

# MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO

## SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA

### INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 31, DE 20 DE MAIO DE 2003

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV, do art. 83, do Regimento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial nº 574, de 8 de dezembro de 1998, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, e o que consta dos Processos nºs 21000.002029/2003-57 e 21000.005571/2002-81, resolve:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas Autógenas, em anexo.

Art. 2º Subdelegar ao Diretor do Departamento de Defesa Animal competência para baixar atos complementares que se fizerem necessários ao cumprimento do presente regulamento.

Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor 30 (trinta) dias após a data de sua publicação.

## MAÇAO TADANO

### ANEXO

## REGULAMENTO TÉCNICO PARA PRODUÇÃO, CONTROLE E EMPREGO DE VACINAS AUTÓGENAS

### CAPÍTULO I

#### DAS DEFINIÇÕES

1) AMOSTRAS são materiais biológicos colhidos de animais sacrificados ou enfermos destinados ao isolamento e a identificação de agentes etiológicos.

2) CPV é a Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários.

#### 3) ESTABELECIMENTOS FABRICANTES DE VACINAS

AUTÓGENAS são estabelecimentos localizados em território nacional, que realizam diagnósticos de rotina em medicina veterinária a partir dos quais produzem vacinas autógenas.

4) PARTIDA INICIAL é a primeira partida de vacina autógena fabricada a partir de uma semente.

5) PROPRIEDADE ADJACENTE é o estabelecimento pecuário com rebanhos da mesma espécie da propriedade alvo no qual foi isolado o agente etiológico da enfermidade, que faz divisa física com a propriedade alvo ou faz parte de sistemas integrados com a introdução comprovada de animais oriundos da propriedade alvo.

6) PROPRIEDADE ALVO é o estabelecimento pecuário em que foi colhida uma amostra, diagnosticada uma enfermidade por meio do isolamento e identificação do agente etiológico.

7) SEMENTES são microorganismos isolados e identificados de animais sacrificados ou enfermos em uma determinada propriedade, utilizados para a produção de vacinas autógenas.

8) SISTEMA INTEGRADO DE PRODUÇÃO é um sistema que ocorre relação entre a propriedade alvo e a propriedade adjacente. A propriedade alvo fornece material genético ou animais. A propriedade

adjacente é responsável pela produção dos animais.

9) SSA/DFA é o Serviço de Sanidade Animal da Delegacia Federal da Agricultura.

10) VACINAS AUTÓGENAS são vacinas monovalentes ou polivalentes, inativadas, imunogênicas, não tóxicas e inócuas, produzidas a partir de microorganismos isolados e identificados de animais sacrificados ou enfermos, em uma determinada propriedade na qual esteja ocorrendo enfermidades específicas, cultivadas em substratos especiais e utilizadas para controle ou prevenção de enfermidades na espécie alvo, especificamente na propriedade alvo ou propriedades adjacentes.

## CAPÍTULO II

### DA COLHEITA DE AMOSTRA E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

1) A colheita de amostra para diagnóstico laboratorial deve ser realizada por médico veterinário.

2) A colheita, conservação e transporte de amostras para diagnóstico laboratorial devem observar os requisitos técnicos e as normas sanitárias de vigilância epidemiológica vigentes.

3) Os estabelecimentos fabricantes de vacinas autógenas, ao receberem uma amostra, devem emitir o termo de recepção de amostra em duas vias idênticas. Uma via constituirá a ordem de produção da partida inicial e a outra via acompanhará a solicitação para fabricação.

4) Para os agentes ou as espécies animais que não dispõem de legislação específica, o termo de recepção de amostra deve conter, no mínimo, as seguintes informações:

a) Nome, informações para contato e inscrição no órgão de classe do médico veterinário que realizou a colheita;

b) Nome da propriedade, localização e inscrição do produtor rural ou equivalente;

c) Espécies acometidas;

d) Histórico do problema;

e) Uso de medicamentos ou vacinas;

f) Achados de necropsia;

g) Especificação do material colhido;

h) Suspeitas clínicas;

i) Data da colheita;

j) Forma de armazenamento, meio de transporte e condições de conservação da amostra no momento da recepção;

k) Hora e data da recepção;

l) Nome, assinatura e número de inscrição no órgão de classe do responsável técnico do estabelecimento fabricante de vacinas autógenas.

5) Após o isolamento e identificação do agente etiológico contido na amostra, os estabelecimentos fabricantes de vacinas autógenas devem emitir um laudo diagnóstico em duas vias idênticas. Uma via constituirá a ordem de produção da partida inicial e a outra via acompanhará a solicitação para fabricação.

6) Para os agentes ou as espécies animais que não dispõem de legislação específica, o laudo diagnóstico deve conter, no mínimo, as seguintes informações:

- a) Nome, informações para contato e inscrição no órgão de classe do médico veterinário que realizou a colheita;
- b) Nome da propriedade, localização e inscrição do produtor rural ou equivalente;
- c) Espécies acometidas;
- d) Histórico do problema;
- e) Achados de necropsia;
- f) Especificação do material colhido;
- g) Suspeitas clínicas;
- h) Identificação e condições de conservação da amostra no momento do diagnóstico;
- i) Exames solicitados e realizados;
- j) Resultados dos exames realizados;
- k) Identificação do agente isolado;
- l) Data do início e do final dos exames realizados;
- m) Nome, assinatura e número da inscrição no órgão de classe do médico veterinário responsável técnico do estabelecimento fabricante de vacinas autógenas.

### CAPÍTULO III

#### DA PRODUÇÃO

1) As etapas de produção e controle de qualidade das partidas de vacinas autógenas devem ser registradas em protocolos:

a) Os protocolos devem observar as informações dispostas na legislação vigente, acrescidos do termo de recepção de amostra, do laudo de diagnóstico e da autorização para fabricação.

2) A cada isolamento e identificação do agente de uma amostra de uma determinada propriedade, o estabelecimento fabricante deverá solicitar autorização para fabricação de vacina autógena ao SSA/DFA da jurisdição do estabelecimento fabricante. Estão dispensadas desta autorização as fabricações das partidas subsequentes, referentes à mesma amostra.

3) A solicitação para autorização de fabricação deverá conter as seguintes informações:

- a) Nome comercial, indicação e número do registro do produto no MAPA;
- b) Número da partida;
- c) Número de doses da partida;
- d) Termo de recepção de amostra;
- e) Laudo diagnóstico;

- f) Identificação e endereço da propriedade acometida pela enfermidade;
  - g) Espécie e número de animais susceptíveis na propriedade;
  - h) Identificação e endereço das propriedades adjacentes;
  - i) Espécie e número de animais susceptíveis por propriedade adjacente;
  - j) Identificação da semente;
  - k) Número de doses por propriedade;
  - l) Data, nome e assinatura do responsável técnico do estabelecimento fabricante e respectivo número de inscrição no órgão de classe.
- 4) O SSA/DFA da jurisdição do estabelecimento fabricante deverá emitir parecer sobre a solicitação para autorização de fabricação no prazo máximo de 2 (dois) dias úteis após o recebimento da solicitação.
- 5) A autorização para fabricação deverá ser emitida ao estabelecimento fabricante com cópia, à CPV e aos SSA/DFA dos estados das propriedades de destino da vacina.

## CAPÍTULO IV

### DO CONTROLE DE QUALIDADE

- 1) Os substratos e ingredientes biológicos utilizados na produção e controle de qualidade das vacinas autógenas deverão ser livres de patógenos e contaminantes.
- 2) Os substratos e ingredientes não-biológicos utilizados na produção e controle de qualidade das vacinas autógenas devem estar de acordo com os padrões preestabelecidos de pureza e qualidade e não apresentar toxicidade na dose recomendada de uso do produto final.
  - 2.1) As combinações usadas não devem desnaturar substâncias específicas no produto nem diminuir a potência mínima aceitável dentro do prazo de validade, quando armazenadas na temperatura recomendada.
- 3) Para a fabricação de vacinas autógenas, os vírus devem ser identificados quanto à família e os demais agentes devem ser identificados quanto ao gênero, espécie e sorotipo ou sorovar quando cabível.
- 4) A semente deve conter apenas o agente específico identificado e apresentarse livre de patógenos e contaminantes.
- 5) Alíquotas das sementes de produção devem ser numeradas, identificadas, datadas e mantidas congeladas ou liofilizadas, em sala apropriada.
- 6) Três frascos com no mínimo 10 ml por frasco do produto final devem permanecer identificados e lacrados no estabelecimento fabricante como contra prova, por um período mínimo de 60 (sessenta) dias após o vencimento da última partida produzida com a mesma amostra.
- 7) Esterilidade:
  - a) Teste de esterilidade e pureza para bactérias e fungos:
    - a.1) As linhagens celulares, células primárias, substratos e ingredientes de origem animal usados no preparo do produto biológico precisam estar livres de bactérias e fungos viáveis e deverão ser testados como descrito nesta seção;

a.1.a) Todas as partidas dos meios de cultura utilizadas nos testes de esterilidade devem ser previamente testadas quanto à sensibilidade:

a.1.a.1) Meio fluido tioglicolato com 0,5% de extrato de carne deve ser usado para pesquisar bactérias nos produtos biológicos contendo clostrídios, toxóides, bacterinas e bacterinas-toxóides;

a.1.a.2) Meio fluido tioglicolato, com ou sem 0,5% de extrato de carne, que deve ser usado para testar bactérias em produtos biológicos que não sejam clostrídios, toxóides, bacterinas e bacterinas-toxóides;

a.1.a.3) Meio Sabouraud deve ser usado para testar fungos em todos os produtos biológicos.

a.1.b) O mínimo de 2 (dois) e o máximo de 10 (dez) frascos devem ser usados para cada um dos meios escolhidos.

a.2) Procedimento para o teste de esterilidade do produto acabado:

a.2.a) Inóculo:

a.2.a.1) Quando o produto acabado é testado em partidas:

a.2.a.1.a) com até 100 frascos, devem ser testados 10% dos frascos ou 4 frascos, o que for maior;

a.2.a.1.b) entre 101 e 500 frascos, devem ser testados 10 frascos;

a.2.a.1.c) com mais de 500 frascos, devem ser testados 2% ou 20 frascos, o que for menor.

a.2.a.2) Um volume de 1,0 ml de cada amostra deve ser inoculado em um frasco de teste individual correspondente ao meio de cultura. Se cada amostra do recipiente final contiver menos que 2,0 ml, metade do conteúdo deve ser usado como inóculo para cada frasco-teste.

a.2.a.3) Quando linhagens celulares, células primárias ou ingredientes de origem animal são testados, pelo menos uma amostra de teste de 20,0 ml de cada lote deve ser testada. O volume de 1,0 ml deve ser inoculado em cada frasco teste do meio.

a.2.b) Incubação:

a.2.b.1) A incubação deve ser observada por um período de 14 dias, a uma temperatura de 30 0 C a 35 0 C para testar bactérias e a uma temperatura entre 20 0 C a 25 0 C para testar fungos;

a.2.b.2) Se o inóculo produzir um meio turvo, de tal forma que a falta de crescimento não possa ser determinada por exame visual, devem ser realizadas subculturas do 7 0 ao 11 0 dia, de produtos biológicos preparados a partir de clostrídios, toxóides, bacterinas e bacterina-toxóides, e do 3 0 ao 7 0 dia, para outros produtos biológicos. Partes do meio turvo, em quantidades não menores que 1,0 ml, devem ser transferidas para 20 a 25 ml de meio frasco e incubadas durante o restante do período de 14 dias;

a.2.b.3) Examinar o conteúdo de todos os frascos para crescimento microbiano macroscópico durante o período de incubação. O teste será repetido quando houver crescimento.

a.2.c) Critérios de interpretação:

a.2.c.1) Para cada conjunto de frascos teste representando uma partida de um teste válido, as seguintes regras devem ser usadas:

a.2.c.1.a) Se nenhum crescimento for encontrado em qualquer frasco teste, a partida satisfaz os requisitos do teste;

a.2.c.1.b) Se o crescimento for encontrado em qualquer frasco teste, um reteste deve ser realizado usando

o dobro de amostras não abertas do produto final;

a.2.c.1.c) Se o crescimento for encontrado em qualquer frasco do teste final, a partida ou ingredientes a serem usados no preparo do produto biológico, conforme o caso, serão insatisfatórios.

b) Teste de pureza para vírus:

b.1) O teste de pureza para vírus será realizado utilizando ovos embrionados SPF, cultivos celulares, aves SPF. Devem ser pesquisados agentes hemaglutinantes.

8) Teste de vírus ativo/residual ou teste de inativação:

a) Teste de vírus ativo/residual:

a.1) Após a inativação, no caso de antígeno viral, amostras devem ser testadas quanto a vírus residual por pelo menos 5 passagens em cultivo de células, ovo embrionado ou outro substrato ou animais de laboratório sensíveis ao vírus referido.

a.2) Critérios de interpretação:

a.2.a) A observação de evidências de efeito citopático indica presença de vírus ativo e o resultado é insatisfatório.

b) Teste de inativação:

b.1) Cada lote do produto, no caso de agente bacteriano, após a inativação, deverá ser testado em substratos específicos para a detecção da total inativação do agente;

b.2) A observação de crescimento do agente bacteriano indica resultado insatisfatório.

9) Esterilidade para mycoplasma:

a) O teste deverá ser conduzido usando o meio apropriado para cultivo de mycoplasma sp.

b) No caso de sementes, células de linhagem ou amostra de células primárias, o inóculo deverá consistir de uma alíquota de células em suspensão.

c) Inoculação de frascos:

c.1) Transferir 1 ml do inóculo para cada tubo, no mínimo de três, contendo 9 ml de meio fluido apropriado para cultivo de mycoplasma spp.

c.2) Incubação:

c.2.a) Incubar os tubos a 37 0 C +/- 1 0 durante 14 dias. Durante este tempo, deverá ser plaqueado 0,1 ml de material de cada tubo, em placa contendo meio específico para Mycoplasma spp., no 3 0 , 7 0 e 14 0 dia após a inoculação;

c.2.b) O controle do teste deve ser conduzido usando como inóculo para controle positivo uma cultura selecionada de Mycoplasma spp. Um controle negativo também deverá ser utilizado;

c.2.c) Todas as placas devem ser incubadas em alta umidade, em atmosfera de 4 a 6% de CO 2 , a 37 0 C +/- 1 por 7 dias, e examinados com auxílio de microscópio estereoscópio com aumento de 35 a 100 vezes, ou em um microscópio óptico comum, com aumento de 100 vezes. Se em algum momento for observada viragem do indicador dos caldos, deve-se proceder ao plaqueamento.

c.2.d) Critérios de interpretação:

c.2.d.1) Observando crescimento em pelo menos uma das placas do controle positivo e ausência de crescimento nas placas do controle negativo, o teste é válido;

c.2.d.2) Sendo observadas colônias de *Mycoplasma spp.* em alguma placa inoculada com material a ser testado, o resultado é positivo e o produto apresenta-se insatisfatório.

10) Inativação. O produto final de cada partida deverá ser testado em substratos específicos para detecção da total inativação do agente.

11) Inocuidade (segurança): O produto final deverá ser testado quanto a inocuidade, administrando-se 0,5 ml por via intra-peritoneal em no mínimo 8 camundongos ou 1,0 ml em cobaias por via subcutânea. Reações adversas nos animais devem ser observadas durante 7 dias. Se houver reações durante o período, a partida é considerada insatisfatória. Se ocorrerem reações não atribuídas ao produto, o teste é considerado inconclusivo e deve ser repetido.

12) Eficácia. Para aferir a eficácia da partida, deve ser utilizada sorologia ou potência ou outros testes validados. O teste deve ser realizado na partida inicial de cada amostra.

13) pH. O pH final da vacina deve estar entre 6,8 e 7,4.

## CAPÍTULO V

### DA VALIDADE E CONSERVAÇÃO

1) A semente isolada terá validade de 15 meses após a purificação. Findo o prazo, deverá ser inutilizada ou armazenada em área segregada da área de produção.

a) A inutilização ou armazenagem da semente devem ser comprovadas por documentação.

2) As vacinas autógenas devem ter prazo de validade máximo de 6 meses.

3) As vacinas autógenas devem ser conservadas entre 2 0 C e 8 0 C.

## CAPÍTULO VI

### DA COMERCIALIZAÇÃO E USO DA VACINA.

1) Deve ser liberado a comercialização, o produto final que apresentar resultados satisfatórios nos testes de pureza, esterilidade, inativação e inocuidade ao quarto dia de incubação. Os testes devem ser concluídos.

2) As partidas de uma semente podem ser comercializadas antes do final do teste de eficácia da partida inicial. O teste deve ser concluído.

3) As vacinas autógenas devem ser comercializadas diretamente do estabelecimento fabricante a propriedade alvo ou adjacentes.

4) Os frascos, rótulos, bulas ou rótulo/bula deverão atender a legislação vigente acrescidos dos seguintes dizeres:

a) "VACINA AUTÓGENA";

b) Nome e localização da propriedade a que se destina;

c) "Aplicar em cinco a dez animais na dose e via recomendadas pelo fabricante.

Observar reações locais ou sistêmicas por 48h. Na ausência de reações, estender a vacinação ao plantel".

d) "A potência e eficácia de vacinas autógenas não são estabelecidas".

## CAPÍTULO VII

### DISPOSIÇÕES GERAIS

- 1) Os estabelecimentos que fabriquem vacinas autógenas devem ser registrados no MAPA.
- 2) Para efeito de colheita, diagnóstico, produção, controle de qualidade e uso de vacinas autógenas, devem ser observados os dispostos na legislação vigente, referentes às exigências de instalações, responsabilidade técnica, produção, controle de qualidade, programas sanitários e boas praticas de laboratório.
- 3) A produção e uso de vacinas autógenas serão autorizados somente em eqüídeos, bovídeos, ovinos, caprinos, suídeos, aves, peixes e crustáceos.
- 4) Os estabelecimentos fabricantes de vacinas autógenas devem remeter relatórios trimestrais de produção conforme modelos específicos ao SSA/DFA e CPV.
- 5) É proibida a fabricação das partidas subseqüentes à inicial para propriedades diferentes das relacionadas na solicitação de autorização para fabricação.
- 6) Diferentes meios e metodologias validados para testes em vacinas autógenas poderão ser utilizados após aprovação da CPV.
  - 6.1) Para efeito de testes oficiais, serão válidos os testes descritos nesta norma.
- 7) Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na execução da presente norma serão resolvidos pelo Departamento de Defesa Animal.

(Of. El. nº OF-SDA126-03)

D.O.U., 21/05/2003