

CAPÍTULO 3

FILOGENIA, TAXONOMIA E NOMENCLATURA DO PAPILOMAVIRUS HUMANO: UMA BREVE DISCUSSÃO CIENTÍFICA

Data de aceite: 27/03/2023

José de Ribamar Ross

Iago José Lima Diniz

Gabriel Rodrigues Côra

Gerusinete Rodrigues Bastos dos Santos

Vitor Emanuel Sousa da Silva

Flavia Castello Branco Vidal

Elmary da Costa Fraga

Maria Claudene Barros

Maria do Desterro Soares Brandão do Nascimento

Marco Aurélio Palazzi Safádi

denominada de *Secondpapillomavirinae* e é constituída por um gênero e uma espécie. Além disso, os gêneros das subfamílias são designados conforme alfabeto grego.

De acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) os *papilomavírus* (PVs) pertencem à família *Papillomaviridae*, é formada pelo *Papilomavírus* e *Polliomavírus*. Assim, no ano 2000 o ICTV definiu a existência de mais uma família (*Papillomaviridae*) e adicionou um novo gênero (*Papillomavirus*), sendo constituído por oito espécies, e dentre elas, o *Papillomavirus humano*. Ademais, no que se refere a nomenclatura do HPV é estabelecido que de acordo com nome do animal que infecta é denominado sua sigla (bovinos, felinos, caninos, coelho, ovinos, aves, ratos, macacos, humanos, dentre outros). Na atualidade o número de *Papilomavirus* identificados superam mais de 280 tipos. Na Sistemática o *Papilomavirus humano* é classificado segundo as categorias gênero, espécie

INTRODUÇÃO

De acordo com Doorslaer (2018) a família *Papillomaviridae* é constituída por duas subfamílias sendo a primeira denominada *Firstpapillomavirina* que apresenta mais de 50 categorias (gêneros) e 130 espécies, já a segunda subfamília é

e tipo. (BRAVO; FELEZ-SANCHEZ, 2015; ARALDI et al., 2015; BERNARD et al, 2010; NICOLAU, 2017).

Segundo o Centro Internacional de Taxonomia Viral (2020) existem registrados 53 gêneros do Papilomavirus constituídos por 133 espécies isoladas, destas espécies 51 são referentes a tipos humanos em 5 gêneros; 75 espécies são em mamíferos não humanos; 04 espécies são em aves; 02 espécies são em répteis, e 01 espécie em peixes.

O HPV trata-se do primeiro vírus tumorigênico a ser difundido experimentalmente de um hospedeiro para outro. Este fato ocorreu no ano de 1894, no momento que *Licht* se auto-inoculou com um material biológico proveniente das verrugas do seu próprio irmão e constatou o aparecimento de uma verruga no local da inoculação. Posteriormente, em 1907, *Ciuffo* foi o primeiro pesquisador a esclarecer e apresentar a etiologia das verrugas cutâneas, realizando o processo de inoculação de secreções de verrugas em sua própria mão (SANTOS et al., 2002). Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo discutir sobre filogenia, taxonomia e nomenclatura do papiloma vírus humano de acordo com literatura científica.

FILOGENIA, TAXONOMIA GERAL DOS PAPILOMAVIRUS

De acordo com a literatura são definidos 5 gêneros de HPV para humanos. Sendo estes: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* e *Nupapillomavirus*. Os que infectam o trato genital foram incluídos no gênero *Alpha*. Já os demais grupos são os que possuem a capacidade de infectar os tecidos epiteliais. (BERNARD et al., 2010; VILLIERS, 2013).

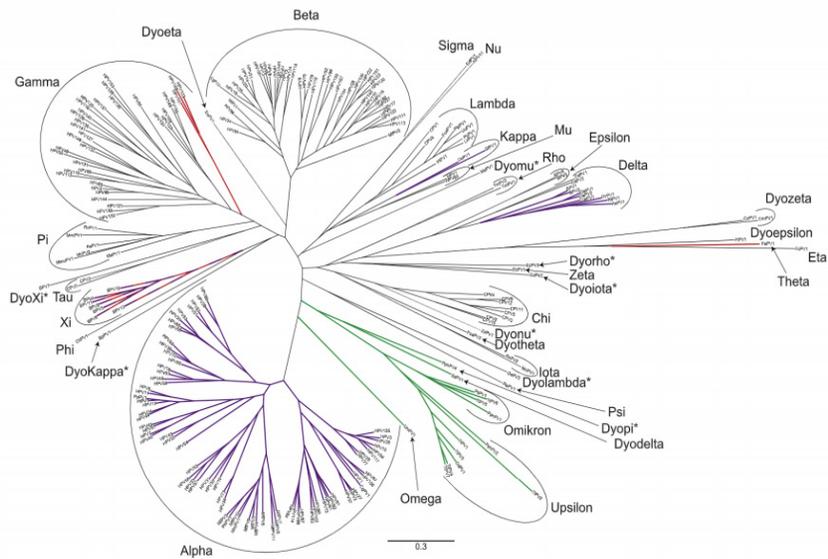


FIGURA 1: Análise felogênica baseada nas sequências L1 ORF de tipos gêneros de HPV.

Fonte: VAN DOORSLAER, 2013.

Segundo as características físico-químicas e propriedades gerais, o vírus infectante possui entre 44-55 nm de diâmetro, apresenta nucleocapsídeo simétrico icosaédrico com 72 capsômeros (60 hexâmeros e 12 pentâmeros) e demonstra arranjos em forma de T, e é ausente em envelope viral (SANTOS et al., 2000).

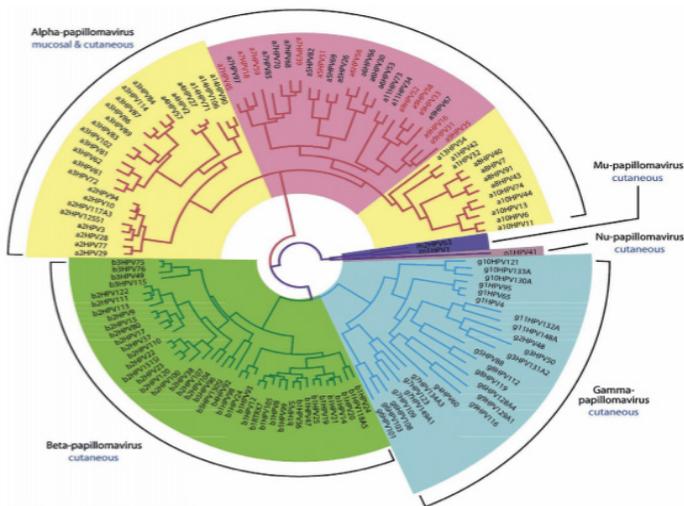


Figura 2: Filogenia, tropismo e patogênese do HPV

Fonte: Egawa; Kiyofumi; Griffin; Doobar, 2015.

No gênero *Betapapillomavirus* (Supergrupo B – genogrupo B1) compõem-se de 5 espécies, sendo que o HPV5 e o HPV8 englobam a espécie 1 comum, onde são a principal causa de epidermodisplasia verruciforme. No *Gamapapillomavirus*, (Supergrupo B, subgrupo B2) encontram-se 5 espécies com 5 tipos, o HPV4, HPV48, HPV50, HPV60, HPV88, HPV65 e o HPV95 que causam lesões de pele. No *Mu papillomavirus* (supergrupo E) este grupo apresentam os HPVs 1 e 63. O HPV1 é o mais pesquisado e causa verrugas na vulva e região palmares. O *Nu papillomavirus* (supergrupo E) apresenta apenas uma subespécie, o HPV 41 (DOOBAR et al, 2012; BURK et al., 2013).

Os *Papillomavirus* distinguem-se por exibir extensos períodos de infecção em seus hospedeiros onde uma extensa diversidade de material genético pode ser identificada em sítios aleatórios no tegumento da espécie humana e de animais, evidenciando como característica biológica principal de estabelecer fase de latência. (ANTONSSON et al., 2000).

O grupo *Alpha papillomavirus* é formado por HPVs com tropismo para pele e mucosa, relacionando-os as alterações benignas. Os HPV's pertencentes ao grupo *Beta Papillomavirus* têm preferência somente para pele. O grupo *Gama papillomavirus* tem tropismo para pele. Alguns têm predileção pelo sítio oral. Já o grupo *Mu papillomavirus* é de tropismo para pele (DOOBAR et al., 2012).

O gênero *alpha papillomavirus* possui 13 espécies de HPV, sendo que a espécie alpha 2 e alpha 3 foram são as que apresentaram o maior número de variedades intratipo com 10 (15.15%) e 11(16.66%) respectivamente. A espécie com menor variedade foi a espécie 13 com 01 (1.51%). O gênero *Beta papillomavirus* possui 05 tipos espécies. As variedades intratipo da espécie *beta* apresentaram 54 subespécies. Sendo os tipos mais oncogênicos de alto risco e prevalentes na maioria dos tumores estão presentes no Alpha 7 e Alpha 9 compreendendo o tipo 16 e 18 respectivamente. As espécies *Gama Papillomavirus* apresentaram 27 variedades intratipo de espécies e 97 subespécies. A espécie *Mu* e *Nu* foram as que apresentou a menor quantidade de variedades intratipo com apenas 04 espécies. A espécie *Mu1*, *Mu2*, *Mu3* apresentou apenas uma variedade de espécies cada e, a espécie *Nu* com apenas uma subespécie a *Nu1*. A maioria dos HPV's estão constituídos na espécie *Gama* com 97 (43,89%), seguida da espécie *Alfa* com 66 (29.86%), o grupo Beta apresenta 54 tipos com (24.43%), as espécies *Mu* e *Nu* são as que apresentam a menor composição de tipos com 03 (1.35%) e 01(0.45%) respectivamente. (ICTV – Centro Internacional de Taxonomia Viral (2021)

O termo subtipo refere ao genético do *Papillomavirus* da qual sua sequência de nucleotídeo L1 compartilha entre 90 e 98% de similaridade de encadeamento com seu análogo mais próximo. Representam um contínuo do *Papillomavirus* e a origem da espécie

do tipo. Os vírus isoladamente são referidos como variantes quando no nucleotídeo as sequências de seus genes L1, diferem geralmente menos que 2%. A sequência da região URR é usada para classificar a diversidade intratípica e as linhagens e sublinhagens (NARECHANIA; TERAJ; BURK, 2005the second most common cancer in women worldwide. Complete genomes of 12 isolates representing the major lineages of HPV16 were cloned and sequenced from cervicovaginal cells. The sequence variations within the open reading frames (ORFs; CHEN; TERAJ; HERRERO; DESALLE; BURK, 2005).

Os critérios de definição do agrupamento do HPV em gênero, espécie e tipo utilizam a semelhança do genoma na área L1 (área mais conservada do vírus). Assim, os gênero são definidos baseados pelo compartilhamento de pelo menos 60% de similaridade, espécies compartilham entre 60 e 70% de similaridade, e o tipo (subespécie) compartilha 71% e 90% de similaridade. Ademais, diferenças entre 1 a 10% e 0.5 e 1% entre o genoma do HPV respectivamente são o que caracteriza linhagem e sublinhagem quando ele é idêntico com outro similar em 100% do HPV (HARIRE *et al.*, 2014; KUKIMOTO *et al.*, 2015).

MORFOLOGIA, ESTRUTURA E CARACTERIZAÇÃO VIRAL

São caracterizados como pequenos vírus não encapsulados com material genético formado por uma molécula única de DNA em fita dupla, esférico de cerca de 8.000 pares de bases/alicerces (8Kb). Tem amplitude em torno de 50 a 55nm. Equivale a vírus sem invólucro na sua constituição orgânica. Seu formato é icosaedro: poliedro (convexo demonstrando 20 lados). Ademais, mesmo apresentando dimensões pequenas são altamente complexos. O *Papillomavirus* está envolvido externamente por um capsídeo formado por 72 unidade estruturais (capsômeros). Essa característica torna o vírus mais resistente a influência externa, podendo ficar firme no meio ambiente por até 7 dias (VILLIERSEIT *et al.*, 2004; KNIPE; HOWLEY, 2007).

O *Papillomavirus* apresenta seu DNA em associação com proteínas de aspecto semelhantes a histonas. O seu capsídeo que cerca o produto genético do vírus é formado pelas proteínas estruturais L1 com dimensão de 55 kD (Kilodalton), esta caracteriza-se como uma macro proteína que forma a camada externa do vírus, abrangendo 80% da proteína viral. A proteína L2 é a menor com peso de 70kd. (ROSENBLATT *et al.*, 2005).

Os *papillomavirus* têm sua especialidade de acordo com cada variedade de indivíduo. As evidências científicas afirmam que estes podem causar infecção acentuada em vertebrados de sangue quente. Os papilomas vírus possuem tropismo para tegumento e revestimentos cavitários em especial mucosa genital, oral, na laringe e no esôfago. A sua síntese acontece na parte central destas células (DOOBAR, 2005).

VARIANTES INTRATIPO DO HPV 16

Há uma variedade de HPV16 que exibe uma distribuição geográfica diferenciada, este genótipo se caracteriza como o mais oncogênico e as suas diferentes linhagens e sublinhagens demonstram padrões evolutivos filogeográficos diferenciados em humanos. O *homo sapiens* moderno apresenta no máximo 30% da distribuição espacial atual deste *Papillomavirus humano*. O HPV16 ancestral infectou humanos arcaicos, diferenciando-se entre *homo neandertais-denisovanos* e *homo sapiens* atuais, o que gerou as linhagens virais ancestrais HPV16A e HPV16BCD. A migração humana moderna recente para fora da África introduziu ao homem moderno alelos arcaicos nos seus genomas o que levou a prevalência diferenciada de HPV16 em diferentes áreas geográficas do mundo atual. (PIMENOFF; OLIVEIRA; BRAVO, 2016).

A maioria dos cânceres de colo de útero apresentam variantes do HPV 16 com destaque para a linhagem europeia e não europeia. (ZONA *et al.*, 2011). Diferentes variantes categóricas do HPV 16 estão relacionadas a gênese e progressão do carcinoma cervical invasivo, destacando-se entre elas as não europeias: asiáticas, americanas, e africanas. Além disso, destaca-se a existência de um risco aumentado de 3,8 vezes em mulheres brancas, negras e hispânicas desenvolver doença invasiva por infecção por essas variantes. (ZUNA, 2009).

As linhagens HPV 16 diferenciam-se por caracterização em termos de persistência e progressão. As variantes do HPV 16 não europeias oferecem risco persistente para neoplasia intraepitelial cervical estágio III (NIC III). Essas variantes se dispersam em diferentes populações e regiões geográficas. (FREITAS *et al.*, 2014; RICHARD, 2020).

A classificação do tipo de HPV 16, (Figura 04), é realizada de acordo com a linhagem, onde a linhagem A (é classificada como europeia-asiática), que incorpora as sublinhagem A1, A2, A3 (europeia, EUR), e A4 (asiático – As); B (Africana 1, AFR1), com as sublinhagens B1 e B2; C (Africana 2, AFR2); e D (América do Norte\Ásia-Americana, NA\AA), consistindo das sublinhagens D1 (NA), D2 (AA2), e D3 (AA1). (BURK *et al.*, 2013; KUKIMOTO; MURAMATSU, 2015).

Para o HPV 16, a linhagem A tem sido referida por apresentar reduzida chance de evoluir para lesões intraepiteliais cervicais. Já a linhagem D está relacionada à progressão para NIC III e ao câncer, e comumente é mais identificada em adenocarcinoma cervical do que em carcinoma de célula escamosa, sugerindo-se que a linhagem D também tem fortes chances de evolução para adenocarcinoma cervical do que em carcinoma de célula escamosa, onde está linhagem apresenta comportamento biológico diferenciado conforme tipo histológico infectado (XI *et al.*, 2007; ZUNA *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2015).

Estudos tem evidenciado que as variantes de HPV 16 são distribuídas de maneira

diferente ao longo de países e regiões, e que a ação de uma variante específica sobre a progressão do câncer cervical também pode diversificar em áreas distintas. Uma pequena parte das invasões por HPV 16 persistem e podem levar ao câncer, no entanto a maioria das infecções são resolvidas naturalmente pelo sistema imunológico em até 12 meses (SCHIFFMAN *et al.*, 2010).

Os fatores que levam a persistência ou a eliminação viral ainda são pouco entendidos, mas as evidências têm demonstrado que as variantes intratipo podem ter grande influência por apresentar grandes diferenças. Até o momento, os estudos de variantes se condensam mais em torno do HPV 16, o tipo mais prevalente em câncer cervical, tal como em lesões em diferentes estágios de progressão e em citologia cervical normal (VILLA *et al.*, 2000; SICHERO *et al.*, 2007; SCHIFFMAN *et al.*, 2010; GHEIT *et al.*, 2011; BURK; HARARI; CHEN, 2013).

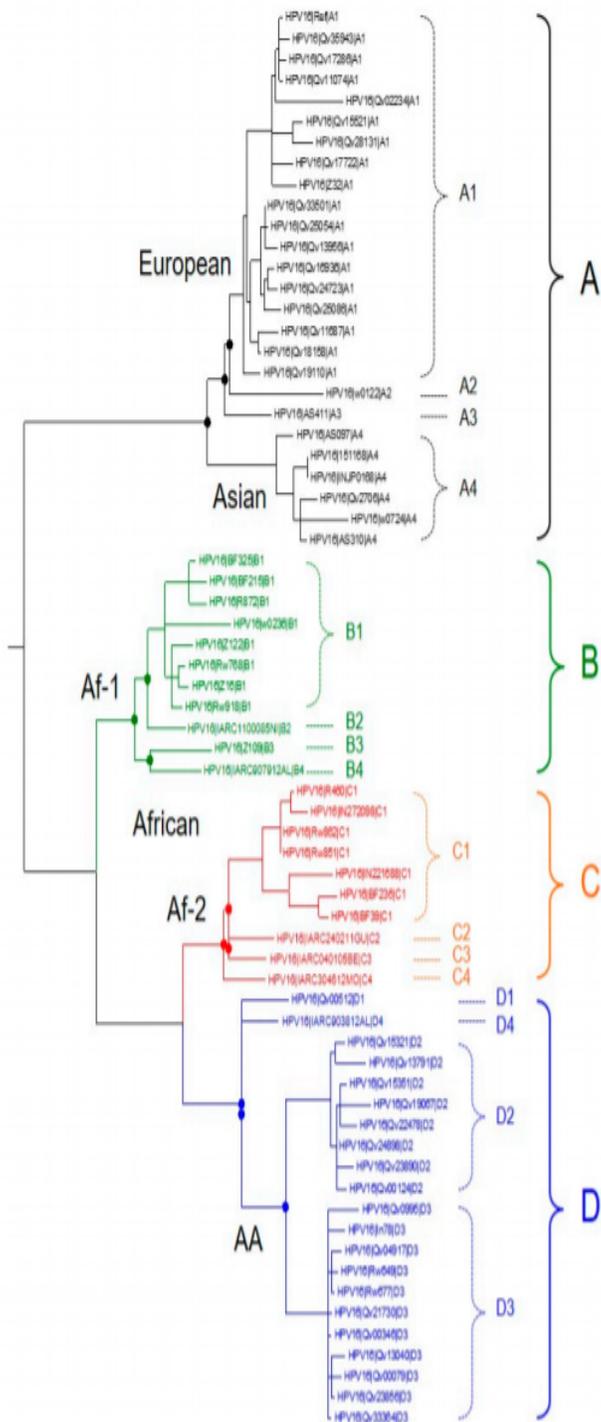


Figura 04: Árvore filogenética de linhagens do *Papilomavirus humano 16*

Fonte: MIRABELLO *et al.*, 2018.

O alto risco associado a variante AA pode estar estritamente ligado a oncoproteína E6. A maioria dos estudos padrão ouro com o HPV 16 foram efetivados utilizando-se a E6 do modelo enquanto estudos restritos analisaram as outras variedades de E6 (CHAKRABARTI *et al.*, 2004; LICHTIG *et al.*, 2006).

Alguns estudos evidenciam que a sublinhagem AA (D) em relação ao protótipo E(A), é encontrada 20 vezes mais frequentemente em câncer cervicais diagnosticados nas Américas (BERUMEN *et al.*, 2001), quando correlacionadas a pacientes sem câncer. Além disso, em um estudo realizado no México demonstrou que, comparativamente, AA em relação a E foi identificado com maior significância em mulheres participantes do estudo (AA = 23,2%; E = 27,1%) (ARAUJO SOUZA; SICHERO, MACIAG, 2009).

As sublinhagens do HPV 16 estão relacionadas a risco de desenvolver as lesões em grau diferentes variando em A4 (adenocarcinoma); B (maior risco para NIC III); C (NIC III e Câncer); D2 (Câncer, Lesões Glandulares e adenocarcinoma) D3 (NIC III e Câncer.) Variantes do HPV 16 quando infecciona a mulher, dependendo da etnia podem apresentar um risco aumentado para o desenvolvimento da carcinogênese (MIRABELLO, 2016). Outros fatores associados são em consequências correlacionadas as linhagens e sublinhagens mais comuns do HPV 16: A, A4 (sublinhagem asiática). As sublinhagens que tem relações com lesões precursoras e cânceres, cita-se A1(CIN I); A3(CIN II) e A4 (NIC III e carcinoma invasor). (LIV; PAN; GAO; KE; LI, 2017).

A região aberta de leitura (ORF's) E6 e E5 corroboram com a teoria de Darwin, onde os HPV's estão evoluindo de forma seletiva em uma linha de tempo relativamente pequena o que contribui para o sucesso do HPV 16, contudo, não foi ainda estabelecido sua porção de risco oncogênico (CHEN; TERAI; FU; HERRERO; DESALLE; BURK, 2005). Modificações naturais na área aberta de leitura (ORF's) do HPV 16 podem alterar as atividades de proteínas importantes o que pode determinar seu potencial carcinogênico. (LICHTIG, 2006). A existência de linhagem e sublinhagem demonstram que os HPV estão em contínua evolução (SCHIFFMAN *et al.*, 2011). Onde tal evolução ocorreu em virtude da necessidade do HPV se adaptar a diferentes condições celulares existentes no epitélio estratificado. (MOONDY, 2017).

Ademais, está sendo observado a presença de uma hipermutações nas bases nucleares do DNA do vírus, onde as regiões aberta de leitura no gene E2 do HPV 16 tem sofrido intensas modificações, o que sugere envolvimento da enzima de edição do *mRNA* da Apolipoproteína B celular catalítica da proteína do tipo polipeptídeo neste processo. (KUKIMOTO; MURAMATSU, 2015).

No norte do Brasil as variedades do HPV 16 seguem o padrão ancestral com raízes ameríndia e africana. Nas mulheres infectadas por este tipo há tendências de prevalência

da variedade africana e asiático ameríndio (JUNES-GILL, 2008). A integração do DNA do HPV 16 aos genes do hospedeiro ocorre mais provavelmente entre mulheres negras não hispânicas, assim, contribuindo para as altas taxas de citologia com anormalidades e displasias cervicais. (MONTENEGRO, 2017).

De acordo com Pimenoff, Oliveira e Bravo, (2016) no Brasil apenas se disseminado as linhagens A e D e as sublinhagens A1, A2 e A3 do HPV16. Em um estudo realizado em 120 pacientes com câncer cervical no Hospital Aldeona Belo na cidade de São Luís no estado Maranhão o HPV foi identificado em 88 peças cirúrgicas o HPV mais prevalente foram os genótipos HPV16 com 53,4% e o HPV18 com 13,8%. Dos 47 casos positivos para HPV16 a variante A (49%) estava presente em 23 amostras seguida pela variante D em 20 casos (43%). (SILVA; BATISTA; BASTOS, 2020).

VARIANTES INTRATIPO DO HPV 18

O HPV 18 é o segundo tipo viral mais ligado ao carcinoma do colo do útero. Contudo, a totalidade de caso é muito menor que o HPV 16. Pesquisas ressaltam que a diversidade no potencial carcinogênico das variantes do HPV 18 está associada a uma distribuição geográfica, racial. (ARROYO *et al.*, 2012; SUN; LU; LIU, 2012).

Os primeiros estudos visando analisar variações entre sequências do HPV 18 foram baseados apenas nas regiões LCR e E2 do genoma viral (BURK; CHEN; VAN DOORSLAER, 2009). Entretanto, novas pesquisas identificaram três linhagens filogenéticas baseadas no estudo do genoma completo do HPV 18, sendo elas: duas linhagens não-africanas (europeia - E e asiático-ameríndio - AA), e uma linhagem africana com duas variedades (africana 1 - Afr1 e africana 2 - Afr2). (NICOLÁS-PARRAGA *et al.*, 2016).

Espécie	Tipo	Linhagem	Sublinhagem	Variante genoma ID	Referência GenBank ID	Outros
Alpha	HPV18	A	A1	Ref Qv16306 Qv15586 Qv02876 CU11	AY262282 EF202146 EF202147 EF202151 GQ180787	AsAi, AA, E1 AsAi, AA, E1 E, E2 E, E2 E Af, Af1 Af Af, Af2 Af
			A2			
			A3			
			A4			
			A5			
		B	B1	Qv04924 BF172 Qv17199	EF202155 KC470225 EF202152	
			B2			
			B3			
		C	-	Qv39775	KC470229	

Quadro 1 - Classificação das variantes de HPV 18

Fonte: BURK *et al.*, 2013.

Ademais, em novos estudos tem sido proposto uma taxonomia inédita, onde se

propuseram três linhagens. Sendo, a linhagem não-africana classificada por linhagem A com cinco sublinhagens, A1 a A5, a linhagem africana foi repartida em duas linhagens, sendo uma B com três sublinhagens, B1 a B3 e outra classificada como C. (AWUA *et al.*, 2017).

A variedade genética a nível mundial do HPV 18 apresenta 3 linhagens (A, B e C) e as sublinhagens (A1, A2, A3 e A4); (B1, B2, B3 e B4). As linhagens variam conforme região, contudo as linhagens B e C são mais comuns na África. A sublinhagem B4 recém identificada ainda se encontra no processo de validação (Quadro 01). (CHEN, 2015).

Conforme o estudo de Xi *et al.*, (2006), as variantes europeias estão presentes principalmente nas mulheres caucasianas, enquanto as variantes africana e asiático-americana persistem por mais tempo em pacientes afro-americanas. Na pesquisa de Arroyo *et al.*, (2012) realizada na Espanha, verificaram-se que das 56 amostras, 25 eram europeias (56,8%), 10 africanas (22,7%) e 5 asiático-americano (11,4%). Sun, Lu e Liu (2012) realizaram estudos na China, onde em sua amostragem 65 eram positivas para HPV 18, e a variante mais frequente foi AA (81,5%), a segunda foi a variante E (18,5%) enquanto nenhuma variação de AF foi identificada.

Na histologia tumoral o HPV 18 está ligado a evolução ao adenocarcinoma em relação à neoplasia basocelular (ARIAS-PULIDO *et al.*, 2005; SUN; LU; LIU, 2012). A linhagem Asiático-Americana tem probabilidade 4 vezes maior em adenocarcinoma quando comparados com a linhagem europeia. (BURD, 2003; BOER *et al.*, 2005).

No Brasil, pesquisas com investigação de variantes do HPV 18 ainda são escassas. A investigação e a descrição de variedades genóptica do HPV são de relevância para o entendimento da oncogênese viral. Três agrupamentos ligados a variedades do HPV 18 foram evidenciados: as linhagens asiático-americanas, africanas e europeias. (CERQUEIRA *et al.*, 2008).

Em regiões abertas de leitura (ORF's) do HPV 18 após sequenciamento da proteína E6 e E7, onde duas alterações consistentes de aminoácidos ocorrem na linhagem africana. (LIV; PAN; GAO; KE; LI, 2017). Diferenças nos nucleosídeos e aminoácidos ocorrem no gene do capsídeo do L1 entre variantes do HPV 18, e o conhecimento destas informações são relevantes na produção de vacinas, bem como são pontos de partida para novos estudos relacionados. (ARIAS-PULIDO, 2005).

CONCLUSÃO

Papillomavirus humano, atualmente, compreende a 49 espécies em 5 gêneros. Onde os gêneros *alfa* e *beta* são os mais peculiares e distintos. O grupo *Alpha papillomavirus* é formado por HPVs com tropismo para pele e mucosa, relacionando-os as alterações

benignas. Os HPV's pertencentes ao grupo Beta *Papillomavirus* têm preferência somente para pele. O grupo *Gama papillomavirus* tem tropismo para pele, contudo, alguns têm predileção pelo sítio oral. Já o grupo *Mu papillomavirus* é de tropismo para pele. Além disso, destaca-se que as variáveis mais oncogênicas de alto risco e prevalentes na maioria dos tumores estão presentes no *Alpha 7* e *Alpha 9* compreendendo o tipo 16 e 18 respectivamente. Assim, cabe destacar a necessidade de mais estudos nessa linha a fim de esclarecer sobre a temática, e contribuir para a formação de conhecimento na linha, haja vista que tal vírus possui uma estreita ligação com o processo ontogênico para o câncer de colo de útero, onde tal enfermidade é tida como um dos principais problema de saúde pública do mundo e, em especial nos países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

- Antonsson, A., Forslund, O., Ekberg, H., Sterner, G., & Hansson, B. G. (2000). The Ubiquity and Impressive Genomic Diversity of Human Skin Papillomaviruses Suggest a Commensalic Nature of These Viruses. *Journal of Virology*, 74(24), 11636–11641. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.24.11636-11641.2000>
- Araldi, R. P., Melo, T. C., Neves, A. C., Spadacci-Morena, D. D., Magnelli, R. F., Modolo, D. G., De-Sá-Júnior, P. L., Mazucchelli-de-Souza, J., Carvalho, R. F., Beçak, W., & Stocco, R. C. (2015). Hyperproliferative action of bovine papillomavirus: genetic and histopathological aspects. *Genetics and Molecular Research*, 14(4), 12942–12954. <https://doi.org/10.4238/2015.October.21.15>
- Arias-Pulido, H., Peyton, C. L., Torrez-Martínez, N., Anderson, D. N., & Wheeler, C. M. (2005). Human papillomavirus type 18 variant lineages in United States populations characterized by sequence analysis of LCR-E6, E2, and L1 regions. *Virology*, 338(1), 22–34. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.04.022>
- Arroyo, S. L., Basaras, M., Arrese, E., Hernáez, S., Andía, D., Esteban, V., Garcia-Etxebarria, K., Jugo, B. M., & Cisterna, R. (2012). Human Papillomavirus (HPV) genotype 18 variants in patients with clinical manifestations of HPV related infections in Bilbao, Spain. *Virology Journal*, 9(1), 258. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-258>
- AWUAL, Adolf K.; ADANU, Richard M. K.; WIREDU, Edwin K.; AFARIL, Edwin A.; ZUBUCH, Vanessa A.; ASMAH, Richard H. & SEVERINI, A. (2017). Unique LCR variations among lineages of HPV16, 18 and 45 isolates from women with normal cervical cytology in Ghana. *Virology Journal*, 14(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0755-z>
- BANSAL, Anshuma; SINGH, Mini P & RAI, B. (2016). Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 6(2), 84. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.179027>
- Bravo, I. G., & Félez-Sánchez, M. (2015). Papillomaviruses Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2015(1), 32–51. <https://doi.org/10.1093/emph/eov003>

BERNARD, H.-U. (2005). The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *Journal of Clinical Virology*, 32(SUPPL.), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.10.021>

BERNARD, Hans-Ulrich; BURK, Robert D.; CHEN, Zigui; DOORSLAER, Koenraad Van; HAUSEN, Harald Zur & DE VILLIERS, E.-M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1), 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>

BURD, E. M. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*, 16(1), 1–17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1>

BURK, Robert D.; HARARIB, Ariana & CHEN, Z. (2013). Human papillomavirus genome variants. *Bone*, 445(1–2), 232–243. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>

Burk, R. D., Chen, Z., & Van Doorslaer, K. (2009a). Human Papillomaviruses: Genetic Basis of Carcinogenicity. *Public Health Genomics*, 12(5–6), 281–290.

Bzhalava, D., Eklund, C., & Dillner, J. (2015). International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*, 476, 341–344. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>

Burk, R. D., Harari, A., & Chen, Z. (2013). Human papillomavirus genome variants. *Virology*, 445(1–2), 232–243. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.018>

Bzhalava et al 2013. (2013). A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*, 445(1–2), 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.015>

Centro Internacional de Referência do Vírus Papilomavírus Humano. Banco de dados variantes de HPV, 2019. Disponibilidade: http://www.nordicehealth.se/hpvcenter/reference_clones. Acesso em: fevereiro de 2021.

CERQUEIRA, Daniela Marreco; RAIOL, Tainá; VÉRAS, Nazle Mendonça Collaço; VILANEZI, Natália Von Gal; AMARAL, Fádía Aguiar; BRÍGIDO, Marcelo de Macedo; MARTINS, C. R. F. (2008). New variants of human papillomavirus type 18 identified in central Brazil. *Virus Genes*, 37(2), 282–287. <https://doi.org/10.1007/s11262-008-0263-8>

Chen, Z., Terai, M., Fu, L., Herrero, R., DeSalle, R., & Burk, R. D. (2005). Diversifying Selection in Human Papillomavirus Type 16 Lineages Based on Complete Genome Analyses. *Journal of Virology*, 79(11), 7014–7023. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.11.7014-7023.2005>

CHEN, Zigui; DESALLE, Rob; SCHIFFMAN, Mark; HERRERO, Rolando; e BURK, R. D. (2009). Evolutionary Dynamics of Variant Genomes of Human Papillomavirus Types 18, 45, and 97. *Journal of Virology*, 83(3), 1443–1455. <https://doi.org/10.1128/JVI.02068-08>

CHEN, Alyce A.; GHEIT, Tarik; FRANCESCHI, Silvia; TOMMASSIMO, Massimo & CLIFFORD, G. M. (2015). Human Papillomavirus 18 Genetic Variation and Cervical Cancer Risk Worldwide. *Journal of Virology*, 89(20), 10680–10687. <https://doi.org/10.1128/JVI.01747-15>

Chakrabarti, O., Veeraraghavalu, K., Tergaonkar, V., Liu, Y., Androphy, E. J., Stanley, M. A., & Krishna, S. (2004). Human Papillomavirus Type 16 E6 Amino Acid 83 Variants Enhance E6-Mediated MAPK Signaling and Differentially Regulate Tumorigenesis by Notch Signaling and Oncogenic Ras. *Journal of Virology*, 78(11), 5934–5945. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.11.5934-5945.2004>

Da Silva, R. L., Da Silva Batista, Z., Bastos, G. R., Cunha, A. P. A., Figueiredo, F. V., De Castro, L. O., Dos Anjos Pereira, L., Da Silva, M. A. C. N., Vidal, F. C. B., Barros, M. C., Da Costa Fraga, E., Brito, L. M. O., Do Carmo Lacerda Barbosa, M., Moreira, M. Â. M., & Do Desterro Soares Brandão Nascimento, M. (2020). Role of HPV 16 variants among cervical carcinoma samples from Northeastern Brazil. *BMC Women's Health*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01035-0>

De Boer, M. A., Peters, L. A. W., Aziz, M. F., Siregar, B., Cornain, S., Vrede, M. A., Jordanova, E. S., & Fleuren, G. J. (2005). Human papillomavirus type 18 variants: Histopathology and E6/E7 polymorphisms in three countries. *International Journal of Cancer*, 114(3), 422–425. <https://doi.org/10.1002/ijc.20727>

de Villiers, E.-M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H.-U., & zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>

DE VILLIERS, E.-M. (2013). Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, 445(1–2), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.023>

Doorbar, John Wim Quint Lawrence Banks Ignacio G.Bravo, Mark Stoler, Tom R.Broker e Margaret A.Stanley. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses.Vaccine. Volume 30, Supplement 5, 20 November 2012, Pages F55-F70

Doorbar, J. (2005). The papillomavirus life cycle. *Journal of Clinical Virology*, 32(SUPPL.), 7. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.12.006>

DOORSLAER, Koenraad Van; CHEN, Zigui; BERNARD, Hans-Ulrich; CHAN, Paul K. S.; DESALLE, Rob; DILLNER, Joakim; FORSLUND, Ola; HAGA, Takeshi; MCBRID, Alison, A.; VILLA, Luisa L. & BURK, R. D. (2018). ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *Journal of General Virology*, 99(8), 989–990. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001105>

Egawa, N.; Egawa, K.; Griffin, H.; Doorbar, J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses* 2015, 7, 3863-3890. <https://doi.org/10.3390/v7072802>

FOULONGNE, Vincent; SAUVAGE, Virginie; HEBERT, Charles; DEREURE, Olivier; CHEVA, Justine; AR GOUILH, Meriadeg; PARIENTE, Kevin; SEGONDY, Michel, BURGUIERE, Ana; MANUGUERRA, Jean-Claude; CARO, Valérie; ELOIT, M. (2012). Human Skin Microbiota: High Diversity of DNA Viruses Identified on the Human Skin by High Throughput Sequencing. *PLoS ONE*, 7(6), e38499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038499>

Gheit, T., Cornet, I., Clifford, G. M., Iftner, T., Munk, C., Tommasino, M., & Kjaer, S. K. (2011). Risks for Persistence and Progression by Human Papillomavirus Type 16 Variant Lineages Among a Population-Based Sample of Danish Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 20(7), 1315–1321. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1187>

Harari, A., Chen, Z., & Burk, R. D. (2014). Human Papillomavirus Genomics: Past, Present and Future. In *Current Problems in Dermatology (Switzerland)* (Vol. 45, pp. 1–18). <https://doi.org/10.1159/000355952>

HAZARD, K. (2007). Cutaneous Human Papillomaviruses. In *Laboratory Medicine*. <https://portal.research.lu.se/ws/files/4701197/548495.pdf>

ICTV – Centro Internacional de Taxonomia Viral.Taxonomy. 2021. Papillomaviridae.Disponível em: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/dsdnaviruses/

KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (2007). *Fields virology* (5th ed.)

Kukimoto, I., & Muramatsu, M. (2015). Genetic Variations of Human Papillomavirus Type 16: Implications for Cervical Carcinogenesis. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 68(3), 169–175. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2014.584>

Lichtig, H., Algrisi, M., Botzer, L. E., Abadi, T., Verbitzky, Y., Jackman, A., Tommasino, M., Zehbe, I., & Sherman, L. (2006). HPV16 E6 natural variants exhibit different activities in functional assays relevant to the carcinogenic potential of E6. *Virology*, 350(1), 216–227. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.01.038>

Liu, Y., Pan, Y., Gao, W., Ke, Y., & Lu, Z. (2017). Whole-Genome Analysis of Human Papillomavirus Types 16, 18, and 58 Isolated from Cervical Precancer and Cancer Samples in Chinese Women. *Scientific Reports*, 7(1), 263. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00364-9>

Moody, C. (2017). Mechanisms by which HPV Induces a Replication Competent Environment in Differentiating Keratinocytes. *Viruses*, 9(9), 261. <https://doi.org/10.3390/v9090261>

Mirabello, L., Clarke, M., Nelson, C., Dean, M., Wentzensen, N., Yeager, M., Cullen, M., Boland, J., Schiffman, M., & Burk, R. (2018). The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis. *Viruses*, 10(2), 80. <https://doi.org/10.3390/v10020080>

NARECHANIA, Apurva; TERAI, Masanori; & BURK, R. D. (2005). Overlapping reading frames in closely related human papillomaviruses result in modular rates of selection within E2. *Journal of General Virology*, 86(5), 1307–1313. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80747-0>

NICOLAU, P. B. (2017). *HISTÓRIA DA CLASSIFICAÇÃO BIOLÓGICA*. UNIVERIDADDE ABERTA.

NICOLÁS-PÁRRAGA Sara; GANDINI, Carolina; PIMENOFF, Ville N.; ALEMANY, Laia; DE SANJOSÉ, Silvia; BOSH, F. Xavier & BRAVO, I. G. (2016). HPV16 variants distribution in invasive cancers of the cervix, vulva, vagina, penis, and anus. *Cancer Medicine*, 5(10), 2909–2919. <https://doi.org/10.1002/cam4.870>

Nishimura, M., Miyatake, T., Nakashima, A., Miyoshi, A., Mimura, M., Nagamatsu, M., Ogita, K., & Yokoi, T. (2016). Clinical Significance of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance among Patients Undergoing Cervical Conization. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(18), 8145–8147. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.18.8145>

Pimenoff, V. N., de Oliveira, C. M., & Bravo, I. G. (2017). Transmission between Archaic and Modern Human Ancestors during the Evolution of the Oncogenic Human Papillomavirus 16. *Molecular Biology and Evolution*, 34(1), 4–19. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw214>

Rosenblat, Alberto e Guidi Homero Gustavo de Campos. A practice guidel for urologists. Editora Springer, 2005.

Rautava, J., & Syrjänen, S. (2012). Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head and Neck Pathology*, 6(SUPPL. 1), 3–15. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0367-2>

SUN, Zhengrong; LU, Zhitao; LIU, Jianhua; WANG, Guili; ZHOU, Weiqiang; YANG, Lianxia; LIU, Chao & RUAN, Q. (2012). Genomic Polymorphism of Human Papillomavirus Type 52 in Women from Northeast China. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(12), 14962–14972. <https://doi.org/10.3390/ijms131114962>

SANTOS, N.S.O Diagnóstico Laboratorial das viroses. In: Introdução à virologia humana. SANTOS, N.S.O., ROMANOS, M.T.V., WIGG, M.D (eds.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p: 25-46, 2002.

Schiffman, M., Rodriguez, A. C., Chen, Z., Wacholder, S., Herrero, R., Hildesheim, A., Desalle, R., Befano, B., Yu, K., Safaeian, M., Sherman, M. E., Morales, J., Guillen, D., Alfaro, M., Hutchinson, M., Solomon, D., Castle, P. E., & Burk, R. D. (2010). A Population-Based Prospective Study of Carcinogenic Human Papillomavirus Variant Lineages, Viral Persistence, and Ce **A Study of the Impact of Adding HPV Types to Cervical Cancer Screening and Triage Tests**

Schiffman, Mark, Khan, Michelle J., Solomon, Diane, Herrero, Rolando, Wacholder, Sholom, Hildesheim, Allan, Rodriguez, Ana Cecilia, Bratti, Maria C., Wheeler, Cosette M. e Burk, Robert D. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 97, Issue 2, 19 January 2005, Pages 147–150, <https://doi.org/10.1093/jnci/dji014>

rvical Neoplasia. *Cancer Research*, 70(8), 3159–3169. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4179>

Sichero, L., Ferreira, S., Trottier, H., Duarte-Franco, E., Ferenczy, A., Franco, E. L., & Villa, L. L. (2007). High grade cervical lesions are caused preferentially by non-European variants of HPVs 16 and 18. *International Journal of Cancer*, 120(8), 1763–1768. <https://doi.org/10.1002/ijc.22481>

SOUZA, Patrícia Savio de Araujo; SICHERO, Laura & MACIAG, P. C. (2009). HPV variants and HLA polymorphisms: the role of variability on the risk of cervical cancer. *Future Oncology*, 5(3), 359–370. <https://doi.org/10.2217/fo.09.8>

Van Doorslaer, K. (2013). Evolution of the Papillomaviridae. *Virology*, 445(1–2), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.012>

VILLA, Luisa L.; SICHERO, Laura; RAHAL, Paula; CABALLERO Otavia; FERENCZY, Alex; ROHAN, Tom and FRANCO, E. L. (2000). Molecular variants of human papillomavirus types 16 and 18 preferentially associated with cervical neoplasia. *Journal of General Virology*, 81(12), 2959–2968. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-12-2959>

XI, Long Fu; KOUTSKY, Laura A.; HILDESHEIM, Allan; GALLOWAY, Denise A.; WHEELER, Cosette M.; WINER, Rachel L.; HO, Jesse & KIVIAT, N. B. (2007). Risk for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Associated with Variants of Human Papillomavirus Types 16 and 18. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(1), 4–10. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0670>

Xi, L. F., Kiviati, N. B., Hildesheim, A., Galloway, D. A., Wheeler, C. M., Ho, J., & Koutsky, L. A. (2006). Human Papillomavirus Type 16 and 18 Variants: Race-Related Distribution and Persistence. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 98(15), 1045–1052. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj297>

Zuna, R. E., Moore, W. E., Shanesmith, R. P., Dunn, S. T., Wang, S. S., Schiffman, M., Blakey, G. L., & Teel, T. (2009). Association of HPV16 E6 variants with diagnostic severity in cervical cytology samples of 354 women in a US population. *International Journal of Cancer*, 125(11), 2609–2613. <https://doi.org/10.1002/ijc.24706>