

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 21

IMUNOPATOGENESE DO HPV NO CÂNCER DE PÊNIS: PERSISTÊNCIA VIRAL, EVASÃO IMUNE E PREVENÇÃO VACINAL

FERNANDO KEIZO SEKI DE LIMA¹
CÁSSIO DA SILVA MINUZZO¹
VALENTINA GALEAZZI MODESTI²
LEONARDO DAUDT WOLFFENBÜTTEL¹
LEONARDO DIEL MARMITT³
LÍVIA SALABERRY MASSARANI¹
BERNARDO MOLENDIA GODINHO⁴
FRANCISCO TURATTI KREBS¹
HENRIQUE COUTINHO GUARAGNA MARTINS¹
PEDRO HENRIQUE RIBEIRO TEIXEIRA¹
PIETRA DIONISI DE CARVALHO⁵
PEDRO ARTHUR FERNANDES GUGEL¹
GIOVANNA RIBEIRO BASSO³
GUSTAVO WAGNER DOS SANTOS¹
VINÍCIUS SIMIONI¹

¹Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

²Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES).

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

⁴Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

⁵Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

Palavras-chave: Papilomavírus Humano; Neoplasias Penianas; Evasão da Resposta Imune; Vacinas contra Papilomavírus; Carcinoma de Células Escamosas.

DOI

10.59290/0062922206

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é a infecção sexualmente transmissível de origem viral mais comum no mundo. Estimativas agregadas mostram prevalência global de HPV genital de 31% entre homens com mais de 15 anos (BRUNI *et al.*, 2023). A maioria dessas infecções é silenciosa e transitória, mas uma fração persiste, e é nessa fração que a imunologia ganha relevância clínica direta.

O câncer de pênis ilustra bem essa transição. É uma neoplasia incomum em países de alta renda, com incidência mundial padronizada por idade ao redor de 0,84 por 100.000 homens-ano (MONTES CARDONA; GARCÍA-PERDOMO, 2017), mas com distribuição muito desigual. No Maranhão, Nordeste do Brasil, registrou-se, à época do estudo, uma das maiores incidências documentadas, com taxa padronizada de 6,15 por 100.000 (COELHO *et al.*, 2018). Essa diferença de quase uma ordem de grandeza acompanha indicadores de vulnerabilidade socioeconômica, baixa escolaridade e acesso limitado a cuidados de saúde.

A relação entre HPV e carcinoma peniano não pode ser lida como uma equação de causa única. O câncer de pênis reúne pelo menos duas vias de carcinogênese, uma associada ao HPV e outra independente dele, com diferenças histopatológicas, moleculares e, possivelmente, prognósticas (EAU; ASCO, 2023; SAND *et al.*, 2018). O HPV de alto risco é detectado em cerca de metade dos carcinomas invasivos e na maioria das lesões precursoras (EAU; ASCO, 2023; IARC, 2012). Entender por que algumas infecções regredem e outras evoluem é, portanto, condição para estratificar risco e fundamentar a prevenção.

O objetivo deste capítulo é revisar criticamente a imunopatogênese do HPV no câncer de pênis, articulando a biologia viral, a evasão

imune mediada pelas oncoproteínas E5, E6 e E7, a progressão das lesões precursoras e a vacinação como prevenção primária, distinguindo ao longo do texto o que a evidência sustenta do que ainda é incerto.

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa crítica da literatura, sem pretensão de exaustividade sistemática. A busca foi conduzida em PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e SciELO, complementada por fontes oficiais de referência: monografias da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), posicionamento da Organização Mundial da Saúde, diretriz da Associação Europeia de Urologia em conjunto com a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (EAU-ASCO) e dados de incidência de base populacional. A última busca foi realizada em 30 de julho de 2026. A estratégia combinou descritores controlados (MeSH e DeCS) e termos livres, articulados pelos operadores booleanos AND e OR, em três eixos: (i) doença — "Penile Neoplasms" OR "penile squamous cell carcinoma" OR "câncer de pênis" OR "penile intraepithelial neoplasia"; (ii) agente — "Papillomaviridae" OR "Human papillomavirus" OR "HPV-16"; e (iii) imunidade e prevenção — "Immune Evasion" OR "Tumor Escape" OR "Immunity, Mucosal" OR "Interferon Type I" OR "Papillomavirus Vaccines". Os eixos foram cruzados na forma (i) AND (ii) AND (iii), com buscas complementares de (i) AND (ii), para epidemiologia, e de (ii) AND (iii), para mecanismos imunológicos e vacinação. Priorizaram-se publicações entre 2015 e 2026, sem excluir estudos clássicos necessários à compreensão dos mecanismos virais e imunológicos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram privilegiadas revisões sistemáticas e metanálises independentes, ensaios clínicos randomizados,

estudos epidemiológicos populacionais e revisões mecanísticas de alto nível. A seleção ocorreu em duas etapas: triagem de títulos e resumos quanto à pertinência ao escopo do capítulo e, em seguida, leitura integral dos textos elegíveis, com a inclusão definitiva decidida por consenso entre os autores; as listas de referências das publicações selecionadas foram examinadas em busca de fontes adicionais relevantes. Excluíram-se materiais não revisados por pares e estudos restritos a outros sítios anatómicos sem justificativa explícita para eventual extrapolação ao pênis. Cada afirmação quantitativa foi ancorada em fonte primária ou em síntese de alto nível.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia do Câncer de Pênis

O carcinoma de células escamosas responde pela quase totalidade dos tumores malignos do pênis, que somam aproximadamente 26.000 novos casos por ano no mundo (SAND *et al.*, 2018). A incidência é baixa na Europa e na América do Norte e bem maior em regiões de menor desenvolvimento socioeconômico (MONTES CARDONA; GARCÍA-PERDOMO, 2017). Esse gradiente já sinaliza o peso de determinantes não estritamente viáveis, como higiene, fimose, acesso a serviços e escolaridade, na história natural da doença.

O Brasil ocupa posição singular nesse mapa. A casuística do Maranhão, com taxa padronizada de 6,15 por 100.000 homens, descreveu uma população de baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade, em que 82% dos pacientes vinham de área rural e 71% eram agricultores (COELHO *et al.*, 2018). No mesmo estado, uma coorte de 200 casos submetidos a detecção molecular do vírus por PCR-nested com sequenciamento encontrou positividade para HPV em 80,5% dos tumores, com

predomínio de tipos de alto risco e, entre eles, do HPV-16 (TEIXEIRA JÚNIOR *et al.*, 2022). Reúnem-se ali, ao mesmo tempo, a alta carga viral e um forte componente socioeconômico.

A circulação do HPV na população masculina sustenta essa epidemiologia. Em metanálise de 65 estudos e quase 45.000 homens, a prevalência global de HPV genital foi de 31% para qualquer tipo e de 21% para tipos de alto risco, com pico entre 25 e 29 anos e estabilização posterior (BRUNI *et al.*, 2023). O HPV-16 foi o genótipo mais frequente. A elevada prevalência entre homens sexualmente ativos contribui para a manutenção da transmissão, com implicações diretas para estratégias de prevenção que, durante muito tempo, se concentraram no rastreamento feminino.

Globalmente, agentes infecciosos respondem por cerca de 13% de todos os casos de câncer, e o HPV está entre os principais, sobretudo nos sítios anogenitais (DE MARTEL *et al.*, 2020). No pênis, a monografia da IARC documentou HPV em 47% dos casos, com o HPV-16 respondendo por 60,2% das infecções e o HPV-18 por 13,3%, e positividade bem maior nos subtipos basaloides (76%) do que nos verrucosos (24,5%) (IARC, 2012). A diretriz EAU-ASCO estima até 50% dos carcinomas invasivos e cerca de 80% das lesões pré-neoplásicas como HPV-associados (EAU; ASCO, 2023). A variação entre séries é grande e reflete diferenças de método de detecção, definição de positividade e composição histológica das casuísticas.

Biologia do HPV e Ciclo Viral no Eit lio Anogenital

Os papilomavírus humanos são vírus pequenos, não envelopados, com genoma de DNA circular de fita dupla de aproximadamente 8 kb. Já se descreveram mais de 200 tipos, dos quais ao menos doze são considerados

oncogênicos; a IARC classifica como carcinógenos do Grupo 1 os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59, sendo o HPV-16 e o HPV-18 os que reúnem a evidência mais robusta (IARC, 2012). O genoma codifica proteínas precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), ligadas à replicação e à modulação do ciclo celular do hospedeiro, e duas proteínas tardias do capsídeo (L1 e L2).

O traço biológico que organiza toda a infecção é a dependência da diferenciação do epitélio escamoso. O vírus alcança as células-tronco da camada basal por microabrasões da mucosa ou da pele e ali mantém o genoma em baixo número de cópias, da ordem de 50 a 100 por célula, em uma fase de manutenção conduzida pela ação cooperativa das proteínas E1 e E2 sobre a replicação do DNA viral (KAJITANI *et al.*, 2012). Quando o queratinócito perde o contato com a membrana basal e começa a se diferenciar, o programa viral muda: a replicação passa ao modo produtivo e amplifica o genoma a milhares de cópias nas camadas espinhosa e granulosa (KAJITANI *et al.*, 2012). Só nas células terminalmente diferenciadas da superfície é que se expressam as proteínas tardias L1 e L2 e se montam as novas partículas virais, liberadas com a descamação epitelial (KAJITANI *et al.*, 2012; STANLEY, 2012). A proteína E5 participa dessa etapa produtiva e é necessária à amplificação plena do genoma e à ativação dos genes tardios em queratinócitos em diferenciação (DIMAIO; PETTI, 2013).

Esse modo de replicação tem consequências imunológicas importantes. Como não há fase virêmica, citólise ou morte celular induzida pela replicação, o ciclo produtivo transcorre sem o sinal inflamatório que normalmente alertaria o sistema imune (STANLEY, 2012). Na maioria das infecções, o vírus completa o ciclo, e a infecção regride. Na minoria que

persiste, a expressão sustentada das oncoproteínas, favorecida nos tipos de alto risco pela possível integração do genoma viral ao DNA do hospedeiro, separa a proliferação do programa de diferenciação e abre caminho para a transformação maligna (ROMAN; MUNGER, 2013; VANDE POL; KLINGELHUTZ, 2013).

Imunidade Contra o HPV

A resposta imune inata é a primeira linha de contenção, e o queratinócito é seu protagonista. Essas células expressam um repertório de receptores de reconhecimento de padrões, incluindo receptores Toll-like de superfície (TLR-1, -2, -4, -5 e -6) e endossomais (TLR-3 e TLR-9), sendo o TLR-9 capaz de reconhecer o DNA viral rico em CpG (AMADOR-MOLINA *et al.*, 2013). O acionamento desses sensores deflagra a via do interferon (IFN) tipo I, central para o controle da infecção viral.

A história natural mostra que essa defesa costuma ser eficaz: de 80% a 90% das infecções genitais por HPV resolvem-se espontaneamente (STANLEY, 2012). A regressão das lesões é mediada pela imunidade celular e acompanha-se, histologicamente, de infiltrado mononuclear com predomínio de linfócitos T CD4+ de perfil Th1 e participação de células T CD8+ (STANLEY, 2012). A resposta, porém, é lenta: a soroconversão ocorre em média nove meses após a primeira detecção do DNA viral, intervalo que reflete a dificuldade do sistema imune em perceber a infecção.

Essa lentidão é, em boa parte, produzida pelo próprio vírus. Como a replicação se restringe ao queratinócito e dispensa viremia e lise celular, a quantidade de antígeno exposta às defesas é mínima, e o HPV permanece praticamente invisível por longos períodos (STANLEY, 2012). Somam-se a isso a tolerização das células de Langerhans, que captam partículas semelhantes ao vírus sem desenca-

dear resposta específica contra a proteína L1, e a instalação de um microambiente anti-inflamatório, com níveis elevados de interleucina-10 nas lesões de baixo grau (AMADOR-MOLINA *et al.*, 2013; STANLEY, 2012).

Há ainda a vertente humoral. A infecção natural induz anticorpos neutralizantes contra a proteína L1 do capsídeo, mas em títulos baixos e de modo inconstante, o que combina com a exposição antigênica discreta. Essa mesma resposta humoral, quando provocada de forma robusta por antígenos vacinais, é a base da prevenção primária discutida adiante.

Mecanismos de Evasão Imune e Oncoproteínas Virais

A persistência viral resulta de um programa ativo de evasão conduzido pelas oncoproteínas E5, E6 e E7, que ao mesmo tempo desorganizam o controle do ciclo celular e silenciam a resposta imune. É esse programa que dá base mecanística à classificação do HPV de alto risco como carcinógeno humano (IARC, 2012).

A oncoproteína E6 dos tipos de alto risco é instável e se estabiliza ao ligar o motivo ácido LXXLL da ubiquitina-ligase E6AP, produto do gene UBE3A. Essa associação reconfigura a E6 e permite que ela recrute o p53 e o direcione à degradação proteassomal, removendo um dos principais guardiões do genoma (VANDE POL; KLINGELHUTZ, 2013). A E6 também ativa a telomerase por uma via independente da degradação do p53, em parte pela degradação do repressor NFX1-91 e pela cooperação com c-Myc no promotor de hTERT, e degrada proteínas de domínio PDZ, como DLG1, SCRIB e MAGI1, cuja perda compromete a polaridade epitelial e é necessária ao fenótipo transformado. A E6 de comprimento completo pode desestabilizar a pró-caspase-8 e reduzir a apoptose por receptores de morte; a variante

E6*, ao contrário, estabiliza a pró-caspase-8 (VANDE POL; KLINGELHUTZ, 2013). A esse repertório somam-se a desregulação da via Hippo, com estabilização e acúmulo nuclear de YAP1, e a ativação da via Wnt, com estabilização da β -catenina, ambas reforçando o estímulo proliferativo por mecanismos independentes da degradação do p53 (SCARTH *et al.*, 2021).

A oncoproteína E7 complementa esse ataque pelo eixo do retinoblastoma. Por meio do motivo conservado LXCXE, a E7 liga a proteína pRb e impede a sua interação com os fatores E2F, que ficam livres para ativar a maquinaria da fase S (ROMAN; MUNGER, 2013). A E7 também neutraliza a inibição da CDK2 exercida pelas proteínas p21 e p27, mantendo a proliferação mesmo diante de sinais de diferenciação. Disso resulta instabilidade genômica progressiva, com duplicação anômala de centrômeros, mitoses multipolares, tetrassomia e quebras de fita dupla do DNA. A superexpressão de p16, tão usada na prática, surge como resposta compensatória à inativação de pRb e serve de marcador substituto da atividade do HPV de alto risco (ROMAN; MUNGER, 2013). A E7 ainda aciona as vias de resposta a dano de DNA dependentes de ATM e ATR, que o próprio vírus recruta para amplificar o genoma, e remodela a cromatina do hospedeiro ao ativar a DNA-metiltransferase DNMT1 e reduzir a marca repressiva H3K27me3; a degradação de PTPN14 e a interferência na via do TGF- β completam o bloqueio do programa de diferenciação (SCARTH *et al.*, 2021).

A oncoproteína E5, menos conhecida, atua sobretudo na sinalização e na evasão imune. Ela aumenta os níveis do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) na superfície celular e prolonga a ativação das vias ERK1/2 e AKT, o que favorece a proliferação; interage

ainda com a subunidade 16K da ATPase vacuolar e altera a acidificação endossomal (DIMAIO; PETTI, 2013). No plano imunológico, a E5 do HPV-16 retém a cadeia pesada do complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I) no Golgi e no retículo endoplasmático e impede a sua chegada à superfície, de modo que as células infectadas passam a ser pouco reconhecidas pelos linfócitos T CD8+ (DIMAIO; PETTI, 2013). Descrita também como viroporina, a E5 modula a homeostase iônica e por essa via sustenta a ativação do EGFR; a retenção das cadeias HLA-A e HLA-B envolve as chaperonas calnexina e Bap31, e a proteína suprime o IFN- κ e bloqueia a transcrição de genes estimulados por interferon dependente de STAT1 (SCARTH *et al.*, 2021).

Esses três eixos convergem para o desmonte da imunidade. A E6 inibe a fosforilação de Tyk2, STAT1 e STAT2 e reprime o IRF3, o que reduz a produção de IFN- β ; a E7 antagoniza a via cGAS-STING, também pelo motivo LXCXE, e interfere no IRF9; a proteína E2 diminui a expressão de STING e de IFN- κ ; e a apresentação antigênica é atacada em duas frentes, pela retenção de MHC-I mediada pela E5 e pela repressão transcricional do MHC-I e do transportador TAP1 associada à E7 (WESTRICH; WARREN; PYEON, 2017). A célula infectada reduz a sinalização de perigo e a apresentação de antígenos virais, condição que favorece a persistência e, em alguns casos, a transformação. Há ainda uma divisão de trabalho entre as oncoproteínas: dados experimentais sugerem que a E7 conduz as etapas iniciais da carcinogênese e a E6 acelera a progressão. A soma desses efeitos, proliferação desregulada, bloqueio da apoptose e instabilidade genômica, torna o epitélio permissivo às mutações adicionais exigidas pela malignidade (SCARTH *et al.*, 2021).

Da infecção Persistente à Neoplasia Intraepitelial Peniana

A ponte entre a biologia molecular e a clínica é a neoplasia intraepitelial peniana (PeIN), lesão precursora na qual a infecção persistente já alterou a arquitetura epitelial, mas a membrana basal permanece íntegra. O HPV é detectado em mais de 75% das PeIN, proporção superior à observada nos carcinomas invasivos (EAU; ASCO, 2023), o que faz dessas lesões uma janela importante de intervenção.

A avaliação do status de HPV ganhou caráter prático com a imuno-histoquímica para p16. A diretriz EAU-ASCO recomenda que a análise patológica do carcinoma peniano inclua obrigatoriamente a pesquisa de p16 por imuno-histoquímica, empregada como marcador substituto da infecção por HPV de alto risco (EAU; ASCO, 2023). O fundamento é mecanístico: a inativação de pRb pela E7 desencadeia a superexpressão de p16, de modo que a forte positividade nuclear e citoplasmática para o marcador reflete a atividade transformadora do vírus (ROMAN; MUNGER, 2013).

Essa leitura molecular tem tradução morfológica. Os tumores HPV-associados tendem a exibir histologia basaloide, condilomatosa (*warty*) ou de células claras, ao passo que os tumores HPV-independentes correspondem aos subtipos usual, verrucoso e pseudo-hiperplásico, com frequência desenvolvidos sobre o fundo inflamatório do líquen escleroso (EAU; ASCO, 2023; SAND *et al.*, 2018). Como as duas rotas coexistem no mesmo órgão, a caracterização do status viral deixa de ser um detalhe e passa a integrar o próprio diagnóstico.

Tumores HPV-Positivos e HPV-Negativos: Distinção Clínica, Molecular e Prognóstica

A separação entre carcinomas HPV-positivos e HPV-negativos vai além da taxonomia e tem valor prognóstico. Em metanálise de vinte estudos, homens com câncer de pênis HPV-positivo tiveram sobrevida específica por câncer significativamente melhor do que aqueles com tumores HPV-negativos, com razão de risco agrupada de 0,61 (IC 95%: 0,38 a 0,98). O efeito foi ainda mais nítido quando a estratificação usou a positividade para p16, com razão de risco de 0,45 (IC 95%: 0,30 a 0,69) (SAND *et al.*, 2018).

O padrão lembra o do carcinoma de orofaringe, em que a positividade para HPV também se associa a um desfecho mais favorável. Ainda assim, a interpretação pede cautela: os intervalos de confiança são amplos e as casuísticas individuais costumam ser pequenas, limitação que os próprios autores reconhecem (SAND *et al.*, 2018). Por isso é mais correto tratar o status de HPV como marcador prognóstico provável, ainda não consolidado, no câncer de pênis.

Na prática, a consequência é direta. Determinar o status de HPV/p16 situa o tumor em uma das duas vias carcinogênicas e pode acrescentar informação prognóstica, sem definir, isoladamente, a intensidade do seguimento (EAU; ASCO, 2023; SAND *et al.*, 2018). Um dado molecular, apoiado na imunopatogênese discutida acima, adquire relevância para a classificação etiológica e a interpretação clínica.

Coinfecção HPV-HIV e Fatores Moduladores

A persistência do HPV e a progressão para câncer de pênis dependem de um conjunto de fatores que vão além do vírus. A diretriz EAU-ASCO reconhece como fatores de risco a fi-

mose, fortemente associada ao carcinoma invasivo, além de inflamação crônica, líquen escleroso, tabagismo, baixo nível socioeconômico, baixa escolaridade e fototerapia com ultravioleta A (EAU; ASCO, 2023). Vários desses elementos aparecem juntos na casuística brasileira já citada, marcada por baixa escolaridade e predomínio de população rural (COELHO *et al.*, 2018).

O papel do HIV merece atenção à parte, porque a evidência é divergente. A diretriz EAU-ASCO afirma não haver relatos que liguem o câncer de pênis ao HIV ou à aids (EAU; ASCO, 2023). Revisões recentes, porém, descrevem associação relevante: a coinfecção pelo HIV eleva a prevalência de HPV peniano (45,4% em homens HIV-positivos contra 28,6% nos HIV-negativos) e, segundo os dados reunidos por Zhang *et al.* (2025), associa-se a risco de câncer de pênis 3,7 a 5,8 vezes maior, maior risco de óbito e progressão da lesão precursora para carcinoma cerca de seis anos mais cedo. Boa parte dessa evidência vem de coortes de homens que fazem sexo com homens.

A leitura mais defensável reconhece os dois lados. A imunossupressão causada pelo HIV compromete a depuração viral e favorece a persistência do HPV anogenital, o que é consistente e bem documentado. Já a ligação direta com o carcinoma peniano ainda está em construção, não foi chancelada pelas principais diretrizes urológicas e se apoia sobretudo em populações específicas. Vale tratar o HIV, então, como modulador da persistência e da doença anogenital, e não como causa estabelecida do câncer de pênis. Essa distinção mantém o rigor sem ignorar o sinal emergente.

Vacinação Profilática Contra o HPV

A prevenção primária conta hoje com vacinas bivalentes, quadrivalentes e com a for-

mulação nonavalente, voltada aos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (OMS, 2022). A OMS recomenda duas doses no grupo-alvo primário, a partir dos 9 anos, e nas faixas etárias mais velhas para as quais a vacina esteja licenciada; admite ainda, como alternativa fora da indicação de bula, uma dose para meninas e meninos de 9 a 20 anos. Pessoas imunocomprometidas ou vivendo com HIV devem receber ao menos duas doses e, quando possível, três (OMS, 2022). Do ponto de vista imunológico, a vacina induz títulos altos e duradouros de anticorpos neutralizantes anti-L1, bem acima dos obtidos na infecção natural.

A evidência de eficácia em homens vem sobretudo do ensaio clínico randomizado de Giuliano *et al.* (2011), feito com 4.065 participantes de 16 a 26 anos em dezoito países. Na população por protocolo, a vacina quadrivalente reduziu em 90,4% as lesões genitais externas associadas aos tipos vacinais e em 85,6% a infecção persistente; na análise por intenção de tratar, esses valores caíram para 65,5% e 47,8% (GIULIANO *et al.*, 2011). A queda na análise por intenção de tratar reflete a presença de infecções já estabelecidas no início do estudo e reforça que a vacina rende mais quando aplicada antes da exposição. Cabe registrar que o estudo foi patrocinado pelo fabricante, o que torna prudente apoiar a interpretação também em sínteses independentes.

Essas sínteses existem e apontam no mesmo sentido. A revisão Cochrane de Arbyn *et al.* (2018) concluiu, com alta certeza pelo método GRADE, que as vacinas bivalente e quadrivalente reduzem as lesões cervicais de alto grau associadas ao HPV-16/18 em mulheres sem infecção prévia, e a metanálise em rede da Cochrane mais recente atualizou a comparação entre vacinas e esquemas (BERGMAN *et al.*, 2025). É preciso reconhecer o limite dessa evidência para o tema do capítulo: os desfe-

chos consolidados são cervicais, em mulheres, e nenhum ensaio usou o câncer de pênis como desfecho final. A proteção peniana é inferida da prevenção de infecção persistente e de lesões precursoras, não da redução de mortalidade por câncer de pênis.

O principal gargalo, porém, é a cobertura, não a eficácia. Até a publicação do posicionamento da OMS, 125 países (64%) haviam introduzido a vacina em programas nacionais para meninas, mas só 47 (24%) também para meninos (OMS, 2022). No Brasil, um estudo nacional com mais de seis mil jovens não vacinados de 16 a 25 anos encontrou 53,5% de prevalência para qualquer HPV e 35,2% para tipos de alto risco, o que dá a dimensão da população suscetível (WENDLAND *et al.*, 2020). A baixa adesão masculina à vacinação mantém aberta uma lacuna de prevenção que pesa justamente sobre os homens, o grupo em que o câncer de pênis ocorre.

CONCLUSÃO

A imunopatogênese do HPV dá um fio coerente para entender o câncer de pênis: um vírus que se replica em silêncio, escapa do interferon e da apresentação antigênica por meio das oncoproteínas E5, E6 e E7, persiste no epitélio anogenital e, em parte dos casos, desorganiza o ciclo celular até a transformação maligna. Desse entendimento decorre uma aplicação clínica direta.

Três cenários resumem essa aplicação. No primeiro, o da prevenção, diante de um adolescente ou adulto jovem não vacinado, sobretudo do sexo masculino, a avaliação da elegibilidade e a oferta da vacina, conforme as recomendações vigentes, constituem intervenções de amplo alcance, e a baixa cobertura masculina precisa ser enfrentada de forma ativa. No segundo, o da vigilância, identificada uma lesão precursora, a caracterização histopa-

tológica, incluindo a avaliação de p16 quando indicada, e o acompanhamento orientado pelo risco clínico aproveitam a fase em que a doença ainda é intraepitelial. No terceiro, o da suspeição etiológica, a ausência de marcadores de HPV em um paciente com líquen escleroso e carcinoma peniano reforça a hipótese da via HPV-independente, sem que esse achado, isoladamente, determine o seguimento.

Restam questões em aberto, que o capítulo não pretende esconder: a heterogeneidade etiológica do tumor, a dependência de desfechos

substitutos para avaliar a vacinação no homem, os intervalos de confiança amplos da evidência prognóstica e a controvérsia sobre o peso do HIV no carcinoma peniano. Apontá-las não fragiliza o argumento; apenas define seus limites. Da imunologia da mucosa à oferta vacinal, a mensagem que se sustenta é simples: prevenir e interpretar o câncer de pênis começa por entender por que o sistema imune quase sempre vence e por que, em alguns homens, perde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMADOR-MOLINA A. *et al.* Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses*, v. 5, n. 11, p. 2624-2642, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3390/v5112624>.
- ARBYN M. *et al.* Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 5, CD009069, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>.
- BERGMAN H. *et al.* Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of cervical cancer and other HPV-related diseases: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 11, CD015364, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015364.pub2>.
- BRUNI L. *et al.* Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, v. 11, n. 9, e1345-e1362, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00305-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00305-4).
- COELHO R. W. P. *et al.* Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally? *BMC Urology*, v. 18, n. 1, 50, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0365-0>.
- DE MARTEL C. *et al.* Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*, v. 8, n. 2, e180-e190, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7).
- DIMAIO D.; PETTI L. M. The E5 proteins. *Virology*, v. 445, n. 1-2, p. 99-114, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.006>.
- EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY; AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (EAU-ASCO). Collaborative guideline on penile cancer. Arnhem: European Association of Urology, 2023. Disponível em: <https://uroweb.org/guidelines/archive/penile-cancer>. Acesso em: 15 jul. 2026.
- GIULIANO A. R. *et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *The New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 5, p. 401-411, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909537>.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Human papillomaviruses. In: *Biological agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, v. 100B. Lyon: IARC/WHO, 2012. Disponível em: <https://publications.iarc.who.int/119>. Acesso em: 15 jul. 2026.
- KAJITANI N. *et al.* Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation. *Frontiers in Microbiology*, v. 3, 152, 2012. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00152>.
- MONTES CARDONA C. E.; GARCÍA-PERDOMO H. A. Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 41, e117, 2017. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.117>.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). *Weekly Epidemiological Record*, v. 97, n. 50, p. 645-672, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>. Acesso em: 15 jul. 2026.
- ROMAN A.; MUNGER K. The papillomavirus E7 proteins. *Virology*, v. 445, n. 1-2, p. 138-168, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.013>.
- SAND F. L. *et al.* Prognostic significance of HPV and p16 status in men diagnosed with penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 27, n. 10, p. 1123-1132, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0322>.
- SCARTH J. A. *et al.* The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation. *Journal of General Virology*, v. 102, n. 3, 001540, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001540>.
- STANLEY M. A. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 25, n. 2, p. 215-222, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.05028-11>.
- TEIXEIRA JÚNIOR A. A. L. *et al.* A comprehensive analysis of penile cancer in the region with the highest worldwide incidence reveals new insights into the disease. *BMC Cancer*, v. 22, n. 1, 1063, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10127-z>.

VANDE POL S. B.; KLINGELHUTZ A. J. Papillomavirus E6 oncoproteins. *Virology*, v. 445, n. 1-2, p. 115-137, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.026>.

WENDLAND E. M. *et al.* Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: the POP-Brazil Study. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 4920, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61582-2>.

WESTRICH J. A.; WARREN C. J.; PYEON D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Research*, v. 231, p. 21-33, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.023>.

ZHANG Z. *et al.* Impact of HIV on HPV-related cancers in men who have sex with men: a review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 14, 1428491, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1428491>.