

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 22/02/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DO VÍRUS DA ANEMIA
INFECCIOSA EQUINA NO PANTANAL E PADRONIZAÇÃO DE
qPCR PARA DIAGNÓSTICO**

CAMILA DANTAS MALOSSI

BOTUCATU - SP

Fevereiro 2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DO VÍRUS DA ANEMIA
INFECCIOSA EQUINA NO PANTANAL E PADRONIZAÇÃO DE
qPCR PARA DIAGNÓSTICO**

CAMILA DANTAS MALOSSI

Tese apresentada ao Instituto de
Biociências, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutora em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. João Pessoa Araujo Júnior

Coorientadora: Dra. Leila Sabrina Ullmann

BOTUCATU - SP

Fevereiro 2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Malossi, Camila Dantas.

Caracterização molecular do vírus da anemia infecciosa equina no pantanal e padronização de qPCR para diagnóstico / Camila Dantas Malossi. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: João Pessoa Araujo Junior

Coorientador: Leila Sabrina Ullmann

Capes: 21200009

1. Anemia infecciosa equina. 2. Pantanal Mato-grossense (MS e MT). 3. Vírus da anemia infecciosa equina. 4. Diagnóstico. 5. Sequenciamento completo do genoma.

Palavras-chave: Anemia Infecciosa Equina; Pantanal; Vírus da Anemia Infecciosa Equina; diagnóstico; sequenciamento genômico.

AUTOR: Camila Dantas Malossi.

TÍTULO DO TRABALHO: Caracterização molecular do Vírus da Anemia Infecciosa Equina no Pantanal e padronização de qPCR para diagnóstico

LOCAL: IBTEC/UNESP – Campus de Botucatu/SP.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. João Pessoa Araujo Júnior

Presidente e Orientador

Departamento de Microbiologia e Imunologia

Instituto de Biociências – UNESP – Botucatu – São Paulo

Prof. Dr. Ricardo Luiz Moro de Sousa

Membro Titular

Departamento de Medicina Veterinária

Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – USP – São Paulo

Dra. Flavia Hebler Barbosa Trovão

Membro Titular

Hemocentro de Botucatu

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP – Botucatu – São Paulo

Prof. Dra. Maria Inês de Moura Campos Pardini

Membro Titular

Departamento de Clínica Médica

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP – Botucatu – São Paulo

Prof. Dr. José Paes de Oliveira Filho

Membro Titular

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu – São Paulo

Prof. Dra. Rejane Maria Tommasini Grotto

Membro Suplente

Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia

Faculdade de Ciências Agronômicas – UNESP – Botucatu – São Paulo

Prof. Dr. Angelo Jose Magro

Membro Suplente

Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia

Faculdade de Ciências Agronômicas – UNESP – Botucatu – São Paulo

Prof. Dr. Marcos Bryan Heinemann

Membro Suplente

Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP – São Paulo

Botucatu, 22 de fevereiro de 2019.

Agradecimentos

Ao Prof. João Pessoa Araujo Junior, pela oportunidade, confiança, orientação e paciência. Obrigada por sempre me dar a oportunidade de dizer o que penso, e mesmo tentar um experimento que você sabe que não dará certo. Todos nós do laboratório crescemos muito no Laboratório de Diagnóstico Molecular.

Aos professores e pesquisadores que me auxiliaram na coleta de amostras e tornaram tudo isso possível: Márcia Furlan e toda a equipe da Embrapa, e prof Daniel Moura de Aguiar e toda a equipe da UFMT. Obrigada pelas discussões sobre AIE, pelos telefonemas, pelas viagens da Márcia para nos trazer as amostras. Se esse trabalho está finalizado hoje, vocês tem tanto mérito quanto eu.

À FAPESP, EMBRAPA e FUNDIBIO, pelo auxílio financeiro para a realização deste trabalho.

Falando em coleta de amostras, devo meu respeito e sinceros agradecimentos aos animais Malagueta e Luna, cujas amostras foram essenciais para esse projeto. Sei que nenhum de vocês está mais nesse plano e suas existências irão ajudar muitas outras aqui neste mundo. Obrigada!

Ao prof. Ângelo Magro, pelo auxílio nas análises de bioinformática e proteínas. Obrigada por responder todas as minhas perguntas, mesmo as mais simples!

Ao Jedson Cardoso, que se prontificou em analisar os dados do NGS em plataformas que não conhecíamos, para trazer mais resultados com a análise *denovo*. Sei que seu tempo era curto, muito obrigada!

À todos os funcionários do IBB, que sempre nos ajudaram seja recebendo amostras, seja para uma pausa gostosa para o café: Ana, Lulinha, Luiz Alquati, Rafael, Larissa, Ivana, dentre outros.

À todos os funcionários do IBTEC, a segunda casa que o laboratório ganhou com mais espaço e desafios: Edna, Raquel, Mary, Bruno, Valter, dentre outros.

Aos alunos da primeira turma da Pós Graduação de Biotecnologia, que compartilharam comigo as experiências, disciplinas, aflições e alegrias de trabalhos finalizados. Vocês são incríveis e quem fez parte dessa turma sabe o que é alunos unidos pela pós. Sucesso a todos!

À todos aqueles que me ajudaram na rotina do LDMVET, seja na bancada, seja com laudos, seja com caronas: eu não conseguiria terminar esse trabalho sem o suporte de todos! Muito, mas muito obrigada!

Compartilhar um ambiente como um laboratório é uma experiência única. Tive muita sorte em ter colegas de laboratório que tornaram essa experiência maravilhosa. A todos vocês, obrigada por me manterem firme até o fim. É maravilhoso ver que vocês não são apenas colegas, mas amigos. Curan e Duroc, obrigada por me fazerem rir e repensar muitas das minhas ações para me superar sempre. Ingrid, você é o melhor presente que o Duroc trouxe para nosso grupo (rs) e sou grata por ter conhecido alguém com sua garra, mesmo com você mesma duvidando dela. Michely, sinto falta de você todos os dias em nosso lab para xingarmos a vida, mas torço todos os dias pelo seu sucesso. Raíssa, obrigada por iniciar esse projeto com AIE e por passá-lo para mim depois de seu mestrado. Arrase na sua nova jornada! Ariani e Jacqueline, obrigada pelos momentos de aprendizado enquanto vocês trabalhavam em seus doutorados. Taís, você me ensinou bem mais do que um ELISA e um qPCR de diagnóstico, e estamos todos no laboratório rezando por sua saúde. Claudia Filoni, você foi uma mãe para todos nós em seu período aqui no LDM. Tenha certeza que cresci enormemente como pessoa com seus conselhos. Clau Tozato, obrigada por ajudar a todos sem medir esforços. Todos ficamos muito tristes e muito felizes também com sua mudança para o exterior. Desejo a você toda felicidade do mundo lá. Marianna, obrigada por sempre estar disposta a ajudar e ensinar a todos. Aprendi mais sobre pescados com você do que durante toda a minha graduação! Luana, obrigada pela sua energia no lab, estamos todos torcendo pelo seu sucesso! Leticia, foi um prazer te ajudar no doutorado; desejo-lhe que encontre a felicidade em qualquer caminho que você escolher (e que o próximo Tróia nos aguarde!). Guilherme, obrigada pela força no laboratório e nas corridas (Tróia) também! Cristiano, obrigada por todas as palavras de incentivo quando as coisas não davam certo (e pelos chocolates também!). Por favor, continue essa pessoa que nos passa tranquilidade e paz. Cid, muito obrigada por complementar o nosso laboratório! Esse laboratório cheio de mulheres precisava de alguém como você para nos ajudar a ter equilíbrio (e brejas também!).

Tenho um agradecimento especial para as meninas que formaram o “Lab da bagunça”. Pam, Jéssica, Jaqueline, Marina, Leila e Camila. Todas vocês não só me ajudaram enormemente com meu doutorado, mas me ajudaram a sobreviver a ele. Os almoços, as noites de cinema, os exercícios, os conselhos, a companhia para fazer exame de sangue, estão todos no meu

coração. Vocês são maravilhosas e sou uma pessoa melhor sabendo que vocês estão ao meu lado.

À Prof. Leila Ullmann, ou Leilinha, que além de ser minha coorientadora e me ajudar a não desistir em nenhuma etapa do trabalho, é uma amiga valiosa que Botucatu me trouxe.

À minha vó Maria Cecília, que tem o dom de amar e enlouquecer todos os filhos e netos (rs). Obrigada pelo orgulho que você sente de mim, vó, bem como todo apoio que sempre deu.

A Daniel e Marlene, que me adotaram como filha, e me apóiam com sorrisos e boa comida para eu continuar minha jornada. Muito obrigada!!!

À pessoa que possibilitou tudo isso desde o início. Mãe, obrigada por me fazer o que sou hoje. Tenho desde pequena o melhor exemplo de luta e superação dentro de minha casa. A você devo tudo e mais um pouco. Esse doutorado é uma conquista, não só minha mas sua também. Te amo!

Junto comigo, minha mãe criou alguém que seria minha cara metade. Mana, você cresceu me fazendo crescer junto com você. Eu nunca duvidei da sua capacidade assim como você nunca duvidou da minha. Somos a melhor face uma da outra. Te amo sempre, doutora.

Por último, mas jamais menos importante, obrigada por tudo, Luca. Seu apoio não se resume a não me deixar desistir e suportar minha ausência e mau humor. Esta tese está escrita graças a você. Você ajudou desde a repor ponteiros até emitir laudos. Obrigada por deixar meu mundo mais colorido e melhor para vivê-lo.

**“I close my eyes and I can see
A world that's waiting up for me
That I call my own
Through the dark, through the door
Through where no one's been before
But it feels like home
They can say, they can say it all sounds crazy
They can say, they can say I've lost my mind
I don't care, I don't care, so call me crazy
We can live in a world that we design
'Cause every night I lie in bed
The brightest colors fill my head
A million dreams are keeping me awake
I think of what the world could be
A vision of the one I see
A million dreams is all it's gonna take
Oh a million dreams for the world we're gonna make [...]”**
A million dreams - The Greatest Showman (2018)

Resumo

MALOSSI, C. D. Caracterização molecular do Vírus da Anemia Infecciosa Equina no Pantanal e padronização de qPCR para diagnóstico. 2019. 139 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, São Paulo.

O Vírus da Anemia Infecciosa Equina (VAIE) é um lentivírus que infecta equídeos causando a Anemia Infecciosa Equina. A doença possui distribuição mundial e o principal método de controle empregado é a eutanásia dos animais positivos, uma vez que não existe cura ou vacina disponível. No Brasil, a região do Pantanal é endêmica para a doença e, somente nessas áreas, a eutanásia não é obrigatória. A alta variação genética de lentivírus durante uma infecção prolongada é bem conhecida em várias espécies e também descrita em sequências de VAIE de outros países. Não há sequência genômica brasileira completa descrita ou mesmo um estudo da variação genética do vírus em um ambiente endêmico como o Pantanal Brasileiro. Com isso, este trabalho teve como objetivos a caracterização molecular do VAIE em equinos da região do Pantanal Brasileiro, e a padronização da PCR quantitativa (qPCR) para detecção do DNA proviral de VAIE. Duas amostras de plasma equino positivas para VAIE foram submetidas ao sequenciamento do genoma completo utilizando uma combinação de técnicas tradicionais e de nova geração. O genoma a partir do RNA viral foi obtido, anotado e comparado com sequências virais obtidas de animais naturalmente infectados em outros países. As sequências provenientes do Pantanal apresentaram identidade entre 75 e 77 % com sequências de outros países e 88,54 % entre si, classificando-as em um clado individual na árvore filogenética dos vírus já descritos, exibindo a maior variação genética descrita entre sequências de um mesmo país. Com a análise do gene do envelope viral, observou-se que os dois animais estudados estavam infectados por diferentes quasiespécies virais. Baseado nas sequências obtidas, um qPCR foi padronizado para amplificar 71pb do gene *tat* de VAIE. A técnica foi testada em 255 amostras de DNA total de equinos do Pantanal e comparada com os resultados obtidos em testes sorológicos (IDGA e ELISA) e uma Semi Nested PCR. A qPCR apresentou melhor sensibilidade, especificidade e alta correlação com os resultados da Semi Nested PCR, sendo ainda um teste com menor risco de contaminação e melhor praticidade. A qPCR detectou o mesmo número de amostras positivas

que o padrão ouro IDGA, porém ambos detectaram amostras diferentes, confirmadas por sequenciamento. Um fluxograma diagnóstico foi proposto para diminuir o risco de falsos negativos em áreas endêmicas, com o uso de IDGA, seguido de ELISA e qPCR.

Palavras-chave: Vírus da Anemia Infecciosa Equina, Anemia Infecciosa Equina, Pantanal, área endêmica, sequenciamento genômico, diagnóstico, equinos.

Abstract

MALOSSO, C. D. Molecular characterization of Equine Infectious Anemia Virus from Pantanal and qPCR standardization for diagnosis. 2019. 139 p. Thesis (Doctorate) – Botucatu Biosciences Institute, São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho”. Botucatu, São Paulo.

Equine infectious anemia virus (EIAV) is a lentivirus that infects equids and causes equine infectious anemia (EIA). This disease presents worldwide distribution and the main control method is the euthanasia of positive animals, since there is no cure or vaccine available. The Pantanal region in Brazil is endemic for the disease, and euthanasia is not mandatory in this area. The high lentivirus genetic variation during a prolonged infection is well known in several species and also described in EIAV sequences in other countries. There are no Brazilian viral genomic sequences available or even a study of genetic variation in an environment such as Brazilian Pantanal. This work aimed to characterize the EIAV complete genome in equines from Brazilian Pantanal and to standardize a quantitative real time PCR (qPCR) for detection of EIAV proviral DNA. Two plasma samples of EIAV positive horses were submitted to massive sequencing by combination of Sanger and NGS sequencing. The complete genome from viral RNA was obtained, annotated and compared with viral sequences of naturally infected animals from other countries. Sequences from Pantanal showed identity between 75% and 77% with other countries sequences and 88.54% with each other, classifying them into an individual cluster in EIAV cladogram and exhibiting the greatest genetic variation between sequences from the same country. With viral envelope gene analysis, both Brazilian sequences were classified as two quasispecies. A qPCR based on the sequences obtained was standardized to amplify 71 bp of *tat* gene of EIAV. This technique was tested in 255 equine total DNA from Pantanal and compared with results of serological tests (AGID and ELISA) and a Semi Nested PCR. Quantitative PCR presented better sensitivity, specificity and high correlation with Semi Nested PCR results, still considered a test with lower risk of contamination and better practicality. The qPCR detected the same number of positive samples as the gold standard AGID, but both detected different samples, confirmed by sequencing. A diagnosis flowchart was proposed to decrease false-negative risks in endemic areas, using a sequence of AGID, ELISA and qPCR.

Key words: Equine Infectious Anemia Virus, Equine Infectious Anemia, Pantanal, endemic área, genome sequencing, diagnosis, equine.

Sumário

1	Revisão bibliográfica	14
1.1	Histórico	14
1.2	Agente etiológico: o vírus da Anemia Infecciosa Equina	16
1.2.1	Genoma de VAIE: poliproteína gag	17
1.2.2	Genoma de VAIE: poliproteína pol	19
1.2.3	Genoma de VAIE: poliproteína env	22
1.2.4	Genoma de VAIE: genes acessórios	23
1.2.5	Genoma de VAIE: long terminal repeats (LTR)	25
1.3	Ciclo de replicação do vírus da Anemia Infecciosa Equina	26
1.4	Patogenia e clínica	33
1.5	A transmissão da anemia infecciosa equina	35
1.6	Diagnóstico	37
1.7	Evolução viral	39
1.8	Genomas de VAIE sequenciados	41
1.9	VAIE no Pantanal, Brasil	42
2	Justificativa	46
3	Objetivos	48
4	Artigo Científico 1	49
	High variations in <i>Equine infectious anemia virus</i> genome from naturally infected horses in Pantanal, Brazil: an endemic region case	49
5	Artigo Científico 2	73
	A quantitative PCR to <i>Equine infectious anemia virus</i> from Brazil: evidences of serological silent equids require a new diagnosis workflow to EIA control	73
6	Conclusões finais	93
7	Referências bibliográficas	94
8	Anexos	105
9	Apêndices	107

1 Revisão bibliográfica

O vírus da Anemia Infecciosa Equina (VAIE) é o agente etiológico da Anemia Infecciosa Equina (AIE), uma doença considerada um desafio para a medicina veterinária desde sua descoberta. Afetando equídeos em geral e sendo uma doença persistente por toda a vida do animal (como observado em todas as doenças acometidas por lentivírus), os estudos até hoje realizados ainda não chegaram à cura ou vacina eficaz. Com isso, um diagnóstico com alta acurácia é essencial para o controle da doença.

1.1 Histórico

O primeiro relato da doença data de 1843 na França (LIGNÉ, 1843), e em 1904 foi relacionada com um agente filtrável que persistiam no hospedeiro equídeo e era transmitida pelo sangue (VALEE; CARRE, 1904). Portanto, o vírus da anemia infecciosa equina (VAIE) foi o primeiro retrovírus animal a ser atribuído como agente etiológico de uma enfermidade viral, precedendo em alguns anos as principais descobertas de agentes filtráveis, como a leucemia aviária (ELLERMAN; BANG, 1908) e o sarcoma aviário (ROUS, 1910). A transmissão mecânica de VAIE por insetos hematófagos vetores (especificamente tabanídeos) foi demonstrada em 1942 (STEIN et al., 1942) e em 1967, o vírus foi pela primeira vez propagado em cultura de leucócitos de equino (KOBAYASHI; KONO, 1967). A limitação imposta pela falta do cultivo do vírus restringiu muito o conhecimento a respeito do vírus e consequentemente da doença (LEROUX; CADORÉ; MONTELARO, 2004). Dessa forma, práticas de controle para AIE somente foram possíveis a partir de 1972 quando foi padronizado o teste de imunodifusão em gel de ágar (IDGA) que detecta anticorpos contra o vírus usando antígeno extraído de baço de equinos infectados (COGGINS et al., 1972).

Mais de 100 anos depois da descoberta da doença, em 1952, Manete admitiu a ocorrência da doença no Brasil (REIS; LEITE, 2016). Em 1967, no Jockey Club do Rio de Janeiro, Dupont relatou o primeiro caso no país em exame *post mortem* de um equino (REIS; LEITE, 2016) e a doença também foi constatada no Rio Grande do Sul (GUERRERO et al.,

1968). Em 1984, Montagnier observou que o soro de equinos positivos para AIE reconhecia proteínas virais em soro de pacientes com HIV e descreveu a relação antigênica entre as doenças (REIS; LEITE, 2016).

No Brasil, o diagnóstico, as ações de profilaxia e controle, a erradicação dos focos, o controle de trânsito dos animais e outras normas estão pautados na Instrução Normativa 45 (IN45) de 15 de junho de 2004, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (BRASIL, 2004). Nela, está determinada a notificação obrigatória, marcação e eutanásia de animais positivos confirmados pelo teste de IDGA em laboratórios credenciados. As propriedades identificadas com animal(is) positivo(s) devem ser interditadas e o isolamento dos demais deve ser realizado, bem como sorologia do efetivo equídeo restante do local. A contraprova é facultativa e não há indenização.

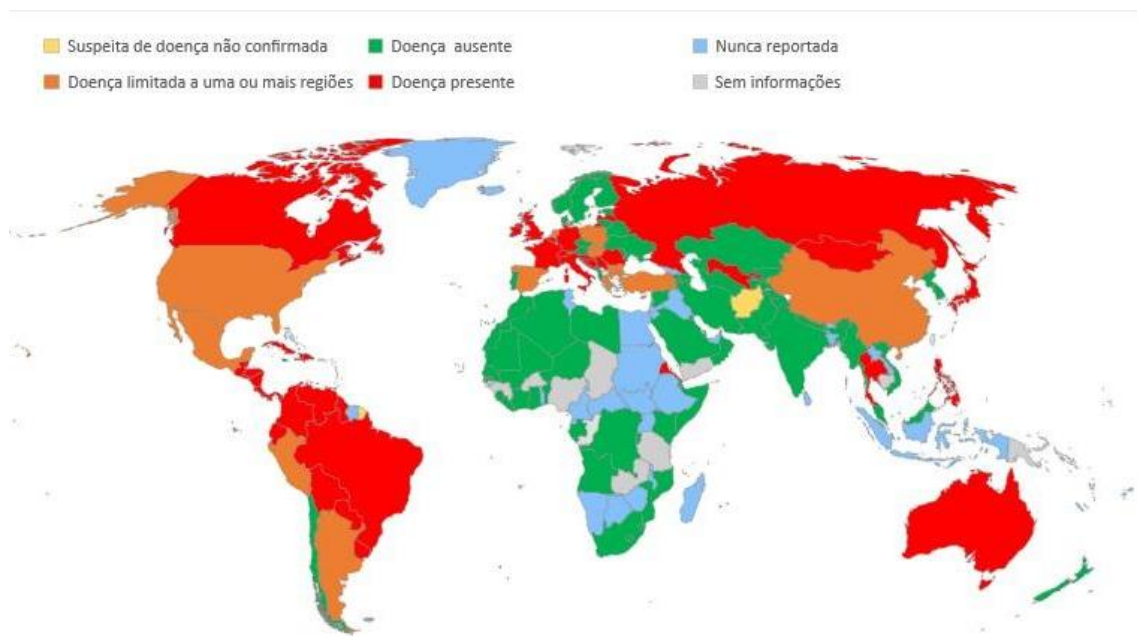


Figura 1: Situação da Anemia Infecciosa Equina reportada mundialmente de 2005 a 2018 segundo o Banco de Dados de Informação sobre Saúde Animal Mundial (*World Animal Health Information Database - WAHIS Interface*) da Organização Mundial de Saúde (OIE) - Disponível em:

<http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Countryinformation/Countrytimelines>.

Acesso em: 08/10/2018.

Atualmente, equídeos infectados com anemia infecciosa equina são encontrados no mundo todo e reportados frequentemente em países da Europa, Ásia, Oceania e Américas. A OIE não apresenta relatos recentes de AIE na África, exceto um caso em março de 2013 em Shambiko, Eritrea (OIE, 2018). Desde 2005, 55 países reportaram a presença da doença no mundo (Figura 1) (OIE, 2018).

6 Conclusões finais

Neste estudo foram obtidas duas sequências genômicas completas do VAIE em animais naturalmente infectados no Pantanal brasileiro, área endêmica para a doença. A estratégia da NGS desenvolvida foi capaz de obter leituras suficientes para uma sequência completa, sem pré-amplificação, da amostra de equídeos de RNA. Com base em alinhamentos de sequência e análise da árvore filogenética, BRA1 e BRA2 não estão intimamente relacionados com qualquer outra linhagem relatada até o momento, formando um grupo monofilético separado. A análise molecular dos genes mostrou alta variação de nucleotídeos e aminoácidos em LTR e *env*, e genes já relatados como conservados *pol* e *gag* com menor variação. Com a análise do gene do envelope, quasispécies virais diferentes puderam ser observados em ambos equinos.

Baseado nos dois genomas obtidos, um qPCR amplificando o gene *tat* de VAIE foi padronizado. A análise de 255 equinos com os testes diagnósticos disponíveis (IDGA, ELISA, Semi Nested PCR e o qPCR descrito neste trabalho) mostrou que nenhum teste possui capacidade de detectar todos os animais positivos. Um número significativo de equinos infectados pela VAIE pode escapar da detecção se apenas o teste AGID for realizado (padrão ouro). Para realmente implementar um plano de controle efetivo e minimizar a chance de manter animais positivos em meio a uma fazenda controlada, sugerimos a implementação dos testes disponíveis em uma sequência de diagnóstico.

7 Referências bibliográficas

- AMODEO, P.; MORELLI, M. A. C.; OSTUNI, A.; BATTISTUZZI, G.; BAVOSO, A. Structural features in EIAV NCp11: A lentivirus nucleocapsid protein with a short linker. **Biochemistry**, v. 45, n. 17, p. 5517–5526, 2006.
- ANDRAKE, M. D.; SKALKA, A. M. Retroviral Integrase: Then and Now. **Annual Review of Virology**, v. 2, n. 1, p. 241–264, 2015.
- BACCAM, P.; THOMPSON, R. J.; LI, Y.; SPARKS, W. O.; BELSHAN, M.; DORMAN, K. S.; WANNEMUEHLER, Y.; OAKS, J. L.; CORNETTE, J. L.; CARPENTER, S. Subpopulations of Equine Infectious Anemia Virus Rev Coexist In Vivo and Differ in Phenotype. **Journal of virology**, v. 77, n. 22, p. 12122–12131, 2003.
- BALL, J. M.; RUSHLOW, K. E.; ISSEL, C. J.; MONTELARO, R. C. Detailed mapping of the antigenicity of the surface unit glycoprotein of equine infectious anemia virus by using synthetic peptide strategies. **Journal of virology**, v. 66, n. 2, p. 732–742, 1992.
- BARROS, A. T. M. Seasonality and relative abundance of Tabanidae (Diptera) captured on horses in the Pantanal, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 7, p. 917-923, 2001.
- BARROS, T.; FOIL, L. Seasonal occurrence and relative abundance of Tabanidae (Diptera) from the Pantanal region. **Mem Entomol. Internl.**, v.14, p. 387-396, 1999.
- BELSHAN, M.; BACCAM, P.; OAKS, J. L.; SPONSELLER, B. A.; MURPHY, S. C.; CORNETTE, J.; CARPENTER, S. Genetic and biological variation in equine infectious anemia virus Rev correlates with variable stages of clinical disease in an experimentally infected pony. **Virology**, v. 279, n. 1, p. 185–200, 2001.
- BORGES, A. M. C. M.; SILVA, L. G.; NOGUEIRA, M. F.; OLIVEIRA, A. C. S.; SEGRI, N. J.; FERREIRA, F.; WITTER, R.; AGUIAR, D. M. Prevalence and risk factors for Equine Infectious Anemia in Poconé municipality, northern Brazilian Pantanal. **Research in Veterinary Science**, v. 95, n. 1, p. 76–81, 2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa n. 45, de 15 de junho de 2004. Aprovar as normas para a prevenção e o controle da Anemia Infecciosa Equina - A.I.E. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 7 jul. 2004. Seção 1, p.7. Disponível em: <http://www.idaron.ro.gov.br/portal/legislacao/arquivos/exibir.ashx?arquivo=145&especie=Instrucao_Normativa&Num=45&ano=2004>. Acesso em: 23 nov. 2017.
- BRINDLEY, M. A.; MAURY, W. Endocytosis and a low-pH step are required for productive entry of equine infectious anemia virus. **Journal of virology**, v. 79, n. 23, p. 14482–14488, 2005.
- BRINDLEY, M. A.; ZHANG, B.; MONTELARO, R. C.; MAURY, W. An equine infectious

anemia virus variant superinfects cells through novel receptor interactions. **Journal of virology**, v. 82, n. 19, p. 9425–9432, 2008.

BOGERD, H. P. et al. Equine infectious anemia virus resists the antiretroviral activity of equine APOBEC3 proteins through a packaging-independent mechanism. **J. Virol.**, v.82, n. 23, p.11889–901, 2008.

BOLFA, P. F. et al. Oxidant-antioxidant imbalance in horses infected with equine infectious anaemia virus. **Vet. J.**, v.192, n. 3, p.449–54, 2012.

BUZON, M. J. et al. Deep Molecular Characterization of HIV-1 Dynamics under Suppressive HAART. **PLOS Pathogens**, v. 7, n. 10, e1002314, 2011.

CAPOMACCIO, S.; CAPPELLI, K.; COOK, R. F.; NARDI, F.; GIFFORD, R.; MARENZONI, M. L.; PASSAMONTI, F. Geographic structuring of global EIAV isolates: A single origin for New World strains? **Virus Research**, v. 163, n. 2, p. 656–659, 2012. a.

CAPOMACCIO, S.; WILLAND, Z. A.; COOK, S. J.; ISSEL, C. J.; SANTOS, E. M.; REIS, J. K. P.; COOK, R. F. Detection, molecular characterization and phylogenetic analysis of full-length equine infectious anemia (EIAV) gag genes isolated from Shackleford Banks wild horses. **Veterinary Microbiology**, v. 157, n. 3–4, p. 320–332, 2012. b.

CAPPELLI, K.; CAPOMACCIO, S.; COOK, F. R.; FELICETTI, M.; MARENZONI, M. L.; COPPOLA, G.; VERINI-SUPPLIZI, A.; COLETTI, M.; PASSAMONTI, F. Molecular detection, epidemiology, and genetic characterization of novel european field isolates of equine infectious anemia virus. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 1, p. 27–33, 2011.

CAPPELLI, K.; COOK, R. F.; STEFANETTI, V.; PASSAMONTI, F.; AUTORINO, G. L.; SCICLUNA, M. T.; COLETTI, M.; VERINI SUPPLIZI, A.; CAPOMACCIO, S. Deep sequencing and variant analysis of an Italian pathogenic field strain of equine infectious anaemia virus. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 64, n. 6, p. 2104–2112, 2017.

CARROLL, R.; DERSE, D. Translation of equine infectious anemia virus bicistronic tat-rev mRNA requires leaky ribosome scanning of the tat CTG initiation codon. **Journal of virology**, v. 67, n. 3, p. 1433–40, 1993.

CARROLL, R.; MARTARANO, L.; DERSE, D. Identification of lentivirus tat functional domains through generation of equine infectious anemia virus/human immunodeficiency virus type 1 tat gene chimeras. **Journal of virology**, v. 65, n. 7, p. 3460–7, 1991.

CARVALHO, M.; KIRKLAND, M.; DERSE, D. Protein Interactions with DNA Elements in Variant Equine Infectious Anemia Virus Enhancers and Their Impact on Transcriptional Activity. **Journal of virology**, v. 67, n. 11, p. 6586–6595, 1993.

CHARNEAU, P.; ALIZON, M.; CLAVEL, F. A Second Origin of DNA Plus-Strand Synthesis Is Required for Optimal Human Immunodeficiency Virus Replication. **Journal of Virology**, v. 66, n. 5, p. 2814–2820, 1992.

CHUNG, C.; MEALEY, R. H.; MCGUIRE, T. C. Evaluation of high functional avidity CTL to Gag epitope clusters in EIAV carrier horses. **Virology**, v. 342, n. 2, p. 228–239, 2005.

COGGINS, L.; NORCROSS, N. L.; NUSBAUM, S. R. Diagnosis of equine infectious anemia by immunodiffusion test. **American Journal of Veterinary Research**, v. 33, n. 1, p. 11–18, 1972.

COOK, R. F.; COOK, S. J.; LI, F.; MONTELARO, R. C.; ISSEL, C. J. Development of a multiplex real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction for equine infectious anemia virus (EIAV). **Journal of Virological Methods**, v. 105, n. 1, p. 171–179, 2002.

COOK, R. F.; LEROUX, C.; ISSEL, C. J. Equine infectious anemia and equine infectious anemia virus in 2013: A review. **Veterinary Microbiology**, v. 167, n. 1–2, p. 181–204, 2013.

COVALEDA, L.; GNO, B. T.; FULLER, F. J.; PAYNE, S. L. Identification of cellular proteins interacting with equine infectious anemia virus S2 protein. **Virus Research**, v. 151, n. 2, p. 235–239, 2010.

CRAIGO, J. K.; MONTELARO, R. C. EIAV envelope diversity: shaping viral persistence and encumbering vaccine efficacy. **Curr HIV Res**, v. 8, n. 1873–4251 (Electronic), p. 81–86, 2010.

CRAIGO, J. K.; MONTELARO, R. C. Lessons in AIDS vaccine development learned from studies of equine infectious anemia virus infection and immunity. **Viruses**, v. 5, n. 12, p. 2963–2976, 2013.

CURSINO, A. E.; VILELA, A. P. P.; FRANCO-LUIZ, A. P. M.; DE OLIVEIRA, J. G.; NOGUEIRA, M. F.; JÚNIOR, J. P. A.; DE AGUIAR, D. M.; KROON, E. G. Equine infectious anemia virus in naturally infected horses from the Brazilian Pantanal. **Archives of Virology**, v. 163, n. 9, p. 2385–2394, 2018.

DAUTER, Z.; PERSSON, R.; ROSENGREN, A. M.; NYMAN, P. O.; WILSON, K. S.; CEDERGREN-ZEPPEZAUER, E. S. Crystal structure of dUTPase from equine infectious anaemia virus; Active site metal binding in a substrate analogue complex. **Journal of Molecular Biology**, v. 285, n. 2, p. 655–673, 1999.

DAVIES, J. F.; HOSTOMSKA, Z.; HOSTOMSKY, Z.; JORDAN, S. R.; MATTHEWS, D. A. Crystal Structure of the Ribonuclease H Domain of HIV-1 Reverse Transcriptase. **Science**, v. 252, p. 250–253, 1991.

DONG, J. B.; ZHU, W.; COOK, F. R.; GOTO, Y.; HORII, Y.; HAGA, T. Development of a nested PCR assay to detect equine infectious anemia proviral DNA from peripheral blood of naturally infected horses. **Archives of Virology**, v. 157, n. 11, p. 2105–2111, 2012.

DONG, J. B.; ZHU, W.; COOK, F. R.; GOTO, Y.; HORII, Y.; HAGA, T. Identification of a novel equine infectious anemia virus field strain isolated from feral horses in southern Japan. **Journal of General Virology**, v. 94, p. 360–365, 2013.

DONG, J.; COOK, F. R.; ZHU, W. Equine infectious anemia virus in Japan: Viral isolates V70 and V26 are of North American not Japanese origin. **Veterinary Microbiology**, v. 174, n. 1–2, p. 276–278, 2014.

DUNN, B. M.; GOODENOW, M. M.; GUSTCHINA, A.; WLODAWER, A. Retroviral proteases. **Genome Biology**, v. 3, n. 4, p. 1-7, 2002.

ELLERMAN, C.; BANG, O. Experimentelle Leukämie bei Hühnern. **Zentralbl. Bakteriол. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. Abt. Orig.** v. 46, p. 595–609, 1908.

FAGERNESS, A. J.; FLAHERTY, M. T.; PERRY, S. T.; JIA, B.; PAYNE, S. L.; FULLER, F. J. The S2 accessory gene of equine infectious anemia virus is essential for expression of disease in ponies. **Virology**, v. 349, n. 1, p. 22–30, 2006.

FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields virology**. Philadelphia: Ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 5th ed, 2007.

FLORES, E. F. **Virologia Veterinária**. Santa Maria: Ed. Da UFSM. 2007. 888p.

FOIL L. D., et al. Bloodmeal residues on mouthparts of *Tabanus fuscicostatus* (Diptera: Tabanidae) and the potential for mechanical transmission of pathogens. **J. Med. Entomol.**, v.24, n. 6, p. 6-613, 1987.

FOIL, L. D. et al. Mechanical transmission of equine infectious anemia by deer flies. (*Chrisops flavidus*) and stable flies (*Stomoxys calcitrans*). **Am. J. Vet. Res.**, v. 44, n. 1, p. 155-156, 1983.

GANSER-PORNILLOS, B. K.; YEAGER, M.; SUNDQUIST, W. I. The structural biology of HIV assembly. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 18, n. 2, p. 203–217, 2008.

GAO, X.; JIANG, C. G.; WANG, X. F.; LIN, Y. Z.; MA, J.; HAN, X. E.; ZHAO, L. P.; SHEN, R. X.; XIANG, W. H.; ZHOU, J. H. Reverse mutation of the virulence-associated S2 gene does not cause an attenuated equine infectious anemia virus strain to revert to pathogenicity. **Virology**, v. 443, n. 2, p. 321–328, 2013.

GENDELMAN, H. E.; NARAYAN, O.; KENNEDY-STOSKOPF, S.; KENNEDY, P.; GHOTBI, Z.; CLEMENTS, J.; STANLEY, J.; PEZESHKPOUR, G. Tropism of sheep lentiviruses for monocytes: susceptibility to infection and virus gene expression increase during maturation of monocytes to macrophages. **Journal of virology**, v. 58, p. 67-74, 1986.

GRUND, C. H.; LECHMAN, E. R.; ISSEL, C. J.; MONTELARO, R. C.; RUSHLOW, K. E. Lentivirus cross-reactive determinants present in the capsid protein of equine infectious anaemia virus. **Journal of General Virology**, v. 75, n. 3, p. 657–662, 1994.

GUERREIRO, M. G. et al. Simpósio sobre anemia infecciosa equina. **Boletim do Instituto de Pesquisa Veterinária "Desidério Finamor"**, Porto Alegre, n. 1/2, p. 3-4, 1968.

GUSTCHINA, A.; KERVINEN, J.; POWELL, D. J.; ZDANOV, A.; KAY, J.; WLODAWER, A. Structure of equine infectious anemia virus proteinase complexed with an inhibitor. **Protein Science**, v. 5, n. 8, p. 1453–1465, 1996.

HAN, G.Z., WOROBEY, M., 2012. An endogenous foamy-like viral element in the coelacanth genome. **PLoS Pathogens**, v. 8, n. 6, e1002790.

HARRIS, M. E.; GONTAREK, R. R.; DERSE, D.; HOPE, T. J. Differential requirements for alternative splicing and nuclear export functions of equine infectious anemia virus Rev protein. **Mol Cell Biol**, v. 18, n. 7, p. 3889–3899, 1998.

HATANAKA, H.; IOURIN, O.; RAO, Z.; FRY, E.; KINGSMAN, A.; STUART, D. I. Structure of Equine Infectious Anemia Virus Matrix Protein. **Journal of Virology**, v. 76, n. 4, p. 1876–1883, 2002.

IBGE 2016. Banco de Dados Agregados. Tabela 3939: efetivo dos rebanhos, por tipo de rebanho. Sistema Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de Recuperação Automática - SIDRA. Disponível em <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3939#resultado>>. Acesso em 10 out. 2017.

ICTV 2018. International Committee on Taxonomy of Viruses. Disponível em <<https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>>. Acesso em 14 dez. 2018.

ISSEL, C. J.; COOK, R. F. A Review of Techniques for the Serologic Diagnosis of Equine Infectious Anemia. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 5, n. 1, p. 137–141, 1993.

ISSEL, C. J.; COOK, R. F.; MEALEY, R. H.; HOROHOV, D. W. Equine infectious anemia in 2014: Live with it or eradicate it? **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, v. 30, n. 3, p. 561–577, 2014.

ISSEL, C. J.; FOIL, L. D. Studies on equine infectious anemia virus transmission by insects. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 184, n. 3, p. 7-293, 1984.

ISSEL, C. J.; SCICLUNA, M. T.; COOK, S. J.; COOK, R. F.; CAPRIOLI, A.; RICCI, I.; ROSONE, F.; CRAIGO, J. K.; MONTELARO, R. C.; AUTORINO, G. L. Challenges and proposed solutions for more accurate serological diagnosis of equine infectious anaemia. **Veterinary Record**, v. 172, n. 8, p. 210, 2013.

JIN, S.; ZHANG, B.; WEISZ, O. A.; MONTELARO, R. C. Receptor-Mediated Entry by Equine Infectious Anemia Virus Utilizes a pH-Dependent Endocytic Pathway. **Journal of Virology**, v. 79, n. 23, p. 14489–14497, 2005.

KATZOURAKIS, A.; TRISTEM, M.; PYBUS, O. G.; GIFFORD, R. J. Discovery and analysis of the first endogenous lentivirus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 15, p. 6261–6265, 2007.

KOBAYASHI, K.; KONO, Y. Propagation and titration of equine infectious anemia virus in

horse leukocyte culture. **Natl. Inst. Anim. Health Q Tokyo**, v. 7, p. 8–20, 1967.

LEE, J.-H.; MURPHY, S. C.; BELSHAN, M.; SPARKS, W. O.; WANNEMUEHLER, Y.; LIU, S.; HOPE, T. J.; DOBBS, D.; CARPENTER, S. Characterization of functional domains of equine infectious anemia virus Rev suggests a bipartite RNA-binding domain. **Journal of Virology**, v. 80, n. 8, p. 3844–3852, 2006.

LEE, J. H.; CULVER, G.; CARPENTER, S.; DOBBS, D. Analysis of the EIAV Rev-Responsive Element (RRE) reveals a conserved RNA motif required for high affinity Rev binding in both HIV-1 and EIAV. **PLoS ONE**, v. 3, n. 6, 2008.

LEROUX, C.; CADORÉ, J.-L.; MONTELARO, R. C. Equine Infectious Anemia Virus (EIAV): what has HIV's country cousin got to tell us? **Vet Res**, v. 35, p. 485–512, 2004.

LEROUX, C.; CRAIGO, J. K.; ISSEL, C. J.; MONTELARO, R. C. Equine Infectious Anemia Virus Genomic Evolution in Progressor and Nonprogressor Ponies. **Journal of Virology**, v. 75, n. 10, p. 4570–4583, 2001.

LEROUX, C.; ISSEL, C. J.; MONTELARO, R. C. Novel and dynamic evolution of equine infectious anemia virus genomic quasispecies associated with sequential disease cycles in an experimentally infected pony. **Journal of virology**, v. 71, n. 12, p. 9627–39, 1997.

LI, F.; CRAIGO, J. K.; HOWE, L.; STECKBECK, J. D.; COOK, S.; ISSEL, C.; MONTELARO, R. C. A Live Attenuated Equine Infectious Anemia Virus Proviral Vaccine with a Modified. **Journal of Virology**, v. 77, n. 13, p. 7244–7253, 2003.

LI, F.; LEROUX, C.; CRAIGO, J. K.; COOK, S. J.; ISSEL, C. J.; MONTELARO, R. C. The S2 gene of equine infectious anemia virus is a highly conserved determinant of viral replication and virulence properties in experimentally infected ponies. **Journal of Virology**, v. 74, n. 1, p. 573–9, 2000.

LI, F.; PUFFER, B. A.; MONTELARO, R. C. The S2 gene of equine infectious anemia virus is dispensable for viral replication in vitro. **J. Virol.**, v. 72, n. 10, p. 8344–8348, 1998.

LICHTENSTEIN, D. L.; CRAIGO, J. K.; LEROUX, C.; RUSHLOW, K. E.; COOK, R. F.; COOK, S. J.; ISSEL, C. J.; MONTELARO, R. C. Effects of long terminal repeat sequence variation on equine infectious anemia virus replication in vitro and in vivo. **Virology**, v. 263, n. 2, p. 408–417, 1999.

LIGNÉ, M., Mémoire et observations sur une maladie de sang, connue sous le nom d'anémie hydroémie, cachexie acquise du cheval, **Rec. Med. Vet. Ec. Alfort**, v. 20, p. 30–44, 1843.

LIU, H. et al. Complete Sequence of Proviral DNA of Equine Infectious Anemia Virus Strain L(Liaoning). **Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine**. S1, 2000.

LIU, Q.; WANG, X.-F.; MA, J.; HE, X.-J.; WANG, X.-J.; ZHOU, J.-H. Characterization of Equine Infectious Anemia Virus Integration in the Horse Genome. **Viruses**, v. 7, n. 6, p.

3241–3260, 2015.

MATHEKA, H. D. et al. Purification and characterization of equine infectious anemia virus. **Archives of Virology**, v. 51, p. 107–114, 1976.

MATSRAFI, L.; AFLALO, E.; BLAIR, D. G.; PRIEL, E. Isolation of an 11-kDa protein associated with the topoisomerase I activity from equine infectious anemia virus. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 220, n. 3, p. 1028–1035, 1996.

MAURY, W. Monocyte maturation controls expression of equine infectious anemia virus. **Journal of virology**, v. 68, n. 10, p. 6270–6279, 1994.

MAURY, W. Regulation of equine infectious anemia virus expression. **Journal of Biomedical Science**, v. 5, n. 1, p. 11–23, 1998.

MAURY, W.; PERRYMAN, S.; OAKS, J. L.; SEID, B. K.; CRAWFORD, T.; MCGUIRE, T.; CARPENTER, S. Localized sequence heterogeneity in the long terminal repeats of in vivo isolates of equine infectious anemia virus. **Journal of virology**, v. 71, n. 7, p. 4929–4937, 1997.

MAURY, W.; THOMPSON, R. J.; JONES, Q.; BRADLEY, S.; DENKE, T.; BACCAM, P.; SMAZIK, M.; OAKS, J. L. Evolution of the equine infectious anemia virus long terminal repeat during the alteration of cell tropism. **Journal of virology**, v. 79, n. 9, p. 5653–5664, 2005.

MOLIKI, J. L.; ROHWER, F.; DUTILH, B. E. Metagenomics and future perspectives in virus discovery. **Curr Opin Virol**, v. 2: p. 63-77, 2012.

NAGARAJAN, M. M.; SIMARD, C. Detection of horses infected naturally with equine infectious anemia virus by nested polymerase chain reaction. **Journal of Virological Methods**, v. 94, n. 1–2, p. 97–109, 2001.

NOGUEIRA, M. F.; OLIVEIRA, J. M.; SANTOS, C. J. S.; PETZOLD, H. V.; AGUIAR, D. M.; JULIANO, R. S.; REIS, J. K. P.; ABREU, U. G. P. Equine infectious anaemia in equids of Southern Pantanal, Brazil: Seroprevalence and evaluation of the adoption of a control programme. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 37, n. 3, p. 227–233, 2017.

OIE. World Organization for Animal Health. Equine Infectious Anaemia. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Paris: OIE, p.1-6, 2013. Disponível em: <http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.05.06_EIA.pdf>. Acesso em 28 out. 2017.

OIE. World Organization for Animal Health. Equine Infectious Anaemia. World Animal Health Information Database (WAHIS) Interface. OIE, 2018. Disponível em: <http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Wahidhome/Home>. Acesso em 28 nov. 2018.

PAYNE, S. L.; FULLER, F. J. Virulence determinants of equine infectious anemia virus. **Current HIV research**, v. 8, n. 1, p. 66–72, 2010.

PEARSON, J. E.; BECVAR, C. S.; MOTT, L. O. Evaluation of the immunodiffusions test for the diagnosis of equine infectious anemia. **Proc US Animal Health Association**, v. 74, p. 259-267, 1971.

PERRYMAN, L. E. et al. Decreased C3 levels in a chronic virus infection: equine infectious anemia. **J. Immunol.**, v. 106, n. 4, p. 1074–8, 1971.

PETROPOULOS, C. J. Retroviral taxonomy, protein structures, sequences, and genetic maps. In: COFFIN, J. M. (Ed.). **Retroviruses**. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997.

PUFFER, B. A.; PARENT, L. J.; WILLS, J. W.; MONTELARO, R. C. Equine infectious anemia virus utilizes a YXXL motif within the late assembly domain of the Gag p9 protein. **Journal of virology**, v. 71, n. 9, p. 6541–6, 1997.

PUFFER, B. A.; WATKINS, S. C.; MONTELARO, R. C. Equine Infectious Anemia Virus Gag Polyprotein Late Domain Specifically Recruits Cellular AP-2 Adapter Protein Complexes during Virion Assembly. v. 72, n. 12, p. 10218–10221, 1998.

QUINLIVAN, M.; COOK, F.; KENNA, R.; CALLINAN, J. J.; CULLINANE, A. Genetic characterization by composite sequence analysis of a new pathogenic field strain of equine infectious anemia virus from the 2006 outbreak in Ireland. **Journal of General Virology**, v. 94, p. 612–622, 2013.

QUINLIVAN, M.; COOK, R. F.; CULLINANE, A. Real-time quantitative RT-PCR and PCR assays for a novel European field isolate of equine infectious anaemia virus based on sequence determination of the gag gene. **Veterinary Record**, [s. l.], v. 160, n. 18, p. 611–618, 2007.

REIS, J. K. P.; CRAIGO, J. K.; COOK, S. J.; ISSEL, C. J.; MONTELARO, R. C. Characterization of EIAV LTR variability and compartmentalization in various reservoir tissues of long-term inapparent carrier ponies. **Virology**, v. 311, n. 1, p. 169–180, 2003.

REIS, J. K. P.; DINIZ, R. S.; HADDAD, J. P. A.; FERRAZ, I. B. F.; CARVALHO, A. F.; KROON, E. G.; FERREIRA, P. C. P.; LEITE, R. C. Recombinant envelope protein (rgp90) ELISA for equine infectious anemia virus provides comparable results to the agar gel immunodiffusion. **Journal of Virological Methods**, v. 180, n. 1–2, p. 62–67, 2012.

REIS, J. K. P.; LEITE, R. C. Anemia Infecciosa Equina. In: MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. **Doenças Infecciosas em Animais de Produção e de Companhia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016; p. 545-553.

RICE, N. R.; HENDERSON, L. E.; SOWDER, R. C.; COPELAND, T. D.; OROSZLAN, S.; EDWARDS, J. F. Synthesis and processing of the transmembrane envelope protein of equine infectious anemia virus. **Journal of Virology**, v. 64, n. 8, p. 3770–3778, 1990.

ROSSMANITH W, HORVATH E. A western blot test for the serological diagnosis of equine

infectious anemia. **Zentralbl Veterinarmed B**, v. 36, n. 1, p. 49-56, 1989.

ROSSI, M. M.; TERNES, S. Estimativa do Valor de R₀ pelo Tamanho Final da Doença, a : Estudo de caso da Anemia Infecciosa Equina no Pantanal. **X Congresso Brasileiro de Agroinformática**, 2015.

ROSSI, M.; TERNES, S.; NOGUEIRA, M. F. 2015. Considerações sobre o R₀ da Anemia Infecciosa Equina a partir dos agentes infecciosos inseto-vetor “Mutuca” e “seringas contaminadas”. **Comunicado técnico 121**. ISSN 1677-8464. Embrapa - Campinas, SP, 2015.

ROUS, P. Transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl). **Journal of Experimental Medicine**, v. 12, p. 696–705, 1910.

RUNGROTMONGKOL, T.; MULHOLLAND, A. J.; HANNONGBUA, S. Active site dynamics and combined quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) modelling of a HIV-1 reverse transcriptase/DNA/dTTP complex. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 26, n. 1, p. 1–13, 2007.

SCICLUNA, M. T.; AUTORINO, G. L.; NOGAROL, C.; RICCI, I.; FRONTOSO, R.; ROSONE, F.; NARDINI, R. Validation of an indirect ELISA employing a chimeric recombinant gag and env peptide for the serological diagnosis of equine infectious anemia. **Journal of Virological Methods**, v. 251, p. 111–117, 2018.

SCICLUNA, M. T.; ISSEL, C. J.; COOK, F. R.; MANNA, G.; CERSINI, A.; ROSONE, F.; FRONTOSO, R.; CAPRIOLI, A.; ANTONETTI, V.; AUTORINO, G. L. Is a diagnostic system based exclusively on agar gel immunodiffusion adequate for controlling the spread of equine infectious anaemia? **Veterinary Microbiology**, v. 165, n. 1–2, p. 123–134, 2013.

SILVA, J. dos S. V. DA; ABDON, M. D. M. Delimitação do Pantanal Brasileiro e suas sub-regiões. **Pesq. Agropec. Bras.**, v. 33, p. 1703–1711, 1998.

SILVA, R. A. M. S.; ABREU, U. G. P. De; BARROS, A. T. M. De. Anemia Infecciosa Equina : Epizootiologia , Prevenção e Controle no Pantanal. **Embrapa: Pantanal - Circular Técnica**, 29, p. 1–32, 2001. Disponível em <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/handle/doc/807376>. Acesso em 28/09/2018.

SILVA, R. A. M. S. et al. Equine viral diseases in the Pantanal, Brazil: studies carried out from 1990 to 1995. **Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux**, v. 52, p. 9-12, 1999a.

SILVA, R. A. M. S. et al. Swamp Fever in wild horses from the Pantanal, Brazil. **Revue D'Élevage et Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux**. v.52, p.99-101, 1999b.

SILVA, R. A. M. S. et al. Programa de prevenção e controle da anemia infecciosa equina no Pantanal Sul-Mato-Grossense. **Documentos 68**, Embrapa Pantanal, Corumbá. 2004, 17p.

SIMON-LORIERE, E.; HOLMES, E. C. Why do RNA viruses recombine? **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 8, p. 617–626, 2011.

STAKE, M. S.; BANN, D. V.; KADDIS, R. J.; PARENT, L. J. Nuclear trafficking of retroviral RNAs and gag proteins during late steps of replication. **Viruses**, v. 5, n. 11, p. 2767–2795, 2013.

STEIN, C. D.; LOTZE, J. C.; MOTT, L. O. Transmission of equine infectious anemia by the stablefly, *Stomoxys calcitrans*, the horsefly, *Tabanus sulcifrons* (Macquart), and by injection of minute amounts of virus. **Am J Vet Res**, v. 3, p. 183–93, 1942.

SUÑÉ, C.; GOLDSTROHM, A. C.; PENG, J.; PRICE, D. H.; GARCIA-BLANCO, M. A.; OLIVEIRA, F. G.; COOK, R. F.; NAVES, J. H. F.; OLIVEIRA, C. H. S.; DINIZ, R. S.; FREITAS, F. J. C.; LIMA, J. M.; SAKAMOTO, S. M.; LEITE, R. C.; ISSEL, C. J.; REIS, J. K. P. An in vitro transcription system that recapitulates equine infectious anemia virus Tat-mediated inhibition of human immunodeficiency virus type 1 Tat activity demonstrates a role for positive transcription elongation factor b and associated proteins in th. **Virology**, v. 274, n. 2, p. 356–366, 2000.

SUZUKI, T.; UEDA, S.; SAMEJIMA, T. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of equine infectious anaemia. **Vet. Microbiol.**, v. 7, p. 307–316, 1982.

TANG, H.; KUHEN, K. L.; WONG-STAAAL, F. LENTIVIRUS REPLICATION AND REGULATION. **Annu. Rev. Genet.**, v. 33, p. 133–170, 1999.

TÖZSÉR, J. Comparative studies on retroviral proteases: Substrate specificity. **Viruses**, v. 2, n. 1, p. 147–165, 2010.

WANG, L.; TONG, G.; LIU, H.; YANG, Z.; QIU, H.; KONG, X.; WANG, M. Proviral genomic sequence analysis of Chinese donkey leukocyte attenuated equine infectious anemia virus vaccine and its parental virus strain Liaoning. **Science in China, Series C: Life Sciences**, v. 45, n. 1, 2002.

VALLEE, H.; CARRE, H. Sur la natur infectieuse de l'anémie du cheval. **CR Acad Sci**. v. 139, p. 331–3, 1904.

WANG, X. F.; LIN, Y. Z.; LI, Q.; LIU, Q.; ZHAO, W. W.; DU, C.; CHEN, J.; WANG, X.; ZHOU, J. H. Genetic Evolution during the development of an attenuated EIAV vaccine. **Retrovirology**, v. 13, n. 1, p. 1–13, 2016.

WEILAND, F et al. Electron microscopic studies on equine infectious anemia virus (EIAV). **Archives of virology**. v. 55, p. 335–340, 1977.

YU, H.; JETZT, A. E.; RON, Y.; PRESTON, B. D.; DOUGHERTY, J. P. The Nature of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Strand Transfers. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 43, p. 28384–28391, 1998.

ZHANG, B. S.; JIN, S.; JIN, J.; LI, F.; MONTELARO, R. C. A tumor necrosis factor receptor family protein serves as a cellular receptor for the macrophage-tropic equine lentivirus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102,

n. 28, p. 9918–9923, 2005.

ZHANG, Z.; MA, J.; ZHANG, X.; SU, C.; YAO, Q.; WANG, X. Equine Infectious Anemia Virus Gag Assembly and Export Are Directed by Matrix Protein through trans -Golgi Networks and Cellular Vesicles. **Journal of Virology**, v. 90, n. 4, p. 1824–1838, 2016.

ZHENG Y.H. et al. In vivo dynamics of equine infectious anemia viruses emerging during febrile episodes: insertions/duplications at the principal neutralizing domain. **J Virol**. v. 71, n. 7, p. 5031–9, 1997.