

Índice

Agradecimentos.....	3
Lista de abreviaturas.....	4
Resumo.....	5
Abstract	7
1. Introdução	9
2. Materiais e Métodos.....	10
3. Vírus HPV.....	11
3.1. Mecanismo de infecção	11
3.2. Subtipos	13
3.3. Cancros associadas ao HPV	13
3.4. A infecção.....	14
3.5. Infecção persistente na Mulher-Carcinogénese	15
4. Carcinoma do Pénis	16
4.1. Epidemiologia.....	16
4.2. Etiologia.....	16
4.3. Tipos de tumores	17
4.4. Prevalência do HPV no carcinoma do pénis	19
4.5. Fisiopatologia do HPV	20
4.6. Morfologia dos tumores.....	21
4.7. Quadro Clínico	23

4.8.	Tratamento.....	25
4.9.	Prognóstico	27
5.	Vacina do HPV	29
5.1.	PNV	29
5.2.	Vacinas profiláticas.....	29
5.3.	Indicações	31
5.4.	Eficácia das vacinas.....	32
5.5.	Eficácia da vacina na prevenção da infecção do HPV nos homens	32
5.6.	Vacinação contra o HPV por rotina nos homens.....	34
6.	Circuncisão: outro método de prevenção.....	35
7.	Custo-efectividade: Discussão	37
8.	Conclusão.....	40
9.	Referências:.....	42

Agradecimentos

Desejo agradecer sinceramente e prestar o meu reconhecimento pela ajuda e apoio prestados por todos aqueles com quem convivi durante o período do meu curso, contribuindo directamente ou indirectamente para que este trabalho fosse realizado.

Agradeço ao meu orientador, Professor Arnaldo José Castro Figueiredo e ao meu co-orientador Dr. Pedro Neto Santos de Barros Moreira pela compreensão, disponibilidade e rumo que souberam dar a este trabalho com a sua preciosa experiência.

Finalmente deixo um agradecimento muito especial a toda a minha família e também àqueles com quem residi nestes anos em Coimbra.

Lista de abreviaturas

HPV – Vírus do Papiloma Humano

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

pRb - Proteína do retinoblastoma

CIN – Neoplasia Cervical *in Situ*

EUA – Estados Unidos da América

PIN - Penile Intraepithelial Neoplasia

PNV – Programa Nacional de Vacinação

VLP - Partículas semelhantes a vírus

NAI - Neoplasia intraepitelial do ânus

CDC – Centro de controlo de doenças

ACIP - Advisory committee on immunization practices

VIH – Vírus da imunodeficiência adquirida

HPV4 – Vacina quadrivalente contra o HPV

Resumo

Contexto: O Carcinoma do pénis é um tipo de cancro raro, cuja etiologia é multifactorial, sendo um dos factores de risco a infecção pelo HPV. O seu tratamento é mutilante, tornando-se assim interessante desenvolver uma estratégia de prevenção.

Objectivo: Pretende-se com este trabalho estudar a relação da infecção pelo HPV com o desenvolvimento do carcinoma do pénis, a potencial eficácia da vacina contra o HPV como estratégia preventiva e o interesse em vacinar homens para a prevenção deste carcinoma.

Material e métodos: Foi feita uma revisão da literatura publicada na PubMed, atribuindo-se particular ênfase aos dados mais recentes sobre a infecção pelo HPV, a sua relação com o carcinoma do pénis e a vacinação contra o HPV nos homens.

Resultados: Foi estimado que 47% dos carcinomas do pénis estão associados ao HPV. Os estudos que avaliaram a eficácia da vacina revelaram: uma eficácia contra a infecção persistente pelos HPV 6, 11, 16, e 18, de 83,7% entre os homens que têm sexo com mulheres e de 94,4% entre os homens que tinham sexo com outros homens; uma redução da incidência de 90,4% das lesões genitais externas; uma eficácia em 89,3% dos casos na prevenção das verrugas genitais; e uma eficácia da vacina na prevenção da neoplasia intraepitelial do ânus de 74,9%. Contudo, a eficácia da vacina na prevenção do cancro do pénis ainda não foi avaliada; isto porque, apesar de terem sido observadas neoplasias intraepiteliais do pénis, o número de casos avaliados é reduzido e a eficácia da vacina não foi demonstrada.

Conclusão: Actualmente ainda não é recomendável vacinar homens contra o HPV apenas com o objectivo de prevenir o cancro do pénis, uma vez que não existe informação suficiente quanto aos seus benefícios contra este cancro. Por outro lado, se for tido em conta o largo espectro de benefícios que a vacinação nos dois sexos pode trazer em termos de saúde pública, o argumento para vacinar os homens torna-se mais forte.

Palavras-chave

Infecção pelo HPV, Carcinoma do pênis, Vacina contra o HPV

Abstract

Context: Penile carcinoma is a rare type of cancer with multifactorial etiology. One of the risk factors is HPV infection. Its treatment is mutilating, so it would be interesting to develop a prevention strategy.

Objective: We discuss the relationship between HPV infection and the development of penile carcinoma, the efficacy of HPV vaccine as a preventive strategy against penile carcinoma, and if vaccination in men would bring any benefit.

Material and methods: a review was made from the published literature in PubMed, with particular emphasis on the most recent data on HPV infection, its relationship with penile carcinoma and HPV vaccination in men.

Results: It was estimated that 47 % of penile carcinomas are associated with HPV. Studies that evaluated the efficacy of the vaccine revealed: an efficacy against persistent infection with HPV 6, 11, 16, and 18, was 83.7 % among men who had sex with women and 94.4 % among men who had sex with other men, a reduction of 90.4 % of the incidence of external genital lesions, an 89.3 % efficacy in the prevention of genital warts and an 74,9 % efficacy in the prevention of anal intraepithelial neoplasia. However, the effectiveness of the vaccine in preventing penile cancer has not yet been evaluated, because, although intraepithelial neoplasms of the penis were observed, their number was small, and vaccine efficacy was not demonstrated.

Conclusion: Nowadays, it is still not recommended to vaccinate men against HPV only for the purpose of preventing penile carcinoma, since there is not enough information about its benefits against this cancer.

Keywords

HPV infection , penile carcinoma , HPV vaccine

1. Introdução

O cancro do pénis faz parte das neoplasias raras, sendo responsável por menos de 0,5% de todos os cancros nos homens no mundo inteiro (1). O seu tratamento é mutilante e acarreta elevados custos psicossociais. Apesar de a sua etiologia ainda não ser completamente clara, sabe-se que uma das suas vias etiológicas passa pela infecção pelo HPV. (6)

O HPV foi associado ao desenvolvimento de 100% dos casos de carcinoma do colo do útero.(19) Partindo do princípio que a detecção do HPV implica a responsabilidade deste no processo carcinogénico, são também atribuídos 47% dos casos de carcinomas do pénis ao HPV. (18)

Uma vez que a vacina do HPV foi promovida com o objectivo de prevenir o cancro do colo do útero, esta parece uma opção atractiva na prevenção do cancro do pénis (24)

Este trabalho está estruturado com o objectivo de incidir nos seguintes temas:

- Características do vírus HPV;
- Prevalência do HPV em várias neoplasias;
- Características do carcinoma do pénis;
- Influência da infecção pelo HPV no desenvolvimento do carcinoma do pénis;
- Possibilidade de utilização das vacinas contra o HPV já existentes na prevenção do carcinoma do pénis;
- Outra estratégia preventiva: a circuncisão.

2. Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos referenciados nos motores de busca da PubMed, no período entre Março e Novembro de 2013.

Na pesquisa bibliográfica foram utilizados as palavras-chave “Penile carcinoma” associado a “HPV vaccination in males”

Os critérios de inclusão tiveram como base artigos científicos e de revisão, com data de publicação entre 2005 e 2013, sobre o carcinoma do pênis, a infecção do vírus HPV nos homens e a prevenção do carcinoma com a vacina do HPV, redigidos nas seguintes línguas: inglês, português, espanhol, alemão e francês. Foram excluídos os artigos em que nem o carcinoma do pênis, nem o HPV, nem a vacina do HPV eram temas principais. Foram escolhidos 23 artigos. Adicionalmente, foram consultados livros de texto de referência sobre os temas tratados e *guidelines* europeias sobre o cancro do pênis.

3. Vírus HPV

A infecção pelo HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns actualmente. Foi estimada a ocorrência de 6,2 milhões de novas infecções por ano em indivíduos entre os 14 e 44 anos de idade, somente nos Estados Unidos. (25) O vírus do papiloma humano é um vírus de dupla cadeia DNA, que usa os queratinócitos da pele e mucosas como hospedeiros para **Mecanismo de infecção** a sua replicação. (6)

3.1. Mecanismo de infecção

Os estudos que tentaram explicar o mecanismo pelo qual a infecção pelo HPV pode desencadear o desenvolvimento de lesões pré-malignas ou cancro invasivos, basearam-se nos estudos sobre a carcinogénese do cancro do colo. Isto porque a infecção pelo HPV foi relacionada com o carcinoma das células escamosas em 100% dos casos. (24)

O modelo que explica a infecção por HPVs de alto risco evidenciou que durante a relação sexual são produzidos microtraumas no epitélio genital, em especial na zona de transformação do epitélio do colo. Aqui são encontradas as células basais em proliferação activa expostas aos diferentes HPVs, os quais se ligam às células basais através da proteína da cápsula viral L1. Seguidamente ocorre a sua internalização para o citoplasma da célula hospedeira por endocitose. (23)

A patogenia do HPV consiste em produzir proteínas virais que desregulam o ciclo celular da célula hospedeira, afectando o controlo da proliferação celular e da apoptose. As proteínas virais mais importantes no processo oncogénico são a E6 e a E7. (6)

A E6 forma um complexo com a p53 e a enzima ubiquitina ligase, mediando a degradação da p53. Em condições normais a p53 é responsável por deter o ciclo celular em fase G1, e por activar o mecanismo de apoptose. (23)

A proteína viral E7 sofre fosforilação e liga-se à proteína do retinoblastoma (pRb), alterando a sua função. Em condições normais a pRb interage com a transcrição celular na fase G1, inibindo genes relacionados com a replicação do DNA e com a proliferação celular. (23)

Estes processos levam a uma proliferação celular não controlada e a uma maior carga de mutações. Para a transformação maligna é também necessário que se desencadeiem os seguintes passos: o desprendimento das células neoplásicas, a ilusão do sistema imune, a invasão dos tecidos vizinhos, a facilitação da angiogénese, e a formação de metástases à distância. (23)

Numa fase inicial da infecção, a replicação viral é baixa, sendo o número de cópias 30-50 por célula. O ADN viral distribui-se difusamente para as células basais proliferantes e, devido ao reduzido número de cópias, não ocorre a activação da resposta imune. Como resultado, as células basais infectadas não apresentam nenhuma alteração citológica ou histológica específica e não podem ser distinguidas das células não infectadas. Este estágio é designado como latente. (23)

Na fase proliferativa ocorre a migração das células basais para o estrato basal e para-espinhoso, sendo amplificada a expressão de genes virais permitindo a produção de uma grande quantidade de genomas virais completos, os quais são por sua vez introduzidos nos viriões infecciosos. (23)

3.2.Subtipos

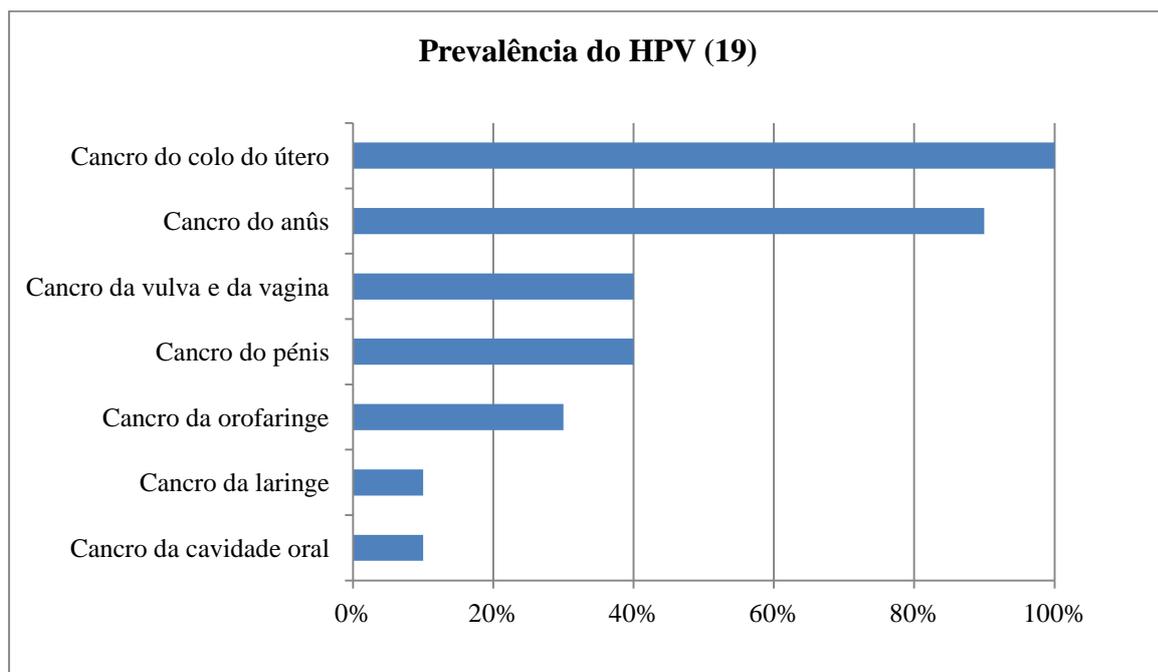
Já foram descritas mais de 100 variantes de genótipos de HPV. Os diferentes HPVs dividem-se de acordo com o seu risco de carcinogenicidade nos seguintes subtipos: (17)

- Subtipos de baixo risco: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, e 81
- Subtipos de risco intermédio: 26, 53, 66, 73 e 82
- Subtipos de alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59

Apesar de estarem descritos todos estes subtipos, apenas alguns foram associados a um maior risco de transformação maligna, especificamente o HPV16 e o HPV18. (6)

3.3.Cancros associadas ao HPV

Adicionalmente ao carcinoma das células escamosas do colo, o HPV foi ainda associado a cancros de outras regiões como revela a seguinte tabela sobre a presença do HPV estimada por casos de cancro:



O efeito da infecção pelo HPV nos homens foi associado a cancro na região anal, do pénis, da orofaringe e ainda a verrugas genitais. Os subtipos de HPV associados em 90% dos casos às verrugas genitais foram o HPV6 e o HPV11. (5) (7)

As revisões sistemáticas mais recentes determinaram a presença do HPV em, 40-50% dos casos de carcinomas do pénis, apesar de haver também grandes variações, as quais foram associadas a alterações geográficas e atitudes culturais diferentes em relação ao sexo. (24)

3.4.A infecção

A infecção por HPV desencadeia na maioria dos indivíduos uma baixa resposta imunitária e inflamatória. Durante o ciclo de vida do HPV não chega a ocorrer virémia. Em consequência disso, o sistema imunológico sofre apenas uma pequena exposição. Na resposta à infecção são produzidos anticorpos anti-L1, os quais aparecem tardiamente e em baixas concentrações.(20)

A infecção pelo HPV é geralmente assintomática e sem manifestação clínica; todavia, por vezes, uma pequena proporção destas infecções apresenta-se como verrugas genitais ou condilomas. (19)

A infecção pelo HPV na mulher é responsável por neoplasias cervicais *in situ* (CIN), carcinomas do colo do útero e lesões pré cancerosas da vulva, da vagina e do ânus. Por outro lado, no homem, a infecção pelo HPV é responsável por lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do pénis e do ânus. (19)

Em relação às infecções, 70% fica resolvida no intervalo de um ano e 90 % fica resolvida no intervalo de dois anos. As mulheres têm dois picos de incidência: um aos 25 anos e outro pelos 45 anos de idade; enquanto que a prevalência e a incidência nos homens aparenta ser mais uniforme para qualquer idade. (7)

3.5. Infecção persistente na Mulher-Carcinogénese

A maioria das infecções pelo HPV fica resolvida espontaneamente sem deixar lesões. No entanto, se a infecção persistir, o processo de carcinogénese progride com disrupção da maturação normal do epitélio da zona de transformação do colo uterino. Estas alterações conduzem a uma displasia (lesões pré-invasivas), a qual é assintomática e descoberta apenas no exame citológico de rastreio. Se não tratadas, estas lesões de baixo ou alto grau podem cruzar a membrana basal e tornar-se invasivas. Até ocorrer invasão, estas lesões são sempre reversíveis. A maioria das mulheres infectadas fica livre de infecção e as lesões pré-cancerosas vão acabar por regredir. Apenas 1% das lesões de baixo grau (CIN1) e 12% das lesões de alto grau irão tornar-se invasivas se não tratadas. No caso de não haver detecção no rastreio nem regressão destas lesões, o cancro invasivo vai invariavelmente crescer e metastizar-se se não receber tratamento eficaz. (27)

4. Carcinoma do Pénis

4.1.Epidemiologia

O cancro do pénis faz parte das neoplasias raras, com uma incidência a nível europeu entre os 0,1-0,9/100.000 homens (17), e é responsável por menos de 0,5% de todos os cancros nos homens no mundo inteiro (1). Contudo, globalmente existem grandes diferenças na incidência deste do ponto de vista geográfico, observando-se valores muito superiores em certas regiões do Brasil, no Bali e na Indonésia. (17) A faixa etária mais comum circunscreve-se entre os 50 e os 70 anos de idade. (1)

Na europa o cancro do pénis tem um pico de incidência na sétima década de vida e é normalmente diagnosticado a partir dos 30-35 anos em diante. As taxas de prevalência variaram entre 0,5 na Finlândia e 1,1 por 100.000 homens na Dinamarca, Portugal e Islândia. Foi estimada a ocorrência de um total de 3178 novos casos por ano de cancro do pénis na Europa. (13)

4.2.Etiologia

Pensa-se que, à semelhança do cancro da vulva, existam duas vias etiológicas para o desenvolvimento do carcinoma do pénis. Uma, directamente relacionada com a infecção pelo HPV, e outra, com factores ambientais como a fimose, a inflamação crónica e o tabaco, podendo haver efeito cumulativo entre as duas vias. (6) Outros factores de risco para o cancro do pénis incluem: grande número de parceiras sexuais, falta de uso do preservativo, tratamento para a psoríase por fotoquimioterapia e situações inflamatórias crónicas como a balanite. (1)

4.3. Tipos de tumores

Primariamente os tumores do pênis podem ser divididos em benignos ou malignos. (15)

Um exemplo de tumor benigno é o condiloma acuminado (Figura 1), que foi associado à infecção pelo HPV, mais especificamente pelos subtipos HPV6 e HPV11. Os condilomas acuminados tendem a recorrer, mas não evoluem para câncros invasivos. (15)



Figura 1: Condiloma acuminado do pênis (15)

Por sua vez, os tumores malignos do pênis podem ser primários (não originários de metástases) ou secundários (originários de metástases). Os tumores malignos primários do pênis são epiteliais, e foram relacionados com a infecção pelo HPV. Estes podem ser divididos em carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. (28)

O termo carcinoma *in situ* emprega-se para descrever lesões epiteliais, nas quais as alterações histológicas malignas estão circunscritas ao epitélio, sem evidências de invasão local ou metastização à distancia.(15) Os carcinomas *in situ* incluem a doença de Bowen, a eritroplasia de Queyrat e a papulose bowenóide, e estes três foram relacionados com a infecção pelo HPV.(28) O subtipo mais frequentemente associado foi o subtipo HPV16, tendo sido

encontrado em 80% dos casos.(15) Os carcinomas *in situ* podem tornar-se invasivos se não tratados.(28)

A tabela seguinte lista lesões pré-malignas por risco de desenvolver Carcinoma das células escamosas do pênis:

Nível de evidência	
Lesões esporadicamente associadas a carcinoma das células escamosas do pênis. Papulose bowenóide do pênis.	2b
Lesões de risco intermédio. Balanite xerótica obliterante.	2a
Lesões com alto risco de desenvolvimento de carcinoma das células escamosas do pênis (até um terço transforma-se em carcinoma). Neoplasia intra-epitelial do pênis (carcinoma <i>in situ</i>): eritroplasia de Queyrat e doença de Bowen.	2a

Tabela adaptada de: Guidelines on Penile Cancer (22)

A doença de Bowen, um dos tipos de carcinoma *in situ*, pode ser descrita como uma placa solitária, branco-acizentada e opaca com ulceração superficial, que surge na região genital de homens e mulheres. Se estas lesões se apresentarem no prepúcio ou na glândula sob a forma de placas vermelhas brilhantes passam a ter o nome de Eritroplasia de Queyrat. Em 10% dos doentes, a doença de Bowen pode progredir para carcinoma das células escamosas. (15)

A papulose Bowenóide distingue-se da doença de Bowen por: desenvolver-se antes dos 35 anos de idade, pela presença de múltiplas lesões papilares e por nunca evoluir para carcinoma invasivo, regredindo frequente e espontaneamente. (15)

O carcinoma invasivo do p nis é um carcinoma das células escamosas e inclui os seguintes padrões: Clássico, Basalóide, Verrucoso, Sarcomat ide e Adenoescamoso (22) O carcinoma do tipo verrucoso   uma lesão incomum, bem diferenciado e de baixo potencial maligno. Apesar de serem localmente invasivos, raramente produzem metástases.(15)

O carcinoma das células escamosas é o responsável exclusivo por cerca de 95% de todos os tumores malignos do p nis. Actualmente aceita-se a hipótese de que o carcinoma das células escamosas do p nis possa ter duas origens etiológicas: uma relacionada com o HPV e outra relacionada com os factores de risco já mencionados. (28)

4.4.Prevalência do HPV no carcinoma do p nis

Partindo do princípio que a detec o do HPV implica a sua responsabilidade no processo carcinog nico, são atribuídos actualmente 47% dos carcinomas do p nis ao HPV. (18)

Mundialmente apenas 0,1% dos cancros no homem foram atribuídos ao cancro do p nis em consequência de infec o pelo HPV.(28) Entre os casos de carcinoma do p nis, o HPV tem uma prevalência média global de cerca de 46,9%. Ressalta-se a contribui o dos seguintes valores: 51% do Brasil, 63% do Japão e 42 a 55% dos EUA. (8) De entre os subtipos de HPV mais frequentemente detectados, destacam-se os HPV16 e 18 com uma prevalência respectiva de 60,2% e 13,4%. (13)

Foi estimado que a presença do HPV em lesões do tipo PIN   da ordem dos 60 a 100%. Num estudo onde foi testada a presença de 25 genótipos de HPV em 30 lesões PIN confirmadas histologicamente, detectou-se o HPV em 90% das lesões PIN, tendo-se obtido HPVs oncog nicos na maioria das lesões. O HPV16 foi o mais frequentemente detectado (40,7%) de entre as amostras HPV positivas, seguido do HPV6 (22,2%), HPV52 (14,8%) e HPV11

(3,7%). Num outro estudo dinamarquês com 29 carcinomas do pénis *in situ*, o HPV foi detectado em 90% das lesões. (1)

Pensa-se que o carcinoma invasivo resulta da progressão de lesões precursoras (penile intraepithelial neoplasia PIN). A progressão maligna do PIN em homens com menos de 40 anos é rara; porém em homens com mais de 40 anos, 30% dos PIN evoluem para cancro do pénis. (8)

O subtipo histológico mais comum é o carcinoma de células escamosas. (1) Uma revisão de vários estudos que envolveu 1266 casos de carcinomas das células escamosas do pénis, e para a qual a prevalência de HPV foi verificada, revelou uma prevalência global de 47,9%. Concretamente, para o subtipo Verrucoso foi de 22,4%, e para o subtipo Basalóide foi de 66,3%. Na América do Norte, Europa e América do Sul, o HPV-16 foi o mais frequentemente detectado. (28) (2)

4.5.Fisiopatologia do HPV

A fisiopatologia da infecção do HPV no homem ainda não foi suficientemente estudada, mas sabe-se que o homem é simultaneamente um alvo e um vector da infecção. (4) É difícil correlacionar as lesões do pénis com a seropositividade para o HPV, uma vez que nem todos os homens produzem anticorpos quando infectados pelo HPV, e porque alguns homens podem ser testados no decorrer de uma resposta imune em progressão. Por outro lado, homens que não apresentem lesões não são testados, ficando o correspondente grupo de homens seropositivos para o HPV por diagnosticar. (28)

A pesquisa actual tem vindo a tornar mais claros os mecanismos pelos quais o HPV é responsável por iniciar uma neoplasia das células epiteliais do pénis. Sabe-se sabemos que o vírus do HPV pode causar infecção persistente se o vírus for incorporado na estrutura

replicativa das células epiteliais. Porém, o processo da desregulação do ciclo celular mediado pelas proteínas E6 e E7 não explica por si só a causa da neoplasia, podendo haver um efeito cumulativo com outros factores. Alterações do sistema imunitário, infecções ou inflamações crónicas (por esmegma, por exemplo) ou o tabaco, poderão ser os outros potenciadores. Assim que começa a ocorrer replicação do DNA viral, inicia-se a produção de novos viriões nas células epiteliais infectadas e a desregulação do seu ciclo celular. Esta desregulação do ciclo celular ocorre apenas nos HPVs de alto risco. (28)

4.6.Morfologia dos tumores

O condiloma acuminado, um tumor benigno causado pela infecção pelo HPV, ocorre mais frequentemente nos genitais externos e nas áreas perineais. No pénis, ocorre mais frequentemente perto da superfície interna do prepúcio. As lesões do condiloma acuminado são descritas como excrescências papilares vermelhas únicas, pedunculadas ou múltiplas sésseis. Histologicamente, caracteriza-se por um estroma de tecido conjuntivo papilar viloso (Figura 2), um epitélio que pode apresentar hiperqueratose superficial e espessamento da epiderme subjacente. É de referir ainda uma característica da infecção pelo HPV, que é a clara vacuolização das células espinhosas, designada por coilocitose (Figura 3). (15)

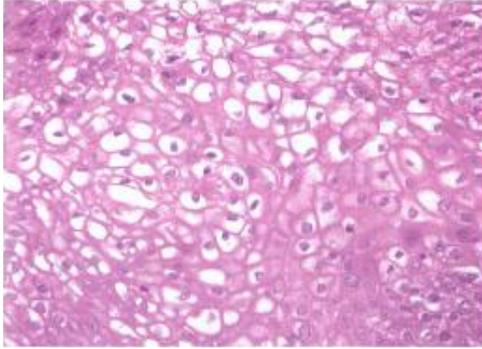


Figura 2: Condiloma acuminado do pênis. Arquitetura papilar (vilosa). (15)

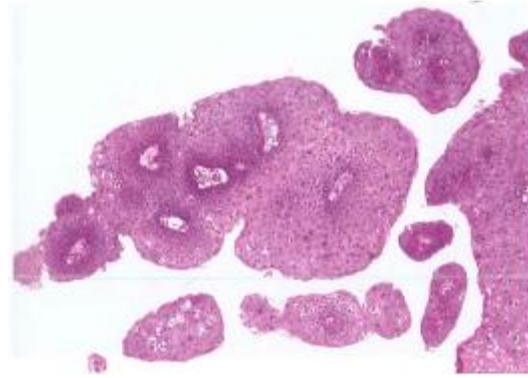


Figura 3: Condiloma acuminado do pênis. O epitélio apresenta vacuolização (coilocitose), característica da infecção pelo HPV. (15)

A doença de Bowen é caracterizada histologicamente por células displásicas com grandes núcleos hipercromáticos e maturação desordenada (Figura 4). A papulose Bowenóide é histologicamente indistinguível da doença de Bowen. (15)

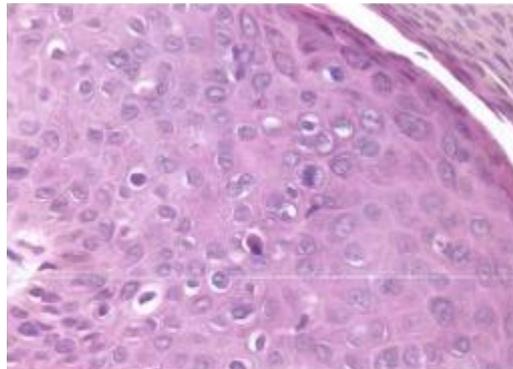


Figura 4: Doença de Bowen (carcinoma *in situ*) do pênis. O epitélio sobre a membrana basal exibe células epiteliais hipercromáticas, displásicas e diskeratóticas com mitoses disseminadas sobre a membrana basal. (15)

O carcinoma das células escamosas do pênis tem normalmente início na glândula ou na superfície interna do prepúcio. Os padrões macroscópicos incluem os subtipos: papilar, plano e verrucoso. As lesões papilares assemelham-se a uma massa vegetante em forma de couve flor. As lesões planas apresentam áreas de espessamento epitelial associadas a uma coloração acinzentada. O subtipo verrucoso, como o nome indica, apresenta uma aparência verrucosa

semelhante ao condiloma acuminado, mas, ao contrário deste último, em que a membrana basal está intacta e não ocorre invasão, no subtipo verrucoso pode ocorrer invasão dos tecidos subjacentes.(15)

4.7.Quadro Clínico

As lesões do carcinoma do pênis geralmente não são dolorosas até que sofram ulceração ou infecção, mas são com frequência hemorrágicas. (15) Por isso, a queixa mais frequente é a própria lesão: uma região endurecida, um pequeno nódulo ou uma área com desenvolvimento exofítico.(26) Estima-se que 50% das lesões estão já presentes 6 meses antes do tratamento ser iniciado, o que pode ser devido quer ao desconhecimento das lesões, quer à renitência em consultar um médico. (28) As outras queixas envolvem: dor, ardor miccional e hemorragia. Laboratorialmente, geralmente não há alterações, podendo eventualmente ocorrer anemia, leucocitose ou hipercalcemia. O estudo imagiológico pode incluir o Rx-torácico, a cintigrafia óssea e TC do abdómen e da pélvis, visto que 10% dos doentes apresentam doença disseminada no momento do diagnóstico. (26) No caso de estas lesões não serem tratadas, é de esperar um alastramento para os nódulos inguinais superficiais e profundos e, depois, para os nódulos pélvicos. (28) A disseminação geral é muito rara, a menos que a lesão seja muito avançada. (15) Para se estabelecer o diagnóstico de neoplasia maligna é indispensável a biópsia da lesão. (26)

Classificação 2009 TNM	
T-tumor primário	
TX	Não pode ser avaliado
T0	Sem evidencia do tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Carcinoma verrucoso não invasivo
T1	Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial
	T1a Sem invasão linfovascular e bem ou moderadamente diferenciados (T1G1-2)
	T1b Com invasão linfovascular e mal diferenciados/indiferenciados (T1G3-4)
T2	Tumor invade o corpo esponjoso ou o corpo cavernoso
T3	Tumor invade uretra
T4	Tumor invade outras estruturas adjacentes
N-Nódulos linfáticos regionais	
Nx	Nódulos linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Nódulos linfáticos inguinais não palpáveis ou com sinais de aumento
N1	Nódulo linfático inguinal solitário e unilateral palpável
N2	Nódulos linfáticos inguinais múltiplos e bilaterais palpáveis
N3	Linfadenopatia pélvica, unilateral ou bilateral ou massa nodular inguinal fixa
M-Metástases à distância	
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância

Tabela adaptada de: Guidelines on Penile Cancer (22)

4.8.Tratamento

Os tratamentos do cancro do pénis incluem a excisão local, a radioterapia e a penectomia. Se não tratado, é de esperar um alastramento para os gânglios inguinais superficiais e profundos e, depois, para os gânglios pélvicos. (28)

A taxa de cura do cancro do pénis melhorou bastante em relação ao passado. Esta melhoria deveu-se a um maior conhecimento da lesão, diagnóstico mais atempado, treino dos especialistas em centros de excelência e avanços na tecnologia. (22)

Depois de estabelecido o diagnóstico importa discutir o tratamento, o qual varia com o tipo de patologia e localização da lesão. (26)

Para o carcinoma *in situ* são adequados a aplicação de creme de fluorouracil, creme de imiquimod a 5% ou o tratamento com laser. (21) (26) Para o carcinoma invasivo os tratamentos incluem a excisão local, a radioterapia e a penectomia.(28)

Categoria	Guidelines para estratégias de tratamento do cancro do pénis		
Tumor Primário	Considerar tratamento conservativo sempre que possível	LE	GR
Tis, Ta, T1a (G1, G2)	Cirurgia laser com CO2 ou Nd:YAG, excisão local da lesão	2b	B
	Cirurgia micrográfica de Mohs e terapia fotodinâmica para lesões superficiais bem diferenciadas (Tis, G1, Ta)	3	C
T1b (G3) e T2 (apenas para a glândula)	Remoção parcial da glândula, com ou sem reconstrução	2b	B
T2 (invasão do corpo)	Penectomia parcial	2b	B
T3 (invasão da uretra)	Penectomia total com uretostomia perineal.	2b	B
T4 (invasão de outras estruturas adjacentes)	Quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia nos que responderem. Radiação externa em alternativa.	3	C

Tabela sobre Estratégia de tratamento adaptada de: Guidelines on Penile Cancer (22)

As taxas de sobrevivência estão relacionadas com o tipo histológico e com os graus de envolvimento nodular e linfático. (28) (6) As consequências negativas mais reconhecidas pós tratamento incluem a disfunção sexual, a infertilidade e a necessidade de suporte psicológico. Sendo por isso aconselhável considerar sempre a possibilidade de efectuar um tratamento conservador com o fim de melhorar a qualidade de vida. (22)

O *follow-up* tem como objectivo detectar recorrências regionais ou locais num estágio que permita a cura atempadamente. Foi estimado que 92% das recorrências ocorrem no espaço de 5 anos. Esta vigilância é feita geralmente através da inspecção e exame objectivo sendo o PET/CT e os ultrassons complementos úteis. (22)

Intervalo de tempo		
	Anos 1 e 2	Anos 3, 4 e 5
Recomendações para a vigilância do tumor primário		
Tratamento conservador	3 meses	6 meses
Penectomia	6 meses	1 ano
Recomendações para a vigilância dos gânglios linfáticos inguinais		
“Esperar para ver”	3 meses	6 meses
pN0	6 meses	1 ano
pN+	3 meses	6 meses

Tabela sobre Estratégia de Vigilância adaptada de: Guidelines on Penile Cancer (22)

4.9. Prognóstico

O prognóstico do carcinoma do pénis foi associado à presença ou ausência de gânglios linfáticos. (26) Doentes com lesões bem confinadas e sem envolvimento dos gânglios linfáticos inguinais, apresentaram uma taxa de sobrevivência de 66% ao fim de 5 anos, enquanto os doentes com metástases para os gânglios linfáticos apresentaram uma sobrevivência de 27% ao fim de 5 anos. (15) No caso de ocorrerem metástases para o osso ou tecidos moles, não foram descritos sobreviventes ao fim de 5 anos. (26)

A relação entre o HPV e o prognóstico no cancro do pénis não foi ainda esclarecida. Num estudo que envolveu 82 casos de cancro do pénis, a relação entre tumor HPV positivo e a taxa

de metastização foi baixa em comparação com os tumores HPV negativos. A associação entre a sobrevida e os tumores do pênis, com ou sem presença de HPV, também não foi estabelecida; nomeadamente, num estudo não foram encontradas taxas de sobrevida diferentes, e, num outro, obtiveram-se taxas de sobrevida mais altas nos homens com tumores HPV positivos. (1) Por não haver informação suficiente falta ainda esclarecer a importância da infecção pelo HPV na progressão do carcinoma do pênis. (6)

5. Vacina do HPV

5.1. PNV

Quando se aprovaram as vacinas contra os HPV 16 e 18 conseguiu-se um meio eficaz de prevenção primária destes cancros, reduzindo assim o impacto emocional destes e os custos financeiros associados ao tratamento das lesões. (4)

A vacina contra o HPV foi inserida no Programa Nacional de Vacinação a partir de 2008 e estando dirigida a todas as adolescentes com 13 anos de idade. Fez-se ainda uma vacinação por repescagem das jovens com 17 anos de idade em 2009, 2010 e 2011, deixando-se fora do programa e dos potenciais benefícios da vacina as jovens nascidas antes de 1992. Este programa de vacinação foi considerado um grande avanço de saúde pública. (4)

5.2. Vacinas profiláticas

Admite-se que as vacinas preventivas actuam da seguinte forma: os componentes da vacina induzem a produção de anticorpos neutralizantes e, por sua vez, estes anticorpos ligam-se às proteínas de superfície dos virus infecciosos. Normalmente são as proteínas destes vírus que induzem a produção destes anticorpos. O HPV tem duas destas proteínas: L1 e L2. Ambas as proteínas podem induzir anticorpos neutralizantes, sendo os níveis de anticorpos neutralizantes superiores para a proteína L1, a qual compõe actualmente as vacinas comercializadas. O efeito destas vacinas é baseado no facto de que as múltiplas cópias da proteína L1 se vão auto-constituindo (“self-assemble”) em partículas semelhantes a vírus (VLP-Virus Like Particles). A alta imunogenicidade foi relacionada com a estrutura repetitiva das VLP’s. (16)

Comercialmente existem duas vacinas para o HPV (Cervarix®-Bivalente e Gardasil®-Quadrivalente). Ambas utilizam as partículas semelhantes aos Vírus (VLP-vírus like particles) e foram criadas por tecnologias recombinantes. Isto é, clonou-se o gene principal da cápside viral (L1) de diferentes variantes de HPV e expressou-se o gene através de vectores (baculovirus para a vacina bivalente e levedura para a vacina quadrivalente). Conseguiu-se assim obter partículas com aparência do HPV, mas que, por não conterem material genético, não eram nem infecciosas nem oncogénicas. (4)

Vacina	Bivalente		Quadrivalente			
Fabricante	Glaxo SmithKline		Merck			
Tipos VLP	16	18	6	11	16	18
Dose de proteínas (□g)	20	20	20	40	40	20
Data de licenciamento nos EUA	2009 para as mulheres		2006 para as mulheres 2009 para os homens			
Células produtoras	<i>Trichoplusia ni</i> infectada por baculovírus (linha celular de insecto)		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levedura)			
Adjuvante	AS04; 500u de hidróxido de alumínio; 50ug 3-desacil-4-monofosforil lípido A		AAHS; 225ug sulfato de hidroxifosfato de alumínio			

Tabela sobre as vacinas comercializadas. Adaptado de: The Journal of family practice. (3)

No conteúdo destas vacinas encontra-se, para além das VLPs, adjuvantes que aumentam a eficácias das vacinas ao permitirem prolongar a imunidade com menor dose de antigénio e uma resposta imune 60-100 vezes superior à da infecção natural. (4)

5.3.Indicações

A forma de administração é intramuscular, sendo normalmente recomendada a região deltóide, em 3 doses, aos 0, 1 e 6 meses para a bivalente, e aos 0, 2 e 6 meses para a quadrivalente. (4)

As indicações preventivas da Cervarix®-Bivalente compreendem o cancro do colo do útero e lesões pré-cancerosas do colo do útero provocadas pelos HPV 16 e 18, e esta vacina está indicada para mulheres dos 10 aos 25 anos. (4)

As indicações preventivas da Gardasil®-Quadrivalente compreendem o cancro do colo do útero, lesões genitais pré-cancerosas e condiloma acuminado provocado pelos HPV 6, 11, 16 e 18, e está indicada para mulheres dos 9 aos 26 anos e para homens dos 9 aos 15 anos. (4)

Nos Estados Unidos da América a Gardasil®-Quadrivalente foi também aprovada para homens entre os 9 e os 26 anos e para a prevenção do cancro vaginal, vulvar e seus precursores nas mulheres. (4)

5.4.Eficácia das vacinas

A avaliação da eficácia das vacinas apresentou-as como efectivas na prevenção da neoplasia cervical intraepitelial, como revela a seguinte tabela: (3)

Vacina/tipo HPV		Vacina		Placebo		Eficácia	
		N	Casos CIN	N	Casos CIN	%	Intervalo de confiança
Vacina quadrivalente	HPV 16/18	7738	2	7714	100	98	93-100
	HPV 16	6647	2	6455	81	98	91-100
	HPV 18	7382	0	7316	29	100	87-100
Vacina Bivalente	HPV 16/18	7344	4	7312	56	93	80-98
	HPV 16	6303	2	6165	46	96	83-100
	HPV 18	6794	2	6746	15	87	40-99

Tabela sobre a eficácia das vacinas comercializadas actualmente. Adaptado de: The Journal of family practice. (3)

5.5.Eficácia da vacina na prevenção da infecção do HPV nos homens

Entre 2004 e 2008 foi realizado um estudo aleatório, com dupla ocultação e controlado por placebo que envolveu 4065 rapazes com idades compreendidas entre os 16 e os 26 anos (3463 homens que tinham sexo com mulheres e 602 homens que tinham sexo com outros homens), originários de 18 países, com um seguimento de 3 anos após a primeira dose da vacina. O principal objectivo foi avaliar a eficácia da vacina contra o HPV na redução da incidência de lesões genitais externas relacionadas com o HPV-6, 11,16 e 18. O objectivo secundário foi

avaliar a eficácia da vacina na redução da incidência de infecção persistente por estes subtipos de HPV, por comparação com o placebo.(12)

Dos sujeitos vacinados, 97,4% seroconverteram para o HPV-6, 11, 16 e 18 um mês após a terceira dose da vacina, 0,9% não seroconverteram e 1,5% seroconverteram para 3 dos 4 tipos de HPV.(12)

Na população que recebeu as 3 doses da vacina, observou-se uma redução da incidência de 90,4% das lesões genitais externas. A vacina foi ainda eficaz contra a infecção persistente pelo HPV 6, 11, 16, e 18, com uma eficácia de 83,7% contra a infecção persistente pelo HPV entre os heterossexuais e de 94,4% entre os homens que tinham sexo com outros homens. (12)
(20)

Para os subtipos HPV6, 11, 16, 18 a vacina quadrivalente foi eficaz em 89,3% dos casos na prevenção das verrugas genitais. (5)

Estudos recentes mostraram a eficácia da vacina na prevenção do NAI. O grupo de indivíduos que receberam as três doses da vacina antes de desenvolverem a infecção para um dos HPV mostrou uma eficácia da vacina na prevenção da NAI 2/3 de 74,9%. No entanto são necessários mais estudos para confirmar que a redução de NAI leva a uma diminuição da incidência do cancro anal. (5)

A eficácia da vacina HPV4 na prevenção do cancro do pênis ainda não foi avaliada isto porque apesar de terem sido observados neoplasias intraepiteliais do pênis, o seu número era pequeno, e a eficácia da vacina não foi demonstrada (5)

5.6. Vacinação contra o HPV por rotina nos homens

Em 2011, foi recomendado ao CDC, pelo ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) que a vacina quadrivalente do vírus do papiloma humano (HPV4) fosse administrada por rotina a todos os jovens na faixa etária entre os 11 e os 21 anos e aos homens entre os 22 e os 26 anos que tenham sexo com outros homens ou com serologia positiva para o VIH. (5) (3)

A recomendação de 2011 tem em conta a evidência da vacina na prevenção das verrugas genitais e da neoplasia intraepitelial anal (NAI) de grau 2 e 3 nos homens. Adicionalmente, a baixa taxa de cobertura vacinal nas mulheres faz com que a vacinação dos homens tenha uma melhor relação custo-benefício e contribua para um reforço da imunidade de grupo. (5)

As novas recomendações para a vacinação de adultos e rapazes, são as seguintes:

- a) Vacinar por rotina rapazes dos 11 aos 12 anos com 3 doses de HPV4. Pode ser iniciada aos 9 anos;
- b) Vacinar os homens entre os 13 e os 21 anos, que não tenham sido vacinados previamente ou que não tenham completado a série de 3 doses;
- c) Considerar a vacinação dos homens dos 22 aos 26 anos; (5) (24)

Para chegar a estas recomendações tiveram em consideração as várias patologias relacionadas com a infecção pelo HPV nos homens e nas mulheres. (24)

Esta recomendação veio substituir a de 2009 que indicava a vacina HPV4 apenas como prevenção para as verrugas genitais. Os motivos para esta anterior recomendação estavam relacionados com a má relação custo-benefício da utilização da vacina nos homens, com o facto de que seria mais eficaz para a prevenção do HPV um reforço da vacinação nas

mulheres e com o facto da eficácia nos homens estar apenas comprovada na prevenção de verrugas genitais.(3)

6. Circuncisão: outro método de prevenção

A circuncisão é hoje realizada por motivos religiosos, como ocorre na religião muçulmana e judaica, ou ainda por razões de saúde. Nos Estados Unidos, a “American Academy of Pediatrics” recomendou até 1999 a circuncisão dos recém-nascidos, pelo que na actualidade ainda cerca de 75-80% das crianças do sexo masculino estão circuncisadas. Na Europa, as taxas de circuncisão são muito mais baixas e a sua prática é normalmente devida a razões de ordem médica, por fimose ou balanite. (17)

Os fundamentos para esta recomendação nos Estados Unidos tinham por fim reduzir as doenças sexualmente transmissíveis, evitar fimoses, evitar infecções urinárias e reduzir o risco de desenvolver um carcinoma do pénis. Através de antigas pesquisas realizadas nos Estados Unidos, sabe-se que a prevalência de carcinoma do pénis em homens não circuncidados era de 1:600, enquanto que nos rapazes circuncidados na infância, a probabilidade de desenvolver um carcinoma do pénis circunscrevia-se a valores entre 1:1.000 e 1:5.000. (17)

Entre populações de judeus que praticam a circuncisão neonatal por motivos culturais, a incidência de cancro do pénis é muito baixa (0,04/100.000). Coloca-se actualmente a hipótese de que a circuncisão, se realizada no tempo apropriado, possa oferecer um papel protector contra a infecção pelo HPV. Um estudo que comparou homens circuncidados ao nascimento com homens circuncidados depois do período neonatal mostrou que os segundos têm um risco aumentado de desenvolver cancro do pénis. Esta circuncisão adiada, que é habitualmente realizada como tratamento para uma fimose ou outra condição inflamatória crónica, pode não ter efeito protector. (1)

De acordo com a correlação entre a circuncisão e o cancro do pénis, comprova-se que este tipo de cancro é extremamente raro entre judeus e muçulmanos e, respectivamente, mais frequente nas populações que não realizam a circuncisão habitualmente. Foi postulado o seguinte:

- A circuncisão está associada a melhor higiene genital;
- Reduz a exposição a carcinogéneos concentrados no esmegma;
- Reduz a probabilidade de infecção pelo HPV (que por sua vez é potencialmente cancerígeno). (15)

A circuncisão na infância tem assim uma influência positiva na protecção contra o desenvolvimento de carcinoma do pénis. (28)

7. Custo-efectividade: Discussão

A história natural da infecção e a epidemiologia são dois parâmetros importantes para avaliar a necessidade e o impacto da vacinação. (20) Por outro lado, na introdução de um programa de vacinação, o custo é sempre um parâmetro a ter em conta. Quando a vacina contra o HPV foi introduzida com indicação exclusiva para as mulheres, havia fortes argumentos a favor da sua introdução, nomeadamente: a etiologia clara da ligação entre o cancro de colo do útero e a infecção pelo HPV e o facto de a vacinação permitir reduzir eficazmente a taxa de CIN. Ao avaliar a relação custo-efectividade desta vacina, deve-se ter em conta os potenciais benefícios da vacina que estão para além da protecção contra o cancro do colo do útero. (24)

Em relação aos parâmetros a ter em conta num programa nacional de vacinação, cada país é um caso específico, uma vez que varia a prevalência de infecção pelo HPV, o respectivo custo de tratamento comparado com o custo da vacinação, e a correspondente possibilidade de atingir uma cobertura vacinal efectiva. Isto é, em países com uma baixa prevalência de HPV ou com um elevado custo de vacinação, um eventual programa vacinal poderá ser desinteressante do ponto de vista financeiro. (24)

O Reino Unido optou pela vacina bivalente no seu programa de vacinação, uma vez que o custo desta era menor que o da vacina quadrivalente. No entanto, a vacina bivalente oferece protecção apenas contra o cancro do colo, excluindo do espectro de protecção outras patologias relacionadas com a infecção pelo HPV, como as verrugas anogenitais, a papilomatose respiratória, o cancro do ânus e da orofaringe. Análises posteriores realizadas no Reino Unido que tiveram em conta os benefícios económicos para a saúde da vacina quadrivalente, revelaram que a relação custo-efectividade era mais robusta na vacina quadrivalente. (24)

Os estudos que avaliaram a imunogenicidade das vacinas contra o HPV para adolescentes do sexo masculino tiveram resultados muito satisfatórios. (20) Por isto, um eventual programa de vacinação de homens deve igualmente garantir uma boa relação custo-efectividade. (24)

Nos Estados Unidos foram realizados estudos que avaliaram a relação custo-efectividade e os benefícios para a saúde pública de adicionar ao programa de vacinação de mulheres, homens entre os 9 e 26 anos. Estes estudos mostraram melhor prevenção da doença nos dois sexos, com um efeito directo sobre as patologias relacionadas com o HPV no homem e um efeito indirecto sobre as patologias relacionadas com o HPV nas mulheres. (24)

Relativamente à questão de se adicionarem homens ao programa de vacinação das mulheres com a vacina quadrivalente, existem alguns modelos de análise através dos quais se tiraram as seguintes conclusões:

- para cenários em que a taxa de vacinação das mulheres é já superior a 70%, ocorre apenas uma pequena redução da incidência de verrugas genitais; (9)
- para cenários em que a taxa de vacinação feminina é inferior a 50%, uma estratégia de vacinação que envolva rapazes e raparigas pode melhorar a prevenção em ambos os sexos (9). Por outro lado, neste cenário, a vacinação dos homens seria eficiente apenas na diminuição do cancro do colo do útero (por imunidade de grupo). (20)

O potencial de desenvolvimento de neoplasias pelos HPV's de alto risco nos homens ainda não foi adequadamente estudado. A neoplasia intraepitelial do pénis é geralmente considerada como benigna, mas pode progredir para carcinoma das células escamosas, embora raramente. Uma vez que não se consegue prever a evolução maligna destas lesões, realiza-se o tratamento para todos os casos. (29)

Ainda não há argumentos que demonstrem uma prevenção adequada do cancro do pénis através da vacina do HPV. Por outro lado, temos os seguintes argumentos: o cancro do pénis é

uma doença rara, a relação etiológica foi estabelecida em apenas 40-50% dos casos, a patofisiologia que leva a infecção pelo HPV ao desenvolvimento de cancro não é clara e a avaliação do impacto da vacinação no cancro do pénis é difícil. (24)

A vacinação dos homens pode ser mais interessante em países com uma maior incidência de cancro do pénis e prevalências mais altas da infecção pelo HPV, como acontece no Brasil. Mas, antes é necessário avaliar o custo-efectividade desta vacinação. (24)

8. Conclusão

A infecção pelo HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns actualmente. (6) Sendo o HPV um vírus oncogénico, este foi relacionado com o desenvolvimento de 100% dos casos de cancro do colo do útero e com 40-50% dos casos de cancro do pénis.

Tendo a vacina do HPV sido promovida com o objectivo de prevenir o cancro do colo, esta parece uma opção atractiva na prevenção do cancro do pénis, sobretudo em países com elevada incidência de cancro do pénis e alta prevalência de HPV.(24)

No entanto, actualmente, ainda não é recomendável vacinar homens contra o HPV apenas com o objectivo de prevenir o cancro do pénis, uma vez que não existe informação suficiente quanto aos seus benefícios contra o cancro do pénis ou PIN. Visto ser uma doença rara, também não há argumentos em termos de custo-efectividade. (24) Adicionalmente, outro senão que a vacina contra o HPV apresenta é o preço. Tendo em conta a necessidade de 3 doses para garantir a imunogenicidade e que cada dose custa 130 dólares, a relação custo/benefício é má, principalmente quando o objectivo é prevenir doenças relativamente benignas como as verrugas genitais ou doenças raras como o cancro do ânus. (9)

Todavia, uma análise estatística em que foi comparado um programa de vacinação de apenas mulheres, com um que incluísse homens dos 9-26 anos, revelou a seguinte conclusão: se esta vacinação protegesse contra todas as doenças associadas ao HPV 6/11/16/18, o custo desta estratégia estaria dentro dos limites aceitáveis. No entanto, há outros factores que podem estar em jogo: apesar de ambas as vacinas se apresentarem imunogénicas em raparigas e rapazes, ainda falta confirmar se estas conferem protecção contra cancros que ocorram em homens e mulheres. (11) Desconhece-se ainda se não seria mais eficaz aumentar a cobertura vacinal das mulheres, ao invés de estender a vacinação a homens, (10) bem como incentivar a circuncisão

na infância, pois por sua vez esta tem uma influência positiva na protecção contra o desenvolvimento de carcinoma do pénis. (28)

Actualmente, a vacina do HPV já está indicada para a prevenção de diversas patologias como as verrugas genitais, o cancro do ânus e o cancro da orofaringe. Embora não haja ainda uma indicação exclusiva para a prevenção do cancro do pénis, esta vacina já tem consideráveis benefícios. (24) Adicionalmente, a inclusão de homens na população a vacinar teria o benefício de ajudar a quebrar o ciclo de infecções nas populações. (14) Existe por isso a ideia de que a vacinação de homens entre os 9 e os 26 anos como prevenção de doenças relacionadas com os HPV 6/11/16/18 contribui para uma melhoria da saúde pública e tem uma relação custo-benefício positiva. (10)

Como sugestões de interesse para estudos futuros apresentam-se as seguintes propostas:

- Aprofundar o conhecimento do modo como a infecção pelo HPV pode levar ao desenvolvimento de carcinoma do pénis;
- Realizar mais estudos sobre a eficácia da vacina na prevenção do carcinoma do pénis;
- Estudar se não existem outros métodos de prevenção do carcinoma mais efectivos, isto é, em que a relação custo-benefício seja mais positiva do que esta vacina.

9. Referências:

1. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Preventive medicine*. Elsevier B.V.; 2011; 53 Suppl 1: S36–41.
2. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(4): 449–57.
3. Campos-Outcalt D. HPV vaccine is now routinely indicated for males. *J Fam Pract*. 2012; 61(1):38-40.
4. Cavaco A, Francisca A, Henriques A, Pista Â, Freire de Oliveira C, Marques C, et al. Vacinas contra o HPV Reunião de Consenso Nacional Cascais, 19 e 20 de Março de 2010. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Ginecologia; 2010.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rept*. 2011; 60(50): 1705–8.
6. Chaux A, Cubilla AL. The role of human papillomavirus infection in the pathogenesis of penile squamous cell carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29(2): 67–71.
7. Crosignani P, De Stefani A, Fara GM, Isidori AM, Lenzi A, Liverani CA, et al. Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination. *BMC Public Health*. 2013; 13(1): 642.
8. D’Hauwers KWM, Depuydt CE, Bogers JJ, Noel JC, Delvenne P, Marbaix E, et al. Human papillomavirus, lichen sclerosus and penile cancer: A study in Belgium. *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2012; 30(46): 6573–7.
9. Drolet M, Boily M-C, Van de Velde N, Franco EL, Brisson M. Vaccinating Girls and Boys with Different Human Papillomavirus Vaccines: Can It Optimise Population-Level Effectiveness? *PLoS One*. 2013; 8(6): e67072.
10. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*. 2010; 28(42): 6858–67.
11. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer*. 2008; 113(10 Suppl): 3036–46.

12. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med*. 2011; 364(5):401-11
13. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012; 12(1): 30.
14. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, Kuby J. *Kuby Immunology*. 6th ed. New York: WH Freeman; 2007.
15. Epstein JI. O Trato Urinário Inferior e o Sistema Genital Masculino. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J, editores. *Bases Patológicas das Doenças - Robbins & Cotran Patologia*. 7^a ed. New York: Elsevier. 2005. p. 1067-1104.
16. Lowy DR, Solomon D, Hildesheim A, Schiller JT, Schiffman M. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *Cancer*. 2008; 113(7 Suppl): 1980–93.
17. Manseck A. Prevention of penile cancer. Value of the HPV vaccination and circumcision. *Urologe A*. 2007; 46(6): 646–50.
18. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsagué X, Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009; 62(10): 870–8.
19. Muñoz N, Jacquard A-C. What should be known for the introduction of an HPV vaccine? *Presse Med*. 2008; 37(10): 1377–90.
20. National Advisory Committee on Immunization. Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. 2012: 1–62. [Consulted in jan 2014]. Available in: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/assets/pdf/12vol-38-acs-dcc-1-eng.pdf>
21. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, Solsona E, Tana S, Poel H Van Der, et al. Orientações sobre tumor do pênis. [Consultado em jan 2014]. Disponível em: <http://www.apurologia.pt/guidelines/Tumor-Penis.pdf>
22. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, Solsona E, Tana S. EAU Guidelines on Penile Cancer.. 2004 Jul; 46(1): 1–8.
23. Rivera RZ, Delgado JD, Painel VP, Barrero RP, & Larraín HA. Mecanismo de infección y transformación neoplásica producido por virus papiloma humano en el epitelio cervical. *Rev Chile Obstet Ginecol* 2006; 71(2): 135-140
24. Shabbir M, Barod R, Hegarty PK, Minhas S. Primary prevention and vaccination for penile cancer. *Ther adv Uro*. 2013; 5(3): 161–9.

25. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol*. 2007; 107(2 Suppl 1): S2–5.
26. Presti JC, Herr HW. Tumores Genitais. In: Tanagho EA, McAninch JW, editores. *Smith Urologia Geral*. 13ª ed. New York: Appleton & Lange; 2007. p. 319-328.
27. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, DeVries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: Implications for prevention strategies. *Prev Med*. 2011.
28. Wattleworth R. Human papillomavirus infection and the links to penile and cervical cancer. *J Am Osteopath Assoc*. 2011; 111: S3–S10.
29. Wikström A, Hedblad MA, Syrjänen S. Penile intraepithelial neoplasia: histopathological evaluation, HPV typing, clinical presentation and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(3): 325–30.