

## PRODUSELE BIOCIDICE - IMPLICAȚII ALE UTILIZĂRII ACESTORA ÎN PRODUCEREA REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE

### BIOCIDAL PRODUCTS – IMPLICATIONS OF THEIR USAGE IN THE ANTIBIOTIC- RESISTANCE INITIATION

Mariana Dumitrache, Alina Draghici, Simona Sturzu,  
Daniela Tirsinoaga, Cristina Popica

Institute for the Control of the Biological Products and Medicines for the Veterinary Use-Bucharest

**Cuvinte cheie:** produs biocid, antibiotic, rezistenta simpla, rezistenta incrucisata

**Keyword:** biocidal product, antibiotic, resistance, cross-resistance

#### Rezumat

Produsele biocidice sunt absolut necesare in viata noastra pentru protejarea fata de microorganisme patogene. Insa utilizarea acestora trebuie sa fie supusa unor reglementari stricte intrucat potentialul daunator al acestora asupra sanatatii umane si animale si asupra mediului este imens. Produsele biocidice trebuie sa fie autorizate de catre o autoritate competenta inainte de plasarea lor pe piata, iar toate substantele active din componenta acestora trebuie sa fie testate si certificate pentru a se asigura concordanta acestora cu reglementarile in domeniu. Si biocidicele, alaturi de antimicrobiene, pot fi implicate in aparitia fenomenului de antibioretizanta. Utilizarea nejudicioasa a lor poate genera aparitia de microorganisme rezistente, prin mecanisme similare celor care apar in tratamentele incorecte cu antibiotice. Se impune asadar constientizarea acestui aspect deosebit de important pentru a preintampina efectele nedorite ale rezistentei incrucisate fata de antibiotice si fata de produse biocidice. Aceasta cu atat mai mult cu cat, in ultima vreme, se trag numeroase semnale de alarma cu privire la faptul ca, in foarte scurt timp, omenirea poate sa ramana fara principalul arsenal de lupta impotriva microorganismelor daunatoare.

#### Abstract

Biocidal products are necessary in our lives in order to protect us against pathogenic microorganisms. But their use must be subject to a strict regulation because their harmful potential on human and animal health and environment is huge. Biocidal products must be authorized by a competent authority before placing them on the market and all active substances from their composition must be tested and certified to ensure they are in compliance with regulatory requirements in the field. Also biocides, with antimicrobials, may be involved in causing the phenomenon of antibiotic resistance. Their misuse can lead to the emergence of resistant organisms, through mechanisms similar to those that appear in incorrect treatment with antibiotics. We should, therefore, be aware of this aspect particularly important to prevent unwanted effects of cross resistance to antibiotics and biocides. The more so as, lately, there are pulled many alarm signals about the fact that, in a very short time, mankind is in danger of remaining without the main arsenal for fighting harmful microorganisms.

#### Introducere

Produsele biocidice sunt preparate continând una sau mai multe substante active, conditionate într-o formă în care sunt furnizate utilizatorului, având scopul să distrugă, să împiedice, să facă inofensivă și să prevină acțiunea sau să exercite un alt efect de control asupra oricărui organism dăunător, prin mijloace chimice sau biologice (1, 12).

Utilizarea produselor biocidice este absolut necesară în controlul organismelor dăunătoare sănătății umane și animale, precum și a organismelor care deteriorează materialele naturale sau fabricate (12).

Însă aceste produse biocidice pot expune oamenii, animalele și mediul la riscuri, ca urmare a proprietăților lor intrinseci și a modalităților de utilizare.

Astfel, utilizarea produselor biocide se impune sa fie supusa reglementarii legislative la nivel european prin Regulamentul (UE) 528/2012 al Parlamentului european si al Consiliului din 22 mai 2012 privind punerea la dispoziție pe piață și utilizarea produselor biocide (1).

Acest regulament are ca obiectiv îmbunătățirea liberei circulații a produselor biocide în interiorul Uniunii, asigurând totodată un nivel ridicat de protecție a sănătății umane și animale și a mediului. Acest deziderat se bazeaza pe principiul precauției în scopul garantarii faptului că fabricarea și comercializarea substanțelor active și a produselor biocide finite sunt conforme cu cerintele europene si nu au efecte dăunătoare asupra sănătății oamenilor, animalelor sau efecte inacceptabile asupra mediului.

Este necesar să se prevadă norme pentru aprobarea substanțelor active, comercializarea și utilizarea produselor biocide (inclusiv norme cu privire la recunoașterea reciprocă a autorizațiilor și a comerțului paralel) (1).

Organizația responsabilă la nivel european de reglementarea domeniului produselor chimice este Agenția Europeană pentru Produse Chimice (ECHA – European Chemical Agency), instituita prin Regulamentul (CE) 1907/2006.

Aceasta agentie promovează utilizarea produselor chimice în condiții de securitate, furnizează informații privind produsele chimice și abordează produsele chimice care prezintă motive de îngrijorare (1).

În scopul îmbunătățirii protecției sănătății umane și a mediului fata de eventualele riscuri pe care le pot prezenta produsele chimice și pentru a propune metode alternative de evaluare a pericolelor substanțelor chimice și reducerea testarilor pe animale,

Uniunea Europeană a adoptat un regulament intitulat REACH.

REACH este acronimul termenilor (în limba engleză) referitori la înregistrarea, evaluarea, autorizarea și restricționarea substanțelor chimice și a intrat în vigoare la 1 iunie 2007.

Atributiile REACH constau în stabilirea de proceduri pentru colectarea și evaluarea

informațiilor privind proprietățile și pericolele prezentate de substanțele chimice (1).

De asemenea, pentru depunerea solicitărilor pentru avizarea/autorizarea produselor biocide, schimbul de date și de informații între solicitant, ECHA, autoritățile competente ale statului membru și Comisia Europeană se utilizează o platformă informatică specifică, și anume Registrul produselor biocide (R4BP3).

Un alt instrument informatic, IUCLID 5, este folosit pentru pregătirea solicitărilor.

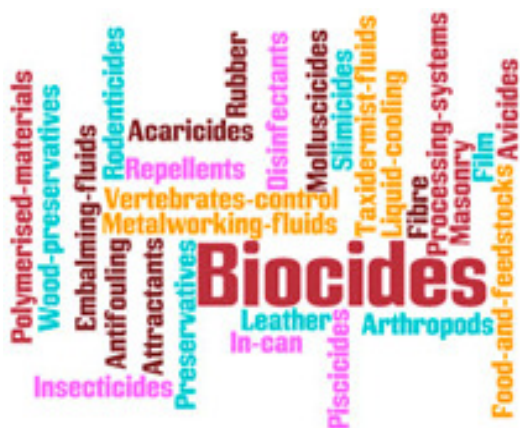
La nivel național, în România principalele acte normative care reglementează produsele biocide, pe langa regulamentul mai sus amintit, sunt Ordinul 910/1657/99/2016 pentru modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății, al ministrului mediului și pădurilor și al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor 10/368/11/2010 privind aprobarea procedurii de avizare a produselor biocide care sunt plasate pe piață pe teritoriul României, Hotărârea 617/2014 privind stabilirea cadrului instituțional și a unor măsuri pentru punerea în aplicare a Regulamentului (UE) 528/2012 al Parlamentului european și al Consiliului din 22 mai 2012 privind punerea la dispoziție pe piață și utilizarea produselor biocide (2, 3).

În UE, în funcție de destinația produselor biocide acestea sunt împărțite în diferite tipuri (TP) Astfel în anexa V Regulamentului 528/2012, biocidele sunt clasificate în 22 de tipuri de produse grupate în patru mari domenii după cum urmează (Figura 1)(1):

- **Grupa principală 1: Dezinfecțanți** - aceste tipuri de produse exclud produsele de curățare fără efect biocid, inclusiv detergenții sub formă lichidă, detergenții sub formă de pulbere și produsele similare. În această grupă sunt cuprinse tipurile 1-5, respectiv TP1 - Igienă umană, TP2 - Dezinfecțante și algicide care nu sunt destinate aplicării directe la oameni sau animale, TP3 - Igienă veterinară, TP4 - Produse alimentare și hrană pentru animale, TP5 - Apă potabilă.
- **Grupa principală 2: Conservanți** - cu excepția unor indicații diferite, aceste tipuri de produse includ doar produsele destinate

prevenirii dezvoltării microbilor și algelor. În aceasta grupa sunt cuprinse tipurile 6-13, respectiv TP6 - Conservanți pentru produse în timpul depozitării, TP7 - Conservanți pentru pelicule, TP8 - Conservanți pentru lemn, TP9 - Conservanți pentru fibre, piele, cauciuc și materiale polimerizate, TP10 - Conservanți pentru materiale de construcție, TP11 - Conservanți pentru sisteme de răcire și de procesare a lichidelor, TP12- Slimicide, TP13 - Conservanți pentru fluide utilizate în prelucrare sau tăiere.

- **Grupa principală 3: Produse de combatere a dăunătorilor** – includ tipurile 14-20, astfel: TP14 - Rodenticide, TP15 – Avicide, TP16 - Molluscicide, vermicide și produse utilizate pentru combaterea altor nevertebrate, TP17 – Piscicide, TP18 - Insecticide, acaricide și produse pentru combaterea altor artropode, TP19 - Repelenți și atractanți, TP20 - Combaterea altor vertebrate
- **Grupa principală 4: Alte produse biocide.** În aceasta grupa sunt cuprinse tipurile 21-22: TP21 – Produse antivegetative, TP22 - Fluide utilizate pentru îmbalsămare și taxidermie



**Figura 1.** Tipuri de produse biocide  
<http://www.hse.gov.uk/biocides/>

Substanțele active conținute de produsele biocide și considerate ca fiind cele mai periculoase nu se pot aproba în vederea utilizării, cu excepția unor situații specifice.

Aceste situații specifice sunt cele în care există un risc neglijabil asociat expunerii la substanță, periclitând sănătatea umană, animală sau mediul.

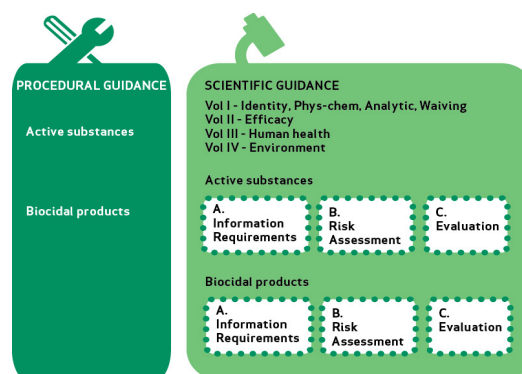
Atunci când o astfel de substanță activă se aproba pentru utilizare trebuie să se țină seama și de disponibilitatea unor substanțe sau tehnologii alternative adecvate și suficiente.

În cazul în care substanțele active din produsele biocide prezintă un anumit grad de pericol intrinsec acestea se identifică ca fiind drept substanțe susceptibile de înlocuire.

În consecință, un produs biocid care conține substanțe active identificate drept substanțe susceptibile de înlocuire ar trebui interzis sau restricționat.

Acest fapt este valabil în cazul în care se demonstrează că există alte produse biocide autorizate sau metode nechimice de combatere sau de prevenire, care prezintă un risc semnificativ mai scăzut pentru sănătatea umană și animală și pentru mediu, sunt suficient de eficiente și nu prezintă alte dezavantaje economice sau practice semnificative.

În decursul procesului de avizare/autorizare a unui produs biocid solicitantul trebuie să ofere garanții referitoare la faptul că, în cazul în care produsul biocid este utilizat în mod corect în scopul preconizat, acesta este suficient de eficient și nu are niciun efect inacceptabil asupra organismelor vizate, cum ar fi rezistența din partea acestora, sau, în cazul vertebratelor, nu produce dureri și suferințe inutile (Figura 2).



**Figura 2.** Etapele evaluării produselor biocide  
[https://newsletter.echa.europa.eu/home//newsletter/entry/3\\_1\\_3\\_biocides\\_guidance](https://newsletter.echa.europa.eu/home//newsletter/entry/3_1_3_biocides_guidance)

De asemenea, acesta nu poate avea vreun efect inacceptabil asupra sănătății umane, a sănătății animale sau asupra mediului.

În momentul de față principala îngrijorare legată de utilizarea substanțelor antimicrobiene (antibiotice, produse biocide) o constituie fenomenul de rezistență la acțiunea acestora, deoarece sunt folosite excesiv în agricultură și medicină.

De la descoperirea penicilinei de către Fleming în 1928, antibioticele și alte tipuri de substanțe antimicrobiene au protejat sute de milioane de oameni de boli infecțioase și au devenit parte a vieții moderne.

Acum, însă „rezistența antimicrobiană reprezintă o amenințare fundamentală pe termen lung pentru sănătatea oamenilor, producția de alimente și dezvoltarea durabilă”, a declarat secretarul general al ONU, Ban Ki-moon, în deschiderea primei reuniuni convocate vreodată pe acest subiect la Adunarea Generală a ONU: „Suntem pe cale să ne pierdem capacitatea de a proteja atât oamenii, cât și animalele la infecții letale”, a precizat el, iar directorul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), Margaret Chan a subliniat că nu a fost dezvoltată nicio nouă clasă de antibiotice de ani de zile, randamentul investițiilor pentru acest tip de medicamente fiind insuficient pentru industria farmaceutică.

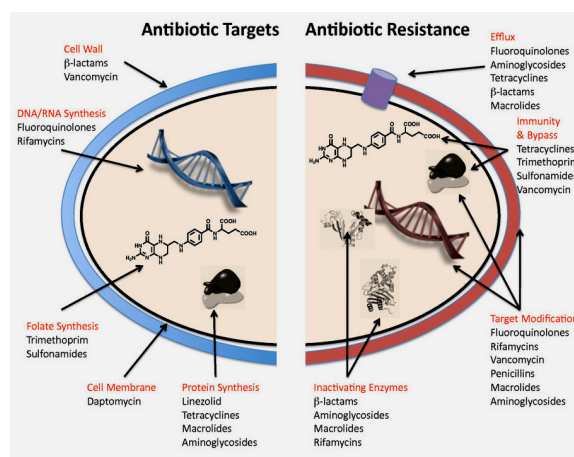
Fenomenul de rezistență poate fi definit ca fiind capacitatea unor organisme (bacterii, virusuri, fungi, paraziti) de a se dezvolta în prezența unor substanțe active care, în mod normal, le-ar distruge sau inactiva biologic (4, 12).

Mecanismele de producere a rezistenței la antimicrobiene (Figura 3), descrise încă din anii '50, sunt relativ bine cunoscute și constau în:

- inactivare sau modificare enzimatică (de exemplu, inactivarea enzimatică a penicilinei G, în unele bacterii rezistente la penicilină prin producerea de beta-lactamaze);
- alterarea unui locus țintă (de exemplu, alterarea locului țintă de legare a penicilinelor - în MRSA și alte bacterii rezistente la penicilină); un alt mecanism de protecție găsit printre speciile de bacterii este acela de producere de proteine de protecție a ribozomilor pentru a permite acestora să continue sintetizarea

proteinelor esențiale pentru celula bacteriană;

- alterarea căilor metabolice (de exemplu, unele bacterii rezistente la sulfonamide nu necesită acid para-aminobenzoic (PABA), un precursor important pentru sinteza acizilor nucleici și folici în bacterii inhibitate de sulfonamide);
- reducerea acumulării de antibiotic: prin scăderea permeabilității medicamentului sau creșterea efluxului activ (pomparea) antibioticului afara din celula înainte ca acesta să producă daune; aceste pompe de eflux sunt adesea activate de un substrat specific asociat cu un antibiotic (5, 9).

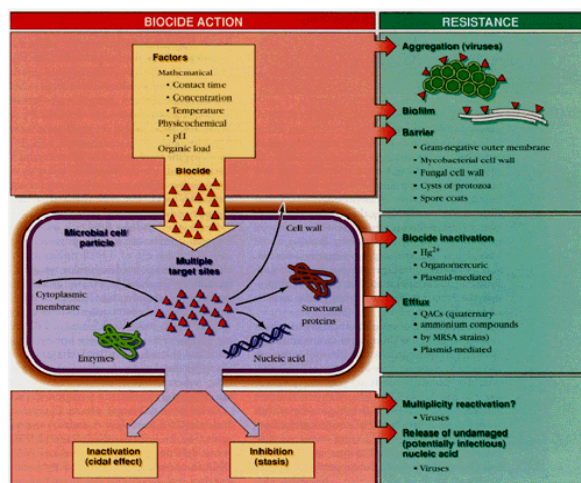


**Figura 3. Mecanisme ale rezistenței la antibiotice**  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Antimicrobial\\_resistance#/media/File:Antibiotic\\_resistance\\_mechanisms.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Antimicrobial_resistance#/media/File:Antibiotic_resistance_mechanisms.jpg)

În contrast cu multitudinea de date științifice privind antibioretistența, mecanismele de producere a rezistenței față de produsele biocide nu sunt încă pe deplin cunoscute și înțelese. Unele dintre acestea sunt comune cu cele ale antibioretistenței. În principal, produsele biocide interacționează cu peretele sau învelișul celular bacterian, produc modificări de integritate a membranei, reduc forța motoare a pompei de protoni (pmf – proton-motive force), inhibă enzimele de membrană, acționează ca și agenți de alchilare, de intercalare, de legare încrucișată sau interacționează cu anumite grupări chimice din celula bacteriană (Figura 4) (11).

În ultima vreme, se constată o creștere a volumului de informații științifice (teste bacteriologice, biochimice, genetice) care

indica faptul ca utilizarea moleculelor active din compozitia biocidelor poate conduce la cresterea frecventei de aparitie a bacteriilor rezistente la antibiotice.



**Figura 4.** Modul de actiune si rezistenta biocidelor <http://www.ift.org/knowledge-center/read-ift-publications/science-reports/expert-reports/antimicrobial-resistance.aspx?page=viewall>

Stresul selectiv exercitat de biocide poate favoriza exprimarea mecanismelor de rezistenta de catre bacterii, precum si diseminarea lor.

Unele biocide poseda capacitatea de a mentine prezenta unor elemente genetice mobile ce poarta gene implicate in rezistenta incrucisata intre biocide si antibiotice.

Diseminarea acestor elemente mobile, organizarea lor genetica si formarea de biofilme creeaza conditiile ce pot duce la dezvoltarea rezistentei incrucisate intre biocide si antibiotice (5).

Un rol important in initierea mecanismului de rezistenta la produsele biocide il au multitudinea de locus-uri tinta a microorganismelor.

Astfel, manifestarea rezistentei bacteriilor este putin probabil sa fie cauzata de transformarea specifica a locusului tinta sau de alterarea unui proces metabolic (4).

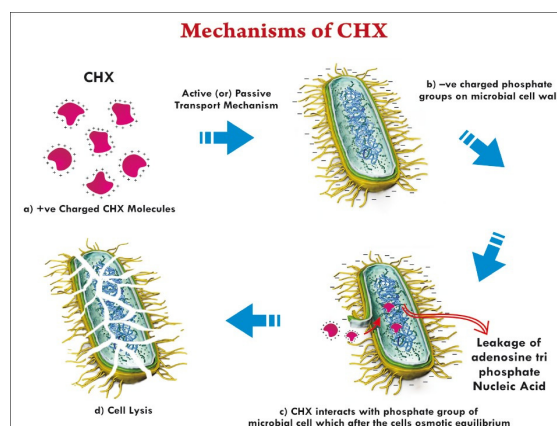
Rezistenta fata de biocide are la baza un mecanism ce produce scaderea concentratiei intracelulare de biocid, sub pragul la care este daunator bacteriei.

Au fost descrise in literatura de specialitate cateva mecanisme bazate pe acest mod de actiune, iar acestea constau in

modificari ale peretelui celular, modificari de permeabilitate, modificari de eflux si degradare (Figura 5).

Aceste mecanisme pot fi intrinseci (innascute – cum sunt cele descrise mai sus) sau pot fi dobandite (prin intermediul mutatiilor genetice ori prin primirea de elemente genetice mobile).

Mecanismele intrinseci confera microorganismelor cel mai inalt nivel de rezistenta. In acest caz este recomandat sa se foloseasca termenul de nesusceptibilitate (5).



**Figura 5.** Mecanismul de actiune al clorhexidinei (CHX)

<http://www.jcd.org.in/article.asp?issn=0972-0707;year=2010;volume=13;issue=4;spage=256;epage=264;aulast=Kandaswamy>

Un caz particular il reprezinta biofilmul, care este alcatuit din celule bacteriene lipite între ele și care, adesea, aderă la o suprafață.

Aceste celule aderente sunt frecvent încorporate într-o matrice autoprodusa compusa din substanțe polimerice extracelulare (EPS).

Astfel, biofilmul este un conglomerat polimeric, în general, compus din ADN extracelular, proteine și polizaharide.

Acesta apare ca răspuns la mai mulți factori, printre care se numara si recunoașterea celulară de locusuri specifice sau nespecifice ale unei suprafațe, indicii nutritionale, sau, în unele cazuri, expunerea celulelor planctonice la concentrații sub inhibitoare ale antibioticelor.

In general, biofilmul este mult mai rezistent fata de actiunea biocidelor decat celulele planctonice (plancton - totalitatea

microorganismelor care plutesc libere în pătura superficială a apelor sau în atmosfera).

Rezistența biofilmului este caracterizată de metabolismul scăzut, starea de latență, patrunderea redusă în celule datorată matricei polimerice extracelulare, inactivării enzimatică a biocidelor precum și a inducerii de operoni rezistenți și activarea pompelor de eflux.

Deși bacteriile ce constituie un biofilm sunt în mod categoric mai rezistente la biocide, până în prezent nu a fost pusă în evidență o legătură clară între utilizarea biocidelor și o eventuală apariție a unei rezistențe la antibiotice.

Lipsa unor date precise cu privire la cantitățile de biocide utilizate are drept efect imposibilitatea determinării exacte a biocidelor care au potențial să genereze antibiotice rezistență.

Totuși, se poate afirma că transferul orizontal de gene și întrepătrunderea cascadelor genetice de reglare ce pot fi stimulate prin compuși chimici externi (cum ar fi produsele biocide) pot fi factori declanșatori ai antibioretistenței (5).

În concluzie, ținând cont de intensificarea utilizării produselor biocide precum și de creșterea fenomenului de rezistență la antibiotice, se impun urgent o serie de măsuri în scopul caracterizării clare a riscurilor potențiale, după cum urmează:

- Colectarea de date privind expunerea la biocide: concentrații de lucru și reziduale, condiții de mediu (apa, grad de murdărire, temperatura, pH, etc.), modificări în populația microbiană, diseminarea determinantilor genetici rezistenți (transfer orizontal) și potențiale interacțiuni cu alte molecule
- Elaborarea de standarde și metode pentru a evalua abilitatea unui biocid de a induce rezistență față de biocide și față de antibiotice. Trebuie dezvoltate programe de supraveghere pentru a monitoriza nivelul de rezistență simplă și încrucișată în toate regiunile în care se utilizează produse biocide
- Efectuarea de studii de mediu concentrate pe identificarea și caracterizarea rezistenței simple și încrucișate la antibiotice, ca

urmare a utilizării corecte sau abuzive a produselor biocide (5).

Riscurile potențiale (Figura 6) care le implică utilizarea produselor biocide sunt abordate în Ghidul CE al ECHA, respectiv Technical Guidance Document on Risk Assessment. Procesul de evaluare a riscului față de sănătatea umană și animală și față de mediu cuprinde o serie de acțiuni principale ca:

- Evaluarea efectelor și implicit identificarea riscurilor (efectele adverse ale unei substanțe), precum și evaluarea relației „doză (concentrație) - răspuns (efecte)”;
- Evaluarea expunerii presupune estimarea concentrațiilor de substanță activă la care populația umană sau diferitele compartimente de mediu (acvatic, terestru sau aerian) sunt expuse;
- Caracterizarea riscului se referă la estimarea incidenței și a severității efectelor adverse ce pot avea loc într-o populație umană sau într-un anumit compartiment de mediu ca urmare a expunerii la o anumită substanță chimică (4, 12).



**Figura 6.** Exemple de etichetare a riscului pentru produsele biocide  
<http://biocidal-products-regulation.com/offer-1-regulatory-services/>

În anul 2016, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor a elaborat o strategie națională de combatere a rezistenței la antimicrobiene în medicina veterinară, ca răspuns la Comunicarea Comisiei Europene - Orientări pentru utilizarea prudentă a substanțelor antimicrobiene în medicina veterinară (2015/C 299/04) (7).

Aceasta se referă, în principal, la utilizarea prudentă a substanțelor antimicrobiene la

animale precum și la modul de limitare a dezvoltării rezistenței la antimicrobiene (7, 9).

Importanța și valoarea produselor biocide este incontestabilă în zilele noastre, iar omeniția depinde fără echivoc de beneficiile acestora. Recomandările referitoare la produsele biocide, includ utilizarea prudentă, corectă și sustenabilă a acestora.

Pentru utilizatorii industriali se recomandă dezvoltarea și implementarea unor ghiduri de bună practică privind utilizarea produselor biocide. Pentru categoria de utilizatorii profesioniști este oportună elaborarea de documente tehnice și organizarea de instruirii și certificări privind utilizarea produselor biocide.

În legătură cu sectorul non-profesional de utilizatori, accentul trebuie pus pe informațiile cuprinse în avizul/autorizația produsului și pe elementele de etichetare ale acestuia.

Soluții tehnice cum ar fi etichetele inteligente sau codurile QR cu posibilitatea direcționării către website-ul solicitantului avizului / autorizației de comercializare se pot dovedi folositoare deoarece permit utilizatorilor accesul la informații privind proprietățile produsului și instrucțiunile de utilizare (10).

## Concluzii

În concluzie, luând în considerare gradul crescut de incertitudine privind evaluarea *in vivo* a efectelor produselor biocide asupra apariției antibio-rezistenței, se impune crearea unui cadru de reglementare a raportării producției și utilizării de produse biocide. De asemenea, programele de monitorizare a mediului pentru substanțe indezirabile trebuie să includă și produsele biocide (5).

## Bibliografie

- Regulamentul (UE) nr. 528/2012** al Parlamentului european și al Consiliului din 22 mai 2012 privind punerea la dispoziție pe piață și utilizarea produselor biocide
- Ordinul nr. 910/1657/99/2016** pentru modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății, al ministrului mediului și pădurilor și al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 10/368/11/2010 privind aprobarea procedurii de avizare a produselor biocide care sunt plasate pe piață pe teritoriul României.
- Hotărârea nr. 617/2014** privind stabilirea cadrului instituțional și a unor măsuri pentru punerea în aplicare a Regulamentului (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului european și al Consiliului din 22 mai 2012 privind punerea la dispoziție pe piață și utilizarea produselor biocide
- Hahn S, Schneider K, Gartiser S, Heger W, Mangelsdorf I** (2010). Consumer exposure to biocides - identification of relevant sources and evaluation of possible health effects. *Environ Health*, 9:7. doi:10.1186/1476-069X-9-7. <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-9-7>
- European Commission** (2009). Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides, [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihp/docs/scenihp\\_o\\_021.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihp/docs/scenihp_o_021.pdf)
- EMA Europe**. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf)
- Comunicarea Comisiei Europene** „Orientări pentru utilizarea prudentă a substantelor antimicrobiene în icina veterinară” [http://www.ansvsa.ro/upload/admin/documente/Com.Comisiei\\_utiliz\\_prudenta\\_antimicrobiene\\_18\\_01\\_2016.pdf](http://www.ansvsa.ro/upload/admin/documente/Com.Comisiei_utiliz_prudenta_antimicrobiene_18_01_2016.pdf)
- Ghidul national** privind utilizarea prudentă a antimicrobienelelor în medicina veterinară [http://www.ansvsa.ro/upload/admin/documente/Ghid\\_national\\_utilizarea\\_prudenta\\_AM.pdf](http://www.ansvsa.ro/upload/admin/documente/Ghid_national_utilizarea_prudenta_AM.pdf)
- Fraise AP** (2002). Biocide abuse and antimicrobial resistance – a cause for concern? – *J Antimicrob Chemother* 49(1): 11-12 <http://jac.oxfordjournals.org/content/49/1/11.full.pdf+html>
- Report from the Commission to the European Parliament and the Council** on the sustainable use of biocides pursuant to Article 18 of Regulation (EU) 528/2012 of the European Parliament and of the Council concerning the making available on the market and use of biocidal products, Brussels, 2016.
- Russell AD** (2002). Antibiotic and biocide resistance in bacteria, *Journal of Appl Microbiol Symposium Supplement*, 92, 1S–3S. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2672.92.5s1.14.x/pdf>
- Guidance on the Biocidal Products Regulation** Volume III Human Health - Part B Risk Assessment, 2015 [https://echa.europa.eu/documents/10162/15623299/biocides\\_guidance\\_human\\_health\\_ra\\_iii\\_part\\_b\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/15623299/biocides_guidance_human_health_ra_iii_part_b_en.pdf)