



Hpv como fator de risco para o câncer peniano

Hpv as a risk factor for penile cancer

Arthur Hipólito Pereira Leite

Graduado em Biomedicina pelas Faculdades Integradas de Patos – FIP, Patos-PB. E-mail: arthur.hipolito@hotmail.com

Narcaângela Queiroga da Silva

Biomédica, Pós-graduado em Citologia Clínica. E-mail: narcaangelabio@hotmail.com

Cléssia Bezerra Alves Morato

Biomédica, Professora das Faculdades Integradas de Patos (FIP). E-mail: clessiamorato@hotmail.com

Robson Raion de Vasconcelos Alves

Graduado em Biomedicina pelas Faculdades Integradas de Patos (FIP), Patos-PB

RESUMO: O câncer de pênis é uma doença rara que acomete em geral homens entre a quinta e a sexta década de vida. Apesar de sua etiologia ser desconhecida vários estudos indicam a associação entre o HPV e o carcinoma de células escamosas do pênis. A infecção é transmitida na maior parte das vezes durante o contato sexual. O diagnóstico de câncer peniano é feito por meio de biópsia incisional da lesão, onde de acordo com a extensão desta lesão o tratamento poderá contar com cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Dentre as práticas de prevenção direcionadas a esta neoplasia destacam-se como medidas mais efetivas, a prática da circuncisão na infância, uso de preservativos durante o ato sexual, adoção de hábitos adequados de higiene e a prática do autoexame. O presente trabalho objetiva avaliar os principais fatores de risco para o câncer peniano, destacando a influência do HPV na gênese desta patologia. Para isso realizou-se revisão de literatura sobre o tema câncer peniano entre estudos que abordassem os fatores de risco para esta neoplasia, escritos em inglês, português ou espanhol, presentes em periódicos eletrônicos retirados do PUBMED/Medline, Scielo, CAPES e Lilacs, dos últimos 20 anos.

Palavras-chave: Câncer peniano; Papilomavírus humano (HPV); Coilocitos; Circuncisão.

ABSTRACT: The penile cancer is a rare disease that affects men in general between the fifth and sixth decade of life. Despite its unknown etiology several studies indicate the association between HPV and squamous cell carcinoma of the penis. The infection is transmitted in most cases during sexual contact. The diagnosis of penile cancer is made by biopsy of the lesion, where according to the extent of this injury, treatment may have surgery, radiotherapy and chemotherapy. Among the preventive practices directed to this neoplasia stand out as the most effective measures, the practice of circuncisão in childhood, condom use during sex, adoption of appropriate hygiene habits and the practice of self-examination. This study aims to evaluate the main risk factors for penile cancer, highlighting the influence of HPV in the pathogenesis of this disease. For it was held literature review on the topic penile cancer among studies that addressed risk factors for this cancer, written in English, Portuguese or Spanish, present in electronic journals taken from PUBMED / MEDLINE, SciELO, CAPES and Lilacs, of 20 years.

Key-words: Penile Cancer; Human Papillomavirus (HPV); Coilocitos; Circumcision.

INTRODUÇÃO

O câncer de pênis é uma doença rara, sendo o carcinoma de células escamosas responsável por 95% dos casos de neoplasias malignas do pênis, acometendo, em geral, homens entre a quinta e a sexta década de vida (CARVALHO et al., 2007).

No Brasil o câncer de pênis corresponde a aproximadamente 2,1% de todos os tumores do homem (FAVORITO et al., 2008), sendo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste (INCA, 2013). Dados levantados pelo DATASUS sugerem que o país esteja em segundo lugar no *ranking* mundial da doença, atrás apenas da África (CARVALHO et al., 2007).

Apesar de sua etiologia ser desconhecida, vários estudos indicam a associação entre o papilomavírus humano (HPV) e o carcinoma de células escamosas do pênis, principalmente em lesões com padrão basalóide ou verrucoso (CARVALHO et al., 2007). Além do HPV, outros fatores de risco podem ser observados, como a presença de fimose, as baixas condições socioeconômicas, número elevado de parceiros sexuais, histórico de doença venérea, más condições de higiene e o tabagismo. Outras condições associadas a estes tumores são inflamação, feridas ou ulcerações no pênis (DALING et al., 2005).

O diagnóstico de câncer peniano é feito por meio de biópsia incisional da lesão, cujos principais diagnósticos diferenciais são cancro sifilítico, cancro mole e condiloma simples ou gigante. De acordo com o tamanho e a profundidade da lesão, o tratamento do câncer de pênis faz-se por meio da aplicação tópica de creme de fluorouracil, radiação externa ou *laser*, ou através da amputação parcial ou total do órgão (CARVALHO et al., 2007).

Tendo em vista o crescente aumento da incidência de câncer de pênis e a falta de conhecimento acerca desta neoplasia, o presente trabalho objetiva avaliar os principais fatores de risco para o câncer peniano, destacando a influência do HPV na gênese desta patologia.

O aleitamento materno recebe os mais variados conceitos na área da saúde da criança, entretanto todas as teorias apresentadas convergem para um sentido único: o leite materno é o melhor alimento para criança até os seis meses de vida. Nele contém diversas substâncias como lipídios, proteínas dispersas, cálcio, fósforo, açúcar, lactose, vitaminas, minerais entre outros. Ajudando no desenvolvimento físico e mental do bebê, tornando uma relação recíproca de amor e carinho entre mãe e filho.

Conforme Rea (2005) amamentar é um direito que a sociedade deve garantir a toda mulher e a toda criança. A mãe tem direito de amamentar, receber orientações e acompanhamento e dúvidas esclarecidas, devendo ser bem recebidas nas instituições por toda equipe composta no serviço de saúde, de ter ao seu lado e bebê ao nascer em alojamento conjunto facilitando a amamentação (PORTELLA, 2000).

Segundo Ministério da Saúde, (2002) a totalidade das crianças brasileiras que iniciam a amamentação ao peito nas primeiras horas de vida é cerca de 97%. No entanto, o início do processo de desmame ocorre

precocemente dentro das primeiras semanas ou meses de vida, com a introdução de chás, água, suco e outros leites e progride de modo gradativo. Nos primeiros seis meses de vida, o número de crianças em aleitamento materno exclusivo é pequeno e o de crianças já totalmente desmamadas é considerável ficando muito longe das recomendações.

Segundo Carvalho; Tamez, (2002), os fatores críticos relacionados com a dificuldade inicial no estabelecimento da amamentação e desmame precoce, são: idade da mãe, escolaridade (inclusive dos pais), presença de acompanhante, aceitação da gravidez, paridade, prática em amamentação, problemas com a mama e mamilo, introdução precoce de mamadeira, acesso ao leite artificial e exposição à promoção comercial de substitutos do leite materno, orientação dos profissionais de saúde, tabus alimentares e falta de conhecimento do valor nutricional do leite materno.

Levando em consideração os fatores acima citados e a vivência na enfermagem, justifica-se este trabalho pela percepção da necessidade de um trabalho educativo, com mães e seus familiares, visando demonstrar a importância da prática do aleitamento materno sensibilizando as mães e alertando-as quanto aos prejuízos causados com a realização do desmame precoce, uma vez que o aleitamento materno exclusivo (AME) só proporciona benefícios para o binômio mãe/filho. Portanto esta pesquisa tem como objetivo investigar os fatores que influenciam as mães a realizar o desmame precoce em uma Unidade de Saúde da Família.

METODOLOGIA

Esse trabalho foi realizado a partir de uma revisão de literatura sobre o tema câncer peniano, com o objetivo principal de avaliar a relação do HPV com o processo oncogênico desse órgão. Para tanto, considerou-se critérios de inclusão estudos que abordassem os fatores de risco para o câncer peniano, escritos em inglês, português ou espanhol. Dessa forma o processo de pesquisa englobou artigos de periódicos eletrônicos retirados do PUBMED/Medline, Scielo, CAPES e Lilacs, dos últimos 20 anos.

DESENVOLVIMENTO

ASPECTOS GERAIS DO CÂNCER DE PÊNIS (CP)

O câncer de pênis é uma doença rara, sendo o carcinoma de células escamosas responsável por 95% dos casos de neoplasias malignas do pênis, acometendo, em geral, homens entre a quinta e a sexta década de vida (CARVALHO et al., 2007). No entanto, em países em desenvolvimento este tipo de câncer apresenta taxas relevantes de incidência, tornando-se frequente no Brasil principalmente em regiões socioeconomicamente desfavorecidas como o Norte e Nordeste (BEZERRA et al., 1999).

O câncer de pênis no Brasil ocorre mais precocemente em relação à população mundial, a partir da quarta década de vida, onde a maioria dos pacientes brasileiros diagnosticados com esta neoplasia são

caucasianos, entretanto, a etnia não parece ser um fator de risco determinante para esta patologia. Assim como em outros países os pacientes brasileiros com câncer de pênis são diagnosticados tardiamente, onde aproximadamente 70% deles morrem entre dois e três anos após o diagnóstico (FAVORITO et al., 2008).

ASSOCIAÇÃO DO HPV COM O CP

Apesar de sua etiologia ser desconhecida, vários estudos indicam a associação entre o papilomavírus humano (HPV) e o carcinoma de células escamosas do pênis, principalmente em lesões com padrão basalóide ou verrucoso (CARVALHO et al., 2007).

O papel do HPV na carcinogênese peniana tem sido reportado tanto em estudos clínicos (BRINTON et al., 1991), quanto em estudos experimentais abordando o genoma viral e o DNA de células tumorais penianas. A infecção é transmitida na maior parte das vezes durante o contato sexual, sem o uso do preservativo, por acesso direto das partículas virais às células basais através de pequenos traumas ou soluções de continuidade (FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2012).

CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS

O HPV, da mesma forma que os papilomavírus que infectam outros animais, contém DNA de filamento duplo, com 7.800 a 7.900 pares básicos em configuração circular, subdivididos em três regiões: região precoce (early: E), região tardia (late: L) e região reguladora (LCR) (MENDONÇA; NETTO, 2005). Genomas do HPV são encontrados no núcleo das células infectadas, de onde podem ser isoladas partículas virais infectantes. Em algumas lesões de baixo grau e, na maioria das lesões de alto grau e do carcinoma, genomas do HPV são encontrados integrados aos cromossomos (VILLIERS et al., 2004; BURD, 2003), sendo essa integração o ponto central da transformação celular oncogênica (IARC, 1995). A integração do DNA do HPV desregula a expressão das proteínas E6 e E7, que interagem com genes supressores tumorais p53 e proteínas do retinoblastoma (RB), respectivamente. Este processo prejudica a função do gene onco-supressor, como reparação do DNA, diminuição da apoptose, e eventual morte celular, permitindo assim a indução da carcinogênese (MUNGER, 2002).

O vírus HPV pode infectar as células do epitélio basal da pele ou dos tecidos e são classificados como cutâneos ou mucosos (MUNGER; MOWLEY, 2002). A maior parte das infecções por HPV são benignas e elas desaparecem espontaneamente dentro de 1 a 5 anos (BURD et al., 2002).

TIPOS DE HPV

Em 2003, estabeleceu-se a classificação do HPV em alto e baixo risco, de acordo com o potencial oncogênico. Os de baixo risco são geralmente encontrados em alterações condilomatosas e os de alto risco são associados aos carcinomas. Foram classificados 15 tipos de vírus de alto risco, entre eles estão os tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, e 58, sendo que os tipos

26, 53 e 66 poderiam também ser considerados de provável alto risco. Os tipos de baixo risco são: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e CP6108 – e os tipos 34, 57 e 83 – não foram detectados em nenhuma das amostras e foram, portanto, consideradas de risco indeterminado (MUNOZ et al., 2003).

A incidência de infecções por HPV de alto risco é mais elevada do que a de baixo risco. O HPV tipo 16 é o mais prevalente nas infecções do trato genital (MOSCICKI et al., 2001; MUNOZ et al., 2004), chegando até 66%, seguido dos tipos 18(15%), 45(9%) e 31(6%) sendo que os 4 tipos juntos, podem corresponder até a 80% dos casos. O tipo 16 também é o tipo mais comum detectado nos tipos de carcinoma invasor (BRISSON et al., 1996) e o tipo mais prevalente em quase todas as partes do mundo (IARC, 2005). É também o mais persistente, com duração de 12 meses ou mais, enquanto infecções por outros tipos de HPV duram 6-8 meses (GALLOWAY, 2003).

OUTROS FATORES ASSOCIADOS AO CP

Outras condições associadas a estes tumores são a presença de fimose, as baixas condições socioeconômicas, número elevado de parceiros sexuais, história de doença venérea, más condições de higiene e o tabagismo, bem como presença de inflamação, feridas ou ulcerações no pênis (DALING et al., 2005; BLEEKER et al., 2009; FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2012).

PATOGENIA

A infecção pelo HPV permanece restrita à mucosa do epitélio e, aparentemente, não se dissemina para outras partes do organismo. Quando o vírus penetra nas células epiteliais pela camada basal, produz duas categorias de alterações epiteliais. A primeira alteração é o efeito citopático viral, ou coilocitose, que ocorre nas células maduras, terminalmente diferenciadas e incapazes de se dividir. A segunda alteração é uma anormalidade no crescimento e na diferenciação celular, que tem origem nas células basais e parabasais, com capacidade de multiplicação (CRUM, 2000).

O vírus multiplica-se no núcleo celular, com a produção de novas partículas virais, fenômeno que resulta na morte da célula infectada. Quando o genoma viral se incorpora ao material nuclear, as alterações nos mecanismos de controle antitumoral tem início. Esses eventos apresentam tradução citológica representada pelo aumento nuclear, hiper cromasia e cavitação perinuclear – a coilocitose (SHAH, 1992).

As lesões causadas pelo HPV, no homem, podem ser clínicas, subclínicas e latentes, podendo afetar o trato genitourinário desde a genitália externa até o trato urinário superior e a região perianal (CHAVES et al., 2011).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico, no homem, pode ser feito, facilmente, nos casos em que as lesões são vistas macroscopicamente. Porém, na maioria das vezes, há necessidade de se empregar a citologia, a peniscopia, a

histopatologia e métodos de biologia molecular. A imunohistoquímica e a sorologia têm pouca aplicação na prática clínica atualmente (CHO, 1988).

CITOLOGIA

A suspeita de infecção pelo HPV pode ser feita pelos exames citológicos, com esfregaços de amostras de secreções uretrais, da mucosa do pênis e raspados de lesões cutâneas e mucosas. O encontro do efeito citopático do vírus, traduzido morfológicamente pela coilocitose, é sugestivo de HPV. A citopatologia peniana (raspado da glândula, sulco balanoprepucial e meato uretral) deve fazer parte da avaliação dos parceiros de mulheres com diagnóstico de HPV (CARVALHO et al., 2007)

HISTOPATOLOGIA

No condiloma acuminado, as alterações histológicas básicas são a papilomatose e a acantose da camada de Malpighi. As papilas dérmicas estão geralmente alongadas, estreitas e ramificantes, formando um padrão de pseudo-hiperplasia epiteliomatosa (MOISE et al., 1997).

O aspecto mais característico é a presença de coilócitos no estrato superior da camada de Malpighi, no estrato granuloso e córneo. Além disso, há muitas figuras de mitose, células multinucleadas e diskeratóticas (MOISE et al., 1997).

PENISCOPIA

A peniscopia com aplicação do ácido acético na pele da genitália masculina tem sido utilizada como extensão da prática ginecológica para detecção das lesões induzidas pelo HPV no homem, particularmente as subclínicas, que não são visíveis a olho nu (BAFVERSTEDT, 1967).

O exame é realizado com um aumento entre 14 e 16 vezes, precedido da colocação de ácido acético a 5% que provoca a vasoconstrição, coagulação temporária de proteínas, conferindo a coloração branca em áreas ricas em proteínas, tornando-o branco-opaco. Essa coagulação apenas é visível se a quantidade de proteínas nas células for grande, fato observado na presença de replicação viral (CASTELLSAGUE, 2002).

TÉCNICAS MOLECULARES

O método ideal para a detecção do HPV deve-se basear na presença de DNA do HPV, já que o vírus não precisa estar intacto para induzir doença. A detecção molecular inicial de DNA do HPV foi efetuada através do uso de técnicas de hibridização de ácido nucléico. *Southern blot*, *Southern blot* inversa, *Dot blot*, Hibridização *in situ* sobre filtro, Hibridização *in situ*, PCR (reação em cadeia de polimerase) e Captura híbrida (MENDONÇA; NETTO, 2005).

Assim, a avaliação diagnóstica do HPV no paciente do sexo masculino requer uma associação de análises clínicas e laboratoriais para permitir o diagnóstico correto desta patologia (FEBRASGO, 2014).

LIMITAÇÕES NA DETECÇÃO DO HPV NO HOMEM

A detecção do HPV no homem apresenta algumas limitações técnicas. Ressalte-se que a identificação do HPV é mais difícil devido ao epitélio estratificado escamoso não queratinizado no órgão genital masculino, além disso, a higiene do pênis imediatamente antes da consulta pode levar a decréscimo no número de células contaminadas, e não se pode excluir a contaminação durante a relação sexual com parceira infectada, o que resultaria em exame falso-negativo (CASTELLSAGUE, 2003).

PREVENÇÃO

Percebe-se que as estratégias de prevenção do câncer de pênis relacionam-se às questões socioeconômicas, principalmente à educação, as quais podem ser determinantes de inúmeras doenças refletindo na saúde da população (SOUZA, 2011).

Dentre as práticas de prevenção destacam-se a vacinação, disponíveis atualmente em duas formas, a quadrivalente Gardasil® que confere imunidade para os tipos virais 6, 11, 16 e 18 e a bivalente Cervarix® que confere imunização para os tipos 16 e 18. Ambas são recomendadas pelo Food and Drug Administration (FDA) para vacinação de meninas entre 11 e 15 anos de idade e para mulheres entre 16 e 26 anos de idade que não tenham sido previamente vacinadas (LEPIKKE et al., 2009). A vacinação em homens ainda é discutida e um dos seus objetivos seria uma maior redução da incidência de câncer cervical e seus precursores, uma vez que reduziria as chances de um homem infectado transmitir o vírus (LEON, 2008).

Apesar de evidências demonstrarem que o uso de preservativos reduz substancialmente o risco de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV), estudos a respeito da efetividade dos preservativos na redução de outras infecções sexualmente transmissíveis são mais limitados (VERA et al., 2008).

A prática da circuncisão masculina é definida como a remoção cirúrgica de todo ou parte do prepúcio do pênis. Desde a década de 1980, estudos têm sugerido um efeito protetor da circuncisão na aquisição de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o HPV (SIEGFRIED et al., 2009; TOBIAN et al., 2009).

TRATAMENTO

O tratamento do câncer de pênis pode contar com cirurgia, radioterapia e quimioterapia e vai depender da extensão do tumor. Em grande parte dos casos opta-se pela cirurgia para controle local da patologia. O diagnóstico precoce pode evitar a amputação do membro que produz sequelas físicas, sexuais e psicológicas no indivíduo (INCA, 2008).

Dentre os métodos não invasivos disponíveis atualmente, existe uma toxina com propriedades citotóxicas chamada podofilina (SCEINFELD; LEHMAN, 2006) e o ácido tricloroacético, um agente cáustico que combate verrugas anogenitais por meio do contato (TCHERNEV, 2009). Um dos métodos invasivos mais confiáveis para a remoção de lesões únicas ou múltiplas na região anogenital é o método cirúrgico (SCEINFELD; LEHMAN, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de pênis apresenta incidência considerável em países em desenvolvimento como o Brasil. Apesar de sua etiologia ser desconhecida, vários estudos indicam a associação entre o papilomavírus humano (HPV) e o carcinoma de células escamosas do pênis, principalmente em lesões com padrão basalóide ou verrucoso. Além do HPV, outros fatores de risco podem ser observados, como a presença de fimose, as baixas condições socioeconômicas, número elevado de parceiros sexuais, histórico de doença venérea, más condições de higiene e o tabagismo.

As lesões causadas pelo HPV, no homem, podem ser clínicas, subclínicas e latentes, podendo afetar o trato geniturinário desde a genitália externa até o trato urinário superior e a região perianal. O papiloma vírus humano demonstra estreita relação com o surgimento desta neoplasia, principalmente os tipos virais 16 e 18, podendo causar câncer em outros órgãos como colo do útero, garganta e ânus.

O diagnóstico de câncer peniano é feito por meio de biópsia incisional da lesão, onde de acordo com o tamanho e a profundidade da mesma o tratamento faz-se por meio da aplicação tópica de creme de fluorouracil, radiação externa ou laser, ou através da amputação parcial ou total do órgão.

Como meios de prevenção destaca-se a circuncisão na infância, utilização de preservativos durante as práticas sexuais, hábitos adequados de higiene e incentivos a prática de autoexame. Faz-se necessária a elaboração de novas medidas de incentivo à população masculina a buscarem informações nos serviços de saúde, visando maior esclarecimento para esta população e contribuindo para o diagnóstico precoce de cânceres em homens.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAFVERSTEDT, B. Codilomata acuminata-past and present. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 47, n. 5, p. 476-480, 1967.
- BEZERRA, A.; LOPES, A.; NISHIMOTO, I. Acúria no exame clínico de linfonodos inguinais no câncer de pênis: análise de 134 linfadenectomias. **Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco**, v. 44, n. 1, p. 49-51, 1999.
- BLEEKER, M. C. G., et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. **World Journal of Urology**, v. 27, n. 2, p. 141-150, 2009.
- BRINTON, L. A., et al. Risk factors for penile cancer: results from a case-control study in China. **International Journal of Cancer**, v. 47, n. 4, p. 504-509, 1991.
- BRISSON et al. Determinants of persistent detection of human papillomavirus DNA in the uterine cervix. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 173, n. 4, p. 794-799, 1996.
- BURD, E. M., Human Papillomavirus and Cervical Cancer. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003.
- CARVALHO, N. S., KANNEMBERG, A. P., MUNARETO, C., YOSHIOKA, D., FERREIRA, M. A., et al. Associação entre HPV e câncer peniano: revisão de literatura. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 19, n. 2, p. 92-95, 2007.
- CASTELLSAGUE et al. Male circumcision, Penile Human Papilomavirus Infection and cervical cancer in Female Pautners. **The New England Journal of Medicini**, v. 346, n. 15, p. 1105-1112, 2002.
- CASTELLSAGUE et al. The male role in cervical cancer. **Salud Pública de México**, v. 45, n. 3, p. 345-353, 2003.
- CHAVES et al. Peniscopeia no rastreamento das lesões induzidas pelo papilomavirus humano. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Medica**, v. 9, n. 1, p. 30-35, 2011.
- CHO et al. Detection of human Papilomavírus in warty carcinoma of the uterine caevix: comparison of immunohistochemistry, in situ hibridization and in situ polymerase chain reaction methods. **Pathology, Research and Practice**, v. 194, p. 713-720, 1988.
- CRUM, C. P., Comtempory theories of cervical carcinogenesis: the vírus, the host, and the stem cell. **Modern Pathology**, v. 13, n. 3, p. 243-251, 2000.
- DALING, J. R. et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papilomavirus and smoking in situ and invasive disease. **Intenational Journal of Cancer**, v. 8, n. 116, p. 606-616, 2005.
- FAVORITO, L. A., et al. Epidemiologic study of penile cancer in Brazil. **International Brazil Journal of Urologic**, v. 3, n. 34, p. 587-593, 2008.
- Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. **Papilomavirus humano (HPV): diagnóstico e tratamento**, 2014.
- FERRÁNDIZ-PULIDO, C.; DE TORRES, I.; GARCÍA-PATOS, V. Penile squamous cell carcinoma. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 103, n. 6, p. 478-487, 2012.
- GALOWAY, D. Papillomavirus vaccines in Clinical Trials. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3, n. 89, p. 469-475, 2003.
- GARCIA, G.; MAMPASO, E. G.; SOMESO, S. C., et al. Infección por Papillomavirus en el hombre. Estado Actual. **Actas Urológicas Españolas**, v. 29, n. 4, p. 365-372.

- GARTND et al. An open-label phase II pilot study investigation the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. **International Journal of STD e AIDS**, v. 17, n. 448, p. 52, 2006.
- GUTIÉRREZ, P. M.; VICENTE, M. F. J.; LÓPEZ, E. J. L. Lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 103, n. 1, p. 21-28, 2012.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Site: www.inca.org.br
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEAECH ON CANCER (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Riscks to Humans. Human Papillomaviruses, v. 64, p. 1-179, 1995.
- LEON R. Ladies first: should boys be caccinated against HPV? **Canadian Family Physician**, v. 54, n. 7, p. 967-968, 2008.
- LEPIKKE, A. N., RABACHINI, T., VILLA, L. L. HPV vaccination: the beginning of the end of cervical cancer? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2009.
- MENDONÇA, M. L., NETTO, J. C. A. IMPORTÂNCIA DA INFECCÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM PACIENTES DO SEXO MASCULINO. DST – **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente transmissíveis**, v. 17, n. 4, p. 306-310, 2005.
- MOISE et al. Atlas de doenças sexualmente transmissíveis e AIDS. **Artes Médicas**, p. 225-239, 1997.
- MONOZ et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types association With Cervical Cancer. **The New England Journal of Medicini**, v. 348, n. 6, p. 518-527, 2003.
- MOSCICKR et al. Riscks for Incident human Papillomavirus infection and lowgrad squamous intraepithelial lesion development in young females. **Journal of AMERICAN Medical Association**, v. 285, p. 2995-3102, 2001.
- MUNGER K., MOWLEY, P. M. Human Papillomavirus inmortalization and transformation functions. **Virus Research**, v. 89, n. 2, p. 13-28, 2002.
- MUNOZ et al. Incidenc, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of colombian women with noemal cutological results. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 190, n. 12, p. 2077-2087, 2004.
- PINTO, P. A, MELLINGER, B. C. HPV in the patient. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, n. 4, p. 797-807.
- SCHEINFELD, N., LEHMAN, D. S. An evidence-based review of medical and surgical trearments of genital warts. **Dermatology Online Journal**, v. 12, n. 3, p. 5, 2006.
- SHAH, K. V. Biology of genital tract. Human papillomaviruses. **Urologic Clinics of North America**, v. 9, n. 1, p. 63-69.
- SIEGFRIED et al. Male circuncision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. **The Cochrane Library**, v. 15, n. 2, 2009.
- SOUZA, K. W., REIS, P. E. D., GOMES, I. P., CARVALHO, E. C. Estratégias de prevenção para câncer de testículo e pênis: revisão integrativa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 1, p. 277-282, 2011.
- TCHERNEV, G. Sexually transmitted papillomavirus infections:epidemiology, pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 4, p. 377-389, 2009.
- TOBIAM et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and Syphilis. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 13, p. 1298-1309, 2009.
- VERA, E. G., OROZCO, H. H., SOTO, S. S., ABURTO, E. L. Condom effectiveness to prvent sexually transmitted diseases. **Ginecologia y Obstetricia de México**, v. 76, n. 2, p. 88-96, 2008.
- VILLIERS, E. M., FAUQUET, C., BROKER, T. R., BERNARD, H. V., ZUR, H. H. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, n. , p. 17-27, 2004.