



VACINAS AUTÓGENAS NA SUINOCULTURA

Embrapa

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Suínos e Aves
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

VACINAS AUTÓGENAS NA SUINOCULTURA

Embrapa Suínos e Aves
Concórdia, SC
2024

Embrapa

Parque Estação Biológica
Av. W3 Norte (final)
70770-901 Brasília, DF
www.embrapa.br/
www.embrapa.br/fale-conosco/sac

Responsável pelo conteúdo e editoração

Embrapa Suínos e Aves
Rodovia BR 153 - KM 110
89.715-899, Concórdia, SC
<https://www.embrapa.br/suinos-e-aves>

Comitê Local de Publicações

Presidente
Franco Muller Martins
Secretária
Tânia Maria Biavatti Celant
Membros
Clarissa Silveira Luiz Vaz, Catia Silene Klein,
Gerson Neudi Scheuermann,
Jane de Oliveira Peixoto e Joel Antonio Boff

Revisão de texto
Jean Carlos Porto Vilas Boas Souza
Projeto gráfico e capa
Marina Schmitt
Diagramação
Marina Schmitt

Imagem da capa
Marina Schmitt gerada por Adobe Photoshop

1ª edição

Publicação digital (2024): PDF

Todos os direitos reservados.

A reprodução não autorizada desta publicação, no todo ou em parte,
constitui violação dos direitos autorais (Lei nº 9.610).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Embrapa Suínos e Aves

Bastos, Ana Paula.

Vacinas autógenas na suinocultura / Ana Paula Bastos, Vanessa Haach, Luizinho Caron. –
Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2024.
PDF (18 p.) : il. Color.

1. Suinocultura. 2. Vacina. 3. Prevenção de doenças. 4. Imunidade. 5. Controle de doenças.
6. Impacto na produção. I. Haach, Vanessa. II. Caron, Luizinho. III. Título.

636.40895372

Claudia Antunes Arrieche (CRB 14/880)

©Embrapa, 2024

Autores

Ana Paula Bastos

Médica Veterinária, doutora em Ciência, pesquisadora da Embrapa Suínos e Aves, Concórdia, SC

Vanessa Haach

Bióloga, doutora em Ciências Veterinárias, pós-doutoranda na Embrapa Suínos e Aves, Concórdia, SC

Luizinho Caron

Médico Veterinário, doutor em Genética e Biologia Molecular, pesquisador da Embrapa Suínos e Aves, Concórdia, SC

Sumário

Introdução.....	06
O que é vacina autógena?.....	07
Perspectiva do laboratório de diagnóstico.....	08
Perspectiva de produção do fabricante.....	08
Perspectiva de campo.....	10
Conclusões.....	15

Introdução

O controle e a prevenção de doenças na suinocultura industrial dependem principalmente da biossegurança e do uso de vacinas. Na última década, as vacinas autógenas foram usadas para prevenir doenças da produção na suinocultura (o seu diagnóstico não exige notificação obrigatória imediata - IN - 50/2013). No Brasil, estas vacinas são exclusivamente bacterianas e virais inativadas, com um conjunto de regulamentos específicos que as diferenciam das comerciais ou de linha. O maior número de aplicações ocorre, provavelmente, em suínos (crechário), uma vez que nesta fase do ciclo de produção a densidade de animais por área é maior em comparação com outras fases e pela praticidade em virtude do tamanho dos animais. Várias disposições legais importantes constam na legislação brasileira, sendo que a cada isolamento e identificação do agente de uma amostra de uma determinada propriedade, o fabricante da vacina deverá solicitar autorização para produção de vacina autógena ao Serviço de Sanidade Animal da Delegacia Federal da Agricultura (SSA/DFA) da jurisdição do estado do estabelecimento fabricante.

O que é a vacina autógena?

As vacinas autógenas são utilizadas globalmente para tratar doenças ou infecções específicas em rebanhos principalmente quando produtos licenciados não estão disponíveis comercialmente. Essas vacinas podem ser monovalentes ou polivalentes, sendo produzidas a partir de isolados de microrganismos autóctones, já as vacinas comerciais registradas são aquelas produzidas a partir de cepas padrão dos microrganismos. As vacinas autógenas, no Brasil, são produtos exclusivamente inativados e podem ter uma formulação de vacina viral, uma formulação de bacterina ou uma combinação de vacina viral/bacteriana. Essa vacina é utilizada para controlar ou prevenir doenças na espécie alvo, especificamente na propriedade alvo ou propriedades adjacentes. A indústria suinícola usa vacinas autógenas em segmentos de matrizes, leitões pré-desmame, crechário e terminação.

As vacinas virais autógenas são usadas para combater doenças e síndromes causadas por variantes antigênicas emergentes e em casos de evolução viral. Para alguns vírus, especialmente aqueles que sofrem mutações frequentes (isto é, principalmente vírus RNA) e nos casos com o envolvimento de genótipos diversos, as vacinas comerciais que incorporam uma “vacina candidata representativa”, podem nem sempre proporcionar proteção suficiente. Nestes casos, podem ser utilizadas vacinas autógenas. Esta abordagem é normalmente utilizada para vírus como

a Influenza A, onde existem muitos subtipos virais e a proteção da vacina é considerada correlacionada com a proximidade antigênica ao vírus específico da exploração. As vacinas autógenas utilizam cepas locais específicas da propriedade rural (alvo) que são isoladas, sendo propagadas em laboratórios especializados. Posteriormente, a vacina é utilizada para proteger o rebanho suíno da granja de origem. Devido aos riscos de biossegurança, as vacinas autógenas só podem ser utilizadas na fazenda/granja ou no sistema de produção adjacente de onde o vírus se originou, ou seja, da granja de onde foi isolada e das granjas que recebem animais destas granjas ou ainda propriedades vizinhas (Behr *et al.*, 2023).

Nas últimas décadas, as opções de tratamento de doenças bacterianas foram reduzidas; no entanto, as perdas de produção e desempenho resultantes de infecções bacterianas permaneceram. As bacterinas autógenas são uma estratégia de prevenção relevante para o cenário em mudança das doenças bacterianas. Por exemplo, as vacinas bacterianas autógenas são um pilar fundamental para o controle de bactérias, como a *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App), sendo que sua utilização contribui para a redução do uso de antimicrobianos. Essas vacinas podem ser administradas nas porcas gestantes, pois suas bacterinas reduzem a quantidade de bactérias patogênicas nos leitões pré-desmame e aumentam os títulos de anticorpos maternos na descendência, o que resulta numa diminuição significativa na prevalência de leitões

doentes (Arsenakis *et al.*, 2018). As principais bacterinas produzidas por fabricantes incluem atualmente *Salmonella* spp., *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli*, *Streptococcus suis*, *Lawsonia intracellularis*, *Brachyspira hyodysenteriae*, *Clostridium perfringens*, *Mycoplasma hyponeumoniae*, *Glaesserella parasuis*, *Erisipelothrix* spp., entre outras (Coursaut *et al.*, 2021).

Perspectiva do laboratório de diagnóstico

O isolamento, identificação e caracterização de bactérias e vírus continuam a ser a base da produção de vacinas autógenas. O isolamento de bactérias e vírus pode ser feito pelo laboratório de diagnóstico de escolha do produtor/veterinário, sendo que o isolamento e a identificação bacteriana podem ser realizados em apenas 3 dias, enquanto o isolamento e a identificação de vírus podem levar até 3-4 semanas. Os isolados podem ser obtidos a partir de casos clínicos, inquéritos (programas de monitoramento) e animais sentinelas. A vigilância ativa provou ser eficaz para isolar microrganismos da produção comercial e é um método proativo para seleção e manutenção da próxima série de vacinas autógenas.

Bactérias e vírus podem ser caracterizados de várias maneiras. Os avanços nos métodos de identificação molecular aumentaram a capacidade de caracterizar bactérias e vírus rapidamente e a um custo acessível. Estas tecnologias incluem PCR

em tempo real específico e, mais recentemente, sequenciamento de nova geração, que permite a caracterização completa do genoma de todos os microrganismos. Podem ser feitas comparações entre grupos individuais e em todo o complexo integrado para auxiliar na seleção das cepas mais relevantes para inclusão no produto biológico. A caracterização da antigenicidade e patogenicidade de bactérias e vírus ainda é feita através de métodos laboratoriais clássicos e *in vivo*.

Perspectiva de produção do fabricante

Uma vez submetido ao fabricante, que pode ser o próprio laboratório de diagnósticos, um pedido de vacina autógena, uma semente mestre da bactéria ou vírus isolado e caracterizado deve ser titulada e adequadamente preservada. Os microrganismos bem definidos e selecionados são então propagados (multiplicados) de acordo com os padrões de controle de qualidade do Ministério da Agricultura e Pecuária (Mapa) e do fabricante. Esses padrões estão incluídos em um esboço de produção que é submetido ao licenciamento de vacinas autógenas junto ao Mapa (Instrução normativa SDA nº31/2003) (Figura 1). Requisitos internos e regulatórios rigorosos para controle de qualidade durante este processo são necessários para garantir a pureza.

As vacinas autógenas podem ser monovalen-

tes ou polivalentes, as quais devem ser inativadas, imunogênicas, não tóxicas e inócuas. Uma vez concluído o teste de pureza, o antígeno é então inativado por processos e formulações. O antígeno é testado quanto à inativação, seguido de dosagem e formulação com adjuvantes selecionados, geralmente formulações de água em óleo, óleo em água ou água em óleo em água. Os frascos de

vacina são envasados de acordo com a capacidade do fabricante e solicitação do cliente, geralmente fornecidos em frasco na dose de 2,0 ml. No envase, o produto é testado mais uma vez quanto à esterilidade antes de ser liberado e depois rotulado e armazenado. Os frascos de retenção do produto final também são armazenados para garantia de qualidade, caso necessite de contraprova.

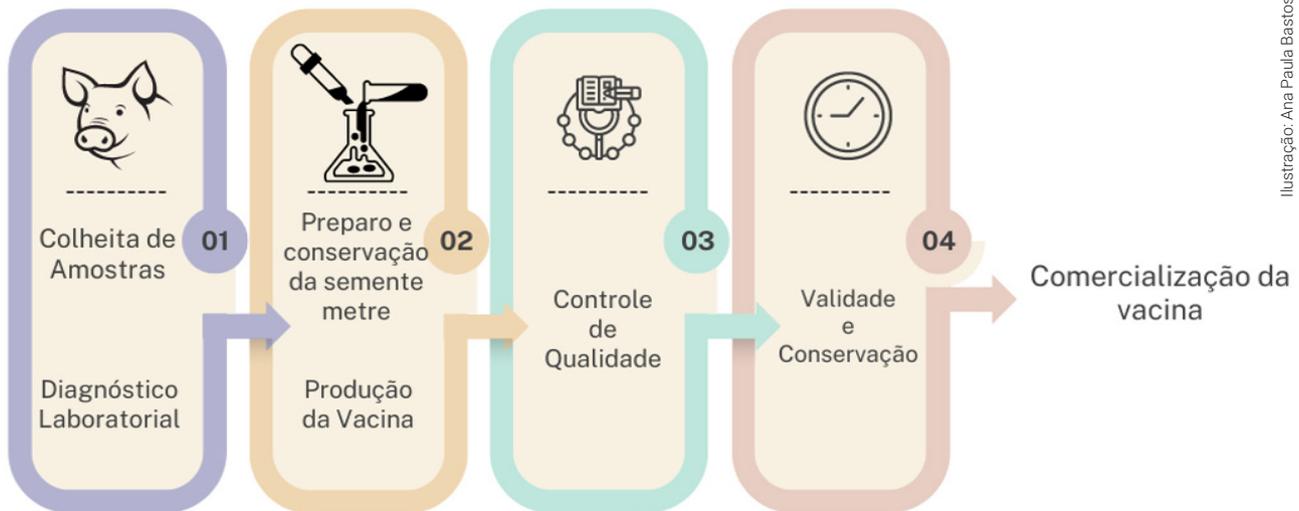


Ilustração: Ana Paula Bastos

Figura 1. Fluxo da produção da vacina autógena. A colheita da amostra pode ser de animais sacrificados ou doentes em propriedade com doenças específicas. No diagnóstico laboratorial os microrganismos são isolados e identificados. O sucesso do isolamento geralmente está atrelado à coleta da amostra na fase aguda da doença bem como ao tempo e condições entre coleta na granja e recebimento no laboratório de diagnóstico.

Para o controle de qualidade, todas as sementes, insumos, processos e produtos devem ser analisados (Figura 2). As vacinas devem ser testadas para as provas de pureza, esterilidade, inativação e inocuidade. Os vírus devem ser identificados quanto à família e bactérias devem ser identificadas em gênero, espécie, sorotipo ou sorovar. A semente deve conter apenas o agente específico identificado e livre de contaminantes. As alíquotas das sementes de produção devem ser identificadas, datadas, numeradas e acondicionadas ultracongeladas ou liofilizadas. O laboratório deve possuir três frascos como contraprova do produto final.

Para a conservação da vacina autógena, essa deve ser mantida entre 2-8°C por no máximo seis meses. A semente-mãe tem validade de 15 meses. É necessário isolar novamente o agente da granja caso ele exceda os 15 meses, que são estabelecidos pelo Mapa.

Para a comercialização a vacina autógena deve atender o controle de qualidade, o rótulo deve conter informações de que se trata de uma vacina autógena, a localização da propriedade e o nome comercial da vacina; isto é, o alvo e as propriedades adjacentes a que se destina. Destacamos que a propriedade alvo é o local de origem da semente. Sendo que a propriedade adjacente **“é o estabelecimento pecuário com rebanhos da mesma espécie da propriedade alvo no qual foi isolado o agente etiológico da enfermidade, as que fazem divisa física com a propriedade alvo ou faz parte de**

sistema integrado de produção com a introdução comprovada de animais oriundos da propriedade alvo” (Instrução normativa SDA n°31/2003).

Perspectiva de campo

Os desafios das doenças nos atuais sistemas de produção são tão dinâmicos como os sistemas de produção em mudança. Os patógenos virais e bacterianos estão em constante evolução e continuam a encontrar formas de escapar da imunidade produzida pelas vacinas comerciais. Além disso, novos patógenos virais e bacterianos continuam a surgir e a causar perdas. As vacinas autógenas são opções viáveis para o controle dos agentes patogênicos virais e bacterianos em evolução e emergentes, especialmente quando as vacinas comerciais licenciadas não estão disponíveis.

Antes de pensar em implementar um programa de vacina autógena no campo, o primeiro passo seria estudar as características do desafio de campo (como diversidade antigênica e marcadores de virulência), avaliar se o programa de vacinação atual é realizado adequadamente (por exemplo, a granja está seguindo corretamente o protocolo de vacinação recomendado pelo fabricante? idade, dose, higiene da vacinação, títulos de anticorpos, registros de vacinação em campo e em Sistemas de Produção de Suínos - SPS), identificar a presença de agentes responsáveis por estados de imunossupressão (como as aflatoxinas, fatores estressantes



Figura 2. Controle de qualidade das vacinas autógenas.

associados, desmame, mistura de lotes), avaliando se o problema pode ser resolvido por ajustes nos programas de vacinação existentes com vacinas licenciadas. Importante, também rever a biossegurança e a gestão, incluindo saneamento adequado da água, ração, pessoas, veículos, higienização do ambiente na recepção dos leitões, higienização adequada dos equipamentos, programas de monitorização em vigor e controle de pragas e insetos na exploração.

Depois de determinar que o problema realmente não pode ser controlado com sucesso pela gestão e/ou modificação dos programas de vacinação existentes com vacinas licenciadas, um programa de vacina autógena pode ser considerado para a granja. Curiosamente, existem algumas doenças que podem ser bem geridas com um programa deste tipo, como: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis* e *Glaesserella parasuis*. Porém, existem casos onde pode ou não ter sucesso, talvez devido a problemas sanitários/de gestão não resolvidos; imunidade não compartilhada entre cepas com o mesmo sorovar (*Streptococcus suis*); imunidade limitada proporcionada pela vacina inativada (vírus Influenza tipo A); elevado número de sorotipos no campo, o que dificulta a seleção de vacinas candidatas; e/ou alto nível de transferência de genes de virulência (por exemplo, *Escherichia coli* e *Clostridium perfringens*). Um programa de vacinas autógenas pode ou não se beneficiar do controle desses agentes, portanto,

em alguns casos, o controle por vacinas autógenas deve ser ponderado.

Após a análise da necessidade sanitária da utilização de vacina autógena, deve-se discutir o custo-benefício do programa. Para tal é necessário ter uma estimativa do pedido de vacinas autógenas, treinamento de pessoal, investimento em equipamentos, logística de vacinação e custos de monitoramento, bem como os benefícios esperados da implementação de tal programa. Antes de iniciar a produção da vacina autógena, o fabricante deve se comunicar com o Mapa e fornecer uma variedade de documentos, incluindo o laudo do laboratório que identifica o antígeno (semente), informações sobre a propriedade-alvo e as propriedades próximas que podem receber a vacina, informações sobre espécies e quantidade de suínos que serão vacinados.

Após a aprovação do programa, o veterinário de campo consideraria valiosas as seguintes considerações:

Seleção de candidato(s) a vacina

Um bom programa de monitorização é necessário para a seleção adequada de vacinas candidatas. Esse programa deverá conter dados comparáveis em todos os níveis de produção. As vacinas autógenas são interessantes nos casos em que o agente infeccioso tem grande variabilidade de sorotipos, assim o uso da cepa correta, aquela que está causando problema na propriedade, é importante para o controle e prevenção da doença. No caso de

doenças de origem alimentar, como a *Salmonella enterica* que coloniza o intestino dos suínos, recomenda-se que seja utilizada uma estratégia múltipla, considerando vacinas mortas e vivas licenciadas.

Tempo de produção e implementação

Os métodos moleculares são frequentemente utilizados para rápida identificação e caracterização de microrganismos que afetam os suínos. A correlação desses métodos com fatores de virulência selecionados ou níveis de patogenicidade pode frequentemente ser obtida; entretanto, é sempre preferencial caracterizar adequadamente o isolado de campo por meio de técnicas clássicas como patotipagem e sorotipagem. As vacinas autógenas exigem tempo para serem fabricadas. Por exemplo, alguns vírus necessitam de quatro ou cinco passagens para se isolar adequadamente, levando mais de dois meses para serem produzidas. A variação do tempo depende do tipo de vacina autógena e disponibilidade de matéria-prima (por exemplo, meios especializados, ovos livres de patógenos específicos - SPF). Embora uma vacina autógena possa estar disponível para uso em um tempo extremamente curto quando comparada com as vacinas clássicas licenciadas, ela ainda requer um tempo importante para ser totalmente implementada; portanto, é crucial obter isolados para a vacina autógena que sejam representativos do desafio no campo.

Reações indesejáveis à administração da vacina

Vacinas inativadas necessitam da utilização de adjuvantes para melhorar as respostas imunes inatas e adaptativas. Os adjuvantes mais utilizados são à base de óleo mineral e hidróxido de alumínio; adjuvantes à base de óleo mineral geralmente exibem uma forte reação no local de aplicação e estimulam uma reação humoral (predominantemente) robusta com efeitos que podem durar meses, mas demoram mais para serem montados (~4 semanas); enquanto os adjuvantes à base de hidróxido de alumínio duram um período de tempo mais curto (várias semanas), mas levam menos tempo para a resposta imune ser montada (~2 semanas).

De toda maneira, as vacinas comerciais, especialmente as vivas atenuadas, produzem uma resposta de memória central humoral e celular mais robusta que as vacinas autógenas. A imunidade humoral criada pelas vacinas autógenas pode não ser tão eficaz na redução e controle da infecção quanto às vacinas vivas. As vacinas atenuadas (vivas) possuem a capacidade de melhorar a imunidade celular e, dependendo da via de aplicação, podem até mesmo induzir imunidade de mucosas ou local (IgA). As vacinas autógenas, por outro lado, podem desencadear uma resposta imune de base celular quando são administradas como reforço.

Uma vacina comum com adjuvante à base de óleo é constituída por duas fases: (1) a fase oleosa,

que é composta pelo adjuvante oleoso mais emulsificantes e surfactantes e (2) a fase aquosa, que é composta pela semente contendo o antígeno ou antígenos – também conhecidos como “frações”, que podem ser adicionados da semente direta ou diluídos em meio estéril (por exemplo, 1X PBS, solução salina), e que constitui o restante da vacina. Embora raro, no caso de uma reação local adversa à vacina, é importante descartar todos os outros possíveis erros de manejo da vacina.

“Diluição antigênica” e problemas de potência

O termo refere-se a “quanto mais antígenos diferentes são incluídos na vacina, mais diluído fica cada antígeno individual na série”. As vacinas autógenas são feitas a partir de cepas de campo que não são selecionadas ou otimizadas para os sistemas de propagação industrial utilizados na indústria de fabricação de vacinas. Uma série pode incluir antígenos bacterianos ou virais. Tanto as bacterinas quanto as vacinas virais autógenas contêm pelo menos um antígeno; no entanto, a maioria inclui vários (~2–5 antígenos). Uma preocupação importante dos utilizadores é o espaço limitado sob a fase aquosa. Assim, quanto mais antígenos diferentes forem incluídos na vacina, mais “diluído” cada antígeno individual estará na série. Além disso, esses antígenos devem ser incluídos em uma concentração antigênica adequada para provocar uma reação imunológica satisfatória. Não está

claro qual é o limite de antígenos que podem ser administrados com sucesso ao mesmo tempo. No entanto, dados preliminares não mostram nenhum efeito negativo significativo nos níveis de anticorpos quando se analisa a vacinação antigênica individual versus uma vacina polivalente. As evidências sugerem que o nível antigênico (potência) de um antígeno é mais relevante do que o número de antígenos numa determinada vacina.

As questões de potência estão relacionadas com a “diluição antigênica” e são encontradas mais frequentemente em vacinas virais do que em bacterinas. Devido a essa diferente capacidade de propagação, ou potencial de crescimento em meios no caso de isolados bacterianos, e à falta de estudos de potência, é comum haver variabilidade importante entre diferentes títulos de sementes de isolados, que pode ser traduzida em diferentes níveis antigênicos das frações vacinais dentro de uma série autógena, potencialmente sub-estimulando a imunidade contra alguns sorotipos em detrimento de outros dentro da mesma vacina. Assim, as vacinas autógenas, mesmo quando contêm o mesmo isolado (de sementes diferentes), podem não partilhar a mesma eficiência. Outras consequências desta questão seriam as limitações de monitorização entre um lote de vacina e outro, uma vez que o mesmo vírus do mesmo grupo ou bactérias do mesmo sorotipo podem provocar diferenças importantes nos títulos de anticorpos no campo ou mesmo apresentarem crescimento muito diferente “*in vitro*”.

Embora o antígeno em concentrações elevadas, tanto em sementes virais como bacterianas, possa ser diluído, apenas o antígeno bacteriano pode ser concentrado de forma barata. O antígeno viral é mais difícil de concentrar, pois requer uma ultracentrífuga o que aumenta os custos de fabricação da vacina. Portanto, na maioria das vezes, os antígenos virais não estão concentrados e, em alguns casos, esses vírus de campo não se propagam em concentrações elevadas nos sistemas de produção de fábrica/laboratório (ovos SPF, cultura celular) e são adicionados não diluídos à vacina. Esta quantidade de antígeno pode não ser suficiente para provocar a forte imunidade exigida pelo programa, e o uso de múltiplos antígenos na fase aquosa poderia “diluir” ainda mais os títulos já baixos em uma dose individual. Como as empresas fabricantes de vacinas raramente compartilham detalhes de produção com os clientes, como a quantidade de antígeno de cada fração em cada série, a eficácia do lote autógeno deve ser medida indiretamente em campo. O método mais comum seria o monitoramento sorológico por ELISA. A capacidade neutralizante dos anticorpos produzidos é outro ponto que só será avaliado indiretamente pela ação da vacina a campo.

Evolução do patógeno

Múltiplos fatores podem influenciar a evolução do agente em uma operação com programa de vacina autógena. Estes incluem, mas não estão limitados a: (a) taxa de mutação do agente; (b)

prevalência do agente no ambiente/resistência a desinfetantes; (c) capacidade de preparação e tipo de preparação; (d) fonte do desafio/reintrodução do patógeno; (e) nível de eliminação do agente em indivíduos vacinados ou na descendência de indivíduos vacinados.

Conclusões

Vários programas de vacinação de reprodutores, leitões e suínos em terminação usam vacinas autógenas para prevenir e controlar doenças virais e bacterianas. Espera-se um crescimento constante no uso de vacinas autógenas para a próxima década no Brasil, principalmente devido às restrições aplicadas à indústria na gestão da saúde suinícola, redução da utilização de antimicrobianos, à constante evolução de diferentes sorovares de bactérias e variantes antigênicas virais, e a introdução de novas cepas ou mesmo de novos agentes virais ou bacterianos ainda não diagnosticados em território nacional. Outros itens que aumentam o uso de vacinas autógenas incluem o aprimoramento contínuo do quadro regulatório, que permitiu aos fabricantes produzir vacinas autógenas de qualidade em tempo hábil em comparação com as vacinas comerciais tradicionais. O desafio é adicionar novas técnicas laboratoriais para agilizar a caracterização e seleção dos isolados certos para a produção de vacinas. Além disso, é necessário a realização de uma vigilância consistente dos rebanhos para detectar variantes

antigênicas emergentes e o desempenho dessas frente as vacinas autógenas no campo.

As vacinas autógenas são uma importante ferramenta para o controle de doenças infecciosas e que devem se tornar ainda mais relevantes em um futuro próximo. Ainda assim, o nosso objetivo nesta publicação é chamar a atenção para a necessidade de serem respeitados os princípios básicos para produção de uma adequada vacina autógena que leve uma solução para o campo e não apenas mais um custo ou mesmo outro problema.

Referências

ARSENAKIS I, BOYEN F, HAESBROUCK F, MAES DGD. Autogenous vaccination reduces antimicrobial usage and mortality rates in a herd facing severe exudative epidermitis outbreaks in weaned pigs. *Vet Rec*. 2018 Jun 30;182(26):744

BEHR, Klaus-Peter, E. M. A. V. Chairman. "Manual of Autogenous Vaccines (AV). 2023

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 50, de 24 de setembro de 2013. Altera a lista de doenças passíveis da aplicação de medidas de defesa sanitária animal, previstas no art. 61 do Regulamento do Serviço de Defesa Sanitária Animal. *Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 186, p. 45, 25 set. 2013*. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-sisa/Listadodoencasanimaisdenotificaoobrigatoria.pdf/view>. Acesso em: 11 jul. 2024.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de defesa agropecuária. Instrução Normativa nº 31, de 20 de maio de 2003. Aprovar o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas Autógenas. *Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 96, p. 7-8, 21 maio 2003*. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-sda-mapa-no-31-de-20-05-2003.pdf>. Acesso em: 11 jul. 2024.

CORSAUT, L., MARTELET, L., GOYETTE-DESJARDINS, G. *et al*. Immunogenicity study of a *Streptococcus suis* autogenous vaccine in preparturient sows and evaluation of passive maternal immunity in piglets. *BMC Vet Res* 17, 72 (2021)

Embrapa