HPV com carcinogênese que é de suma importância para esta pesquisa e tratando-se de peniano evidenciou-se em 2017 que este agente possui 48% de associação a CP principalmente os subtipos de alto risco 16 e 18. E isso perdura até os dias atuais por conta da alta identificação do DNA do HPV em CP como outrora já foi esmiuçado (VIEIRA et al., 2020; DOUGLAWI et al., 2017; DOORBAR et al., 2015)

O estado socioeconômico, civil e escolaridade deve ser salientados também. Evidenciou-se que o aspecto socioeconômico se correlaciona diretamente com a incidência mundial dos cânceres em geral, que em âmbito nacional e regional tornar-se discrepante e indispensável contribuinte por conta da combinação da baixa conscientização, esclarecimento, demora de tratamento tanto por constrangimento quanto pela fila de espera dos sistemas públicos. O estado civil é citado, pois se identifica que homens solteiros, divorciados ou viúvos são mais predispostos e

incidentes no desenvolvimento de CP. E escolaridade é apontada visto que dados demonstram que a probabilidade é reduzida em populações com alto índice de escolaridade, visto que aqueles que possuem um maior nível de educação e economia possuem mais acesso a saúde (VIEIRA et al., 2020; YANG et al., 2021).

2.4 Perfil epidemiológico HPV e prevalência do HPV/Câncer de pênis em âmbito nacional e regional.

O Brasil é um país vasto e diversificado no aspecto socioeconômico, assim a prevalência de HPV é influenciada por essas variáveis refletindo na desigual entre os sexos e sítios anatômicos, pois muda de acordo com a região analisada, sua situação de evolução econômica e incidência dos fatores de risco. Observa-se uma elevada prevalência de infecção por HPV, entretanto deve-se ressaltar que há variedade nas regiões e áreas geográficas com elevação na região Nordeste. Dentre todas as regiões o sítio anatômico do pênis é o mais dominante (36%) seguida da região cervical (25%) e oral (12%). (COLPANI et al., 2020)

Em um estudo denominado por POP-BRASIL (Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de HPV) concebido pelo Ministério da Saúde, foi analisando todas as variáveis associadas a fatores de risco a fim de determinar a prevalência do HPV nacional através das diferentes regiões. Assim 8.725 pessoas integraram esse estudo, sendo excluídas aquelas previamente vacinadas (810) de cada cidade de cada região, observou-se as seguintes características na população Brasileira: a maioria autodeclara-se pardo, seguido de brancos e negro, pequena parcela amarela e indígenas; integrantes da classe C, e em menor prevalência D e E, depois B e com apenas 1,9% A (PILZ et al., 2020).

A respeito do nível de escolaridade, o maior percentual 55% possuem apenas ensino médio completo/incompleto 23% com ensino fundamental e 21 com superior completo/incompleto. Dentre estes 15% utilizam cigarro e a grande maioria ingerem bebidas alcoólicas. A vida sexual da amostra iniciou-se em média aos 15 anos, atualmente grande percentual encontra-se em relação estável, em que estes dividem-se entre namorando ou casados e só 50% utilizam proteção sexual, 12 % têm IST, 40% possuem algum tipo de conhecimento sobre HPV. Contudo, 53%

apresentam presença de HPV, que 35% foram identificados o de alto risco, 31% continham múltiplos tipos de HPV (PILZ et al., 2020).

A nível regional, deteve-se que o Nordeste se destaca sobre a prevalência de HPV das demais regiões (PILZ et al., 2020), por meio figura a seguir:

Gráfico 1- Prevalência do HPV em âmbito regional



Fonte: PILZ et al., 2020.

Contudo, ressalta que essa elevada prevalência do HPV possui relação direta com a preponderante incidência dos fatores de risco, como: idade precoce de primeira relação, baixa escolaridade e economia, utilização de tabaco, não aplicação de preventivo e histórico de IST e isso relaciona-se diretamente como o câncer de pênis, visto que o câncer de pênis é um substancial problema de saúde pública em países em desenvolvimento, tendo direta associação com a desigualdade econômica e fatores religiosos que não se relacionam a circuncisão, a exemplo

disso têm o Brasil, Índia e nações da África, diferente de Israel que possui altas taxas de circuncisão demonstra a menor incidência percentual a nível mundial de acometimento (DOUGLAWI et al., 2017; VIEIRA et al., 2020)

O Brasil em estudos epidemiológicos de 2017 apresentava o maior percentual de incidência, sendo “2,8 a 6,8 por 100.000” de CP demonstrando ser o quarto maior entre os cânceres que acometem o público masculino, destacando principalmente a região Norte e Nordeste, que são as duas com maior predomínio de acometimento por conta da eminente desigualdade socioeconômica e elevado índice de pobreza, corroborando com os fatores de risco descritos para essa neoplasia e dentre estes o Nordeste demonstra domínio na quantidade casos por conta da direta relação entre os aspectos anteriormente descritos. Tudo isso leva a exorbitante sobrecarga no Sistema Único de Saúde (SUS) (DOUGLAWI et al., 2017; KORKES et al., 2020).

Assim identifica-se que a região Nordeste possui a maior taxa de internação por conta do CP como reflexo do grande predomínio de casos acarretando gastos encômios e social para a população Brasileira (KORKES et al., 2020). Desse modo pode-se afirmar que o Brasil representa o maior índice de incidência sendo a região Nordeste com maior destaque por conta da preponderância de casos no estado do Maranhão (KORKES et al., 2020). Ademais, a região com maior percentual e que contribui exponencialmente para índice nacional de CP é o Nordeste, visto que, este apresentava 5,7% em 2017 à frente das demais regiões do país (DOUGLAWI et al., 2017).

Em estudos mais recentes, identifica-se que a continuidade desse fato, pois este se perpetua a frente do maior índice de casos por conta de aspectos como: preponderada prevalência de fatores de risco, podendo citar como exemplo o elevado índice de fimose, fator socioeconômico fortemente predominante e principalmente a discrepante incidência de infecção pelo HPV, a baixa escolaridade dificulta a compreensão dos pacientes não infectados e já infectados, levando a abandono de tratamento em associação ao fato de que muitos são advindos de áreas rurais distantes, tem dificuldade de acesso a hospitais e os locais de moradia não oferecem tratamento, gerando também a dificuldade de deslocamento,

impossibilitando até estudos sobre essa problemática por conta da perda do monitoramento (VIEIRA et al., 2020)

Com relação a isso, identifica-se que a grande maioria dos pacientes com CP no Maranhão, mais precisamente 57% residem em ambiente rural, 58% têm como fonte de renda a agricultura, 90% não tiveram acesso ou não concluíram os estudos, 74% são casados ou com relação estável, 66% demonstram esmemite, 73% possuem higiene genital ruim/moderada e 55% têm histórico de IST 60% praticam ou já praticaram zoofilia, representando a maioria dos pacientes. Aponta-se também que a grande maioria tem idade precoce de primeira relação e 75% tiveram mais de 6 parceiros sexuais (VIEIRA et al., 2020).

O sintoma inicial mais predominante nos casos foi prurido, com demora substancial para procura de tratamento, apontado como 18,9 meses. O HPV foi identificado em 62% dos pacientes como causalidade, apontando que 84% que representa a maioria estava com grau histológico II ou III no estágio T4, assim 96% tiveram que realizar a penectomia (VIEIRA et al., 2020).

O Maranhão possui o menor índice de IDH, sendo assim é o estado com maior índice de pobreza per capita. Podendo afirmar assim que o Maranhão contribui para maior média de CP nacional devido ao baixo status socioeconômico, corroborando com alta taxa de habitantes rurais, com mínima escolaridade e muito distantes dos centros de saúde, que estes também em grande maioria se encontram precários, tudo isso, em associação com alta contaminação pelo HPV, fimose, demora na busca e tratamento, com muitos casos de diagnóstico em circunstância de câncer avançado levando ao tratamento cirúrgico exponencialmente invasivo e um decréscimo na idade média de incidência, possível reflexo da não cobertura vacinal acentuada por conta da dificuldade de deslocamento para os municípios (VIEIRA et al., 2020).

3 METODOLOGIA

Para alcançar os objetivos desta pesquisa, será realizada uma revisão de literatura bibliográfica científica descritiva e levantamento de dados baseados em artigos científicos e em ensaios clínicos sobre a importância do HPV na progressão do CP, identificados nas bases de dados do National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), Scienti Eletronic Library Online (SciELO) e site do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Para delimitar a pesquisa foram utilizados como descritores: papiloma vírus humano (HPV), HPVs oncogênicos, câncer anogenital, CP, fatores de risco para CP, prevalência nacional e regional, perfil epidemiológico. Estes foram aplicados em conjunto com os critérios de inclusão e exclusão para análise dos artigos, sendo os seguintes: artigos publicados entre os anos de 2015 a 2021 nos idiomas, inglês, português e espanhol que atendiam as necessidades da pesquisa, analisados previamente por meio de seus resumos, sendo priorizados aqueles mais atuais e excluídos os que não estavam disponíveis de forma gratuita.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Resultados

Figura 2 - Fluxograma de artigos e estudos escolhidos para compor os resultados por meio da revisão de literatura científica.

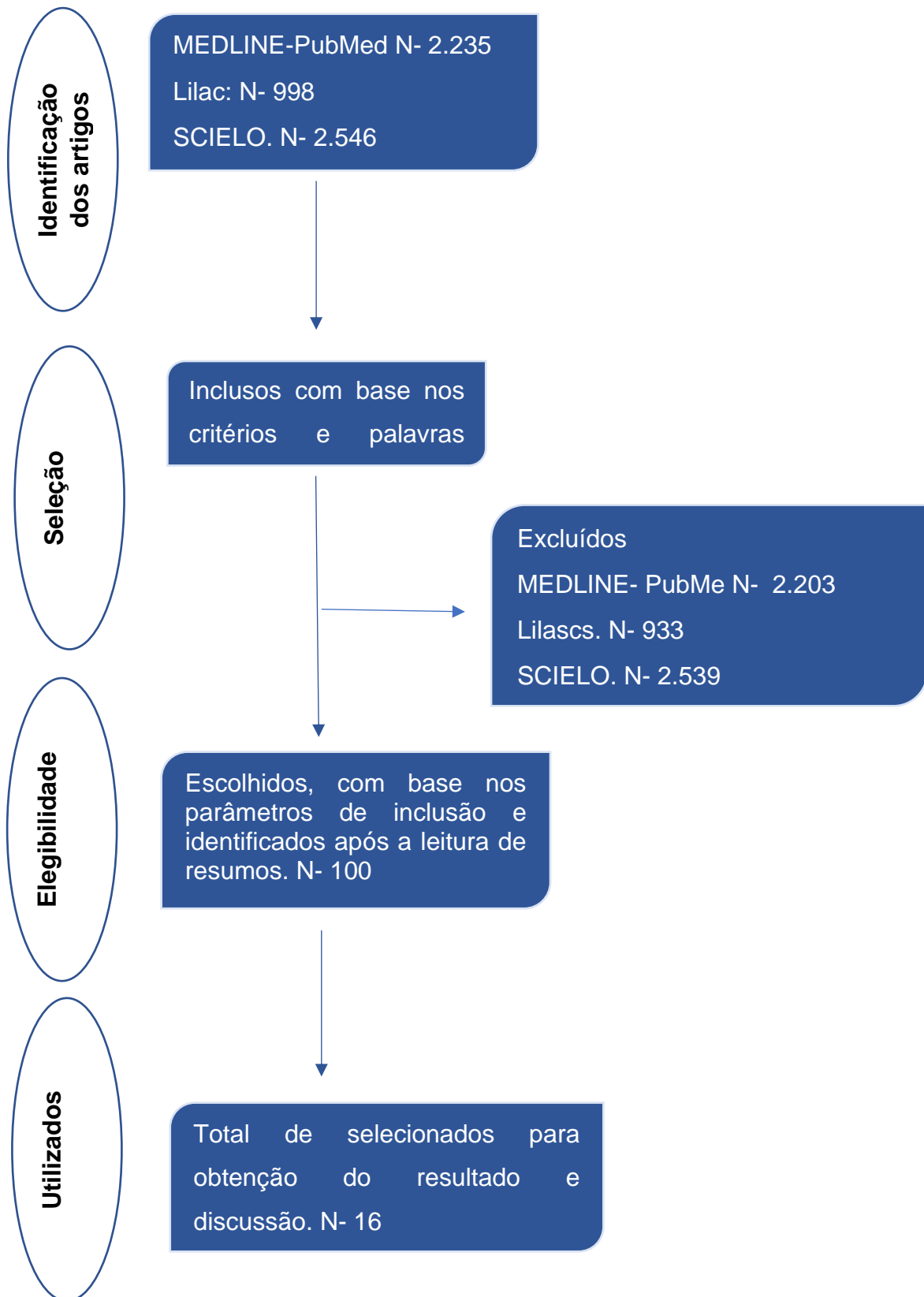


Tabela 1 – Tabela relativa aos autores empregados para obtenção dos resultados e discursão da pesquisa.

Título, autor e ano de publicação	Periódico	Objetivo	Resultado
A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer STRATTON et al., 2016	Journal ONCOLOGY	Relação da infecção do HPV em homens com o CP	Os HPV's de alto risco associam-se ao câncer peniano, entretanto, ainda não se compreende como esse agente pode ser um fator prognóstico e se associa-se a diferentes respostas ao tratamento do CP
Genital HPV infection and related lesions in men ANIC et al., 2011	Prev Med	Associação do HPV a doenças em homens (CP, verruga, neoplasia intraepitelial)	40% dos carcinomas penianos invasivos está atribuído ao HPV, principalmente quando associado a falta de circuncisão e neonatal e fimose.
Human Papillomavirus-Related Disease in Men: Not Just a Women's Issue	J Adolesc Saúde	Preocupação com a infecção do HPV masculino.	HPV é responsável por diversas alterações como CP e isso favorece ao aumento de infecção feminina, devido a

PALEFSKY et al., 2010			transmissão.
Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type	Int J Cancer	Identificação da carga mundial de câncer atribuídos ao HPV, como anogenital e CP	Obtenção de mapa de taxa de incidência de cânceres atribuídos ao HPV sendo de pênis 13.000
MARTEL et al., 2017			
Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence	Sci Rep	Obter as características epidemiológicas do Maranhão e correlação ao HPV	A maior incidência mundial de CP é no Maranhão e possuem como perfil e suas principais características são: habitar em área rural, vivi de agricultura, de baixa escolaridade, com idade precoce de primeira relação, má higiene e causado em 62% pelo HPV
VIEIRA et al., 2020			
Human immunodeficiency virus (HIV) infection in men with penile carcinoma is associated with	SciELO	Observar a incidência de HIV e HPV em CP	Nos pacientes investidos 55% possuíam o HIV e 55% e desses 24% dos que não possuem HIV, assim

increased prevalence
of human papilloma
virus infection and
younger age at
presentation

WENTZEL ET AL.,
2018

indivíduos mesmo
não sendo HIV
positivo tem
possibilidade de
desenvolvimento de
CP devido o HPV.

Human
papillomavirus as a
prognostic factor in
carcinoma of the
penis: analysis of 82
patients treated with
amputation and
bilateral
lymphadenectomy

PubMed

Verificação do HPV
como possível fator
prognóstico do CP

O DNA do HPV foi
obtido em 30,5% da
população amostral,
com maior incidência
do tipo 16, não
sendo identificada
divergência sobre a
taxa de
sobrevivência

BEZERRA et al.,
2001

Human
papillomavirus 16
and 18 L1 serology
compared across
anogenital cancer
sites

Canser Res

DNA do HPV nas
diferentes regiões
anatômicas
correlacionadas ao
câncer anogenital

Anticorpos do HPV-
16 estava
relacionado ao
câncer em todos os
sítios anatômicos
anogenitais de
ambos os sexos com
exclusão do CP in
situ.

CARTER et al., 2001

<p>The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States</p> <p>GIULIANO et al., 2008</p>	<p>Cancer Epidemiol Biomarkes Prev</p>	<p>Compreensão da infecção do HPV no sexo masculino, em âmbito de distribuição de tipos e como relação a diferentes localidades e idade</p>	<p>A incidência do HPV identificada foi de 65,2% subdividido entre oncogênicos e não oncogênicos e o Brasil destaca-se com maior prevalência sendo 72% de infecção pelo HPV</p>
<p>Histological characteristics of human papillomavirus-positive and-negative invasive and <i>in situ</i> squamous cell tumours of the pênis</p> <p>KRUSTRUP et al., 2009</p>	<p>Int J Exp Pathol</p>	<p>Avaliação a presença de HPV em carcinomas penianos</p>	<p>É alta a relação do HRHPV com o CP, com maior evidência de lesões de alto grau o que as de baixo grau, associação direta de quantidade células multinucleadas com HR -HPV, quando maior a identificação de um observa-se a potencialização do outro.</p>

<p>Multiple-Type Human Papillomavirus Infection in Male Anogenital Sites: Prevalence and Associated Factors</p> <p>NIELSON et al., 2017</p>	<p>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</p>	<p>Prevalência do HPV e fatores entre homens para câncer anogenital</p>	<p>22% detinham múltiplos tipos de HPV, dentre estes 8,6% com vários tipos oncogênicos e 13,4% com tipos não-oncogênicos, se sobressaindo na região do eixo e glans do que nas demais regiões do subtipo anogenital.</p>
<p>Risk Factors for Anogenital Human Papillomavirus Infection in Men</p> <p>NIELSON et al., 2007</p>	<p>J Infect Dis</p>	<p>Obtenção de análise sobre fatores de risco para infecção por HPV como auxiliar na transmissão e prevenção de câncer anogenital e CP</p>	<p>65,4% dos casos se ligam ao HPV, que 29,2% aos HR-HPV e 36,3% aos não-coogênicos, entretanto ressalta-se necessidade de demais fatores para indução como: fumo, quantidade de parceiros e uso de preservativo.</p>
<p>Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in penile carcinoma: a study of</p>	<p>J Clin Pathol</p>	<p>Apontar o predomínio do HPV dos tipos 16 e 18 como indução do CP</p>	<p>Grande parcela observou detecção do DNA do HPV 16 ou 18 no carcinoma peniano, sendo 16</p>

41 cases using PCR.			identificado em 10% e 18 também em 10%
CHAN et al., 1994			
Detection and Typing of Human Papillomavirus DNA in Penile Carcinoma	Am J Pathol	Supremacia do HPV relacionado ao CP, nos diversos tipos histológicos de CP	O DNA do HPV foi obtido em 100% dos condilomas, 99% nas displasias e 42% no CP, este último identifica-se a preponderância do tipo 16 por meio de 60%.
RUIBIN et al., 2001			
Human Papillomavirus	Microbiology Spectrum	HPV como indutor de cânceres cervicais e oncogênicos.	O HPV é relacionado a 50% de casos de CP, com predomínio do tipo 16 que é oncogênico.
BURD et al., 2021			
Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile câncer	Cancer Causer & Control	Busca por dados do DNA do HPV e do tipo específico, para observação do impacto sobre o CP	1.266 deram positivo para CCS e os testes foram confirmados com base na detecção de DNA das amostras com predomínio dos HPV 16 e 18
BACKER et al., 2008			

4.2 Discussões

4.2.1 HPV como indutor do CP por aspectos fisiopatológicos atrelados a prevalência.

Em estudo de 41 casos de amostras de CP advindas de procedimentos cirúrgico realizado em 1994 por Pathol com intuito de investigar a preponderância do HPV 16 e 18 em CP por meio da reação de cadeia polimerase com sondas específicas, pôde ser analisado o HPV com baixa possibilidade de ser indutor, já que apenas 15% dos 41 participantes apresentaram o HPV e dentre este quantitativo o HPV-16 e 18 como fator de indução, foi sugerida em decorrência dessa baixa prevalência que há necessidade de outros tipos de HPV para iniciação da patogênese (PATHOL et al., 1994).

Entretanto, Rubin (2001) em estudo mais recente com intuito de esclarecer a função do HPV em prol da indução de CP utilizou a mesma reação que foi aplicada por Pathol (1994), entretanto implementou uma “linha de genotipagem” que possibilitou a identificação comitente de diversos tipos de HPV (PATHOL et al., 1994; RUBIN et al., 2001).

Com isso, foi possível observar que a presença do HPV foi identificada em 42% dos casos de carcinoma peniano, sendo o tipo 16 mais prevalente entre os casos de HPV positivo (60%), corroborando com outras pesquisas dessa mesma época, que o HPV 16 foi identificado em 65 a 74% das anormalidades associadas ao CP. A presença do HPV demonstra relação acentuada em displasia e condiloma, representado pelo percentual de 80% de presença do seu DNA em basalóides e 100% em warty, assim entende-se que dentre os subtipos histológicos de CP o basalóide e warty estão repetidamente relacionados ao HPV e ainda ressalta que o câncer cervical possui uma preponderância maior relacionada ao HPV do que o CP (RUBIN et al., 2001).

Já, Carter et al., no ano de 2001 buscou o HPV em canceres anogenitais com teste de anticorpo para os tipos 16 e 18, sendo estes identificados em todos os locais de canceres em ambos os sexos, entretanto teve a exceção de CP, que este diferentemente de todas as outras regiões anatômicas que a maior incidência era in

situ o CP demonstrou maior recorrência em casos invasivos, sendo mais preponderante o HPV do tipo 16. Contudo, é elevada a porcentagem de presença de HPV em CP sendo 81% dos casos dessa população estudada com 69% ocasionado por HPV-16 e o 18 em menor proporção, pois este último relacionava-se mais em casos de cânceres entre mulheres (CARTEL et al., 2001)

Nielson et al., 2007 por meio do J Infect Dis, traz mediante a sua pesquisa um ponto de extrema importância, pois este ressalta além da associação do HPV a cânceres anogenitais e CP, os fatores de risco, que são de fundamental recorrência, identificado pelos seguintes resultados: 65% da população com câncer anogenital testaram positivo para HPV, 29 % possui pelo menos um tipo HR-HPV, além disso, observa-se uma associação mais forte de propensão para fumantes intensos, sobre este aspecto destaca-se que há relação direta de fumantes entre maior persistência de infecção pelo HPV e CP, ou indivíduos com grande número de parceiro e elevada constância de relações sexuais, histórico de IST e não utilização de preservativos (NIELSON et al., 2007)

Giuliano et al., no ano de 2008 analisou os 1.160 homens oriundo do “estudo de HPV em Curso em Homens” (HIM) que é de grande valia para esse tema pois, possibilita ineditamente uma análise da distribuição do HPV internacionalmente, como grande marco para associação do HPV a homens. Este inclui a observação dos fatores de risco e amostras do pênis para detecção do HPV por meio de PCR para aumento do gene de interesse, assim foi identificado no geral o HPV em 62% das amostras, dentre estes 12% associavam apenas aos HPVs de alto risco, 20% apenas aos de baixo risco e 17% misto, sendo ascendentemente discrepante o índice no Brasil, este considerado o país com maior índice de infecção entre Estados Unidos e México. Ressalta-se que o tipo mais incidente é 16, seguido do 51, 59 (GIULIANO et al., 2008)

Não obstante, um estudo publicado por Int J Pthou no ano de 2009 que obteve uma análise de 147 paciente com amostra de tecido para carcinoma peniano identificou que a grande maioria possui os HR-HPV, sendo levado em consideração também o local anatômico, visto que, 55% das lesões incidiam na glans, 65% no prepúcio. Subtipando esses tumores, observou que entre os HRHPV o 16 é o mais recorrente sendo 55% de todas as lesões identificadas e 91% dos

tumores HRHPV, comprovando que os HPV de alto risco pela expressão das proteínas oncogênicas E6 e E7 interferem nas proteínas supressoras tumorais do hospedeiro, consolidado o processo de carcinogênese (KRUSTRUP et al., 2009)

Palesfsky (2011) já traz outra colaboração a essa problemática do HPV, elucidando que apesar das maiores taxas de morte por infecção ao HPV associado ao câncer relacionasse ao público feminino em âmbito cervical, todavia, aos homens essa infecção é uma problemática crescente associado tanto a elevada transmissão a mulheres e a cânceres em especial os anogenitais e penianos que é muito recorrente em heterossexuais, com incidência elevada em diversas idades e se alastrado ascendentemente entre a população masculina, remetendo que a problemática do HPV como indução de cânceres não é um problema apenas para mulheres mas também para homens (PALESFSKY et al., 2010).

Nesse mesmo estudo, foi possível verificar que a intensidade de cânceres associados a HPV é instável, pois os cânceres celulares escamosos tem pouca relação com o HPV enquanto os basalóides e warty é vigorosamente ligado ao HPV. Além disso, o HPV é identificado substancialmente em CP, com predomínio de acometimento em regiões como eixo, coroa e escroto do pênis, mas ressalta-se a imensurável importância dos demais fatores de risco para indução, sendo principalmente a quantidade de parceiros sexuais, circuncisão, parceiros com histórico de IST e tabagismo (PALESFSKY et al., 2010).

Em uma análise oriundo do Prev Med, produzida por Anic et al., no ano de 2011, analisou-se que infecção por HPV tem potencial expressivo no desencadear de CP invasivo e isso corrobora com a elevação das taxas de mortalidade e morbidade dos homens, apontando que 40% de CP invasivo são atribuíveis ao HPV 16 e 18 com predomínio dos tipos basalóides e warty, reafirmando os achados de outros autores já citados neste capítulo (ANIC et al., 2011).

Além de tudo isso, esse mesmo autor ainda destaca a forte contribuição dos demais fatores de risco que também são de fundamental importância, como: inexistência de circuncisão, fimose e falta de vacinação. Sobre este último ressalta-se ser um dos principais aspectos preventivos para redução de infecção por HPV e demais doenças relacionadas ao mesmo (ANIC et al., 2011).

De acordo com Stratton (2016) o HPV pode induzir a diversas disfunções genitourinary como o CP em especial ao subtipo basalóides e warty. Pois foi detectado 20 amostras positivas para DNA de HPV em um estudo com 53 indivíduos em especial o tipo 16 com maior incidência, isso é explicado devido suas proteínas E6 e E7 sendo esse um dos principais fatores oncogênicos, entretanto há outras vias de indução da carcinogênese derivado do HPV como as modificações epigenéticas que favorecem a oncogênese (STRATTON et al., 2016).

Wentzel et al., no ano de 2018, com seu estudo foi possível afirmar, que a prevalência restante dos casos CP não associados ao HPV, ocorre, pois, há duas vias patogênicas distintas: a relacionada ao HPV e outra independente a esse vírus e ressalta-se que indivíduos HIV positivo acentua-se a permanência da infecção pelo HPV, isso aumenta a possibilidade de agravamento de CP, pois o HIV torna o indivíduo imunologicamente propício, divergindo dos imunocompetentes que muitas vezes conseguem eliminar esse vírus naturalmente pelas estratégias do sistema imunológico (WERRZEL et al., 2018)

Já em estudos atuais, correspondentes a 2021 oriundo do Sci. Rep. define o Brasil como país com maior incidência mundial de CP, contudo isso já foi verificado e inserido nessa discussão por meio do HIM através de Giuliano et al., 2008, sendo possível observar a perpetuação dessa preponderância desde anos passados até o atual (GIULIANO et al., 2008; VIEIRA et al., 2020)

Contudo, Vieira et al., 2020 proporciona por meio de um estudo transversal descritivo com 116 acometidos por CP que recebem assistência no “Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e no Hospital de Câncer Aldenora Bello (HCAB)” uma abordagem regional, visto que, reconhece o Maranhão por meio de dados que expressão este como o estado com maior incidência dentre o país com maior preponderância de CP devido o HPV, e possibilita uma análise epidemiológica do indivíduos do Maranhão com CP (VIEIRA et al., 2020).

Assim, observa-se que a grande maioria é habitante de áreas rurais, que sobrevivem por meio da agricultura, com baixa ou nenhuma escolaridade, sendo casados ou com algum tipo de relação estável, sendo recorrentes em homens e 45 a 60 anos. Além disso, ainda é possível obter análise sobre outros fatores de risco que

possuem indubitável importância no CP como já descrito por outros autores nessa discussão, identifica-se que no Maranhão os portadores de CP 41% são fumantes, com relato prévio de fimose 66%, sem presença de verrugas genitais, grande maioria com higiene prejudicada 73%, acometimento de IST 55%, cometimento de zoofilia 60%, idade precoce de primeira relação sendo 16 anos, tratamento tardio devido a desconhecimento e constrangimento, sendo de 60% dos casos com infecção por HPV. E ainda ressalta que essa alta incidência decorre da elevada prevalência de HPV no Maranhão e alta ocorrência de fatores de risco, como os descritos (VIEIRA et al., 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho permitiu compreender aspectos fisiopatológicos do HPV, ação e função das suas proteínas oncogênicas E6 e E7 que desempenham papel relevante no ciclo de vida desse hospedeiro e dessa forma favorece as estratégias de imunoenvasão persistentes tornando-se agentes potenciais para indução da alta replicação e alteração morfológica celular. Substancialmente, tratando-se dos tipos HR-HPV em especial o HPV16 e HPV18 devido seu potencial de oncogênese que atrelada a prevalência foram os constatados com maior aptidão para indução de CP.

Visto que, os resultados apontam que em grande maioria esses dois tipos de HPV's encontrados nas amostras com diagnóstico de CP são indicadas como agente causador. Contudo, leva em consideração a relevante contribuição dos fatores de risco relacionados ao estímulo da carcinogênese e estes também possuem parcela de correlação positiva para CP, entretanto não totalitária sem o HPV, devido a isso há a segregação dos casos associados ao HPV e os independentes dos HPV.

Corroborando com esse achado, analisou-se que o Brasil possui a maior incidência de CP, devido a contribuição expressiva da região nordeste com foco no estado do Maranhão devido a altas taxas de contaminação de HPV, falha na cobertura vacinal para esse agente e elevada prevalência dos demais fatores de risco. Posto isso, o HPV deve ser considerado como cofator para a indução de CP principalmente devido a prevalência a âmbito nacional, regional e estadual.

REFERÊNCIAS

ALLOTT EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. **Endocr Relat Cancer**. 2015 Dec;22(6):R365-86. doi: 10.1530/ERC-15-0400. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26373570; PMCID: PMC4631382.

ANIC GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med*. 2011 Oct;53 Suppl 1(Suppl 1):S36-41. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.08.002. PMID: 21962470; PMCID: PMC3495069.

BARNES KT, McDowell BD, Button A, Smith BJ, Lynch CF, Gupta A. Obesity is associated with increased risk of invasive penile cancer. **BMC Urol**. 2016 Jul 13;16(1):42. doi: 10.1186/s12894-016-0161-7. PMID: 27411982; PMCID: PMC4944270.

BUNKER CB, Shim TN. Male genital lichen sclerosus. **Indian J Dermatol**. 2015 Mar-Apr;60(2):111-7. doi: 10.4103/0019-5154.152501. PMID: 25814697; PMCID: PMC4372901.

BURD EM, Dean CL. Human Papillomavirus. **Microbiol Spectr**. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0001-2015. PMID: 27726787.

BACAJ P, Burch D. Human Papillomavirus Infection of the Skin. **Arch Pathol Lab Med**. 2018 Jun;142(6):700-705. doi: 10.5858/arpa.2017-0572-RA. PMID: 29848038.

BROLLO, Janaína. Avaliação das mutações em PI3K e do genótipo de HPV em pacientes com câncer cervical associados a desfechos clínicos e de sobrevida. 2021.

BEZERRA AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. **Cancer**. 2001 Jun 15;91(12):2315-21. PMID: 11413520.

CARVALHO, Newton Sergio de et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020790, 2021.

CARTER JJ, Madeleine MM, Shera K, Schwartz SM, Cushing-Haugen KL, Wipf GC, Porter P, Daling JR, McDougall JK, Galloway DA. Human papillomavirus 16 and 18 L1 serology compared across anogenital cancer sites. **Cancer Res.** 2001 Mar 1;61(5):1934-40. PMID: 11280749.

CHAN KW, Lam KY, Chan AC, Lau P, Srivastava G. Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in penile carcinoma: a study of 41 cases using PCR. **J Clin Pathol.** 1994 Sep;47(9):823-6. doi: 10.1136/jcp.47.9.823. PMID: 7962651; PMCID: PMC494939.

CUBILLA AL, Velazquez EF, Amin MB, et al. The World Health Organisation 2016 classification of penile carcinomas: a review and update from the International Society of Urological Pathology expert-driven recommendations. **Histopathology.** 2018;72(6):893-904. doi:10.1111/his.13429

COLPANI V, Soares Falcetta F, Bacelo Bidinotto A, Kops NL, Falavigna M, Serpa Hammes L, Schwartz Benzaken A, Kalume Maranhão AG, Domingues CMAS, Wendland EM. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Feb 21;15(2):e0229154. doi: 10.1371/journal.pone.0229154. PMID: 32084177; PMCID: PMC7034815.

DOORBAR J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Rev Med Virol.** 2015;25 Suppl 1(Suppl Suppl 1):2-23. doi:10.1002/rmv.1822

DOUGLAWI A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. **Transl Androl Urol.** 2017;6(5):785-790. doi:10.21037/tau.2017.05.19

GABRIELE L, Buoncervello M, Ascione B, Bellenghi M, Matarrese P, Carè A. The gender perspective in cancer research and therapy: novel insights and on-going hypotheses. **Ann Ist Super Sanita.** 2016 Apr-Jun;52(2):213-22. doi: 10.4415/ANN_16_02_13. PMID: 27364396.

Gallay C, Miranda E, Schaefer S, Catarino R, Jacot-Guillarmod M, Menoud PA, Guerry F, Ahtari C, Sahli R, Vassilakos P, Petignat P. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. **Sex Transm Infect.** 2016 Feb;92(1):19-23. doi: 10.1136/sextrans-2014-051977. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26071392.

GIULIANO AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Jolles E, Nielson CM, Baggio ML, Silva R, Quiterio M. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2008 Aug;17(8):2036-43. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0151. PMID: 18708396; PMCID: PMC3471778.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> Acesso em : 9 ago 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Câncer de pênis. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-penis>. Acessado em 15 de ago 2021

KORKES F, Rodrigues AFS, Baccaglioni W, Cunha FTS, Slongo J, Spiess P, Glina S. Penile cancer trends and economic burden in the Brazilian public health system. **Einstein (Sao Paulo)**. 2020 Nov 6;18:eAO5577. doi: 10.31744/einstein_journal/2020AO5577. PMID: 33174969; PMCID: PMC7607917.

KRUSTRUP D, Jensen HL, van den Brule AJ, Frisch M. Histological characteristics of human papilloma-virus-positive and -negative invasive and in situ squamous cell tumours of the penis. **Int J Exp Pathol**. 2009 Apr;90(2):182-9. doi: 10.1111/j.1365-2613.2008.00636.x. PMID: 19335557; PMCID: PMC2676700.

MARTEL C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. **Int J Cancer**. 2017 Aug 15;141(4):664-670. doi: 10.1002/ijc.30716. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28369882; PMCID: PMC5520228.

MAMMAS IN, Dalianis T, Doukas SG, Zaravinos A, Achtsidis V, Thiagarajan P, Theodoridou M, Spandidos DA. Paediatric virology and human papillomaviruses: An update. **Exp Ther Med**. 2019 Jun;17(6):4337-4343. doi: 10.3892/etm.2019.7516. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31186676; PMCID: PMC6507507.

MEDEIROS-Fonseca B, Cubilla A, Brito H, Martins T, Medeiros R, Oliveira P, Gil da Costa RM. Experimental Models for Studying HPV-Positive and HPV-Negative Penile Cancer: New Tools for An Old Disease. **Cancers (Basel)**. 2021 Jan 26;13(3):460. doi: 10.3390/cancers13030460. PMID: 33530343; PMCID: PMC7865362.

MENDES, Juliana Melo Macedo et al. Subexpressão dos genes rb, p53 e myc mediada por hpv e superexpressão de genes envolvidos no processo inflamatório cox2, pge2 e egfr com importância terapêutica em câncer peniano. 2017.

MARTEL, C., Plummer, M., Vignat, J., & Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. **International journal of cancer**, 141(4), 664–670. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>

MPUNGA T, Chantal Umulisa M, Tenet V, et al. Genótipos do papilomavírus humano no colo do útero e outros câncer anogenitais relacionados ao HPV no Ruanda, de acordo com o estado do HIV. **Câncer Int J**. 2020;146(6):1514-1522. doi:10.1002/ijc.32491

NIELSON CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, Markowitz LE, Giuliano AR. Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. **J Infect Dis**. 2007 Oct 15;196(8):1137-45. doi: 10.1086/521632. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17955431; PMCID: PMC3877918.

NIELSON CM, Harris RB, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF, Markowitz LE, Giuliano AR. Multiple-type human papillomavirus infection in male anogenital sites: prevalence and associated factors. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2009 Apr;18(4):1077-83. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0447. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318438; PMCID: PMC5415340.

OLIVEIRA CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. **Acta Cytol**. 2019;63(2):159-168. doi: 10.1159/000497617. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30870844.

OLESEN TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Oncol**. 2019;20(1):145-158. doi:10.1016/S1470-2045(18)30682-X

PALEFSKY JM. Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health*. 2010 Apr;46(4 Suppl):S12-9. doi: 10.1016/j.jadohealth.2010.01.010. Erratum in: *J Adolesc Health*. 2010 Jun;46(6):614. PMID: 20307839; PMCID: PMC2871537.

PETCA A, Borislavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). **Exp Ther Med**. 2020 Dec;20(6):186. doi: 10.3892/etm.2020.9316. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33101476; PMCID: PMC7579832.

PINTO, Derek Klinger Buás et al. Aspectos oncopatogênicos e incidências do câncer de pênis por HPV no estado do Maranhão, Brasil. *TÓPICOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE*, 2020.

PILZ, Carlos; HOHENBERGER, Glaucia Fragoso; HORVATH, Jaqueline Driemeyer Correia; CAIERÃO, Juliana; KOPS, Natália Luiza (comp.). **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV: (pop-brasil) - 2015-2017**. Porto Alegre: Yoyo Ateliê Gráfico, 2020. 89 p. Disponível em: <https://hospitais.proadissus.org.br/uploads/indicadores/Estudo-POP-BRASIL-2015-2017.pdf>. Acesso em: 29 out. 2021.

ROSA N, Giampaolino P, Lavitola G, Morra I, Formisano C, Nappi C, Bifulco G. Effect of Immunomodulatory Supplements Based on Echinacea Angustifolia and Echinacea Purpurea on the Posttreatment Relapse Incidence of Genital Condylomatosis: A Prospective Randomized Study. **Biomed Res Int**. 2019 Apr 11;2019:3548396. doi: 10.1155/2019/3548396. PMID: 31111049; PMCID: PMC6487159.

RUBIN MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, Pirog EC. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol*. 2001 Oct;159(4):1211-8. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62506-0. PMID: 11583947; PMCID: PMC1850485.

STRATTON KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016 Mar;30(3):245-9. PMID: 26984219.

SUNG H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality

Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin.** 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

SICHERO, L et al. "The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge." Brazilian journal of medical and biological research = **Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas** vol. 53,2 e9560. 31 Jan. 2020, doi:10.1590/1414-431X20199560

VIEIRA CB, Teixeira-Júnior A, Feitoza L, Pinho J, Calixto J, do Nascimento FSMS, Campos MAG, Lages J, Junior AMA, Soares F, Cunha I, Silva GEB. A cohort study among 402 patients with penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil with the highest worldwide incidence. **BMC Res Notes.** 2020 Sep 18;13(1):442. doi: 10.1186/s13104-020-05283-z. PMID: 32948228; PMCID: PMC7501695.

VIEIRA CB, Feitoza L, Pinho J, Teixeira-Júnior A, Lages J, Calixto J, Coelho R, Nogueira L, Cunha I, Soares F, Silva GEB. Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence. **Sci Rep.** 2020 Feb 19;10(1):2965. doi: 10.1038/s41598-020-59831-5. PMID: 32076037; PMCID: PMC7031540

WENTZEL, SW et al . Human immunodeficiency virus (HIV) infection in men with penile carcinoma is associated with increased prevalence of human papilloma virus infection and younger age at presentation. **S. Afr. j. surg.**, Cape Town , v. 56, n. 3, p. 47-50, Sept. 2018 . Available from <http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0038-23612018000300009&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Nov. 2021. <http://dx.doi.org/10.17159/2078-5151/2018/v56n3a2075>.

YANG J, Wang W, Wang Z, Wang Z, Wang Y, Wang J, Zhao W, Li D, Liu H, Hao M. Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China: a population-based survey of 10086 women. **Hum Vaccin Immunother.** 2020 Jul 2;16(7):1645-1652. doi: 10.1080/21645515.2019.1689743. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31809222; PMCID: PMC7482860.