

Utilizarea antibioticelor si evolutia antibioretistentei în populatiile de animale – Un rezumat

The use of antibiotics and the evolution of antibiotic resistance in animal populations – A review

Cristina T. Romeo
Facultatea de Medicină Veterinară

Correspondență: romeocristina@usvt.ro

Cuvinte cheie: *rezistența antimicrobiană; sănătate publică; importanță; România*

Keywords: *antimicrobial resistance; public health; importance; Romania;*

Rezumat

Rezistența la antimicrobiană este o problemă de sănătate publică și animală, având dimensiuni globale, tributara utilizării agenților antimicrobieni, în medicina umană, în cea veterinară și în domeniul fitosanitar. În acest sens domeniile umane, animale și vegetale au o responsabilitate comună în a preveni, sau a reduce la minimum presiunea selectivă care favorizează și amplifică rezistența antimicrobiană atât a agenților patogeni care afectează omul, cât și a celor care afectează alte specii. Prezentul material prezintă realitatea economică și aspecte importante legate de evoluția antibioretistențelor în populațiile animale în România, cu corelații între datele din țara noastră și U.E. Prezentul material a fost prezentat sub forma sa PPT la manifestări organizate în România pe baza acestui topic, dar importanța subiectului impune semnalarea acestui fapt și în publicația Asociației. Acest material se bazează pe studii științifice din ultimul deceniu, cărți, opinii ale experților și experiența personală a autorului. Desigur, ca parte a unui proces continuu de actualizare, acest punct de vedere (personal) trebuie adaptat periodic la cele mai recente cunoștințe științifice obținute pe această temă.

Abstract

Antimicrobial resistance is a public and animal health problem, with global dimensions, due to the use of antimicrobial agents in human, and veterinary medicine and in the phytosanitary area. In this sense, the human, animal and plant domains have a common responsibility to prevent, or reduce to a minimum, the selective pressure that favors and amplifies the antimicrobial resistance of both pathogens that affect humans, and those that affect other species. This material presents the economic reality and important aspects related to the evolution of antibiotic resistance in animal populations in Romania, with correlations between the data from our country and the E.U. The present material was presented in its PPT form at events organized in Romania based on this topic, but the importance of the subject requires that this fact also be reported in the Association's publication. This material is based on scientific studies from the last decade, books, expert opinions and the author's personal experience. Of course, as part of a continuous updating process, this (personal) point of view must be periodically adapted to the latest scientific knowledge obtained on this topic.

Rezistența antibacteriană este capacitatea bacteriilor de a deveni rezistente la efectul medicamentelor antimicrobiene (inclusiv: antibiotice, antivirale, antifungice și antiprotozoarice) la care aceste microorganisme au fost anterior susceptibile.

Rezistența antimicrobiană (AMR) este prezentă la:

- oameni,
- animale,
- alimente,
- plante și

- în mediu.

Cel top 5 elemente care au stimulat rezistența antimicrobiană (AMR):

1. Cererea crescută de hrană.
2. Schimbări majore în sistemele de producție animală.
3. Schimbarea tendințelor în comerțul cu animale.
4. Circulația crescută a animalelor și a produselor specifice.
5. "Specificitatea" creșterii animalelor = Lipsa de coerență

OCDE și FAO estimează că producția de animale și pește va crește cu 14% în perioada 2020-2030! În România tendința 2020-2023 pe specii de animale precum și numărul total de

animale pe regiuni istorice în România este redată în figurile 2 și 3

Projected Increase in Livestock Commodity Production (2020–30)²

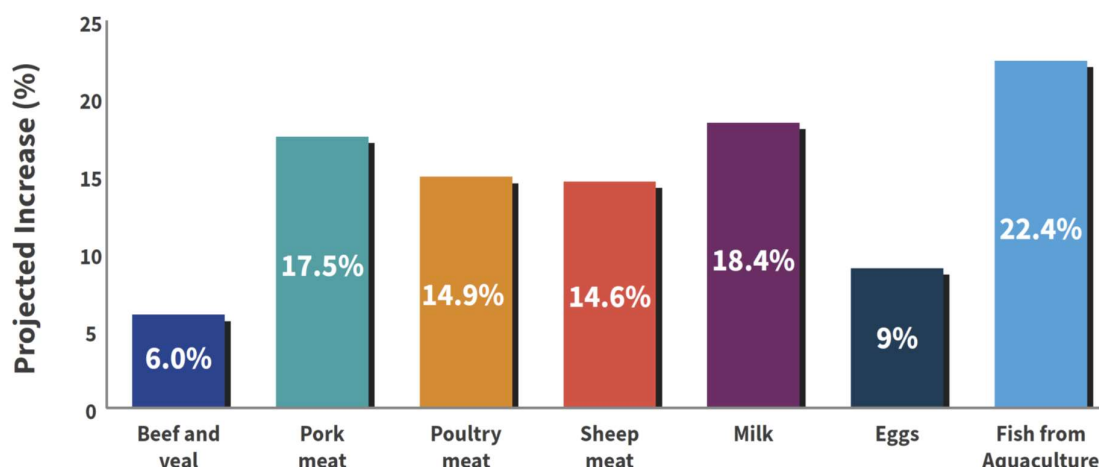
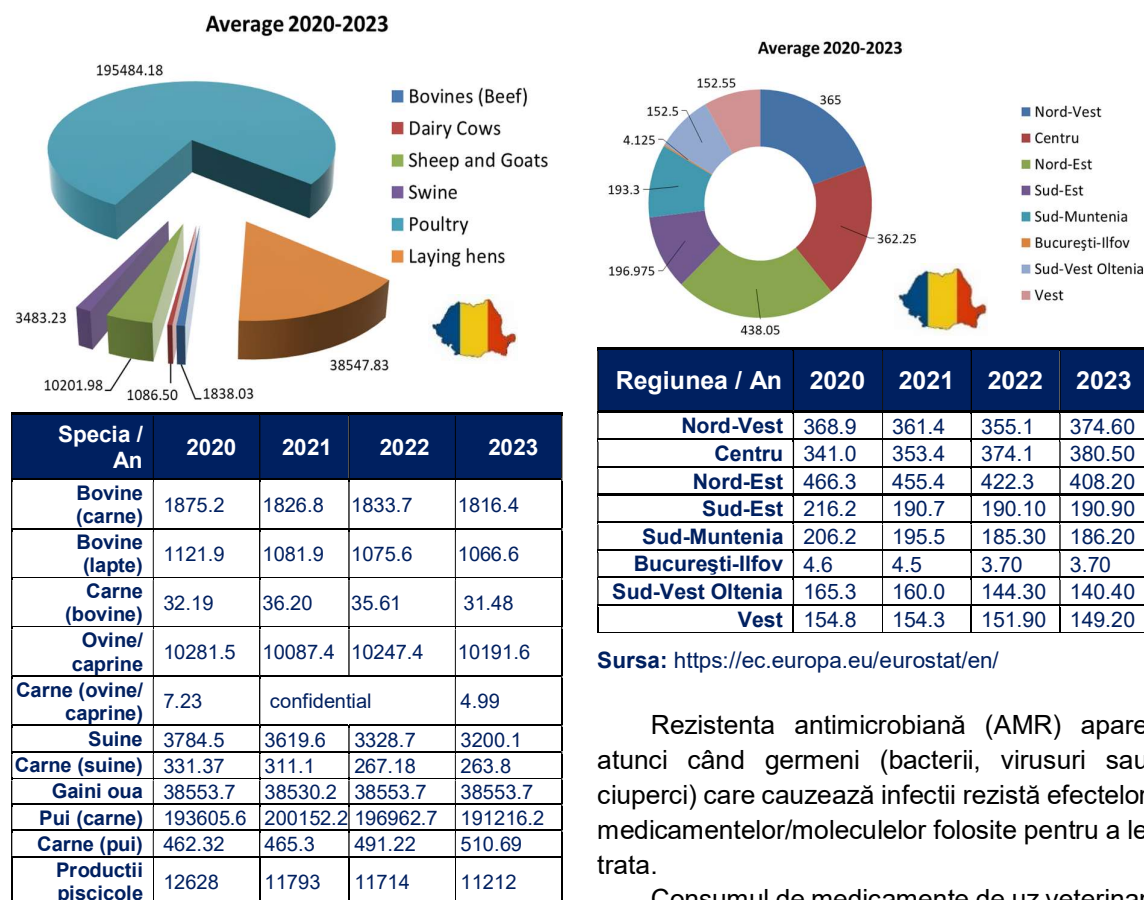


Figura 1. Creșterea previzionată a producțiilor animale în lume (pentru decada: 2020-2030)

Sursa: <https://www.healthforanimals.org/reports/global-trends-in-the-animal-health-sector/>



Sursa: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/>

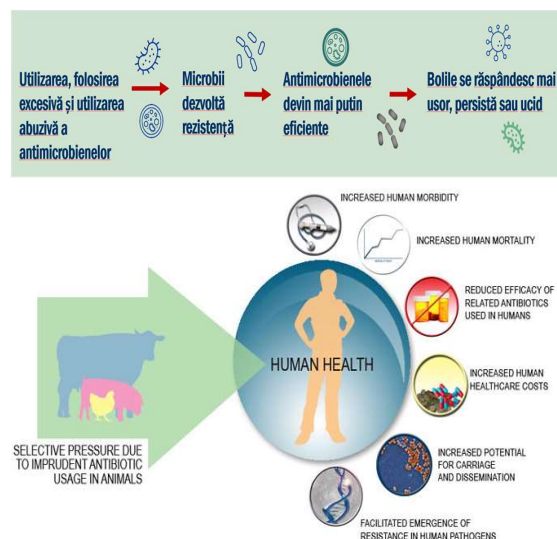
Rezistența antimicrobiană (AMR) apare atunci când germeni (bacterii, virusuri sau ciuperci) care cauzează infecții rezistă efectelor medicamentelor/moleculelor folosite pentru a le trata.

Consumul de medicamente de uz veterinar depășește consumul de medicamente umane,

Sursa: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/>

și se recunoaște că medicina veterinară contribuie în mod semnificativ la apariția și răspândirea rezistenței la antibiotice la oameni.

Fermierii folosesc aproximativ de zece ori mai multe tone de antibiotice decât sunt folosite în medicina umană!

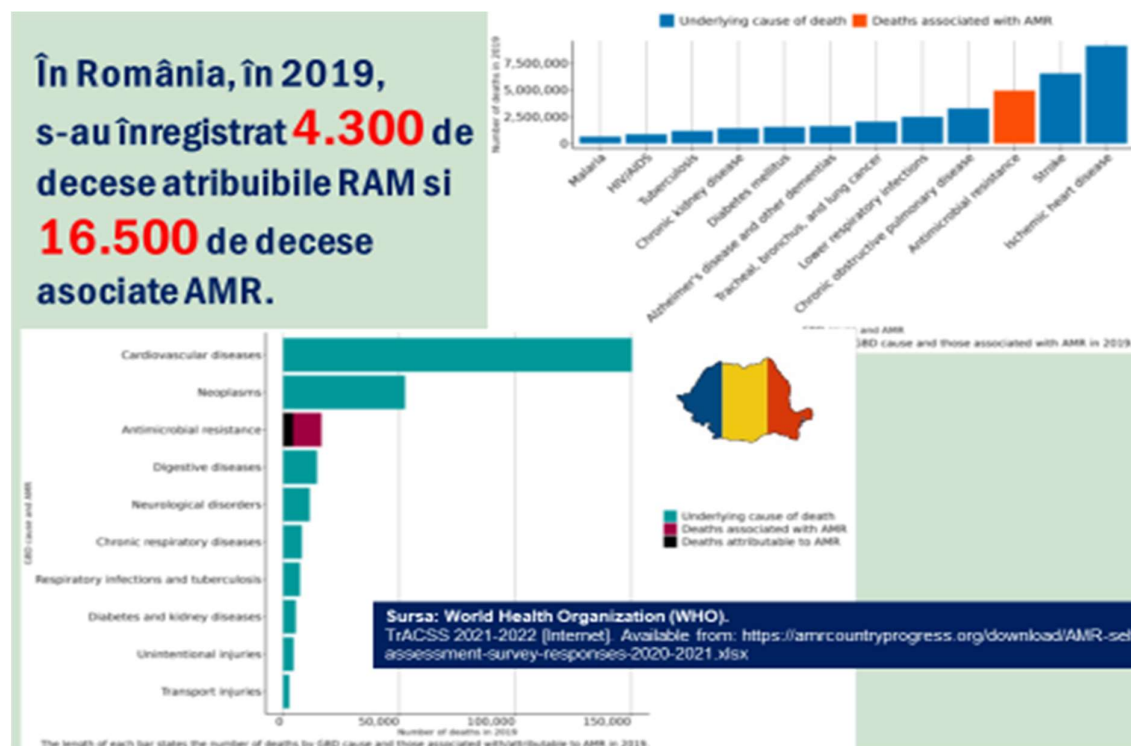


Sursa: http://amrls.cvm.msu.edu/images/vph/HUMAN-HEALTH-IMPACT_3-copy.jpg

După documentul 'Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations' - The review on antimicrobial resistance de Jim O'Neill, 2016 - https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf; bacteriile rezistente infectează 800.000 de persoane în UE/EFTA în fiecare an (ECDC 2022). Costul estimativ al AMR pentru sistemele de sănătate doar în Europa este de 1.1 mld €/an.

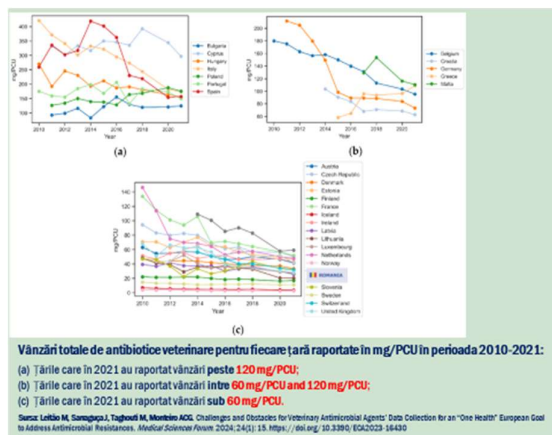
Datorită apariției AMR, marele avantaj câștigat în ultimul secol va fi pierdut în bolile infecțioase (pneumoniile, tuberculoza, HIV, malaria), oncologie (unde antibioticele sunt esențiale pentru a ajuta chimioterapia și implicit împotriva infecțiilor asociate), sau procedurile chirurgicale (mai ales în transplantul de organe, cezariana, protezări, abdomenul acut sau operațiile pe tendoane).

În România, în 2019, s-au înregistrat 4.300 de decese atribuibile RAM și 16.500 de decese asociate AMR.



Sursa: World Health Organization (WHO). TrACSS 2021-2022 [Internet]. Available from: <https://amrcountryprogress.org/download/AMR-self-assessment-survey-responses-2020-2021.xlsx>

Trendul în rezistența la antimicrobiene selectate în indicatorul *E. coli* la porci, și la puii broiler pentru perioada 2009-2021 în România este în scădere pentru ampicilină, cefotaximă, ciprofloxacina și tetraciclină, țara noastră fiind clasificată în grupul țărilor care în 2021 au raportat vânzări sub 60 mg/kgc, PCU



Sursa: Leitão M, Sarraguça J, Taghouti M, Monteiro ACG. Challenges and Obstacles for Veterinary Antimicrobial Agents' Data Collection for a "One Health" European Goal to Address Antimicrobial Resistances. *Medical Sciences Forum*. 2024; 24(1): 15. <https://doi.org/10.3390/ECA2023-16430>

În noiembrie 2011, Comisia Europeană prin Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a lansat primul plan de acțiune pentru a aborda riscurile generate de rezistența antimicrobiană (AMR).

Planul de acțiune se bazează pe o abordare holistică, în concordanță cu inițiativa „One Health”.

Planul de acțiune acoperă șapte domenii majore și stabilește douăsprezece măsuri specifice de luat în domeniul sănătății umane și / sau veterinare

Frecvența în creștere a rezistenței la chinolone în rândul tulpinilor umane/animale a fost deja demonstrată pentru *Salmonella enteritidis* și *Campylobacter spp.* Rezistența multiplă la *Salmonella typhimurium* la: ampicilină, cloramfenicol, streptomycină, sulfamide, tetraciclină (ACSSuT), iar legătura AT / AMR a fost deja relevată statistic ($p < 0,05$) pentru: fluoroquinolone / *E. coli* la oameni / animale, cefalosporine generația 3 și 4 în *E. coli* la om; tetraciline și polimixine în *E. coli* la

animale; carbapenemi și polimixine / *K. pneumoniae* la om.

Macrolidele la animale au fost asociate cu rezistență încrucișată la *Campylobacter spp.* la animale și la oameni; cefalosporinele de generația a 3-a și a 4-a dau rezistență încrucișată la fluoroquinolone / *E. coli* la oameni, iar fluoroquinolone / *Salmonella spp.* și *Campylobacter spp.* la oameni au fost legate de AT cu fluoroquinolone la animale.

Apariția rezistenței la fluoroquinolone după infecțiile comune cu *Campylobacter* și *E. coli* la oameni a fost clar rezultatul utilizării acestora în hrana animalelor, cu transmiterea bacteriilor rezistente la oameni prin carne și produsele animale

(Sursa: <http://www.bio.umass.edu/micro/klingsbeil/590s/Lectures/12590Lect23.pdf>).

Legislația europeană s-a aliat la prevenirea și combaterea fenomenului prin legislația de profil, aceasta fiind urmată de modificările legislației Românești

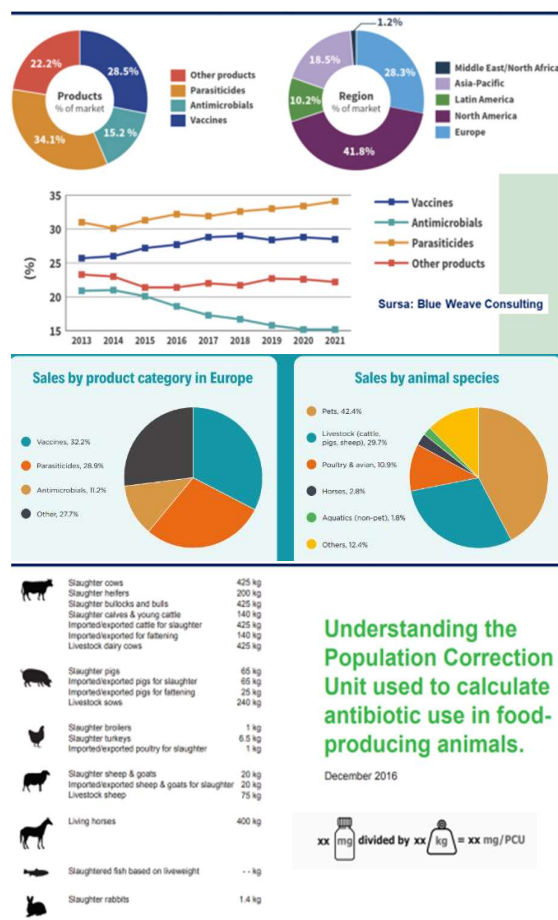


Desigur aceste demersuri legislative au fost făcute în corelație cu tendințele în comerțul cu produsele medicinale a.u.v. și urmărindu-se categoriile de produse pe țări și regiuni.

Acest fapt a dus la apariția PCU mg/PCU (Unitatea de Corecție a Populației), care este o unitate de măsură dezvoltată de EMA pentru a

monitoriza utilizarea și vânzările de antibiotice în U.E.

PCU se referă la numărul de animale dintr-o țară/an, corelat cu greutatea estimată a fiecărei specii la momentul tratamentului cu antibiotic.



Sursa:

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/580710/1101060-v1-Understanding the PCU gov uk guidance.pdf

În meta-studiul UE: JIACRA (Analiza comună a consumului și rezistenței antimicrobiene între agențiile interinstitucionale) Report: EFSA Jurnal 2017;15(7):4872, 135 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.4872)

În ultimul deceniu, consumul mediu estimat total de antimicrobiene în mg substanță activă/kg greutate corporală a fost de:

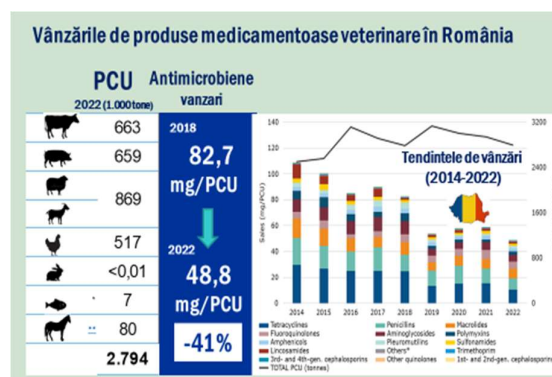
- 124 mg/kgc la om = media 118 mg/kgc și,
- 152 mg/kgc la animalele de rentă = media 67 mg/kgc

Țelul U.E. este reducerea cu 50% a vânzărilor totale de antimicrobiene pentru animalele de fermă și în acvacultură în UE până în 2030, trendul în ultimii ani arătând o reducere a utilizării antimicrobienele, (calculată prin măsurarea cantității de antimicrobiene utilizate per kilogram de carne produsă de-a lungul anilor).

În țara noastră această tendință descrescătoare este respectată cu rezultate încurajatoare oglindite în PCU, date publicate de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) în 13 ESVAC = Supravegherea Europeană a Consumului de Antimicrobiene Veterinare (Raportul pe 2022)

În România se fac eforturi continuă pentru colectarea datelor primare privind rezistența la antibiotice la animale pentru conectarea la sistemele oficiale de monitorizare a fenomenului (prezente deja în Europa de peste un deceniu).

Prezenta oficială a țării noastre a fost semnalată într-un studiu pe scară largă al UE încă din 2009.



Din acest raport reiese că vânzările totale de antibiotice veterinare în 2022 pentru 31 de țări. Trendul din 2011 până în 2022 în cele 25 de țări participante în ESVAC arată o scădere a vânzărilor cu:

- 53.0% din vânzările totale,
- 49.0% din vânzările de cefalosporine din generația a 3-a și a 4-a,
- 44.0% din vânzările chinolonelor,
- 81.0% din vânzările polimixinelor.

Totuși, utilizarea iresponsabilă a antibioticelor la animalele de fermă a dezvoltat

rezistentă la animale sau la persoanele care au consumat carnea și produsele secundare.

Antibiorezistența a apărut în principal prin utilizarea antibioticelor ca:

- biostimulatori
- în conservarea alimentelor de origine animală,
- prin administrarea irațională a antibioticelor,
- fără prescripție și fără antibiogramă

Principalele cauze care favorizează apariția fenomenelor de rezistență la medicamente sunt:

- subdozarea sau administrarea inadecvată a antiinfecțioaselor,
- tratamentul bolilor virale la animale cu antibiotice,
- administrarea de antibiotice cu spectru larg în orice tratament, în timp ce antibioticele cu spectru îngust ar fi suficiente

Mecanisme & Consecințe ale AMR

Răspândirea și transmiterea genelor rezistente s-a demonstrat că poate avea loc între:

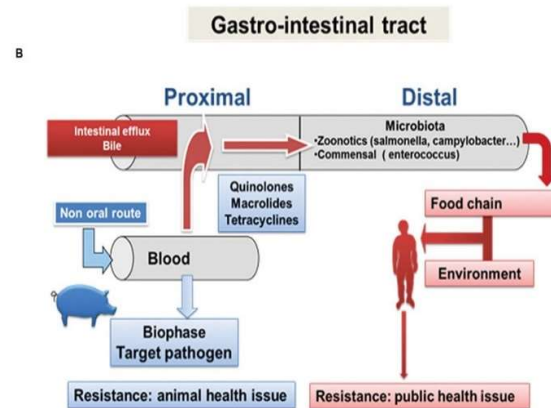
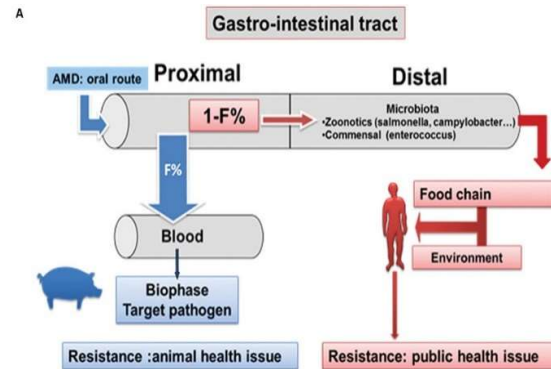
- oameni - animale,
- animale - oameni
- animale - mediu

Tratamentul veterinar antimicrobian sustenabil trebuie să fie legat de problemele de sănătate publică și nu de problemele de sănătate animală! Prin selecție, genomul bacterian a devenit aproximativ de 1000 de ori mai mic decât genomul animal / uman!

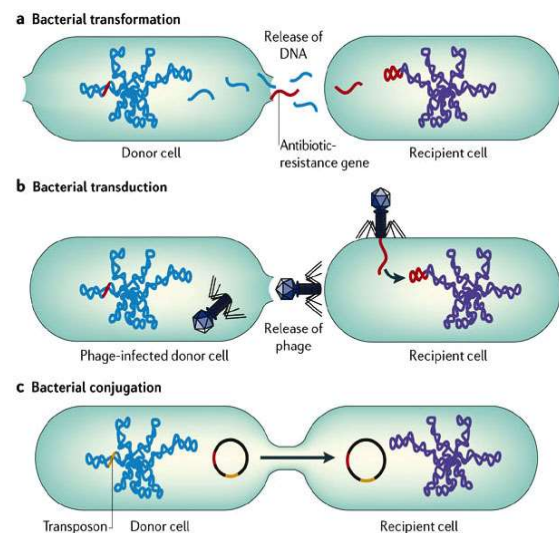
Acest fapt se datorează „rationalizării genomului”. Între bacterii există o competiție pentru resurse. Pentru a se menține și reproduce genomul bacterian, este nevoie de: energie + resurse. Un genom mare necesită mai multă energie pentru a fi menținut în funcțiune și replicat.

Un fapt esențial este că antibioticele administrate animalelor nu sunt complet absorbite de acestea! Între 30 și 90% din antibiotic poate fi eliminat prin urină sau fecale în stare bioactivă, uneori intactă sau sub formă de metaboliți ai antibioticului.

Antibioticele administrate animalelor ajung adesea în sol și în apă prin deseuri medicale și/sau medicamente eliminate necorespunzător sau prin praful din facilitățile de creștere industrială.



Consecința directă a AMR: evoluție, selecție naturală, mutație genetică



Utilizarea masivă a medicamentelor, în special a antiinfecțioaselor, exercită o presiune de selecție majoră care duce la apariția microorganismelor rezistente în populațiile umane și animale. De exemplu în Franța, Spania și România, prevalența declarată a rezistenței la penicilină este de **25-50%** !

Figure 10-1 Relationship between penicillin consumption and penicillin resistance in European countries. Outpatient sales are measured as defined daily dose (DDD).

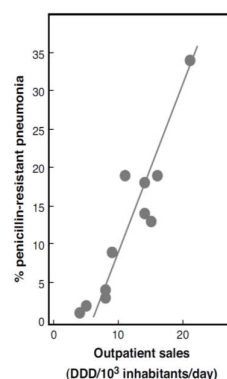
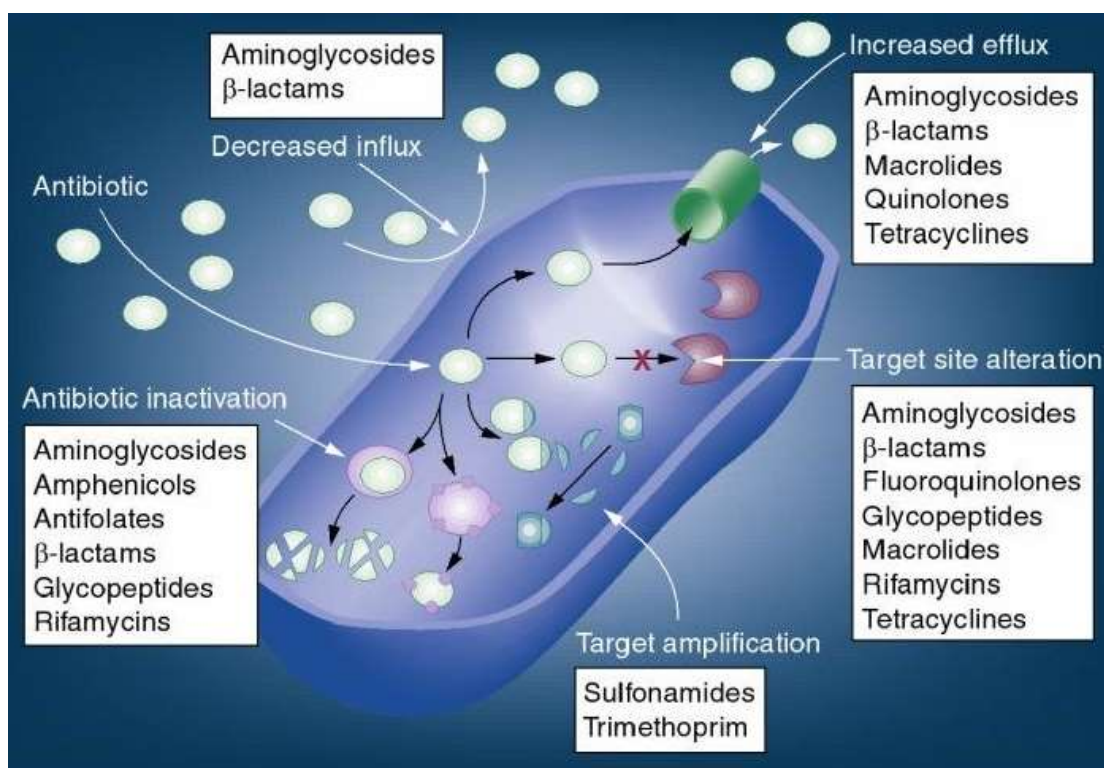


Figure redrawn from data in Bronzwaer, S.L., Cars, O., Buchholz, U., et al. "A European Study on the Relationship Between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance." *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8:278-282.



Sursa: http://images.forbes.com/media/magazines/forbes/2006/0619/Forbes_0619_p70_f1.gif

De exemplu, în cazul mecanismelor de efflux, relative recent, au fost descoperite cinci tipuri de pompe de efflux:

- superfamilia ABC (casetă de legare ATP),
- superfamilia MFS (facilitatorului major),
- superfamilia MATE (expulzării compusilor multidrog și toxici),

- superfamilia MDR (rezistenței multi-drog),
- superfamilia RND (diviziunii r-nodulație).

Una din amenințările majore este scăderea ratei de apariție a noilor sinteze de molecule antiinfecțioase în ultimii treizeci de ani, ceea ce face că alternativa alegerii unor molecule total eficiente să fie tot mai restrânsă, menținerea eficacității antimicrobienele actuale fiind o cerință vitală în actualul context.

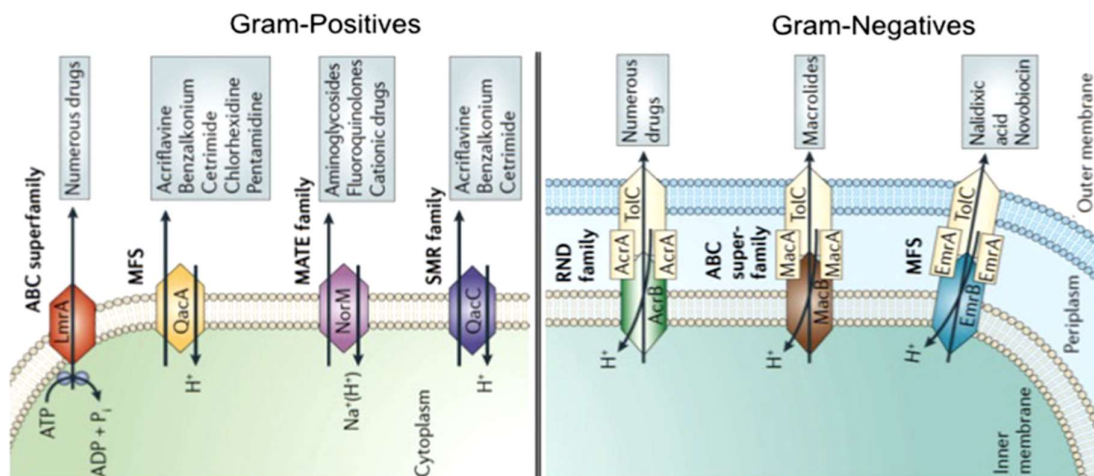
Din punct de vedere practice, limitările antibioticelor folosite în prezent includ:

- bioadizibilitatea nesatisfăcătoare,
- efectul limitat,
- citotoxicitatea,
- tratamentele lungi și frecvente.

În acest context, sunt necesare noi caracteristici specifice care pot reduce morbiditatea și mortalitatea!

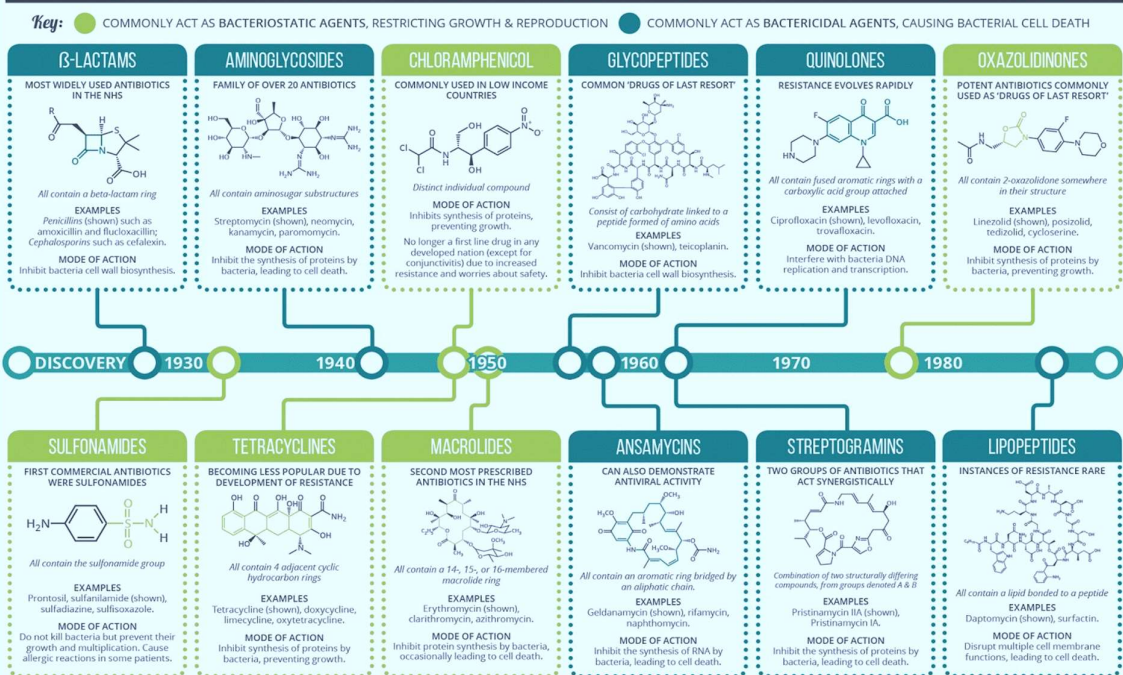
Deasemenea, prescrierea excesivă de antibiotice nu este singura sursă de antibiotice care poluează mediul!

Încă din anii 1970, antibioticele puteau fi găsite în carnea bovinelor, porcilor și păsărilor, iar aceleași antibiotice (!) au fost ulterior identificate în sistemele de apă municipală și subterană sau în sol, cu consecințele dramatice aferente!



Sursa: Munita și Arias, modificat după Piddock, Nat Rev Microbiol. 2006; 4(8): 629–636.

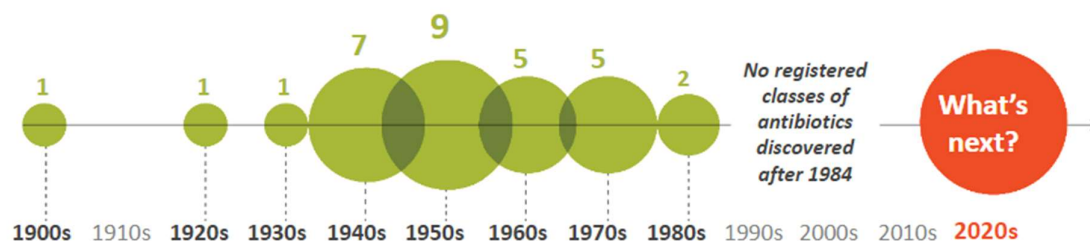
DIFFERENT CLASSES OF ANTIBIOTICS - AN OVERVIEW



Discovery of new antibiotics

More than 30-Year Void in Discovery of New Types of Antibiotics

(Number of antibiotic classes discovered or patented)



Source: ECA based on "A sustained and robust pipeline of new antibacterial drugs and therapies is critical to preserve public health", Pew Charitable Trusts, May 2016.

Alternative și posibile soluții

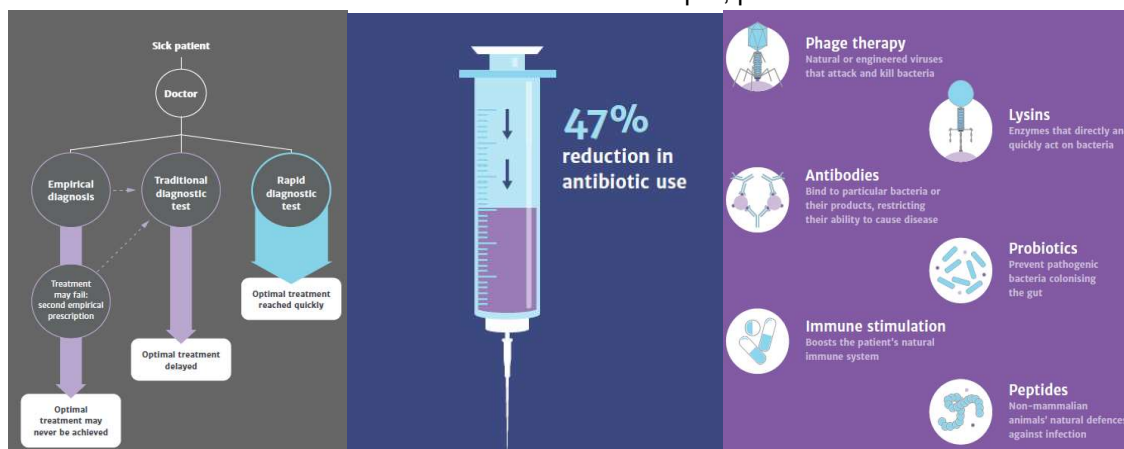
Dr. Margaret Chan, Director General al WHO afirma "Astăzi, antibioticele sunt rareori prescrise pe baza unui diagnostic definitiv". Testele de diagnostic pot arăta dacă un antibiotic este într-adevăr necesar și care anume. De exemplu dintre cei 40.000.000 de americani care iau antibiotice pentru probleme respiratorii pe an, 27.000.000 le iau degeaba

Vaccinologia ca știință ar putea fi pusă cu succes în slujba luptei anti-AMR! Sally Davies,

Chief Medical Officer for England afirma: „O gamă largă de abordări și dezvoltarea de alternative la antibiotice, la oameni și animale, este esențială pentru luptă. Vaccinurile au un rol vital în combaterea rezistenței la medicamente, prin prevenirea infecțiilor în primul rând.”

Alternative atrăgătoare ar putea fi de asemenea și:

- anticorpii patogeni specifici,
- agentii imunomodulatori,
- bacteriofagii,
- peptidele antimicrobiene și
- pro, pre sau simbioticele



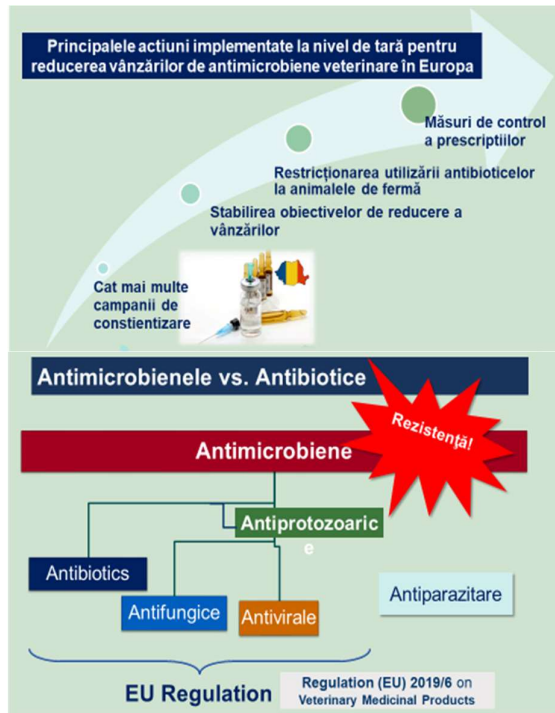
Sursa: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

Cum putem reduce impactul ?

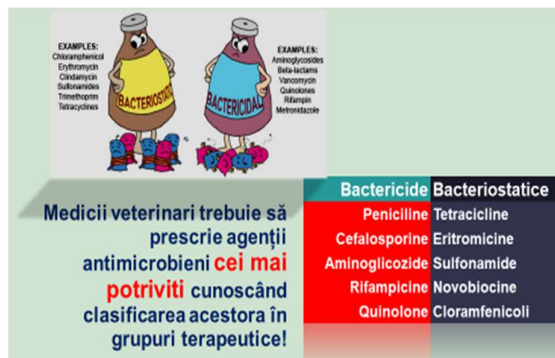
Prevenția este "cheia" și se realizează prin:

- Biosecuritate
- Întreținerea animalelor
- Igienă
- Observația zilnică

- Campaniile de vaccinare
- Identificarea corectă a animalelor în tratament
- Înregistrarea corectă în registrul de consultații



Astăzi, cele mai multe rapoarte fac referire la tendința creșterii utilizării substantelor antimicrobiene în doze subterapeutice la pui și păsări.



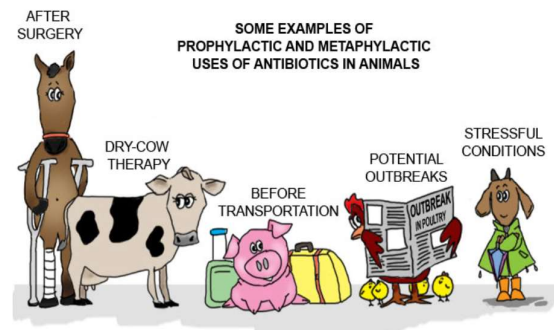
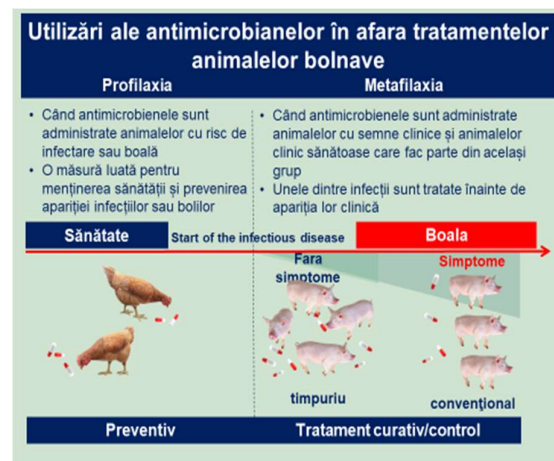
Din raportul rezumat simplificat JIACRA:
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/simplified-summary-antimicrobial-consumption-resistance-bacteria-2019-2021.pdf>



Utilizări ale antimicrobianelor în afara tratamentelor uzuale

Atât dovezile moleculare, cât și cele epidemiologice indică faptul că prevalența rezistenței la antibiotice în rândul oamenilor a fost declansată de introducerea enrofloxacină în hrana pentru păsări, ceea ce a determinat FDA să interzică utilizarea acestui medicament în păsări în 2011.

Antimicrobienele ar trebui să fie utilizate în metafilaxie doar atunci când riscul răspândirii unei infecții / boli infecțioase este ridicat și când nu există alte alternative disponibile.

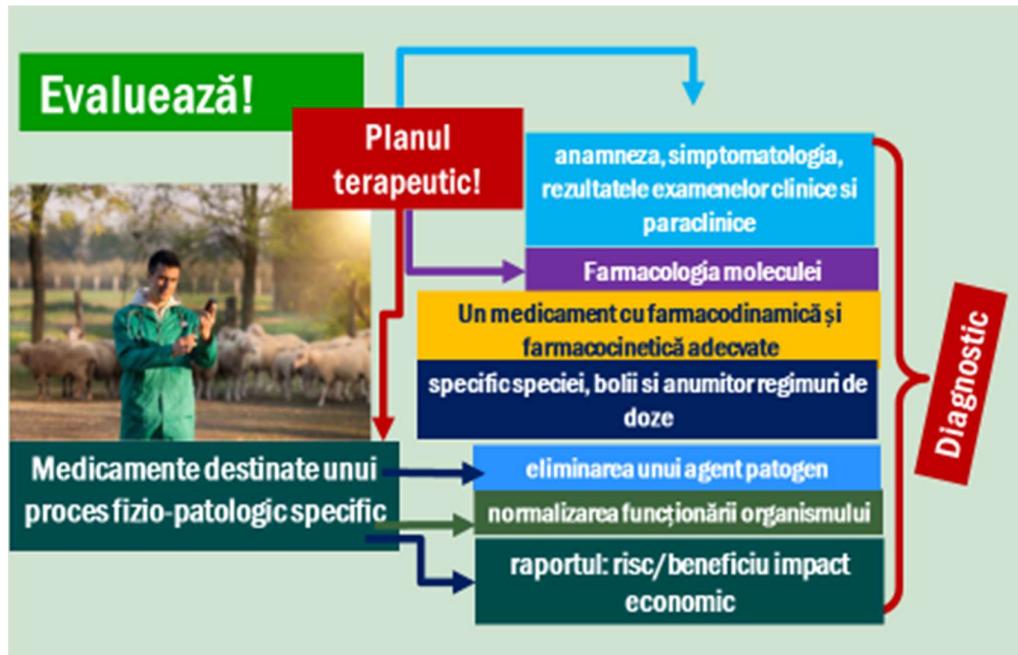


Înainte de orice tratament ...

Cititi cu atenție instrucțiunile pentru fiecare produs folosit!

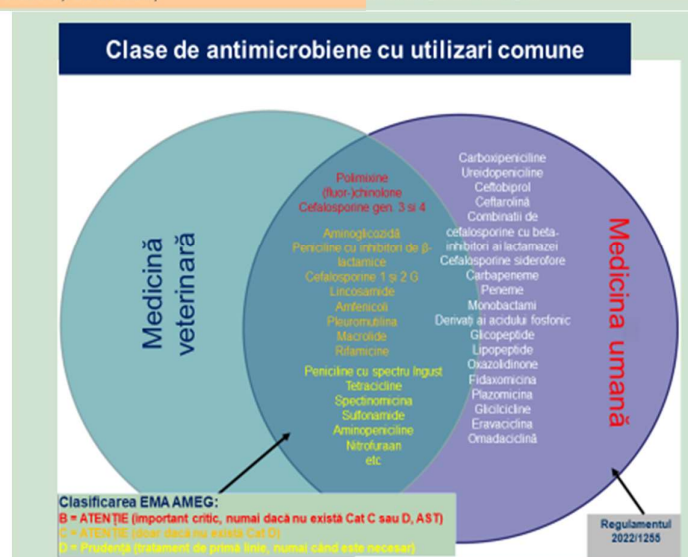
Atentie la:

- Boală / Afecțiunea tratată;
- Specia căreia i s-a administrat medicamentul;
- Dozajul;
- Perioada de așteptare pentru antibiotice;
- Data expirării;
- Numărul lotului de fabricație;
- Starea fiziologică a pacientului (vârstă, sarcină, etc.);
- Evitați contaminarea medicamentelor.



Statele membre vor furniza orientări pentru a promova înțelegerea factorilor de risc asociate cu metafilaxia și vor include criterii pentru implementarea.

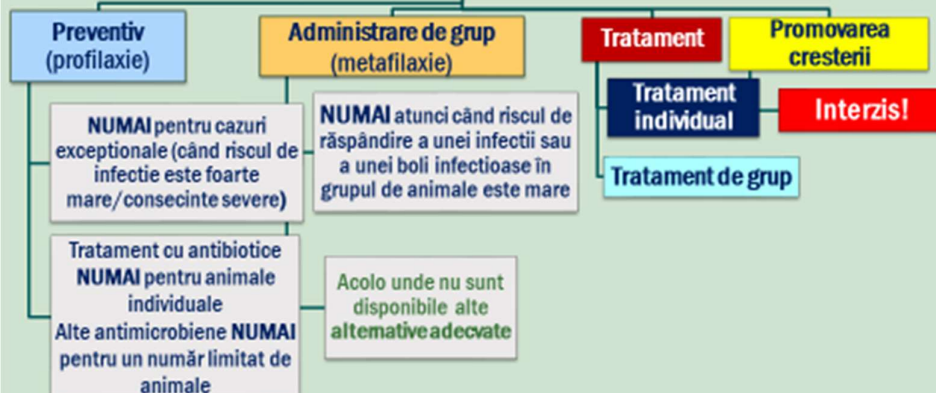
Categorii AMEG	Clasa antimicrobiene, subclase, substanțe
A (Evita)	Carbapeneme și alte peneme Amidopeniciline Cefalosporine, Alte cefalosporine și peneme (ATC J01DI) Glicopeptide Glicicilicline Lipopeptide Monobactami Oxazolidinone Peniciline: combinații de carboxi-peniciline și ureido-peniciline cu inhibitori de β-lactamaze Derivați acidului fosfonic (de exemplu fosfomicină) Acid pseudomonic Riminoferazine Streptogamine Sulfone Medicamente utilizate exclusiv pentru tratarea tuberculozei sau a altor mico-bacteriene
EMA-AMEG * Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group	
B (Restrictionate)	Cefalosporinele din, a 3-a și a 4-a generație Polimixinele (de exemplu, colistina) Chinolonele (fluorochinolone și alte chinolone)
C ("Prudență")	Aminoglicozide și aminociclitoli Aminopeniciline în combinație cu inhibitori de β-lactamază (de exemplu, amoxicilină-acid clavulanic) Amfenicoli (florfenicol și tiamfenicol) Cefalosporine, de generația I și II, și cefamicine Macrolide Lincosamide Pleuromutline Rifamicine
D ("Prudență")	Aminopeniciline, fără inhibitori de β-lactamază Polipeptide ciclice (bacitracin) Derivați de nitrofuran (de exemplu, nitrofurantoină) Nitroimidazolii* Penicilinele: Anti-stafilococice (peniciline rezistente la β-lactamază) - Răspuns la solicitarea Comisiei Europene pentru actualizarea avizului științific cu privire la impactul asupra sănătății publice și sănătății animalelor al utilizării antibioticelor la animale - Categorizarea antimicrobienei EMA/CVMP/CHMP/682198/2017, pp: 6-67 Clasă antimicrobiană, subclase, substanțe Peniciline: Naturale, peniciline cu spectru îngust (sensibile la β-lactamază) Antibacterienele steroidiene (acid fusidic)* Sulfamide, inhibitori ai dihidrofolat-reductazei și combinațiile.
Autorizate doar pentru animale de companie	



Reguli comune
Prescriptie veterinara

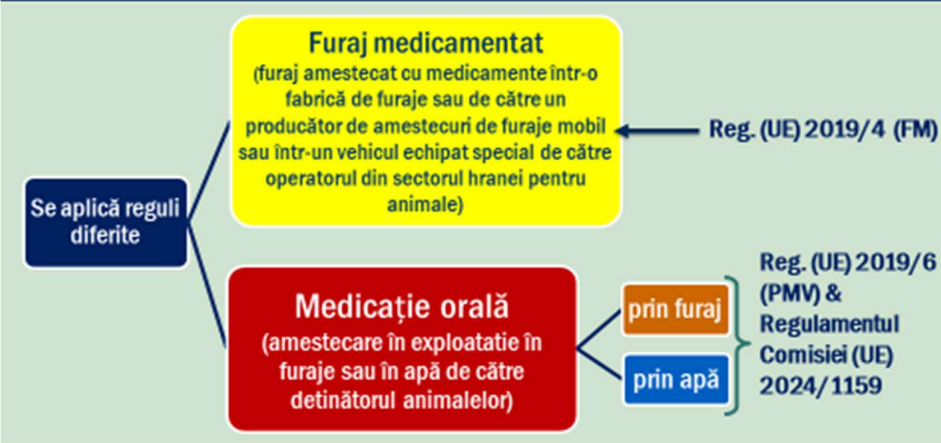
- NU se aplică în mod obisnuit
- NU trebuie utilizat pentru a compensa igiena precară, creșterea inadecvată a animalelor, lipsa de îngrijire sau managementul defectuos al fermei.

Modalități de utilizare antimicrobiene



Reguli comune – Prescriptie veterinară

Medicație prin furaje sau apă



Reguli comune – Prescripție veterinară

Reg.(UE) 2019/4

Prescriptii veterinare în legătură cu furajele medicamentate (2/2)

Articolul 16

- **Păstrarea evidențelor:** Prescripțiile veterinare trebuie păstrate de către moara pentru furaaje și de medicul veterinar care le prescrie și de deținătorul de animale **timp de 5 ani**
- **1 prescripție = 1 tratament veterinar**
- **Durata maximă a tratamentului: 2 săptămâni** pentru antibiotice, **1 lună** pentru alte medicamente
- **Valabilitatea prescripției: maxim 5 zile** pentru furaaje cu antimicrobiene, **maxim 3 săptămâni** pentru alte medicamente pentru animalele de la care se obțin produse alimentare, **pauza 6 luni**

[illegible]

Părțile componente a noului model de rețea



Evolutia domeniului a condus la necesitatea unei noi si unificate clasificări a medicamentelor!

Medicii veterinari trebuie să cunoască elementele de clasificare **ATCvet = Sistemul de Clasificare Chimică Terapeutică Anatomică pentru Produsele Medicamentoase Veterinare**

Exemplu: clasificarea ATC a utilizării sistemice a ampicilinei:

- J** Antiinfecțioase generale de uz sistemic (nivel 1, grup anatomic),
- 01** Antibacteriene sistemice (nivel 2, grup terapeutic),
- C** Beta-lactamine antibacteriene (nivel 3, subgrup terapeutic),
- A** Peniciline cu spectru larg (nivel 4, subgrup chimic/terapeutic),
- 01** Ampicilină (nivel 5, subgrup pentru substanțe chimice).

Nivel:	0 1 2 3 4
Cod ATC	J 01 CA 01
Cod ATCvet	Q J 01 CA 01

Sursa:
https://www.whooc.no/atcvet/atcvet_index/

Bibliografia consultată

- **Sales** of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. Trends from 2010 to 2015. **Seventh ESVAC** report 30 October 2017. EMA/184855/2017 - Veterinary Medicines Division
- **Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA)** Report European **Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)**, European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA) Approved: 28 June 2017 EFSA Journal 2017;15(7):4872
- **Commission Guidelines** for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine / Orientări pentru utilizarea prudentă a substanțelor antimicrobiene în medicina veterinară (2015/C 299/04)
- **Lista O.I.E** a agentilor antimicrobieni importanti în medicina veterinară
- **Ghidul EPRUMA**, 2015, 2018 - <http://epruma.com>
- Selzer PM. (2009). Antiparasitic and Antibacterial Drug Discovery - From Molecular Targets to Drug Candidates. Wiley-Blackwell-VCH, DE. ISBN: 978-3-527-32327-2
- **Cristina RT**. 2013. Farmacovigilență & Legislația produselor medical veterinare. Cursurile SNEC Disponibil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/12-22-2013-SNEC.pdf>
- **Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F**. 2001. Effect of Abolishment of the Use of Antimicrobial Agents for Growth Promotion on Occurrence of Antimicrobial Resistance in Fecal Enterococci from Food Animals in Denmark. Antimicrobial agents and Chemotherapy. 45(7):2054-2059.
- **American Veterinary Medical Association**. 2005. Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials.
- **Boerlin P, White DG**. 2006. Antimicrobial Resistance and its Epidemiology. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th eds, S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA. Bowman HHM. 1947. Antibiosis. The Ohio Journal of Science. 47(5):177-191.
- **Chopra I, Roberts M**. 2001. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology and Epidemiology of Bacterial Resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 65(2):232-260
- **Dixon B**. 2006. Sulfa's true Significance. Microbe 1(11): 500-501.
- **Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS**. 1998. Bailey And Scott's Diagnostic Microbiology, 10th ed. Mosby, US
- **Giguère S**. 2006. Antimicrobial Drug Action and Interaction: An Introduction. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th edn , S

- Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
- **Gootz TD.** 1990. Discovery and Development of New Antimicrobial Agents. Clin Microbiol Rev 3(1):13-31.
 - **Cristina RT.** CMVRO Vetexpo București 21-23/06/2012. Considerații asupra Reglementarilor legate de: Comercializarea și utilizarea produselor medicinale produselor medicinale veterinare. Disponibil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1089-2012-R.T.%20Cristina-Bucuresti-CMVRO.pdf>
 - **Cristina RT.** 2014. Medicamente de uz veterinar: Perioada de așteptare / Consecințele pentru sănătatea publică. Legislația europeană europeană. Prezentările SNEC, disponibil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1296-2014-SNEC.pdf>.
 - **Cristina RT.** 2016. Orientari privind utilizarea prudentă și rațională a antibioticelor la animale. Prezentările SNEC, disponibil la: http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1634-2016_SNEC_CRISTINA_T_Romeo.pdf
 - **Cristina RT.** 2023. Implicațiile și dimensiunea comerțului cu medicamentele antiinfecțioase a.u.v. și Despre redactarea ordonanțelor medical veterinare în România. *Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug*, 17(1):67-80.
 - **Cristina RT, Doma OA, Dumitrescu E, Muselin F, Chirilă BA.** 2018. Despre evoluția și implicațiile fenomenului rezistenței la medicamentele antiinfecțioase și antiparazitare de uz veterinar și evoluția acestui fenomen în România. *Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug*, 12(1):4-49.
 - **Guardabassi L, Courvalin P.** 2006. Modes of Antimicrobial Action and Mechanisms of Bacterial Resistance. Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin. FM Aarestrup, eds. ASM Press, Washington DC, USA.
 - **Keyes K, Lee MD, Maurer JJ.** 2003. Antibiotics: Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Transfer. Microbial Food Safety in Animal Agriculture Current Topics. ME Torrence and RE Isaacson, eds. Iowa State Press, Ames, Iowa, USA.
 - **Levy SB.** 2002. The Antibiotic Paradox, 2nd edn. Perseus Publishing, USA
 - **Weese JS.** 2006. Prudent Use of Antimicrobials. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th eds, S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
 - <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01196/full>
 - <http://www.who.int/drugresistance/documents/baselinesurvey-nov2015/en/>
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/vet_mrl_search.jsp&mid=WC0b01ac058008d7ad
 - COMMISSION REGULATION (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin
 - http://cmvro.ro/files/download/noutati/Listea_OIE_a_agentilor_antimicrobieni.pdf
 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf
 - [http://file.zums.ac.ir/ebook/072-Antiparasitic%20and%20Antibacterial%20Drug%20Discovery%20from%20Molecular%20Targets%20to%20Drug%20Candidates%20\(D.pdf](http://file.zums.ac.ir/ebook/072-Antiparasitic%20and%20Antibacterial%20Drug%20Discovery%20from%20Molecular%20Targets%20to%20Drug%20Candidates%20(D.pdf)
 - <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
 - <http://amrls.cvm.msu.edu/images/vph/HUMAN-HEALTH-IMPACT>
 - https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/580710/1101060-v1-Understanding_the_PCU_-_gov_uk_guidance.pdf
 - <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/899-Curs-4-5.S.II.pdf>
 - <https://www.youtube.com/watch?v=NGwP471sehl>
 - https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
 - <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2017/RO/COM-2017-339-F1-RO-MAIN-PART-1.PDF>
 - <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2011/RO/1-2011-748-RO-F1-1.Pdf>