

Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM) assistida pela quitosana

Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) assisted by chitosan

Neumonía asociada a Ventilador (NAV) asistida por quitosano

Recebido: 04/02/2022 | Revisado: 10/02/2022 | Aceito: 13/02/2022 | Publicado: 20/02/2022

Luiza Aragão Paiva Pires Ferreira Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4017-6102>
Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil
E-mail: luizamendes0412@gmail.com

Amália Ramos de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6485-4521>
Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil
E-mail: amaliaramossousa@gmail.com

Isabelle Vasconcelos Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2280-1020>
Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil
E-mail: isabellevasconcelosrodrigues@hotmail.com

Jucilene da Silva Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9692-3499>
Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil
E-mail: sousajucilene9@gmail.com

Lara Isobel Vieira Bacelar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1453-3652>
Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil
E-mail: laraisobel02@gmail.com

Fernando Henrique Lima Sa Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5195-390X>
Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil
E-mail: biomed.fernando.machado@gmail.com

Alciene Pacheco da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4117-2792>
Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil
E-mail: alcienepacheco@ufpi.edu.br

Danielle Costa Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7382-1323>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: dany197_@hotmail.com

Diego Rodrigues Pessoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8981-673X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: fisio.diegorodrigues@gmail.com

Nágila Iane Pacheco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2836-1639>
Centro Universitário Unifacid/Wyden, Brasil
E-mail: nagilaiane@hotmail.com

Resumo

Introdução: A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é uma das preponderantes causas das infecções nosocomiais em UTIs que ocasionando elevação do tempo de internação, despesas médicas, crescimentos nos índices de morbidade e mortalidade, com o aumento de bactérias resistentes aos antibióticos, corrobora na aplicação de novos biomateriais, com isso, a quitosana é estudada por constituir por diversas propriedades funcionais, como antimicrobiana. Metodologia: A pesquisa realizada é uma revisão sistemática através da consulta em bancos de dados online para o levantamento das informações. As principais bases de dados de periódicos utilizados para as buscas ativas dos artigos foram: ANVISA, OMS, PUBMED, Science Direct, SCIELO. Resultados e discussões: A interação microbiana dentro do biofilme colabora para a PAVM, nesse sentido ocorre uma implicação na terapia antimicrobiana, entretanto a resistência aos fármacos utilizados revalida a necessidade de se encontrar novos agentes antimicrobianos, a quitosana e os seus derivados possuem versatilidade, baixo custo e vasto espectro de atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas, gram-negativas, fungos filamentosos e leveduras. Conclusão: verifica-se que uma forma provável de combater as infecções bacterianas relacionadas a ventilação mecânica é a quitosana e seus derivados, que possuem atividades antimicrobianas relevantes e grande potencial para utilização dos mesmos no combate a tenacidade de microorganismos.

Palavras-chave: Ventilação mecânica; Pneumonia; Quitosana; Antibacteriano; Biofilme.

Abstract

Introduction: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the main causes of nosocomial infections in ICUs, which leads to an increase in length of stay, medical expenses, increases in morbidity and mortality rates, with an increase in antibiotic-resistant bacteria, corroborates in the application of new biomaterials, therefore, chitosan is studied because it has several functional properties, such as antimicrobial. **Methodology:** The research carried out is a systematic review by consulting online databases to collect information. The main journal databases used for active article searches were: ANVISA, WHO, PUBMED, Science Direct, SCIELO. **Results and discussions:** The microbial interaction within the biofilm contributes to the PAVM, in this sense there is an implication in antimicrobial therapy, however the resistance to the drugs used validates the need to find new antimicrobial agents, chitosan and its derivatives have versatility, low cost and broad spectrum of antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria, filamentous fungi and yeasts. **Conclusion:** it appears that a probable way to combat bacterial infections related to mechanical ventilation is chitosan and its derivatives, they have relevant antimicrobial activities and great potential for their use in combating the tenacity of microorganisms.

Keywords: Mechanical ventilation; Pneumonia; Chitosan; Anti-bacterial; Biofilm.

Resumen

Introducción: La neumonía asociada a ventilador (NAV) es una de las principales causas de infecciones nosocomiales en las UCI, lo que conduce a un aumento de la estancia hospitalaria, gastos médicos, aumento de las tasas de morbimortalidad, con aumento de bacterias resistentes a los antibióticos, corrobora en la aplicación de nuevos biomateriales, con esto se estudia el quitosano debido a que tiene varias propiedades funcionales, como antimicrobiano. **Metodología:** La investigación realizada es una revisión sistemática mediante la consulta de bases de datos en línea para recopilar información. Las principales bases de datos de revistas utilizadas para la búsqueda activa de artículos fueron: ANVISA, OMS, PUBMED, Science Direct, SCIELO. **Resultados y discusiones:** La interacción microbiana dentro del biofilm contribuye a la PAVM, en este sentido existe una implicación en la terapia antimicrobiana, sin embargo la resistencia a los fármacos utilizados valida la necesidad de encontrar nuevos agentes antimicrobianos, el quitosano y sus derivados tienen versatilidad, baja costo y amplio espectro de actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos filamentosos y levaduras. **Conclusión:** parece que una forma probable de combatir las infecciones bacterianas relacionadas con la ventilación mecánica es el quitosano y sus derivados, tienen actividades antimicrobianas relevantes y un gran potencial para su uso en el combate a la tenacidad de los microorganismos.

Palabras clave: Ventilación mecánica; Neumonía; Quitosano; Antibacteriano; Biopelícula.

1. Introdução

Os pacientes que apresentam insuficiência respiratória - aguda ou crônica - é direcionado para utilizar a ventilação Os pacientes que apresentam insuficiência respiratória - aguda ou crônica - é direcionado para utilizar a ventilação mecânica (VM), parcial ou total, como suporte para compensar a ventilação espontânea, usualmente em unidades de terapia intensiva (UTI) (Silva *et al.*,2020; Santos *et al.*,2020; Pinto *et al.*,2021). Refere-se à inserção de forma invasiva com um tubo endotraqueal, com a finalidade de garantir as trocas gasosas, precaver a fadiga dos músculos da respiração, reduzir a consumação de O² e obter conforto respiratório (Lima *et al.*, 2017; Santos, *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2020).

A intubação endotraqueal acarreta a elevação dos riscos de infecção do trato respiratório que ocorre, cerca de 48 horas após o procedimento, atingindo de 5 a 40% dos eivados (Karakuzu *et al.*, 2018; Vazquez & Kollef, 2018; Soussan *et al.*, 2018; Mohd *et al.*, 2019; suaya *et al.*, 2020; Papazian, Klompas, Luyt, 2020; Pinto *et al.*, 2021). A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é uma das preponderantes causas das infecções nosocomiais em UTIs que ocasionando elevação do tempo de internação do paciente com a utilização de antibióticos, despesas médicas, crescimentos nos índices de morbidade e mortalidade em todos os países (Soussan *et al.*, 2018; Vazquez & Kollef, 2018; Karakuzu *et al.*, 2018; Moah *et al.*, 2019; Silva *et al.*,2020; Papazian, Klompas, Luyt, 2020; Pinto *et al.*, 2021).

Diversos patógenos são encarregados por promover a pneumonia (Gram positivos e/ou negativos), principalmente *Streptococcus pneumoniae*, porém quando relacionados à PAVM, não é habitual (Suaya *et al.*, 2020). Ao diagnosticar em seu início precoce – até quatro dias de intubação - são, comumente, encontrados *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* resistente à *meticilina* (MRSA) e *Haemophilus influenzae*. No caso da diagnose tardia – após os quatros dias de

intubação- são detectadas bactérias oportunistas, como *Acinetobacter spp*, MRSA e *Pseudomonas aeruginosa* (Lima *et al.*, 2017; Souza *et al.*, 2017; Karakuzu *et al.*, 2018; Papazian *et al.*, 2020; Suaya *et al.*, 2020; Papazian *et al.*, 2020).

A incidência é relativa de acordo com a população pesquisada, os acometidos, geralmente, são traumáticos, como contusão pulmonar ou lesão cerebral, câncer, doenças obstrutivas pulmonares, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Papazian *et al.*, 2020). Nas UTIs, os enfermos manifestam-se uma precária higiene bucal e com o tubo traqueal, favorecem a formação de biofilmes (Souza *et al.*, 2017, Lima *et al.*, 2017). Com a proliferação do desse, os microorganismos tornam-se resistentes as terapias medicamentosas e elevam a taxa de morbimortalidade, logo opera como barreira para impossibilitar a penetração do fármaco e do organismo reconhecer o invasor (Lima *et al.*, 2017). Ademais, com a aplicação de antibióticos exacerbadamente, demonstra efeitos colaterais e propicia a resistência (Lamiyan *et al.*, 2020).

A excedência resistência bacteriana empregada pela abrangência de fármacos de amplo espectro e implantes. Corroborar para investigação de novos antimicrobianos, preferencialmente em fontes naturais, tornando-se um dos principais meios de pesquisa por seus diversos efeitos farmacológicos, por sua eficácia duradoura, segurança, confiabilidade e mínimos efeitos adversos (Sidrim *et al.*, 2019)

Uma dessas fontes naturais é o biopolímero quitina, indetificado, principalmente, na parede celular dos fungos e no exoesqueleto de crustáceos. Todavia, geralmente sua forma desacetilada é empregada, denominada quitosana (CS) (Mohan *et al.*, 2021). A CS é um polímero natural, atóxico, biocompatível, biodegradável e policatiônico natural com atividades antimicrobianas (Naveed *et al.*, 2019). Utilizado na produção de biomateriais, com o intuito de reduzir as resistências bacterianas. Além disso, devido a sua capacidade mucoadesiva inerente e do seu poder de penetração do biofilme, é avaliada como um transmissor de potência elevada para a liberação da droga para os pulmões, fomentando assim as suas atribuições e evidenciando a eficiência (Kucukogluet *al.*, 2019; Uzuneret *et al.*, 2019; Kenaret *al.*, 2019, Karadenizli *et al.*, 2019). Outrossim, as produções antibacterianas *in vitro*, juntamente com os resultados propostos pela citotoxicidade de micropartículas da CS favorecem diversas vantagens, como proporcionar uma menor nanotoxicidade e depuração local (Kucukogluet *al.*, 2019).

Dessa forma, com o aumento de bactérias resistentes aos antibióticos, corrobora na aplicação de novos biomateriais inerentes são extremamente necessários para combater e diminuir o número de casos agravados decorrentes a isso. Com isso, a quitosana é estudada por constituir por diversas propriedades funcionais, como antimicrobiana, proporcionando uma nova alternativa (Huang *et al.*, 2021). Com isso, a finalidade da pesquisa proposta é analisar a quitosana, por bancos de dados secundários, na assistência da pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM).

2. Metodologia

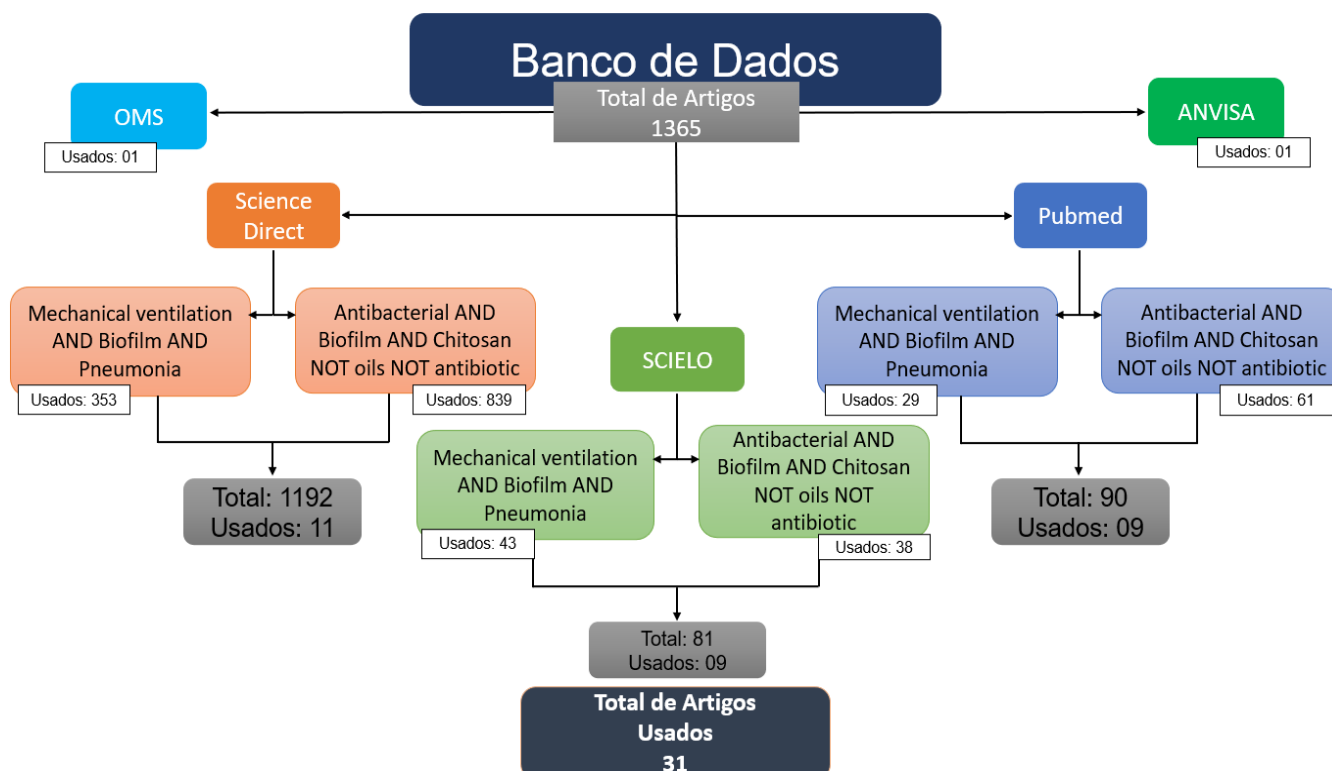
A pesquisa realizada é uma revisão sistemática (Fernando *et al.*, 2020), sobre “Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM) assistida pela quitosana”, através da consulta em bancos de dados online para o levantamento das informações. As principais bases de dados de periódicos utilizados para as buscas ativas dos artigos foram: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Organização Mundial da Saúde (OMS), PUBMED, Science Direct, Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

Os critérios de inclusão sobre o referido levantamento deram-se através do uso das combinações de palavras-chaves em inglês “Mechanical ventilation, biofilm, antibacterial, chitosan, pneumonia”, e as palavras em português “Ventilação mecânica, biofilme, antibacteriana, quitosana, pneumonia”. Com o intuito de tornar a busca mais específica, realizou-se as conexões entre os termos com a utilização dos operadores booleanos “AND” e “NOT”, que na íntegra retrata-se da temática referente de analisar a quitosana, por bancos de dados secundários, na assistência da pneumonia associada à ventilação mecânica. Como critério de exclusão eliminaram-se 1334 artigos de 1365 encontrados, limitando-se os resultados das buscas em

inglês, espanhol e português, em seguida das compilações resolveu-se as divergências por consenso em relação à duplicidade, as não relacionadas à temática e as aglutinadas com outras substâncias, como óleos e antibióticos.

Neste estudo, as referências bibliográficas selecionadas e utilizadas na pesquisa foram publicadas e indexadas nos referidos bancos de dados dos anos de 2017 a 2022. Neste levantamento são reportados 1 da ANVISA, 1 da OMS, 9 da PUBMED, 11 do Science Direct, 9 da SCIELO como demonstra-se no quadro a seguir (Figura 1). Utilizou-se o total de 31 artigos, todas as pesquisas, como a triagem de títulos, resumos e a seleção de estudos executaram-se pelos pesquisadores que trabalharam de forma independente. Assim, utilizaram-se todos os artigos considerados potencialmente legíveis para revisão do seu texto completo. Após isso, para a análise dos dados utilizou-se o programa Microsoft Excel versão Windows 10.

Figura 1: Fluxograma com as etapas de análise realizadas para seleção dos artigos científicos.



Fonte: Sousa (2021).

A Quadro 1 apresenta a listagem das principais publicações encontradas na busca ativa nos bancos de dados de periódicos, acerca da temática “Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM) assistida pela quitosana”.

Quadro 1: Artigos científicos listados dos bancos de dados.

Título do artigo	Autores e ano da pesquisa	Revista científica
Crítérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde	ANVISA, 2017	ANVISA
A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery	Ali; Ahmed,2018	PUBMED
Is Zero Ventilator-Associated Pneumonia Achievable?	Vazquez ; Kollef, 2018	PUBMED
Biomedical application of chitosan-based nanoscale delivery systems: Potential usefulness in siRNA delivery for cancer therapy	Ashrafizadeh <i>et al.</i> , 2021	PUBMED
The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients	François <i>et al.</i> , 2020	PUBMED
Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review.	Papazian; Klompas; Luyt, 2020	PUBMED
Bioinspired Heteromultivalent Chitosan- α -Fe ₂ O ₃ /Gadofullerene Hybrid Composite for Enhanced Antibiotic-Resistant Bacterial Pneumonia	Huang <i>et al.</i> ,2021	PUBMED
Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis	Fernando <i>et al.</i> , 2019	PUBMED
Identification of Streptococcus pneumoniae in Hospital-acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review	Suaya <i>et al.</i> , 2020	PUBMED
Chlorpromazine-impregnated catheters as a potential strategy to control biofilm-associated urinary tract infections	Sidrim <i>et al.</i> , 2019	PUBMED
Chitosans as new tools against biofilms formation on the surface of silicone urinary catheters	Campana <i>et al.</i> , 2018	Science direct
Chitosan as an effective inhibitor of multidrug resistant Acinetobacter baumannii	Costa <i>et al.</i> , 2017	Science direct
Ventilator-associated pneumonia: The central role of transcolonization	Soussan <i>et al.</i> , 2018	Science direct
The global prevalence of multidrug-resistance among Acinetobacter baumannii causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis.	Sazly <i>et al.</i> , 2019	Science direct
Chitosan oligosaccharide (COS): An overview	Naveed <i>et al.</i> , 2019	Science direct
The global prevalence of multidrug-resistance among Acinetobacter baumannii causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis	Mohd <i>et al.</i> , 2019	Science direct
A study on structural comparisons of α -chitin extracted from marine crustacean shell waste	Mohan <i>et al.</i> , 2021	Science direct
Recent advancements in applications of chitosan-based biomaterials for skin tissue engineering.	Madni <i>et al.</i> , 2021	Science direct
Investigating the potential of endolysin loaded chitosan nanoparticles in the treatment of pneumococcal pneumonia	Gondil; Harjai; Chhibber, 2021	Science direct
Preparation of chitosan nanoparticles by TPP ionic gelationcombined with spray drying, and the antibacterial activity of chitosan nanoparticles and a chitosan nanoparticle–amoxicillin complex.	Tan <i>et al.</i> , 2017	Science direct
Fatores de risco de pneumonia associada ao ventilador em pacientes criticamente III	Wu <i>et al.</i> , 2019	Science direct
Chitosan and their derivatives: Antibiofilm drugs against pathogenic bacteria	Khan <i>et al.</i> , 2020	Science direct
In vitro antibacterial activity of ciprofloxacin loaded chitosan microparticles and their effects on human lung epithelial cells	Kucukoglu <i>et al.</i> , 2019	Science direct

<i>Nomear a doença coronavírus (COVID-19) e o vírus que a causa.</i>	OMS, 2020	OMS
Fatores de risco prognóstico na pneumonia associada ao ventilador.	Karakuzu <i>et al.</i> , 2018	SCIELO
Venom peptides in association with standard drugs: a novel strategy for combating antibiotic resistance-an overview.	Lamiyan; Dalal; Kumar, 2020	SCIELO
Characteristics of chitosan fiber and their effects towards improvement of antibacterial activity	Li <i>et al.</i> , 2022	SCIELO
Analysis of biofilm production by clinical isolates of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> from patients with ventilator-associated pneumonia.	Lima <i>et al.</i> , 2017	SCIELO
Efficiency of different protocols for oral hygiene combined with the use of chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia	<i>et al.</i> , 2021	SCIELO
Good nursing practices towards patients on invasive mechanical ventilation in hospital emergency.	Santos <i>et al.</i> , 2020	SCIELO
Impact of oral hygiene in patients undergoing mechanical ventilation in the COVID-19 pandemic.	Silva <i>et al.</i> , 2020	SCIELO
Combinação de escovação dentária e clorexidina em comparação com o uso exclusivo de clorexidina para reduzir o risco de pneumonia associada à ventilação: Uma revisão sistemática com meta-análise	Silva <i>et al.</i> , 2021	SCIELO
Association between pathogens from tracheal aspirate and oral biofilm of patients on mechanical ventilation	Souza <i>et al.</i> , 2017	SCIELO

Fonte: Mendes (2021).

3. Resultados e Discussão

3.1 Pneumonia associada à Ventilação Mecânica

Os pacientes com fraqueza respiratória e metabólica usufruem da ventilação mecânica (VM), método de ventilação artificial que assegura a manutenção das trocas gasosas essenciais ao organismo e é apontado como um suporte terapêutico, habitualmente, aplicado em unidades de terapia intensiva (UTI). Todavia, expõe os enfermos ao perigo de adquirir Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM) (Lima *et al.*, 2017).

Inúmeros fatores de risco são respectivos, como aplicação prolongada da ventilação mecânica, pessoas de gênero masculino, senis, apresentadores de comorbidades (cadiopulmonar), aspiração, regurgitação, cirurgias invasivas, queimaduras, lesão ou inflamação no pulmão, disfunção imunológica sistêmica, fatores genéticos, indiscriminação de antibioticoterapia prévia, entre outras (Silva *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2019). A queimadura é um fator de risco de PAV por inflamação pulmonar consequente de lesão pulmonar direta ou disfunção imunológica sistêmica, polimorfismos genéticos relacionados a mediadores inflamatórios é capaz de ampliar o risco do seu progresso, eventualmente devido a uma resposta ineficiente às bactérias (Silva *et al.*, 2021).

A VM é um método de reforço no tratamento de enfermo com insuficiência respiratória crônica aguda ou acentuada. Os objetivos essenciais são: aliviar a tensão dos músculos respiratórios, manterem as trocas gasosas, regressar ou precaver a exaustão dos músculos respiratórios, reduzirem o consumo de oxigênio e amenizar o desconforto respiratório (Silva *et al.*, 2020). A taxa de mortalidade de PAV comumente varia entre 25% a 50%. Apesar disso, é capaz de elevar para 70%, em alguns casos. Conforme os dados do Sistema Nacional de Vigilância de Infecções Nosocomiais (NNIS), em torno de 2,4–14,7 dos casos de pneumonia se manifestam em 1000 dias de VM (Kaeakuzu *et al.*, 2018).

A PAVM é uma importante Infecção Pertencente à Saúde (HCRI) e provoca o acréscimo na mortalidade, dias de internação na UTI e custos hospitalares, essa sucede mediante quatro mecanismos, que são: (1) aspiração de secreções, (2)

inalação de aerossóis contaminados, (3) disseminação de bactérias por via hematogênica e (4) translocação de bactérias do trato gastrointestinal. Dentre esses mecanismos, a aspiração de secreção da cavidade oral e orofaringe é o mais pertinente, estando designada a pneumonia aspirativa (Silva *et al.*, 2020).

A detecção prévia de PAV é crítica, devido à administração tardia do recurso terapêutico, estando correlacionada ao acréscimo da mortalidade. Todavia, a relevância da ministração rápida para o tratamento, é preciso balancear contra os perigos de antibióticos dispensáveis, contendo resistência aos tais e superinfecções, sobretudo na UTI. Encontrar o equilíbrio certo é um desafio, visto que, é difícil a sua diagnose, por não existir um padrão de referência prático, as taxas e resultados constatados de PAV diversificam vastamente, conforme o conteúdo empregue e dois terços dos pacientes tratados, estando ou não eivados (Fernando *et al.*, 2020).

A diagnose da pneumonia é complexa, as três partes indispensáveis para a constatação de PAV em concordância com os padrões atuais são sinais e sintomas, radiografia de tórax, e exames laboratoriais. No presente momento, não existe um padrão ouro para o seu diagnóstico, além disso, majoritariamente as demarcações empreguem não contém sensibilidade ou particularidade suficiente para determinar com exatidão (Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA, 2017). Os dados microbiológicos são manuseados na tentativa de aperfeiçoar a exatidão do diagnóstico em razão da baixa especificidade dos padrões clínicos esporadicamente (Lima *et al.*, 2017).

Os médicos habitualmente expõem com indicadores radiográficos, clínicos e laboratoriais para diagnosticar PAV e iniciar o tratamento empírico. Compreende-se em secreções purulentas, febre, hipoxemia, contagem elevada de leucócitos, infiltrado radiográfico de tórax novo ou gradativo e culturas positivas de aspirado endotraqueal (ETA) ou técnicas de amostragem broncoscópica (lavagem broncoalveolar [BAL] e escova de espécime protegida [PSB]) (Fernando *et al.*, 2020).

Os métodos de precaução para PAV abrangem intercessão como erguer a cabeça do enfermo, aplicação de medicamentos profilaticamente, definirem o período da VM e impedir a sedação. A higiene é indicada como um encargo principal da prevenção e, com aplicação padronizada, consegue reduzir substancialmente a índice de infecções do trato respiratório através da colonização microbiana (Silva *et al.*, 2020; Pinto *et al.*, 2021).

3.2 Resistência Bacteriana

Os antibióticos são as entidades químicas que erradicam as bactérias ou tardam sua evolução. Porém, estes fármacos milagrosos desde o desenvolvimento da penicilina, não deixavam de manifestar efeitos colaterais graves. Estabeleceu-se que a aplicabilidade em longo prazo de forma demasiada deu-se origem a uma desordem séria denominada como *resistência antimicrobiana*. Os agentes apresentam técnicas para combater com sucesso por intermédio de distintos mecanismos, integrando alteração em seus genes, uma opção de sobrevivência aceita por microrganismos patogênicos e não patogênicos. Os altos níveis de uso regular e acentuado de antibióticos comerciais dificultam a conjectura e prejudica a efetividade dos medicamentos produzidos pela indústria farmacêutica (Lamiyan *et al.*, 2020).

Propõe-se que, o tubo traqueal atue como um gatilho para PAV pela produção de biofilme em sua superfície, contribuindo com a patogênese da infecção. A interação microbiana dentro do biofilme colabora para a patologia, nesse sentido ocorre uma implicação na terapia antimicrobiana, ampliando as taxas de morbimortalidade associadas a esta infecção. O decréscimo para a produção da placa bacteriana no tubo endotraqueal durante a VM e, em sequência, diminuir a frequência da PAV, a purificação da microbiota oral e a redução das placas dentais tem sido aplicada, posto que ambas sejam fontes potenciais para a sua presença (Lima *et al.*, 2017).

O biofilme é composto por comunidades bacterianas inseridas na matriz polissacarídica extracelular (EPS). Contém uma estrutura tridimensional que fornece às células bacterianas uma matriz de crescimento e um estado de sobrevivência estável, protege as células das condições ambientais adversas e conserte a comunicação entre essas, através do quorum sensing

(QS), que contêm papel primordial na elaboração do composto e é alvo dos pesquisadores na procura por métodos contra infecções de *P. aeruginosa* (Neves *et al.*, 2021).

Essa matriz é um reservatório permanente de microrganismos que causam infecções em áreas afastadas do corpo. Os patógenos respiratórios, regularmente, não são detectados na microbiota oral de indivíduo saudáveis, mas pacientes hospitalizados são suscetíveis à colonização por estes microrganismos. Outrossim, os internados em UTIs, continuamente, apontam higiene bucal precária, com a adição considerável da camada protetora. Além disso, esses elementos impossibilitam a inserção de agentes quimioterápicos dificultando sua eliminação (Souza *et al.*, 2017).

A indagação da resistência aos antibióticos influenciou a análise de novos fármacos alternativos para o monitoramento de infecções bacterianas com efeitos sinérgicos. Desde os tempos antigos, o homem usufrui de materiais naturais para terapias medicamentosas. Mediante o abrupto acréscimo da resistência, os empenhos científicos processados são redirecionados para a pesquisa de possibilidades da natureza que sejam possantes, porém limitando sua toxicidade (Lamiyan *et al.*, 2020). Um elevado predomínio de patógenos respiratórios, como *Acinetobacter ssp* e *Pseudomonas spp.*, é possível detectar na saliva e no biofilme dentário de hospitalizados. Níveis consideráveis de *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Enterobacter cloacae*, também são avistados em pacientes de UTI (Souza *et al.*, 2017; Suaya *et al.*, 2020).

Na atualidade, a *P. aeruginosa* é exposta como fundamental agente de PAV em UTI, ocasionando em torno de 50% dos casos de PAV. Essa infecção microbiana ocorre, preponderantemente, em pacientes críticos e imunocomprometidos e são referentes ao aumento da morbimortalidade nas enfermarias e sua falta de susceptibilidade ao tratamento (Lima *et al.*, 2017).

No caso da *Acinetobacter baumannii* é inerentemente excessivamente resistente a diversos fármacos, tornando um significativo causador de infecções nosocomiais, particularmente na UTIs. A prevalência geral de multirresistência entre *A. baumannii* promovendo pneumonia adquirida em hospitais (HAP) e PAV agrupada em 114 estudos deu-se 79,9% (IC de 95% 73,9-85,4%). As regiões primordiais com predominâncias exposta são América Central (100%), América Latina e Caribe (100%) e Europa Ocidental (91,4%; IC de 95%, 70-99,9%) (Sazly *et al.*, 2019).

Apesar de que o *Streptococcus pneumoniae* seja a causa bacteriana mais comum de enfermidades pneumonia adquirida na comunidade (PAC), seu papel na HAP não é claro. Os microrganismos constantemente indicados em HAP ou PAV são *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, e *Acinetobacter spp.*, que aglutinadas acarretam por volta de 80% dos episódios. A PAV de início precoce é geralmente ocasionada por antibióticos, bactérias sensíveis, relativa à comunidade, como *Haemophilus spp*, mas sensíveis à meticilina *S. aureus* (MSSA), enquanto a VAP de início atardado é usualmente propiciada por multirresistente patógenos associados à exposição ao ambiente de saúde, incluindo *P. aeruginosa*, espécies de *Acinetobacter spp.* e *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) (Suaya *et al.*, 2020).

3.3 Quitosana

A quitina, incluso com seus derivados, é um biomaterial, está gradativamente mais popularizado, devido a várias características vantajosas. Esse é o principal componente dos exoesqueletos dos artrópodes e igualmente, encontrado nas paredes celulares dos fungos, casulos de mariposas, diatomáceas, algas coralina, moluscos, protistas, poliquetas, dentro de peixes e esponjas de água doce. Considerado o segundo biopolímero com maior abundancia, depois da celulose. A quitina é facilmente processada em seus derivados, como a quitosana. Este demonstra as suas aplicações promissoras em uma ampla gama de áreas, incluindo ciência de alimentos, medicina, agricultura e o campo biomédico (Casteleijn *et al.*, 2018).

Este biomaterial é constituído por cadeias lineares catiônicas com grupos amino, nos quais os grupos radicais livres lhes conferem grande potencial para reagir com uma grande variedade de moléculas. Assim, este biopolímero ganha à

disponibilidade para se ligar a grupos pendentes (Madni *et al.*, 2021). Além disso, sulfatando grupos amina, as reversões das características da CS obtidas com a insolubilidade em pH alto e suas propriedades hemostáticas e catiônicas. Consiste em inserir especificidades anticoagulantes no processo de sulfatação, com isso, as moléculas serão aniônicas e solúveis em água. Logo, os grupos anexados a quitosana permitem a fabricação de materiais versáteis com funcionalidade única e alterando e/ou as propriedades físicas desses materiais (Kalantari *et al.*, 2019).

A quitosana (CS), extraída da quitina através de processos químicos, como no caso de desacetilação por hidrólise alcalina e posterior tratamento com soluções ácidas, formada por 2-amino-2 desoxi-D-glucopiranosose ligada por β (1 \rightarrow 4) glicosídico. Outro método é a desacetilação termoquímica da quitina em meio alcalino, naturalmente captada pelo uso de fungos. Dentre essas metodologias alcalinas é usualmente aplicados, como hidrólise em posição acetilada executando com soluções de NaOH, levando à N-desacetilação do polímero e o sulfato de hidrazina e hidrazina anidra são outras técnicas complementares (Kalantari *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, esse biopolímero se introduziu no domínio médico devido às suas propriedades intrínsecas atraentes, nomeadamente a elevada biocompatibilidade, atóxicidade, a biodegradabilidade, fungistática, a baixa alergenicidade, a limitada citotoxicidade nas células humanas, hemostasia. Outroassim, a CS e os seus derivados possuem um vasto espectro de atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas, gram-negativas, fungos filamentosos e leveduras, em estados planctônicos, como sésil (Naveed *et al.*, 2019; Lima *et al.*, 2021).

3.4 Atividade Antimicrobiana da Quitosana

O expressivo acréscimo nos casos de resistência bacteriana na última década, acarretada pela dificuldade de tratamentos eficazes com aplicação de antibióticos. Os empecilhos para suas medidas terapêuticas influenciam em pesquisas sobre superfícies implantadas que resistem à colonização microbiana e, conseqüente, formação de biofilme. As estratégias empregadas para prevenir a adesão dos patógenos baseiam-se no revestimento de dispositivos médicos implantáveis com compostos que geram superfícies antiadesivas/repelentes de bactérias (polímeros), assassínios de contatos (peptídeos antimicrobianos) ou superfícies antimicrobianas de libertação (metais e biocidas). Apesar dos esforços para reduzir a incidência das infecções associadas aos implantes, majoritário dos revestimentos desenvolvidos apresenta baixa biocompatibilidade e toxicidade para as células humanas (Lima *et al.*, 2021).

As infecções bacterianas em dispositivos médicos é um problema clínico global que ameaça tratamentos e a saúde dos pacientes, como já citado acima, muitas pesquisas são feitas com o intuito de extinguir ou minorar os riscos dessas patologias. Os pontos prioritários são precatar a adesão e proliferação bacteriana, que pretendem isolar fontes de contenção e suprimir o crescimento de potenciais colônias danosas (Kumorek *et al.*, 2019).

A modificação química da CS ou a aglutinação dessas com reagentes fornecem soluções para esse problema, pois essas abordagens são capazes de melhorar propriedades como solubilidade e desempenho antimicrobiano do biomaterial, e as propriedades relevantes de compósitos, conseguem o seu aprimoramento (Hu *et al.*, 2021). As diferentes proporções dos monossacarídeos constituintes da quitosana acarretam distintas atribuições físico-químicas, como peso molecular (MW), grau de desacetilação (DD) e viscosidade. Esses determinaram em grande parte as atividades antibacterianas e anti-biofilme da CS (Khan *et al.*, 2020).

Diversos autores relataram suas atividades bactericidas ou bacteriostáticas, logo se aspira que os cátions interajam eletrostaticamente com componentes negativos (proteínas), ocasionando a inibição dos biofilmes. Dessa forma, a CS é, usualmente, aplicada na proteção de dispositivos médicos, no caso de cateteres e implantes, principalmente para MRSA, *Streptococcus* β -hemolítico e *Pseudomonas aeruginosa* (Khan *et al.*, 2020).

De acordo com Li *et al.*, (2022), investigou suas composições e suas características mecânicas, confirmando seu efeito bacteriostática no *S. aureus* e bactericida na *E. coli* correlacionando com sua fibra, MW e DD, contribuindo para averiguar a eficiência em razão da sua estrutura, incentivando a empregabilidade e aperfeiçoamento da mesma. A ação bactericida contra *S. aureus* desestabiliza suas estruturas intracelulares e parede celular, infere-se que essa representa um potencial biopolímero como agente antibacteriano a fim de combater e auxiliar no controle da resistência ao ambiente hospitalar (Oliveira *et al.*, 2019).

Referente à pesquisa do Costa *et al.*, (2017), a CS demonstra um elevado potencial contra o *Acinetobacter baumannii*, mesmo com cepas resistentes, não interferiu na sua ação bacteriana, com a concentração mínima inibitória (MIC), de 0,5 a 1mg/mL, atuando na inibição da aderência do biofilme. Dessa forma, igualmente é utilizada nos cateteres urinários por sua atividade de reduzir ou evitar o exopolissacarídeo da proliferação de *Klebsiella spp.* e *E. coli* (Campana *et al.*, 2018).

Essa resulta na permeabilidade entre o biopolímero e nas células bacterianas e fungicas por interações eletrostáticas. Dessa forma, deve-se atribuir à sua composição química que leva à formação de um complexo policatiónico entre o grupo amino da quitosana e a membrana celular externa do agente. De um modo geral, a permeabilização da superfície celular causa o vazamento de substâncias intracelulares, que eventualmente leva a apoptose das mesmas (Jianhui Li *et al.*, 2020; Cremar *et al.*, 2018). A cadeia molecular da CS possui grupos funcionais (hidroxila e amino) que facilitam a formação de interações, que permitem as estruturas interconectadas dentro dos compostos por sua base. Esse contacto permitiu que membros da comunidade científica projetassem e estruturassem arquiteturas funcionais baseadas nesse biomaterial usando métodos incluindo montagem layer-by-layer (LBL) (Hu *et al.*, 2021).

3.5 Layer-by-layer (LBL)

O método LBL, por definição, é uma ferramenta poderosa para preparar novos materiais através da deposição sequencial de camadas (Zhao *et al.*, 2019). A abordagem dessa metodologia oferece controle sobre a composição, arquitetura, espessura e propriedades mecânicas do filme variando a condições de montagem. Alguns dos benefícios do método são devidos o filme poder anexar e liberar uma variedade de biomoléculas frágeis, como proteínas (DNA), enzimas e polissacarídeos, salvaguardando a atividade biológica dessas biomoléculas. Portanto, a abordagem fornece uma ferramenta simples e versátil para criar revestimentos biofuncionalizados em qualquer tipo de geometria de substrato, como superfícies de implantes médicos (Kumorek *et al.*, 2019). Nesse contexto, o referido material reage com outros materiais através de interações, incluindo força eletrostática, ligação de hidrogênio, ligação de base de Schiff (Hu *et al.*, 2021; Paris *et al.*, 2021).

A CS é almejada por suas características de transfecção, gelificação in situ, inibição da bomba de efluxo, liberação controlada de drogas, mucoadesão. Além as suas propriedades atribuídas ao seu grupo funcionais amina primária e sua bioadesão que permite a aderência do biopolímeros a tecidos brandos ou rígidos, assim utilizados nas áreas de odontologia, oftalmologia, áreas de medidas ortopédicas e cirúrgicas (Ali & Ahmed, 2018; Ashrafizadeh *et al.*, 2021).

Ademais, com base em teorias de pesquisadores, o LBL é empregado para projetar biomateriais baseados em CS e as interações da força motriz, como propriedades biológicas dos materiais produzidos para aplicações biomédicas, amplamente reconhecidas. Por exemplo, o LBL permite a integração da funcionalidade da biocompatibilidade da CS e da atividade terapêutica de drogas e proteínas (Paris *et al.*, 2021). Utilizando suas vantagens, estudos demonstraram a eficácia dessa técnica utilizando a CS com propriedades anti aderentes introduzidas, os revestimentos biodegradáveis restringiram a aderência de *Staphylococcus aureus* em cerca de 80% dessas superfícies (Kumorek *et al.*, 2019).

4. Conclusão

Posto isso, verifica-se que uma forma provável de combater as infecções bacterianas relacionadas à ventilação mecânica é a quitosana e seus derivados, que possuem atividades antimicrobianas relevantes e grande potencial para utilização dos mesmos no combate a tenacidade de microorganismos. As múltiplas características desse biomaterial, citadas por diversos autores, reforçam a possibilidade da utilização do mesmo no combate a PAVM, interferindo na proliferação de biofilmes. A CS age através de sua composição química, que interage com a membrana celular do patógeno, levando o mesmo a realizar apoptose. Destarte, as propriedades mucoadesivas e antibacterianas do biopolímero corroboram para investigações e investimentos em cateteres da ventilação mecânica, evitando o biofilme e, com isso, reduzir a resistência bacteriana, as despesas médicas e o desconforto do enfermo.

Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2017). *Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde*. (2a ed.), ANVISA; <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/criterios-diagnosticos-das-infecoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude>
- Ali, A. & Ahmed, S. (2018). A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 109, 273–286. 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.078
- Ashrafizadeh, M. Delfi M, Hashemi F, Zabolian A, Saleki H, Bagherian M, Azami N, Farahani M. V, Sharifzadeh S. O, Hamzehlou S, Hushmandi K, Makvandi P, Zarrabi A, Hamblin M. R, & Varma R. S. (2021). Biomedical application of chitosan-based nanoscale delivery systems: Potential usefulness in siRNA delivery for cancer therapy. *Carbohydrate Polymers*, 26010.1016/j.carbpol.2021.117809.
- Campana, R., Biondo, F., Mastrotto, F., Baffone, W., & Casettari, L. (2018). Chitosans as new tools against biofilms formation on the surface of silicone urinary catheters. *International Journal of Biological Macromolecules*. 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.08.
- Costa, E. M., Silva, S., Vicente, S., Veiga, M., Tavaría, F., & Pintado, M. M. (2017). Chitosan as an effective inhibitor of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Carbohydrate Polymers*, 178, 347–351. 10.1016/j.carbpol.2017.09.055
- François, B., Laterre, P. F., Luyt, C. E., & Chastre, J. (2020). The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Critical care (London, England)*, 24(1), 289. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03013-2>
- Gondil, S. V., Harjai, K., & Chhibber, S., (2021). Investigating the potential of endolysin loaded chitosan nanoparticles in the treatment of pneumococcal pneumonia. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 61, 102142, 2021. doi.org/10.1016/J.JDDST.2020.102142
- Huang, J., Gou, J., Zou, X., Zhu, J., Wu, S., & Zhang, T., (2021). Bioinspired Heteromultivalent Chitosan- α -Fe₂O₃/Gadofullerene Hybrid Composite for Enhanced Antibiotic-Resistant Bacterial Pneumonia. *Journal of Biomedical Nanotechnology* 17 (6), 1217-1228, 2021. 10.1166/jbn.2021.3093
- Karakuzu, Z., Iscimen, R., Akalin, H., Kelebek Girgin, N., Kahveci, F., & Sinirtas, M. (2018). Fatores de risco prognóstico na pneumonia associada ao ventilador. *Monitor de ciências médicas: revista médica internacional de pesquisa experimental e clínica*, 24, 1321–1328. <https://doi.org/10.12659/msm.905919>
- Khan, F. Pham, D. T. N. Oloketuyi, S. F. Manivasagan, P. Oh, J. & Kim, Y. (2020). Chitosan and their derivatives: Antibiofilm drugs against pathogenic bacteria, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Volume 185, 110627. 10.1016/j.colsurfb.2019.110627.
- Kucukoglu, V., Uzuner H., Kenar H., & Karadenizli A., (2019). In vitro antibacterial activity of ciprofloxacin loaded chitosan microparticles and their effects on human lung epithelial cells. *International Journal of Pharmaceutics* 569, 118578, 2019. 10.1016/J.IJPHARM.2019.118578
- Lamiyan, A. K., Dalal, R., & Kumar, N. R. (2020). Venom peptides in association with standard drugs: a novel strategy for combating antibiotic resistance-an overview. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 26. 10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0001
- Li, J Fu, J. Tian, X. Hua, T. Poon, T. Koo, M & Chan, W. (2022). Characteristics of chitosan fiber and their effects towards improvement of antibacterial activity, *Carbohydrate Polymers*, Volume 280. 10.1016/j.carbpol.2021.119031.
- Lima, J. L. D. C., Alves, L. R., Paz, J. N. P. D., Rabelo, M. A., Maciel, M. A. V., & Morais, M. M. C. D. (2017). Analysis of biofilm production by clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with ventilator-associated pneumonia. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 29, 310-316.. 10.5935/0103-507X.20170039
- Madni, A., Kousar, R., Naeem, N., & Wahid, F. (2021). Recent advancements in applications of chitosan-based biomaterials for skin tissue engineering. *Journal of Bioresources and Bioproducts*, 6(1), 11–25. 10.1016/j.jobab.2021.01.002
- Mohan, K., Muralisankar, T., Jayakumar, R., & Rajeev Gandhi, C. (2021). A study on structural comparisons of α -chitin extracted from marine crustacean shell waste. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 2, 100037. 10.1016/j.carpta.2021.100037
- Mohd Sazlly, L. S., Zainal Abidin, A., Liew, S., Roberts, J., & Sime, F. (2019). The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 10.1016/j.jinf.2019.09.012

Naveed, M., Phil, L., Sohail, M., Hasnat, M., Baig, M. M. F. A., Ihsan, A. U., & Zhou, Q. G. (2019). Chitosan oligosaccharide (COS): An overview. *International journal of biological macromolecules*, 129, 827-843. 10.1016/j.ijbiomac.2019.01.192

Organização Mundial da Saúde. *Nomear a doença coronavírus (COVID-19) e o vírus que a causa.* (2020). em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes)

Papazian, L. Klompas, M. & Luyt, C. E. (2020). Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, 46 (5), 888-906. 10.1007/s00134-020-05980-0

Pinto, A. C. D. S., Silva, B. M. D., Santiago-Junior, J. F., & Sales-Peres, S. H. D. C. (2021). Efficiency of different protocols for oral hygiene combined with the use of chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 47. 10.36416/1806-3756/e20190286

Santos, C. D., Nascimento, E. R. P. D., Hermida, P. M. V., Silva, T. G. D., Galetto, S. G. D. S., Silva, N. J. C. D., & Salum, N. C. (2020). Good nursing practices towards patients on invasive mechanical ventilation in hospital emergency. *Escola Anna Nery*, 24. 10.1590/2177-9465-EAN-2019-0300

Sazilly, L. S. M. Abidin, A. Z. Liew, S. Roberts, J. & Sime, F. (2019). The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 10.1016/j.jinf.2019.09.012

Shannon, M. F. Tran, A. Cheng, W. Klompas, M. Kyeremanteng, K. Mehta, S. English, S. W., Muscedere, J. Cook, D. J. Torres, A. Ranzani, O. T. Fox-Robichaud, A. E. Alhazzani, W. Munshi, L. Guyatt, G. H., & Rochweg, B. (2020). Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients- a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 46 (6), 1170-1179. 10.1007/s00134-020-06036-z

Sidrim, J. J., Amando, B. R., Gomes, F. I., do Amaral, M. S., de Sousa, P. C., Ocadaque, C. J., & SCM Castelo-Branco, D. D. (2019). Chlorpromazine-impregnated catheters as a potential strategy to control biofilm-associated urinary tract infections. *Future Microbiology*, 14(12), 1023-1034. 10.2217/fmb-2019-0092

Silva, D. H. F., Camargos, J. H. D., Rodrigues, J. G., Nogueira, L. S., Azevedo, D. A. D., Carvalho, M. D. G., & Pinheiro, M. D. B. (2020). Impact of oral hygiene in patients undergoing mechanical ventilation in the COVID-19 pandemic. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66, 96-101. 10.1590/1806-9282.66.S2.96

Silva, P., Paranhos, LR, Meneses-Santos, D., Blumenberg, C., Macedo, D. R., & Cardoso, S. V (2021). Combinação de escovação dentária e clorexidina em comparação com o uso exclusivo de clorexidina para reduzir o risco de pneumonia associada à ventilação: Uma revisão sistemática com meta-análise. *Clinics (São Paulo, Brasil)*, 76, e2659. 10.6061/clinics/2021/e2659

Soussan, R., Schimpf, C., Pilmis, B., Degroote, T., Tran, M., Bruel, C., & Philippart, F. (2018). Ventilator-associated pneumonia: The central role of transcolonization. *Journal of Critical Care*. 10.1016/j.jcrc.2018.12.005

Souza, L. C. D., Mota, V. B. R. D., Carvalho, A. V. D. S. Z. D., Corrêa, R. D. G. C. F., Liberio, S. A., & Lopes, F. F. (2017). Association between pathogens from tracheal aspirate and oral biofilm of patients on mechanical ventilation. *Brazilian oral research*, 31. 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0038

Suaya, J. A., Fletcher, M. A., Georgalis, L., Arguedas, A., McLaughlin, J. M., Ferreira, G., & Verstraeten, T. (2020). Identification of *Streptococcus pneumoniae* in Hospital-acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review. *Journal of Hospital Infection*. 10.1016/j.jhin.2020.09.036

Vazquez Guillamet, C., & Kollef, M. H. (2018). Is Zero Ventilator-Associated Pneumonia Achievable? *Clinics in Chest Medicine*, 39(4), 809-822. 10.1016/j.ccm.2018.08.004

Tan, T. N., Thi, T. H. N., San-Lang, W., Thi, P. K. V., & Anh, D. N., (2017). Preparation of chitosan nanoparticles by TPP ionic gelation combined with spray drying, and the antibacterial activity of chitosan nanoparticles and a chitosan nanoparticle- amoxicillin complex. *Res Chem Intermed*. 43:3527-3537 10.1007/s11164-016-2428-8

Wu D, Wu C, & Zhang S, & Zhong Y. (2019). Fatores de risco de pneumonia associada ao ventilador em pacientes criticamente III. *Front Pharmacol*. 10:482.10.3389/fphar.2019.00482.