

Etiologia, fatores de risco e particularidades do Câncer de pênis na região nordeste do Brasil

Etiology, risk factors and penile Cancer particularities of northeastern Brazil

DOI:10.34119/bjhrv5n5-215

Recebimento dos originais: 10/09/2022

Aceitação para publicação: 11/10/2022

Tony Dyone Rios Viegas

Médico Residente em Ortopedia e Traumatologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: tonydyone@gmail.com

Sabrina Araújo Ramos

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413, Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000

E-mail: sabarauj07@gmail.com

Hugo Dionardo Marques Costa

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: hgdionardo@gmail.com

Michael Kevin Nascimento Becker

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Campina Grande

Endereço: R. Aprígio Veloso, 882, Universitário, Campina Grande - PB, CEP: 58429-900

E-mail: michaelkevinb@gmail.com

Maria Carolina Almeida Silva Siqueira

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unifacisa

Endereço: R. Manoel Cardoso Palhano, 124-152, Itararé, Campina Grande - PB,

CEP: 58408-326

E-mail: carolina.a.s.siqueira@gmail.com

Laura Gisele Araújo Machado

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina - PI, CEP: 64073-505

E-mail: lauragisele@hotmail.com

Murilo de Sousa Leal Rêgo Damasceno

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: muriloleal_@hotmail.com

Brenna Emmanuella de Carvalho Agostinho

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: brennaemmanuella@hotmail.com

Pedro Guilherme Lacerda Ferreira Pinho

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: pedro_guilherme_@hotmail.com

André Faraco de Andrade Alves

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estácio de Sá - Vista Carioca

Endereço: Av. Pres. Vargas, 642, Centro, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20071-001

E-mail: dedefaa@hotmail.com

RESUMO

O câncer de pênis é uma patologia que, apesar de rara, resulta em profundos impactos emocionais e físicos no paciente. Ademais, a incidência na região Nordeste do Brasil é elevada, especialmente no estado do Maranhão, cuja incidência é a mais alta no contexto global. Nesse sentido, considerando o exposto, esse trabalho objetiva a revisão integrativa dos fatores de risco e da etiologia do câncer de pênis e destaca as particularidades de estados da região brasileira nordestina. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e BVS no intervalo temporal de 2000 a 2020, usando os seguintes descritores na língua inglesa: “etiology”, “risk factors”, “penis”, “cancer”, “Brazil” e “Maranhao”. Como resultados, foram selecionados 20 artigos para compor a discussão do tema e fatores de risco do câncer de pênis foram identificados como os mais proeminentes e destacados nos estudos. Como exemplo, pode-se citar a ausência de circuncisão, hábitos inadequados de higiene, fatores socioeconômicos, fimose, condições inflamatórias (líquen escleroso e atrófico e balanite), infecção por papilomavírus humano e hábito de fumar. Dessa forma, foram detalhados cada um desses tópicos visando o futuro delineamento de políticas públicas pelos governantes brasileiros no enfrentamento do câncer de pênis no Brasil, em especial, na região Nordeste brasileira. Assim, espera-se que futuramente hajam menos casos dessa enfermidade no país e melhoria da perspectiva de saúde dos brasileiros.

Palavras-chave: etiologia, fatores, risco, pênis, Câncer, nordeste.

ABSTRACT

Although it is a rare disease, the penile cancer is a pathology that results in profound emotional and physical impacts in patient's life. Furthermore, the incidence in the Northeast region of Brazil is high, especially in the state of Maranhão, whose incidence is the highest in the global context. In this sense, considering the exposed information, this work aims at an integrative

review of the risk factors and etiology of penile cancer and highlights the particularities of states from Brazilian Northeastern region. To achieve this purpose, a bibliography search was performed in the PubMed and BVS databases in the period from 2000 to 2020 using the following descriptors in English: “etiology”, “risk factors”, “penis”, “cancer”, “Brazil” and “Maranhao”. As a result, 20 articles were selected to compose the topic discussion and the most prominent and highlighted risk factors for penile cancer were identified in the studies. As an example, we can mention the absence of circumcision, inadequate hygiene habits, socioeconomic factors, phimosis, inflammatory conditions (lichen sclerosus and atrophic and balanitis), infection by human papillomavirus and smoking. Therefore, each of these topics was detailed to the future design of public policies by Brazilian government officials in the fight against penis cancer in Brazil, especially in the Northeast region of Brazil. Thus, it is expected that, in the future, there will be fewer cases of this disease in the country and will happen an improvement in the health of Brazilians.

Keywords: etiology, factors, risk, penis, Cancer, northeast.

1 INTRODUÇÃO

Anatomicamente, o pênis é composto de três corpos eréteis, sendo dois corpos cavernosos e um corpo esponjoso. Os corpos cavernosos são revestidos pela túnica albugínea. Ademais, o corpo esponjoso envolve a uretra, tonando-se, distalmente, a glândula do pênis⁽¹⁾. Contudo, doenças, como o câncer de pênis, podem acometer esse órgão masculino, impactando profundamente a vida do paciente, tanto em termos de saúde física, quanto de saúde mental. Nesse contexto, o câncer de pênis é, em cerca de 95% dos casos, de células escamosas e classifica-se em carcinomas não invasivos, os quais estão restritos ao epitélio e não se infiltram na derme, e os invasivos⁽²⁾.

Considerando-se aspectos epidemiológicos, o câncer de pênis é uma doença rara, e varia muito entre as populações, especialmente ao considerar-se as diferenças econômicas entre os países. Por exemplo, em países africanos, asiáticos e sul-americanos a doença pode constituir-se em mais de 10% das malignidades que acometem os homens, enquanto que na Europa Ocidental e Estados Unidos essa porcentagem varia entre 0,4-0,6% das malignidades masculinas⁽³⁾. Assim, denota-se o quanto aspectos socioeconômicos repercutem na ocorrência desse câncer.

No Brasil, a incidência do câncer de pênis pode representar cerca de 2,1% das neoplasias em homens⁽⁴⁾. No entanto, há muita variação dentro do país e a região Nordeste destaca-se como a que possui maior número de casos, com incidência nessa região de 5,7%⁽⁵⁾. Situado no Nordeste brasileiro, o estado do Maranhão, especificamente, é a região com a maior incidência global, onde a taxa de incidência padronizada para a idade (TII) é, no mínimo, de 6,1 para cada 100000 homens⁽⁶⁾. Outrossim, em pelo menos dois estados brasileiros, Maranhão e

Pernambuco, o câncer de pênis é reportado como a segunda maior causa de mortes por carcinoma em homens, atrás apenas do câncer de pulmão⁽⁷⁾.

Considerando-se os impactos na saúde masculina, além do fato de que a doença pode ocasionar o óbito do paciente, repercussões emocionais da enfermidade como insônia, ideação suicida, medo e tristeza intensa foram reportadas na literatura⁽⁸⁾. Por conseguinte, tendo em vista os impactos da patologia na saúde masculina e a alta incidência dessa em solo brasileiro, o presente trabalho objetiva a revisão integrativa da etiologia e dos fatores de risco do câncer de pênis, com evidência em como esses fatores estão articulados na região Nordeste do país, especificamente nos estados do Maranhão, Bahia e Pernambuco. Até o momento, com base na pesquisa bibliográfica realizada, não foram encontradas revisões integrativas dos fatores de risco e etiologia com enfoque no Nordeste brasileiro. Dessa forma, espera-se, como resultado desse trabalho, a elucidação das causas e fatores de risco do câncer de pênis.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases PubMed e BVS para seleção de artigos pertinentes ao tema. Para tal, em uma primeira análise, os seguintes descritores foram empregados: “etiology”, “risk factors”, “penis” e “cancer”. Em uma segunda análise, foram empregados os descritores: “penis”, “cancer” e “Brazil”, bem como “penis”, “cancer” e “Maranhao”, a fim de contextualizar a região Nordeste do Brasil. Foram selecionados artigos escritos em inglês e português, publicados no intervalo de 2000 a 2020. Ademais, estudos pertinentes referenciados nas publicações selecionadas foram incluídos durante a discussão do tema.

Após a seleção prévia, todos os resumos coletados nas bases de dados foram lidos e excluíram-se artigos que não se adequavam ao tema. Então, todos os trabalhos pré-selecionados foram lidos integralmente e excluíram-se aqueles que continham informações duplicadas ou que foram considerados inadequados, qualitativamente, à temática proposta.

3 RESULTADOS

Os resultados da pesquisa bibliográfica realizada estão descritos na Tabela 1. Ao todo, um total de 111 artigos na base PubMed e 110 na base BVS foram exibidos nas plataformas. Após a leitura dos resumos, um total de 31 artigos foram previamente escolhidos. Então, os artigos foram lidos integralmente, analisados e foram selecionados um total de 20 artigos utilizados na construção dessa revisão integrativa. É importante salientar que artigos duplicados nas duas bases ou que não se enquadravam à temática proposta foram excluídos.

Com base na pesquisa do câncer de pênis no contexto nordestino, foram encontrados trabalhos que envolvem os estados Pernambuco, Maranhão e Bahia. Dessa forma, particularidades desses estados foram trazidas para a discussão dos fatores de risco do câncer de pênis.

Tabela 1. Total de arquivos encontrados em cada base de acordo com os descritores empregados nas pesquisas.

| Descritores | Bases | Número de artigos encontrados |
|------------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| “etiology”, “penis” e “cancer” | PubMed | 31 |
| | BVS | 31 |
| “risk factors”, “penis” e “cancer” | PubMed | 65 |
| | BVS | 65 |
| “penis”, “cancer” e “Brazil”, | PubMed | 13 |
| | BVS | 13 |
| “penis”, “cancer” e “Maranhao” | PubMed | 2 |
| | BVS | 1 |

A partir dos critérios de exclusão realizados e após leitura dos trabalhos, foram selecionados um total de 20 artigos para essa revisão, os quais estão descritos na Tabela 2.

Com base nos trabalhos da Tabela 2, foram identificados os fatores de risco para o câncer de pênis mais discutidos, como a ausência de circuncisão, hábitos inadequados de higiene, fatores socioeconômicos, fimose, condições inflamatórias (líquen escleroso e atrófico e balanite), infecção por papilomavírus humano, hábito de fumar e outros fatores, os quais serão abordados detalhadamente na seção de discussão.

Tabela 2. Artigos selecionados para compor esse trabalho.

| Título do trabalho | Ano | País | Autores | Tipo do estudo |
|---|------------|----------------|-------------------------|--|
| Malignant tumors of the penis | 2013 | Estados Unidos | Brady et al | Artigo de revisão |
| Penile cancer | 2006 | Holanda | Micali et al | Artigo de revisão |
| Cancer of the penis | 2005 | Holanda | Mosconi et al | Artigo de revisão |
| Epidemiology and Natural History of Penile Cancer | 2010 | Holanda | Pow-Sang et al | Artigo de revisão |
| Etiology of squamous cell carcinoma of the penis | 2000 | Noruega | Dillner et al | Artigo de revisão |
| Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review | 2018 | Inglaterra | Douglawi e Masterson | Artigo de revisão |
| Cancer, Penile | 2020 | Estados Unidos | Engelsgjerd e LaGrange. | Livro |
| Penile Cancer—Prevention and premalignant conditions | 2010 | Holanda | Minhas et al | Artigo de revisão |
| The strong protective effect of circumcision against cancer of the penis | 2011 | Egito | Morris et al | Artigo de revisão |
| Risk Factors for squamous cell carcinoma of the penis--population-based case-control study in Denmark | 2008 | Estados Unidos | Madsen et al | Estudo caso-controle |
| Cancer of the Penis | 2002 | Estados Unidos | Pow-Sang et al | Artigo de revisão |
| Estratégias de prevenção para cancer de testículo e pênis: revisão integrativa | 2011 | Brasil | Souza et al | Artigo de revisão |
| Aspectos clínico-epidemiológicos associados ao câncer de pênis | 2010 | Brasil | Reis et al | Artigo de revisão |
| Update in the Human Papillomavirus infection prevalence rates and risk factors associated with penile cancer cases | 2010 | Brasil | Afonso et al | Artigo de revisão |
| Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally? | 2018 | Inglaterra | Coelho et al | Estudo retrospectiva |
| Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence | 2020 | Inglaterra | Vieira et al | Estudo prospectivo, transversal e descritivo |
| Epidemiologic Study on Penile Cancer in Brazil | 2008 | Brasil | Favorito et al | Estudo prospectivo epidemiológico |
| Câncer de pênis: perfil sócio-demográfico e respostas emocionais à penectomia em pacientes atendidos no Serviço de Psicologia do Hospital de Câncer de Pernambuco | 2009 | Brasil | Barros e Melo | Estudo exploratório |
| Carcinoma do pênis: Panorama da doença no estado da Bahia | 2010 | Brasil | Paiva | Dissertação de mestrado |
| Epidemiological study of penile cancer in Pernambuco: experience of two reference centers | 2014 | Brasil | Couto et al | Artigo original |

4 DISCUSSÃO

A verdadeira causa do câncer de pênis, ou seja, sua etiologia, permanece ainda desconhecida no meio médico. Há, na literatura, importantes fatores que podem contribuir para a doença, contudo a verdadeira contribuição desses é incerta⁽²⁾. Com base na pesquisa bibliográfica realizada, foram abordados os principais fatores de risco e, quando pertinente, observações sobre o contexto nordestino foram acrescentadas à discussão desses.

4.1 AUSÊNCIA DE CIRCUNCISÃO

Um dos fatores de risco do câncer de pênis bastante discutido nos trabalhos revisados foi a ausência de circuncisão. Acredita-se que a circuncisão elimina o acúmulo de esmegma, substância resultante da degradação bacteriana de células esfoliadas do prepúcio, beneficiando, dessa forma, a higiene íntima masculina⁽¹⁾. Assim, esse procedimento ajudaria a prevenir os efeitos de irritação crônica do esmegma que podem levar à inflamação crônica, a qual, por sua vez, é um fator conhecido de risco para o câncer de pênis⁽⁹⁾. Além disso, a circuncisão pós-natal contribui possivelmente na prevenção de outras doenças, como fimose, balanite, HIV e sífilis. Contudo, esses benefícios da circuncisão são bastante discutidos e polêmicos, devido às discordâncias entre pesquisadores acerca das vantagens ou desvantagens desse processo e acerca da sua recomendação como procedimento de profilaxia^{(2),(9)}. Além disso, acredita-se que os benefícios da circuncisão só se validam se realizada nos primeiros anos de vida, enquanto que, se realizada na fase adulta, aparentemente é ineficaz⁽²⁾.

Contudo, apesar dos possíveis benefícios da circuncisão, essa é uma prática pouco adotada e varia de acordo com os aspectos culturais ou religiosos das diversas populações, com uma taxa de 38% de adoção mundial⁽¹⁰⁾. As leis judaica e islâmica promovem a circuncisão masculina, bem como algumas tribos africanas, nas quais faz parte de uma cerimônia de passagem à idade adulta. Nos Estados Unidos, outro local onde a prática é comum, cerca de 60% dos recém nascidos homens são circuncidados, não havendo, no entanto, conotação religiosa⁽²⁾. No Brasil, não é muito comum a prática da circuncisão e sua aplicação é limitada de 7 a 18% das populações analisadas^{(11),(12)}. Já na maior parte da Europa, Américas do Sul e Central e países asiáticos a circuncisão é incomum⁽²⁾.

Quanto às informações de epidemiologia, o câncer de células escamosas do pênis é extremamente raro em homens circuncidados ao nascer^{(2),(13),(14)}. Como exemplo, pode-se citar um estudo que envolveu 214 homens adultos com câncer de pênis, sendo que apenas 18 (8,4%) deles foram circuncidados quando recém-nascidos⁽¹⁵⁾. Ademais, uma revisão sistemática reportou entre 95-99% redução de risco de câncer de células escamosas do pênis e um aumento

de 22 vezes na prevalência da patologia entre homens não circuncidados ^{(10),(16)}. Em outro estudo, apenas 2 de 14 pacientes com câncer de pênis foram circuncidados ao nascer ^{(2),(17)}. Contudo, é importante salientar que o efeito protetor é reconhecido para os tipos localizado e invasivo, não se estendendo para o carcinoma *in situ*⁽¹⁸⁾.

Nessa perspectiva, ao considerar-se o contexto do Nordeste brasileiro em relação à circuncisão e câncer de pênis, podem ser discutidos dois estudos. O primeiro deles, incluiu 116 pacientes com câncer de pênis no Maranhão e apenas uma minoria, 24%, foram circuncidados e todos esses na fase adulta, após apresentar sintomas⁽¹⁹⁾. Outro estudo, o qual considerou 283 pacientes com câncer de pênis em todo o Brasil, sendo 53% deles residentes nas regiões Norte e Nordeste, identificou que apenas 37 pacientes (13%) haviam realizado circuncisão. Desses 37, em apenas 1 ocorreu durante a infância⁽⁵⁾. Dessa forma, denota-se a baixa prevalência da circuncisão neonatal entre os indivíduos dos dois estudos, fator que, segundo alguns autores⁽²⁰⁾, contribuiria na prevenção do câncer de pênis.

4.2 HÁBITOS INADEQUADOS DE HIGIENE

Há bastante discussão sobre o impacto da influência da higiene do pênis no desenvolvimento dessa enfermidade e ainda são necessários estudos para elucidar a relevância desse aspecto na etiologia do câncer de pênis. Alguns autores sugerem que hábitos impróprios de higiene contribuem para o desenvolvimento de câncer de pênis através do acúmulo de esmegma e outros irritantes^{(1),(21),(22)}. Considerando esse ponto de vista, o desenvolvimento do tumor estaria relacionado à inflamação crônica causada pelos efeitos irritantes do esmegma acumulado⁽¹⁾. Nessa perspectiva, um estudo encontrou uma associação entre circuncisão e a melhor higiene do pênis, sendo que a higiene precária foi mais comum entre os não circuncidados ^{(23),(24)}.

Nesse contexto, considerando o exposto, a circuncisão em homens que não possuem hábitos adequados de higiene facilitaria na limpeza do órgão genital masculino e evitaria o acúmulo do esmegma abaixo do prepúcio. Logo, se o esmegma for causador do câncer, a higiene correta seria um hábito preventivo da manifestação da doença em homens e a circuncisão poderia ser facilitadora desse processo de higienização, especialmente para aqueles que desconhecem o procedimento adequado de limpeza do pênis.

Nessa temática, há diversos trabalhos que sugerem uma higiene adequada como uma ação preventiva. Souza e colaboradores⁽²⁰⁾ destacam o papel da mãe ou responsável na educação acerca de hábitos de higiene íntima masculina desde a infância para a prevenção do câncer de pênis. Além disso, recomenda a lavagem do pênis, principalmente a glande, com água

e sabão diariamente e após relações sexuais⁽²⁰⁾. Mosconi e colaboradores⁽²¹⁾ também sugerem a higienização apropriada, desde a infância, do pênis como medida preventiva.

Contudo, não há evidência científica que a melhor higienização do pênis é efetiva na redução do câncer de pênis em homens não circuncidados^{(7),(25)}, apesar de ser bastante indicado esse fator como profilaxia em estudos. Uma análise realizada na Califórnia não encontrou correlação entre a frequência de banho ou método de limpeza da área genital antes e após a relação sexual e o câncer de pênis^{(7),(26)}. Ademais, embora alguns autores defendam que o esmegma é carcinogênico^{(1),(21),(22)}, van Howe e Hodges⁽²⁷⁾ refutaram qualquer base científica para o poder carcinogênico dessa substância. Portanto, embora hajam muitas recomendações acerca da prevenção do câncer de pênis a partir da higienização correta, são necessários mais estudos para a compreensão em como esse mecanismo atua e no estabelecimento de protocolos de limpeza adequada do órgão genital masculino. Outrossim, também são necessárias mais análises para sanar divergências, como o potencial carcinogênico do esmegma, cujo debate abarca pontos de vista contrários.

Ao considerar-se o cenário nordestino brasileiro, um estudo realizado no estado do Maranhão classificou a higiene de 73% dos pacientes de câncer de pênis como pobre ou moderada⁽¹⁹⁾. Esse trabalho ainda destaca a prática adequada da higiene genital como uma das mais importantes medidas protetoras entre pacientes não circuncidados⁽¹⁹⁾. Um outro estudo realizado no Pernambuco relata que os pacientes possuíam rotinas ruins de higiene íntima, embora não relate detalhes sobre esse fator de risco ou a frequência de ocorrência desse hábito entre os pacientes⁽⁴⁾.

4.3 FATORES SOCIOECONÔMICOS

Fatores socioeconômicos, principalmente relativos à renda e o grau de educação do homem, parecem influir na prevalência do câncer de pênis. Prova disso é que a incidência do câncer de pênis é maior em países em desenvolvimento, como o Brasil⁽³⁾. Um baixo índice socioeconômico é normalmente relacionado a um maior risco de câncer^{(10),(28)}. Além disso, a educação acerca da doença é deficitária, dada a sua raridade e pouca consciência dos riscos do câncer de pênis entre a população geral. Por conseguinte, a demora na procura por tratamento médico é comum, por causa de constrangimento do paciente acerca da doença e sobre o conhecimento desse sobre a patologia⁽¹⁰⁾. Ademais, Souza e colaboradores⁽²⁰⁾ reconhecem que atuar frente às questões socioeconômicas, em especial à educação, é determinante da saúde das populações.

Com relação a essa temática, o cenário brasileiro nordestino ilustra muito bem a relevância dos fatores socioeconômicos na incidência do câncer de pênis. O Maranhão, região com maior incidência global do câncer de pênis (TII de 6,1 para cada 100000 homens⁽⁶⁾), é o estado mais pobre do país, com uma renda *per capita* de R\$ 636 e um IDH de 0,639^{(19),(29)}. Além disso, esse estado apresenta grande parte da população habitando regiões rurais e localizadas distante dos grandes centros, além de apresentarem nível educacional baixo ou inexistente⁽¹⁹⁾. Portanto, infere-se que a pobreza presente no estado do Maranhão pode ter uma relação forte com a alta incidência de câncer de pênis no estado e o investimento em políticas públicas de melhoria das condições de renda e educação poderiam impactar significativamente não só na saúde da população, mas também na qualidade de vida dos maranhenses.

Outros estados do Nordeste também reafirmam o impacto de fatores socioeconômicos na prevalência do câncer de pênis. Como exemplo, pode-se citar um estudo realizado no estado da Bahia, segundo o qual os pacientes tinham predominantemente o perfil de baixo poder econômico, pouca ou nenhuma instrução (cerca de 50% analfabetos) e dificuldade de acesso aos serviços públicos⁽³⁰⁾. Ademais, a profissão mais comum entre os pacientes foi de lavrador (47%), fato que reforça o aspecto de atingir mais a população rural e localizada distante dos grandes centros⁽³⁰⁾. Dessa forma, percebe-se que a precariedade do nível educacional, demonstrada pelo grande número de analfabetos, e as condições de renda parecem ser um perfil comum aos homens atingidos por câncer de pênis na região Nordeste.

Por fim, o estado do Pernambuco também pode ser contextualizado a partir do estudo de Couto e colaboradores⁽⁴⁾. Dos 88 pacientes participantes do estudo, 67% trabalhavam informalmente e 64,8% recebiam até dois salários mínimos. Além disso, assim como no estudo realizado na Bahia⁽³⁰⁾, cerca de metade dos atingidos pelo câncer de pênis eram analfabetos. Dessa maneira, percebe-se um perfil comum aos pacientes da patologia da região Nordeste: baixo nível educacional, provenientes do meio rural e em situação de vulnerabilidade econômica. Ademais, destaca-se na literatura, e confirma-se a partir dos dados apresentados, que os mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento da doença são a fimose, o baixo nível socioeconômico dos pacientes e a higiene pessoal precária^{(5),(31)}. Assim, as políticas públicas dos governantes brasileiros devem direcionar-se às campanhas de conscientização e prevenção, com enfoque à essa parcela da população nordestina. Ademais, a veiculação de informações acerca da prevenção do câncer de pênis é primordial para o enfrentamento da doença.

4.4 FIMOSE

A fimose é uma patologia na qual o prepúcio não pode ser retraído, cujas causas podem incluir diabetes mellitus, inflamação crônica, balanopostite, forte retração do prepúcio e líquen escleroso⁽²⁴⁾. A fimose severa pode causar infecções localizadas na pele e urinária, cálculo e disfunção sexual, sendo frequente em pacientes com câncer de pênis. A incidência observada dessa foi em 44 a 85% dos casos de câncer de pênis⁽²⁾. Acredita-se que a fimose causa alterações displásicas (pré-cancerígenas) na pele da região prepucial e, portanto, pode ter alguma contribuição na etiologia do câncer de pênis⁽⁷⁾. Nessa perspectiva, pacientes com fimose possuem um risco aumentado de câncer de pênis entre 25-65%⁽⁹⁾. Outro agravante importante é o fato de que a fimose pode esconder o tumor, dificultando o diagnóstico e propiciando sua evolução⁽³²⁾.

Nesse contexto, em um estudo de Madsen e colaboradores⁽³³⁾ a fimose foi associada de forma significativa com o risco de câncer de células escamosas do pênis, com uma razão de chances ou *odds ratio* de 3,39⁽³⁴⁾. Em outro trabalho, Tseng e colaboradores⁽²⁶⁾ constataram que a fimose esteve fortemente correlacionada ao carcinoma invasivo (*odds ratio* ajustada de 16), contudo, o mesmo não ocorreu com o carcinoma *in situ* (*odds ratio* 1,7)⁽³⁴⁾. Outrossim, um risco 3,5 vezes maior foi associado com a fimose em um estudo de Maden e colaboradores⁽³⁵⁾ que abrangeu 110 homens com câncer de pênis e 355 pacientes controles⁽³⁴⁾. Além disso, há pesquisadores que defendem o efeito protetor da circuncisão neonatal para evitar condições, como a fimose e a má higienização, que podem contribuir para o câncer de pênis⁽³³⁾.

Nesse sentido, diversos trabalhos atestam a prevalência da fimose dentre os casos de câncer de pênis no Nordeste. Dentre eles, pode-se citar um estudo que envolveu 116 pacientes no Maranhão, no qual mais da metade apresentou um histórico de fimose (66% dos pacientes)⁽¹⁹⁾. Em outro estudo, no qual 53% dos participantes foram provenientes da região Norte e Nordeste, a incidência de fimose severa foi em aproximadamente 60% dos pacientes com câncer de pênis⁽⁵⁾. Por fim, em outro estudo realizado no estado da Bahia, cerca de 13% dos pacientes possuíam fimose⁽³⁰⁾. Em contraste, Barbosa e colaboradores observaram a presença de fimose em 63% dos casos, sendo que os pacientes analisados também eram da Bahia⁽³⁶⁾.

4.5 CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS: LÍQUEN ESCLEROSO E ATRÓFICO E BALANITE

Inflamação pode representar um componente crítico para o desenvolvimento de tumores, sendo que muitos cânceres de pênis começam em locais de infecção, irritação crônica ou injúria⁽¹¹⁾. O líquen escleroso é uma condição de inflamação crônica caracterizada por placas

escleróticas brancas e atróficas no prepúcio ou glândula. Os sintomas associados à essa patologia são disúria, retenção urinária, prurido, dor e queimação⁽³⁷⁾. Adicionalmente, a etiologia da doença é desconhecida, no entanto, teorias foram propostas para explicar o aparecimento dessa como resultado da desregulação imune, infecção, influências hormonais, trauma e irritação⁽³⁷⁾. Com relação ao câncer de pênis, devido ao fato de que o líquen escleroso normalmente ocasiona a fimose, conjectura-se que a fimose seja o fator carcinogênico principal envolvido na gênese do câncer de pênis associado ao líquen escleroso⁽¹⁾.

Nesse sentido, o líquen escleroso está presente em 28 a 50% dos homens com câncer de células escamosas do pênis, configurando-se como um possível fator de risco⁽¹⁾. Outra evidência da relevância desse fator de risco foi a descoberta de líquen escleroso adjacente ao tecido do tumor em espécimes de excisão de pacientes com câncer de células escamosas do pênis^{(2),(38)}. Outro estudo destacou mudanças relacionadas à malignidades em cerca de 9% dos casos de líquen escleroso e mostrou significância estatística de desenvolvimento de câncer de pênis em homens com líquen escleroso^{(2),(39)}. A transformação em malignidades é evidenciada visualmente por úlceras que não se cicatrizam ou nódulos verrugosos ou placas⁽²⁾.

A balanite é uma outra doença inflamatória que pode estar associada ao câncer de pênis e consiste na inflamação da glândula. As pessoas mais predispostas a desenvolver balanite são os diabéticos, nos quais ela se apresenta em 35% dos pacientes⁽²⁴⁾. No entanto, a relação exata entre inflamação, infecção e o câncer de pênis ainda não foi descrita. A teoria mais provável é que o desenvolvimento posterior de fimose, a partir da balanite, pode apresentar uma contribuição na formação de malignidades⁽²⁴⁾. Um estudo caso-controle de Dillner e colaboradores⁽¹¹⁾ destacou a ocorrência de pelo menos 1 episódio de balanite em 45% dos pacientes com câncer de pênis, enquanto que a incidência de balanite nos controles foi de 8%⁽²⁴⁾. Ademais, a presença da balanite e postite acarretam em um risco 3,82 vezes maior de câncer de pênis de células escamosas e a fimose associada à essas patologias pode levar a um risco 12 vezes maior desse câncer^{(7),(10)}. Por fim, quanto ao cenário nordestino em relação ao câncer de pênis associado à balanite e o líquen escleroso, não foram descritos nos trabalhos publicados a incidência dessas doenças inflamatórias nos estudos encontrados.

4.6 INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO

A infecção por HPV é reconhecida como um fator importante na etiologia do câncer de pênis, como confirmou-se em vários estudos da literatura⁽⁴⁰⁾. O mecanismo pelo qual o HPV leva ao câncer de pênis é mediado a partir da expressão de proteínas virais (E6 e E7) transcritas em células infectadas pelo vírus. As proteínas E6 e E7 inativam o mecanismo de supressão de

tumor da célula hospedeira, os produtos de genes supressores de tumor (p53 e Rb). Esses últimos são reguladores de proliferação celular, assim, a infecção por HPV pode contribuir para a progressão do processo neoplásico, na iniciação e promoção de tumores^{(32),(41)}. Contudo, a oncogênese relacionada ao HPV é complexa e somente a presença do vírus não é capaz de induzir transformação maligna, sendo que inúmeros fatores individuais e ambientais estão implicados na formação do câncer de pênis⁽³⁰⁾.

A grande maioria dos cânceres de pênis são carcinomas de células escamosas, os quais são classificados em diferentes subtipos histológicos, como o basaloide, verrucoso ou condilomatoso. A associação entre câncer de pênis e infecção por HPV pode ser distinta de acordo com os subtipos histológicos, com a incidência variando de 22,4% no subtipo verrucoso a 66,3% para o subtipo basaloide/condilomatoso⁽⁴⁰⁾. De forma geral, a presença de verrugas anogenitais está associada a um risco 5 - 6 vezes maior de câncer de pênis⁽²⁾.

Nessa perspectiva, em uma revisão de 31 estudos, os quais abrangeram 1466 carcinomas de pênis, a prevalência geral de HPV foi de 46,9%⁽⁷⁾. Dentre os diferentes tipos do vírus, a incidência foi distinta para HPV16 (60,2%), HPV18 (13,4%), HPV6/11 (8,1%), HPV31 (1,2%), HPV45 (1,2%), HPV33 (1,0%), HPV52 (0,6%) e outros tipos (2,5%). Ademais, os subtipos histológico mais frequentes relacionados ao HPV foram o carcinoma de células escamosas basaloide e condilomatoso⁽⁷⁾.

Em relação ao contexto nordestino, em um estudo realizado no Maranhão, 66,9% dos casos de pacientes com câncer de pênis analisados possuíam subtipos relacionados com a infecção por HPV (basaloide, verrucoso ou condilomatoso)⁽⁶⁾. Ademais, esse estudo ressalta que uma explicação possível para a alta incidência de câncer de pênis no estado é alta incidência do HPV no Maranhão⁽⁶⁾. Outro estudo recente realizado no estado maranhense relatou a ocorrência de cânceres de pênis com subtipos relacionados ao HPV em 62% dos pacientes⁽¹⁹⁾. Outrossim, no estado da Bahia, 75,9% dos indivíduos analisados em um estudo possuíam casos de câncer de pênis com subtipos associados ao HPV⁽³⁰⁾.

Quanto às medidas de prevenção ao HPV, podem ser citados o uso de preservativo em relações sexuais, a circuncisão e a vacinação. Dentre essas, a circuncisão neonatal também pode prevenir a fimose, retenção de esmegma e o líquen escleroso, outros fatores de risco relacionados ao câncer de pênis⁽¹¹⁾. Considerando o cenário brasileiro, especialmente a região Nordeste e o estado do Maranhão, a adoção de estratégias preventivas e campanhas educativas acerca do câncer de pênis proporcionaria um impacto muito grande, considerando a alta incidência dessa patologia nessa região. Dessa maneira, estratégias como a vacinação contra o

HPV e a ampla campanha de uso de preservativos em relações sexuais poderia se justificar, em termos de custo, nos locais de alta incidência de infecção por HPV e também de câncer de pênis.

4.7 HÁBITO DE FUMAR

O hábito de fumar cigarro é outro fator de risco bastante discutido nos estudos acerca da etiologia do câncer de pênis. Foi encontrada uma associação do carcinoma de células escamosas do pênis com o consumo de nicotina, dissociado da presença de dois outros fatores de risco, a fimose e a balanite. Uma das hipóteses explicativas do modo de ação desse fator de risco é embasada no acúmulo de nitrosaminas carcinogênicas específicas do tabaco no esmegma de fumantes. Além disso, os fumantes podem ser mais sensíveis aos fatores potencialmente carcinogênicos, em virtude do sistema imune desses indivíduos poderem se apresentar mais comprometidos em relação a não fumantes⁽²⁾.

Quanto aos estudos envolvendo o hábito de fumar e a incidência de câncer de pênis, Harish and Havi avaliaram que fumar cigarro constitui-se como um fator de risco, ao analisarem os dados de 503 pacientes com câncer de pênis (*odds ratio* de 1,44)^{(34),(42)}. Ademais, esse risco foi maior para os indivíduos que fumavam mais que 10 cigarros em um dia (*odds ratio* de 2,14)^{(34),(42)}. Além disso, Tseng e colaboradores relataram que o risco de incidência de câncer de pênis entre homens fumantes era 2,4 vezes maior do que o risco de pessoas que nunca fumaram^{(26),(34)}. Outros estudos afirmam que há uma relação clara entre a quantidade de cigarros e o risco de câncer de pênis associado^{(26),(34),(43)}. Contudo, apesar de haverem inúmeros trabalhos que atestam uma relação entre o consumo de cigarro e a patologia, não são todos que suportam o papel do cigarro como fator etiológico do câncer de pênis. Como exemplo, pode-se citar um estudo caso-controle realizado na China que diverge ao não confirmar o consumo de cigarro como fator de risco para a doença⁽⁴⁴⁾.

No contexto brasileiro, o trabalho de Favorito e colaboradores⁽⁵⁾, com 53% dos pacientes com câncer de pênis localizados na região Norte e Nordeste, destacou que cerca de um terço de seus pacientes eram fumantes e sugere que o hábito de fumar é um dos fatores para o desenvolvimento da neoplasia⁽⁵⁾. Em um estudo realizado na Bahia, o tabagismo foi mencionado por cerca de 44% dos pacientes⁽³⁰⁾. Por fim, em um estudo epidemiológico realizado no estado do Pernambuco, o hábito de fumar foi reportado em cerca de 49% dos casos⁽⁴⁾. Dessarte, é notória a grande prevalência do consumo de cigarros entre os pacientes de câncer de pênis da região nordeste brasileira e destaca-se a relevância desse aspecto como um possível fator de risco.

4.8 OUTROS FATORES

À medida que o câncer de pênis é estudado, outros fatores também têm sido associados ao câncer de pênis. Dentre eles, pode-se citar a exposição a raios ultravioletas por motivos terapêuticos, como para o tratamento da psoríase, ou recreacionais⁽⁴⁵⁾. Além disso, outros fatores como exposição a alguns químicos (inseticidas, fertilizantes, estireno, acetonitrila)⁽⁴⁵⁾, traumas⁽⁴⁶⁾, irritação crônica⁽³⁵⁾ também foram associados ao carcinoma de células escamosas do pênis⁽²⁾.

Além disso, no estado do Maranhão, outro possível fator citado em artigo foi a prática de zoofilia. Acerca da contribuição desse possível fator de risco, pesquisadores acreditam que os pequenos traumas gerados no pênis pela prática e o contato com secreções de animais são os aspectos causadores do câncer de pênis⁽⁴⁷⁾. No estudo realizado com pacientes portadores de câncer de pênis no Maranhão, 60% deles praticavam zoofilia⁽¹⁹⁾.

5 CONCLUSÃO

O presente trabalho consiste na revisão integrativa dos principais fatores de risco relacionados ao câncer de pênis e destacou particularidades nesse cenário da região nordestina. Apesar de ser uma doença considerada rara, em estados como o Maranhão, a doença afeta o cotidiano de muitos indivíduos devido ao fato alarmante de ser o local com maior incidência global do câncer de pênis. Assim, em conformidade com os estudos apresentados^{(4),(19),(30)}, um dos principais fatores de risco da patologia no cenário nordestino são relacionados, principalmente, à fatores socioeconômicos, como a educação e a vulnerabilidade econômica. No perfil epidemiológico de pacientes na região do Maranhão foi ressaltado também os hábitos inadequados de higiene como preponderantes para a gênese da doença. Além disso, outro fator relevante é que muitas pessoas acometidas residiam em ambientes rurais, longe dos grandes centros, o que repercute em atraso do diagnóstico e na piora do quadro do paciente. Ademais, observou-se que a prevalência da infecção por HPV nos pacientes do Maranhão⁽¹⁹⁾ e da Bahia⁽³⁰⁾ foi alta.

Outrossim, considerando o contexto mundial, os fatores de risco mais discutidos da doença foram a ausência de circuncisão, hábitos inadequados de higiene, fatores socioeconômicos, fimose, condições inflamatórias (líquen escleroso e atrófico e balanite), infecção por papilomavírus humano e hábito de fumar. Apesar de terem sido obtidas muitas informações a partir dos estudos analisados, a etiologia do câncer de pênis ainda não é completamente conhecida e há divergências entre os estudos, como a apontada na discussão sobre as diferentes conclusões acerca do impacto do hábito de fumar na gênese da patologia.

Dessa forma, espera-se que as informações descritas nesse trabalho sejam utilizadas pelos governantes brasileiros no delineamento de estratégias para a prevenção do câncer de pênis no contexto brasileiro e, especialmente, no cenário nordestino.

REFERÊNCIAS

1. Brady KL, Mercurio MG, Brown MD. Malignant Tumors of the Penis. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 May 22];39(4):527–47. Available from: <http://journals.lww.com/00042728-201304000-00001>
2. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2020 May 22];54(3):369–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096220501488X>
3. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 May 22];6(5):785–90. Available from: <http://tau.amegroups.com/article/view/15046/17373>
4. Couto TC do, Arruda RMB, Couto MC do, Barros FD. Epidemiological study of penile cancer in Pernambuco: experience of two reference centers. *Int braz j urol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 May 22];40(6):738–44. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382014000600738&lng=en&tlng=en
5. Favorito LA, Nardi AC, Ronalsa M, Zequi SC, Sampio FJB, Glina S. Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 May 22];34(5):587–91. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382008000500007&lng=en&tlng=en
6. Coelho RWP, Pinho JD, Moreno JS, Garbis DV e O, do Nascimento AMT, Larges JS, et al. Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally? *BMC Urol* [Internet]. 2018 Dec 29 [cited 2020 May 22];18(1):50. Available from: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-018-0365-0>
7. Morris BJ, Gray RH, Castellsague X, Bosch FX, Halperin DT, Waskett JH, et al. The Strong Protective Effect of Circumcision against Cancer of the Penis. *Adv Urol* [Internet]. 2011 [cited 2020 May 24];2011:1–21. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/au/2011/812368/>
8. Barros ÉN de, Melo MCB de. Câncer de pênis: perfil sócio-demográfico e respostas emocionais à penectomia em pacientes atendidos no Serviço de Psicologia do Hospital de Câncer de Pernambuco. *Rev SBPH* [Internet]. 2009 [cited 2020 May 22];12(1):99–111. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582009000100008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
9. Engelsgerd JS, LaGrange CA. Cancer, Penile [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2020 May 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763105>

10. Douglawi A, Masterson TA. Penile cancer epidemiology and risk factors. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 May 24];29(2):145–9. Available from: <http://journals.lww.com/00042307-201903000-00014>
11. Afonso L. Update in the Human Papillomavirus Infection Prevalence Rates and Risk Factors Associated with Penile Cancer Cases. *J Bras Doenças Sex Transmissíveis* [Internet]. 2010 [cited 2020 May 25];22(3):145–9. Available from: [http://www.dst.uff.br/revista22-3-2010/Update in the Human Papillomavirus.pdf](http://www.dst.uff.br/revista22-3-2010/Update%20in%20the%20Human%20Papillomavirus.pdf)
12. S de Sanjosé, B Serrano, X Castellsagué, M Brotons, J Muñoz, L Bruni FB. Human Papillomavirus and Related Cancers Indicator Guidelines. *Whorld/Ico HPV Inf Cent* [Internet]. 2010 [cited 2020 May 25];1–62. Available from: www.who.int/hpvcentre
13. Ross BS, Levine VJ, Dixon C, Ashinoff R. Squamous Cell Carcinoma of the Penis in a Circumcised Man: A Case for Dermatology and Urology, and Review of the Literature [Internet]. Vol. 61, *Cutis*. 1998 [cited 2020 May 24]. p. 41–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9466082/>
14. Schoen EJ. Neonatal circumcision and penile cancer [Internet]. Vol. 313, *BMJ*. BMJ Publishing Group; 1996 [cited 2020 May 24]. p. 46. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.313.7048.46b>
15. Schoen EJ, Oehrli M, Colby CCJ, Machin G. The Highly Protective Effect of Newborn Circumcision Against Invasive Penile Cancer. *Pediatrics* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2020 May 24];105(3):e36–e36. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.105.3.e36>
16. Morris BJ, Kennedy SE, Wodak AD, Mindel A, Golovsky D, Schrieber L, et al. Early infant male circumcision: Systematic review, risk-benefit analysis, and progress in policy. *World J Clin Pediatr*. 2017;6(1):89.
17. CARVER BS, MATA JA, VENABLE DD, EASTHAM JA. Squamous Cell Carcinoma of the Penis. *South Med J* [Internet]. 2002 Aug [cited 2020 May 24];95(8):822–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12190215/>
18. Stotts RC. Cancers of the prostate, penis, and testicles: epidemiology, prevention, and treatment. *Nurs Clin North Am* [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 May 24];39(2):327–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029646504000398>
19. Vieira CB, Feitoza L, Pinho J, Teixeira-Júnior A, Lages J, Calixto J, et al. Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 19 [cited 2020 May 24];10(1):2965. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-59831-5>
20. Souza KW de, Reis PED dos, Gomes IP, Carvalho EC de. Estratégias de prevenção para câncer de testículo e pênis: revisão integrativa. *Rev da Esc Enferm da USP* [Internet]. 2011 Mar

[cited 2020 May 24];45(1):277–82. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000100039&lng=pt&tlng=pt

21. Mosconi AM, Roila F, Gatta G, Theodore C. Cancer of the penis [Internet]. Vol. 53, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier; 2005 [cited 2020 May 25]. p. 165–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842804001593>
22. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: A challenge for the developing world [Internet]. Vol. 5, *Lancet Oncology*. Lancet Oncol; 2004 [cited 2020 May 25]. p. 240–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204504014275>
23. O’Farrell N, Quigley M, Fox P. Association between the intact foreskin and inferior standards of male genital hygiene behaviour: a cross-sectional study. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2005 Aug 25 [cited 2020 May 25];16(8):556–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/0956462054679151>
24. Minhas S, Manseck A, Watya S, Hegarty PK. Penile Cancer—Prevention and Premalignant Conditions. *Urology* [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 May 25];76(2):S24–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042951000508X>
25. Moses S, Bailey RC, Ronald AR. Male circumcision: Assessment of health benefits and risks [Internet]. Vol. 74, *Sexually Transmitted Infections*. BMJ Publishing Group; 1998 [cited 2020 May 25]. p. 368–73. Available from: <http://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sti.74.5.368>
26. Tseng HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: Results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control*. 2001;12(3):267–77.
27. Van Howe RS, Hodges FM. The carcinogenicity of smegma: Debunking a myth [Internet]. Vol. 20, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2006 [cited 2020 May 25]. p. 1046–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2006.01653.x>
28. Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. [Internet]. IARC scientific publications. 1997 [cited 2020 May 26]. p. 65–176. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9353664/>
29. IBGE | Cidades | Maranhão | Panorama [Internet]. [cited 2020 May 26]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/panorama>
30. Paiva GR. Carcinoma de pênis: panorama da doença no Estado da Bahia. Considerações epidemiológicas e histopatológicas. 2010 [cited 2020 May 25];70. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4208>

31. Dagher R, Selzer ML, Lapidus J. Carcinoma of the penis and the anti circumcision crusade. *J Urol* [Internet]. 1973 Jul [cited 2020 May 26];110(1):79–80. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2960121-6>

32. Reis AA da S, de Paula LB, de Paula AAP, Saddi VA, da Cruz AD. Aspectos clínico-epidemiológicos associados ao câncer de pênis. *Cienc e Saude Coletiva* [Internet]. 2010 Jun [cited 2020 May 25];15(SUPPL. 1):1105–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000700018&lng=pt&tlng=pt

33. Madsen BS, Van Den Brule AJC, Jensen HL, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis - Population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2020 May 25];17(10):2683–91. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-08-0456>

34. Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, Nardi AC, Destefano V. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology* [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 May 25];76(SUPPL. 2):S2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429510003079>

35. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh C-Z, Ashley RL, et al. History of Circumcision, Medical Conditions, and Sexual Activity and Risk of Penile Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1993 Jan 6 [cited 2020 May 25];85(1):19–24. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/85.1.19>

36. Barbosa Júnior A de A, Athanázio PRF, Oliveira B. Câncer do pênis: estudo da sua patologia geográfica no Estado da Bahia, Brasil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 1984 Dec [cited 2020 May 25];18(6):429–35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101984000600002&lng=pt&tlng=pt

37. Clouston D, Hall A, Lawrentschuk N. Penile lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *BJU Int* [Internet]. 2011 Nov [cited 2020 May 26];108(SUPPL.2):14–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2011.10699.x>

38. Powell J, Robson A, Cranston D, Wojnarowska F, Turner R. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2020 May 26];145(1):85–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.2001.04287.x>

39. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1999 Dec [cited 2020 May 26];41(6):911–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962299702458>

40. Cai T, Di Vico T, Durante J, Tognarelli A, Bartoletti R. Human papilloma virus and genitourinary cancers: A narrative review [Internet]. Vol. 70, *Minerva Urologica e Nefrologica*.

Edizioni Minerva Medica; 2018 [cited 2020 May 27]. p. 579–87. Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R19Y2018N06A0579>

41. Pow-Sang MR, Benavente V, Pow-Sang JE, Morante C, Meza L, Baker M, et al. Cancer of the penis [Internet]. Vol. 9, Cancer Control. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute; 2002 [cited 2020 May 27]. p. 305–14. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/107327480200900405>

42. Harish K, Ravi R. The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol* [Internet]. 1995 Mar [cited 2020 May 25];75(3):375–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07352.x>

43. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: Is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1987 Nov 21 [cited 2020 May 25];295(6609):1306–8. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.295.6609.1306>

44. Brinton LA, Jun-Yao L, Shou-De R, Huang S, Sheng X Bin, Bai-Gao S, et al. Risk factors for penile cancer: Results from a case-control study in china. *Int J Cancer* [Internet]. 1991 Feb 20 [cited 2020 May 25];47(4):504–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.2910470406>

45. Micali G, Innocenzi D, Nasca MR, Musumeci ML, Ferrau F, Greco M. Squamous cell carcinoma of the penis [Internet]. Vol. 35, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 1996 [cited 2020 May 27]. p. 432–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962296906118>

46. Amelar RD. Carcinoma of the Penis Due to Trauma Occurring in a Male Patient Circumcised at Birth. *J Urol* [Internet]. 1956 Apr 1 [cited 2020 May 27];75(4):728–9. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2966872-1>

47. Zequi S de C, Guimarães GC, da Fonseca FP, Ferreira U, de Matheus WE, Reis LO, et al. Sex with Animals (SWA): Behavioral Characteristics and Possible Association with Penile Cancer. A Multicenter Study. *J Sex Med* [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 May 27];9(7):1860–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743609515340273>