



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

CARLOS EDUARDO DA ROCHA SANTOS

**A ADIÇÃO DE SOLUÇÃO DE PERMANGANATO DE POTÁSSIO AO
CURATIVO PRECONIZADO POR DIRETRIZES INTERNACIONAIS,
NO LOCAL DE INSERÇÃO DO CATETER VENOSO CENTRAL, PODE
REDUZIR A PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES DA CORRENTE
SANGUÍNEA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA? Um ensaio
clínico randomizado**

CARLOS EDUARDO DA ROCHA SANTOS

**A ADIÇÃO DE SOLUÇÃO DE PERMANGANATO DE POTÁSSIO AO CURATIVO
PRECONIZADO POR DIRETRIZES INTERNACIONAIS, NO LOCAL DE
INSERÇÃO DO CATETER VENOSO CENTRAL, PODE REDUZIR A
PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES DA CORRENTE SANGUÍNEA EM UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA? Um ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL.

Área: Microbiologia / Imunologia. Linha de pesquisa: Doenças infecciosas de interesse médico-odontológico

Orientadora: Profa. Assoc. Luciane Dias de Oliveira
Coorientador: Prof. Dr. João Manoel Theotônio dos Santos

São José dos Campos

2021

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2021]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Santos , Carlos Eduardo da Rocha

A adição de solução de permanganato de potássio ao curativo preconizado por diretrizes internacionais, no local de inserção do cateter venoso central, pode reduzir a prevalência de infecções da corrente sanguínea em Unidade de Terapia Intensiva? Um ensaio clínico randomizado / Carlos Eduardo da Rocha Santos . - São José dos Campos : [s.n.], 2021.

62 f. : il.

Tese (Doutorado em Biopatologia Bucal) - Pós-graduação em Biopatologia Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2021.

Orientadora: Luciane Dias de Oliveira

Coorientador: João Manoel Theotonio Dos Santos

1. Unidade de Terapia Intensiva. 2. Cateteres. 3. Permanganato de potássio . I. Oliveira , Luciane Dias de, orient. II. Santos, João Manoel Theotonio Dos, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. V. Universidade Estadual Paulista (Unesp). VI. Título.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Assoc. Luciane Dias de Oliveira (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Assoc. Luana Marotta Reis de Vasconcellos

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Titular. Marcia Carneiro Valera Garakis

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. José Roberto Tavares

Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)

Departamento de Clínica Médica

Campus de São Paulo

Prof. Titular José Luiz Gomes do Amaral

Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)

Departamento de Cirurgia

Campus de São Paulo

São José dos Campos, 29 de abril de 2021.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese

À minha família, **Alessandra, Leonardo e Guilherme**, pelo apoio incondicional.

Ao meu pai **Hugo Hani da Rocha Santos**, *in memoriam*, que pela precocidade de sua morte, não pôde dividir comigo este momento de alegria e orgulho, mas, como em todas as minhas conquistas, preparou-me para chegar até aqui.

À minha mãe **Maria Ignez Teixeira Leite da Rocha Santos** que, por seu espírito de luta, ensinou-me que por mais árdua que seja a tarefa, devemos sempre lutar para realizá-la, porque habitualmente a realizaremos.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Luciane Dias de Oliveira, minha orientadora, sem palavras para agradecer a oportunidade desta grande realização e, pela atenção dispensada em todas as fases desta Tese de Doutorado.

À Profa. Dra. Marcia Carneiro Valera Garakis, pelo incentivo e por apresentar-me à minha orientadora.

Ao Prof. Dr. João Manoel Theotônio dos Santos, meu coorientador, amigo e parceiro de todas as horas, pela atenção dispensada e pelo cuidado na elaboração de todas as fases desta Tese de Doutorado.

Ao Prof. Dr. Morun Bernardino, pelo trabalho desenvolvido nos aspectos químicos e análise estatística dos dados obtidos, pois sem estas importantes contribuições este trabalho não teria sido concluído.

Agradeço todos os Professores do Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal.

Agradeço também, com grande carinho, a Thaisa, representando todos os funcionários do Hospital Policlínico que trabalharam bastante para a realização deste sonho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço principalmente os pacientes que concordaram em participar deste projeto de pesquisa, tornando-o factível.

"Uma coisa é necessário ter:
ou um espírito leve por
natureza ou um espírito
aliviado pela arte e pelo
saber".

Friedrich Nietzsche

SUMÁRIO

RESUMO.....	08
ABSTRACT.....	09
1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Cateter venoso central.....	12
1.2 Conceito de cateter/dia.....	12
1.3 Curativo no local de inserção do cateter venoso central.....	12
1.4 Permanganato de potássio.....	14
1.4.1 Efeito oxidante e instabilidade das soluções de permanganato de potássio.....	15
1.4.2 Efeito coligativo do permanganato de potássio e seus produtos – adstringência.....	19
1.4.3 Uso do permanganato em saúde pública.....	19
1.4.3.1 Toxicidade em humanos e uso na medicina.....	20
1.5 Utilização do permanganato de potássio na UTI do Hospital Policlin 9 de julho.....	22
2 PROPOSIÇÃO.....	23
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	24
3.1 Considerações éticas.....	24
3.2 Desenho do estudo.....	24
3.3 Fórmula Magistral da Solução de Permanganato de Potássio 1:10.000.....	25
3.3.1 Reagentes e equipamento usados no preparo das soluções de permanganato de potássio.....	25
3.3.2 Método de preparo das soluções de permanganato de potássio 0,01%.....	26
3.3.3 Procedimento de aplicação das soluções.....	27
3.4 Banco de dados de Controle de Infecção e Cateteres/dia.....	28
3.4.1 Critérios de Exclusão.....	28
3.5 Delineamento do Estudo.....	28
3.5.1 Inclusão no Protocolo de Pesquisa.....	28

3.5.2 Randomização.....	29
3.5.3 Cateteres/dia com curativo habitual - <i>CDC Guidelines</i>	29
3.5.4 Cateteres/dia com curativo habitual e adição de solução de permanganato de potássio 1:10.000.....	30
3.5.5 Hemoculturas.....	31
3.5.6 Critérios diagnósticos de infecção de corrente sanguínea relacionada à inserção de cateter venoso central.....	31
3.5.7 Critérios de avaliação de gravidade dos pacientes nos dois grupos.....	32
3.5.8. Compilação dos dados.....	32
3.5.9 Análise Estatística.....	33
3.5.9.1 Método de edição dos dados e análise estatística.....	33
3.5.9.1.1 Cálculo do n-amostal.....	33
3.5.9.1.2 Randomização da amostra.....	35
3.5.9.1.3 Análise descritiva e exploratória.....	35
3.5.9.2 Testes de comparação dos valores das variáveis entre os grupos tratado e controle ou dentro de um mesmo grupo.....	36
4 RESULTADO.....	39
5 DISCUSSÃO.....	49
6 CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	54

Santos CER. A adição de solução de permanganato de potássio ao curativo preconizado por diretrizes internacionais, no local de inserção do cateter venoso central, pode reduzir a prevalência de infecções da corrente sanguínea em unidade de terapia intensiva? Um ensaio clínico randomizado [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2021

RESUMO

As infecções relacionadas à assistência à saúde são muito prevalentes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI)s, sendo 30% delas relacionadas às infecções da corrente sanguínea; estas são relevantes por aumentar a morbimortalidade e os custos de internação. A proposta deste estudo é avaliar se a adição de permanganato de potássio à 1:10.000 ao curativo nos locais de introdução de cateter venoso central (CVC) é capaz de reduzir as infecções de corrente sanguínea, nos pacientes internados na UTI do Hospital Policlín 9 de julho (HP9Julho). Trata-se de um ensaio clínico, randomizado e controlado que avaliou o banco de dados de controle de infecção hospitalar do HP9Julho, de 353 cateteres/dia que receberam em seus curativos, nos locais de inserção do CVC, realizados conforme recomendações do 2011 *CDC Guidelines*, a adição da solução de permanganato (KMnO_4) à 1:10.000 (Grupo KMnO_4), e 353 cateteres/dia que não receberam o KMnO_4 (Grupo Controle). Nos resultados, com relação à presença de infecção de corrente sanguínea, foi encontrada uma relação de 7:2, quando comparado o grupo controle com o grupo KMnO_4 , o que apresenta significância estatística, entretanto. Os grupos KMnO_4 e Controle foram avaliados e comparados por meio dos testes de Mann-Whitney e teste Binomial das Proporções com relação a 2 variáveis individuais (gênero e idade) além de 8 variáveis clínicas (intubação orotraqueal, CVD, CVC, cateteres-dia, óbitos, hemocultura positiva, APACHE II e SAPS III), sendo que houve diferença estatisticamente significativa apenas entre os valores de hemoculturas positivas (p -valor = 0,05). Portanto, o resultado deste estudo mostrou que a adição de permanganato de potássio 1:10.000, ao curativo recomendado pelo 2011 *Guidelines CDC*, reduziu as infecções de corrente sanguínea, relacionadas a cateter venoso central, nos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlín 9 de julho.

Palavras-chave: Unidade de Terapia Intensiva. Cateteres. Permanganato de potássio.

Santos CER. *The addition of potassium permanganate solution to the dressing recommended by international guidelines at the insertion site of the central venous catheter may reduce the prevalence of bloodstream infections related to the use of these catheters in an Intensive Care Unit? A randomized controlled trial. [doctorate thesis]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2021*

ABSTRACT

Healthcare-related infections are very prevalent in Intensive Care Units (ICUs), 30% of them related to bloodstream infections; these are relevant because they increase morbidity, mortality and hospitalization costs. The purpose of this study was to evaluate whether the addition of 1:10,000 potassium permanganate to the dressing at central venous catheter introduction (CVC) sites is able to reduce bloodstream infections in ICU patients at Hospital Policlín 9 de Julho (HP9July). This was a randomized controlled clinical trial evaluating the HP9July hospital infection control database of 353 catheters/day they received in their dressings at CVC insertion sites, according as recommended by the 2011 CDC Guidelines. the addition of permanganate solution (KMnO₄) at 1:10,000 (KMnO₄ Group), and 353 catheters / day not receiving KMnO₄ (Control Group). In the results, regarding the presence of infection in the bloodstream, we have found a ratio of 7:2, when compared the control group with the KMnO₄ group, which had statistical significance. The KMnO₄ and Control groups were evaluated and compared using the Mann-Whitney test and the Binomial Proportions test for 2 individual variables (gender and age) in addition to 8 clinical variables (orotracheal intubation, CVD, CVC, catheters-day, deaths, positive blood culture, APACHE II and SAPS III), with a statistically significant difference only between the values of positive blood cultures (p-value = 0.05). Therefore, based on the results obtained, we conclude that the addition of potassium permanganate 1: 10,000, to the dressing recommended by the 2011 Guidelines CDC, reduced bloodstream infections, related to central venous catheter, in patients admitted to the Intensive Care Unit of said hospital.

Keywords: Intensive Care Unit. Catheter. Potassium permanganate.

1 INTRODUÇÃO

Segundo conhecimento respaldado pela literatura, as infecções relacionadas à assistência à saúde são muito prevalentes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), sendo 30% delas relacionadas às infecções da corrente sanguínea. As infecções de corrente sanguínea aumentam a morbidade, mortalidade e o tempo de hospitalização, acarretando importante aumento no custo de tratamento (Lutwick et al., 2019); A mortalidade atribuída pode variar de 0% a 11,5%, com um custo adicional ao tratamento que pode variar de US\$ 3 124 a US\$ 60 536 por evento (Raad et al., 2007; Schwebel et al., 2012; Timsit et al., 2011).

Nos últimos 30 anos, vários estudos acerca deste tema foram realizados, tais como os de Vincent et al. (1995), que verificou em um único dia de 1992 uma prevalência de 12% de infecções de corrente sanguínea em 1417 UTI da Europa, envolvendo 10.038 pacientes; Wisplinghoff et al. (2004), estimaram ocorrer 250.000 casos de infecção de corrente sanguínea a cada ano, nos hospitais dos EUA, colocando-as como a 10ª causa de morte – quando consideradas todas as causas naquele país. Pronovost et al. (2006) realizaram um estudo de coorte prospectiva em 103 UTI de 67 hospitais americanos, dos quais 52% eram hospitais-escola, onde se acompanhou mais de 375.000 dias de cateter venoso central, encontraram uma taxa de infecções de 5 por 1000 dias de cateter.

Os dados do 2011 *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections* do *Certer for Disease Control and Prevention* (O'Grady et al., 2011), mostram que em pacientes internados em UTI, dos hospitais americanos, são colocados 15 milhões de cateteres vasculares centrais/dia, sendo que em um universo de 1,7 milhões pacientes com infecção relacionada aos cuidados a saúde, 80 milhões são por infecção de corrente sanguínea, levando a 31.000 mortes por esta causa (O'Grady et al., 2011). Em uma revisão realizada no *UpToDate* encontramos que, conforme o CDC houve, entre 2015 e 2017, uma redução da ordem de 19% de infecções de corrente sanguínea associadas a cateteres centrais (UpToDate, 2020).

A primeira inserção de cateter vascular em humanos ocorreu em 1905 (Puri et al., 2009). No decorrer do tempo, passou-se a utilizar com frequência cada vez

maior, com a finalidade de facilitar e oferecer segurança para a infusão de medicamentos, fluidos, derivados do sangue, nutrição parenteral; além de monitorização hemodinâmica, hemodiálise e plasmaferese. Na UTI onde este projeto de pesquisa está sendo realizado, a inserção de cateter venoso central, ocorre em 49% dos pacientes hospitalizados, com uma média de duração de 11 dias.

Sendo estes cateteres utilizados com grande frequência, algumas questões foram levantadas na literatura acerca de fatores predisponentes para infecção de corrente sanguínea, tais como o tempo de permanência do cateter – após 6 dias de sua utilização há um aumento da probabilidade de infecção da corrente sanguínea (Gil et al., 1989), formas de contaminação – ocorre mais comumente por migração de bactérias ao longo da interface cateter-pele, mas também pode ocorrer por infecção intraluminal, colonização/infecção do cateter por via sanguínea (secundário a infecção à distância), especialmente para os cateteres com maior tempo de permanência, ou por infecção decorrente de fluidos infundidos e contaminados (Guidet et al., 1994). Então, para cateteres de curta permanência admite-se a colonização por via externa (pericater) como a fonte principal (Cicalini et al., 2004; Pagani et al., 2008; O'Grady et al., 2011).

Dados da literatura mostram que entre os principais micro-organismos causadores de infecção da corrente sanguínea estão *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, entretanto, no Brasil, além destas bactérias, existe uma incidência aumentada de bactérias Gram-negativas, especialmente *Klebsiella* spp. e *Acinetobacter* spp., aumentando morbimortalidade e o custo (Anvisa, 2017). Em 2021, Rosenthal et al. realizaram um estudo prospectivo de vigilância de 6 anos sobre infecções da corrente sanguínea associadas a cateter venoso periférico em unidades de terapias intensivas de hospitais asiáticos. Os autores identificaram 999 infecções de corrente sanguínea, numa taxa de 2,65/1000 cateter dia, e o perfil de microrganismos encontrado foi: 67,1% bactérias Gram-negativas, sendo *Escherichia coli* (22,9%), *Klebsiella* spp. (10,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,3%), *Enterobacter* spp. (4,5%) e outros (23,7%), além de *Staphylococcus aureus* (11,4%) como predominante dentre as bactérias Gram-positivas. Diante desses resultados, os autores concluíram que programas de prevenção de infecções devem ser implementados para reduzir a incidência de infecções da corrente sanguínea associadas a cateter venoso periférico. Cheng et al. (2019) realizaram um estudo

retrospectivo para analisar a incidência de infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter venoso central em pacientes em terapia de substituição renal contínua na unidade de terapia intensiva. Do total de 1523 pacientes, 57 (3,7%) apresentaram infecção, sendo de 3,9 por 1000 cateter-dia, com tempo médio de permanência do cateter de 14 dias. Os micro-organismos mais comuns foram as bactérias Gram-positivas, observadas em 29 casos (50,9%), com destaque para *S. aureus* (10 casos), seguidas pelas bactérias Gram-negativas (36,8%), com destaque para as enterobactérias (10 casos). Com isso, é possível verificar a importância de estudar métodos e/ou protocolos de prevenção destas infecções associadas ao cateter venoso, bem como conhecer seu perfil microbiológico para ter sucesso no tratamento.

1.1 Cateter venoso central

É um cateter para infusão de medicamentos, hidratação venosa e nutrição parenteral prolongada, cuja inserção é feita por meio de uma punção de veia central. Na UTI do Hospital Policlín 9 de julho (São José dos Campos, SP), 49% dos pacientes estavam com cateter venoso central no ano de 2019.

Os cateteres podem ser de curta ou longa permanência, tunelizados ou não, impregnados com antissépticos ou antibióticos ou não, podem conter número diferente de lúmen e podem ser colocados em diferentes sítios, sendo os mais comuns subclávia, femoral e jugular.

A utilização dos cateteres venosos centrais tem suas complicações, que podem ser mecânicas, por exemplo, pneumotórax, sangramento, também pode ocorrer trombose dos vasos, e complicações infecciosas com a colonização do cateter por micro-organismos resultando em complicações locais e sistêmicas. Por ser as complicações infecciosas as mais comuns e como já comentado, com grande morbimortalidade e custos, elas têm sido objeto de estudo e pesquisa (Agency for Healthcare Research and Quality, 2018).

A literatura mostra que a máxima precaução de barreira e a antisepsia da pele diminuem a taxa de infecção (Han et al., 2010; Levy et al., 2005; Timsit et al.,

2011). E a aplicação de *Bundles*, que são 4 a 6 medidas que aplicadas simultaneamente alcançam melhor resultado (Marwick, Davey, 2009; Agency for Healthcare Research and Quality, 2018)

1.2 Conceito de cateter/dia

Cateter/dia é a unidade de medida que representa a intensidade de exposição dos pacientes aos cateteres venosos centrais, que é aferido por meio da soma de pacientes em uso de cateteres venosos centrais a cada dia de permanência em uma unidade. Esta é a unidade de pesquisa que representa pacientes em uso de cateteres. Significa que 1000 pacientes/dia é igual a 1000 pacientes usando cateter venoso central por um dia (Ullman et al., 2019).

1.3 Curativo no local de inserção do cateter venoso central

Conforme recomendação do 2011 *Guidelines CDC*, para o curativo, a pele e *hubs* devem ser limpos com solução alcoólica de clorexidina 1%, e coberto com gazes estéreis ou curativo transparente. Esta mesma recomendação diz que não está claro se existe diferença entre curativo com gazes e esparadrapo ou curativo transparente (O'Grady et al., 2011).

1.4 Permanganato de potássio

O permanganato de potássio é um composto químico que apresenta forma de cristais com aparência metálica azulada e brilhante, sem cheiro e sabor adocicado (Figura 1). Sua solução aquosa apresenta coloração de rosa claro à violeta escuro na dependência da sua concentração. O permanganato de potássio

possui forte efeito oxidante e pode apresentar efeito corrosivo como consequência da formação secundária de hidróxido de potássio (Cevik et al., 2012). O permanganato de potássio é fabricado a partir de ManganêsO_2 por tratamento com hidróxido de potássio (KOH) para produzir manganato de potássio ($\text{K}_2\text{ManganêsO}_4$). Por último há uma oxidação eletrolítica para produção de permanganato de potássio (KManganêsO_4) (Reidies et al., 1982).

Figura 1 – Aspecto do permanganato de potássio sólido puro



Fonte: Elaborado pelo autor.

Soluções de permanganato de potássio encontram na medicina larga aplicação tópica e antisséptica (Street et al., 2013; Subramanya et al., 2018; Delgado-Enciso et al., 2018). A forma de uso medicinal desse composto requer amplo estudo científico uma vez que pouco se sabe sobre seu mecanismo de ação e aplicabilidade clínica.

1.4.1 Efeito oxidante e instabilidade das soluções de permanganato de potássio

A ação do permanganato de potássio sobre sistemas biológicos é conhecida de longa data. Como um oxidante forte, o KManganêsO_4 libera oxigênios na forma

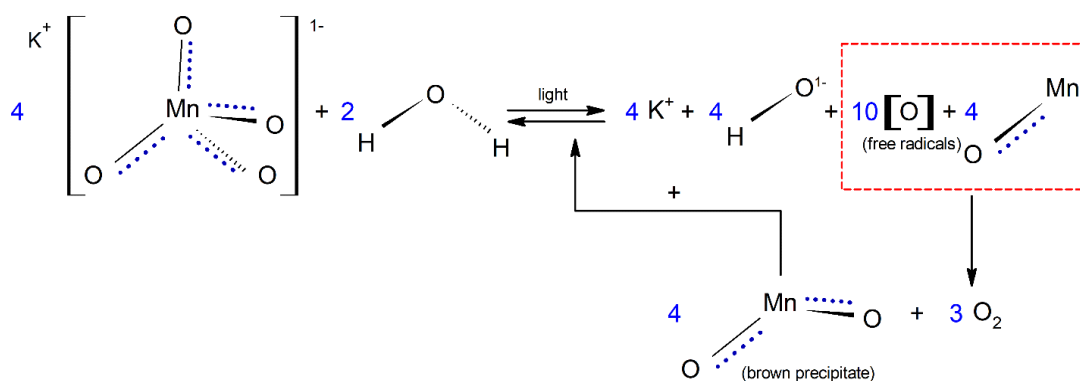
de radicais livres altamente reativos, quando entra em contato com a água do citosol, conforme mostra a equação abaixo (Lewis,1921).



Sendo um agente oxidante tão forte que é capaz de oxidar até mesmo a água, a solução aquosa de KManganêsO₄ se deteriora com o tempo. A decomposição do íon permanganato ocorre inicialmente de modo lento pela reação de oxidação com água e pode ser acelerada pela luz (fotodecomposição). Entretanto, o dióxido de manganês (ManganêsO₂), sólido castanho formado nessa reação (Equação 2), é capaz de catalisar sua própria formação (autocatálise) e faz com que a decomposição do íon permanganato seja acelerada (Thomas Rees, 1987), o processo é demonstrado pela equação abaixo e figura 2:



Figura 2 – Reação de decomposição do permanganato de potássio



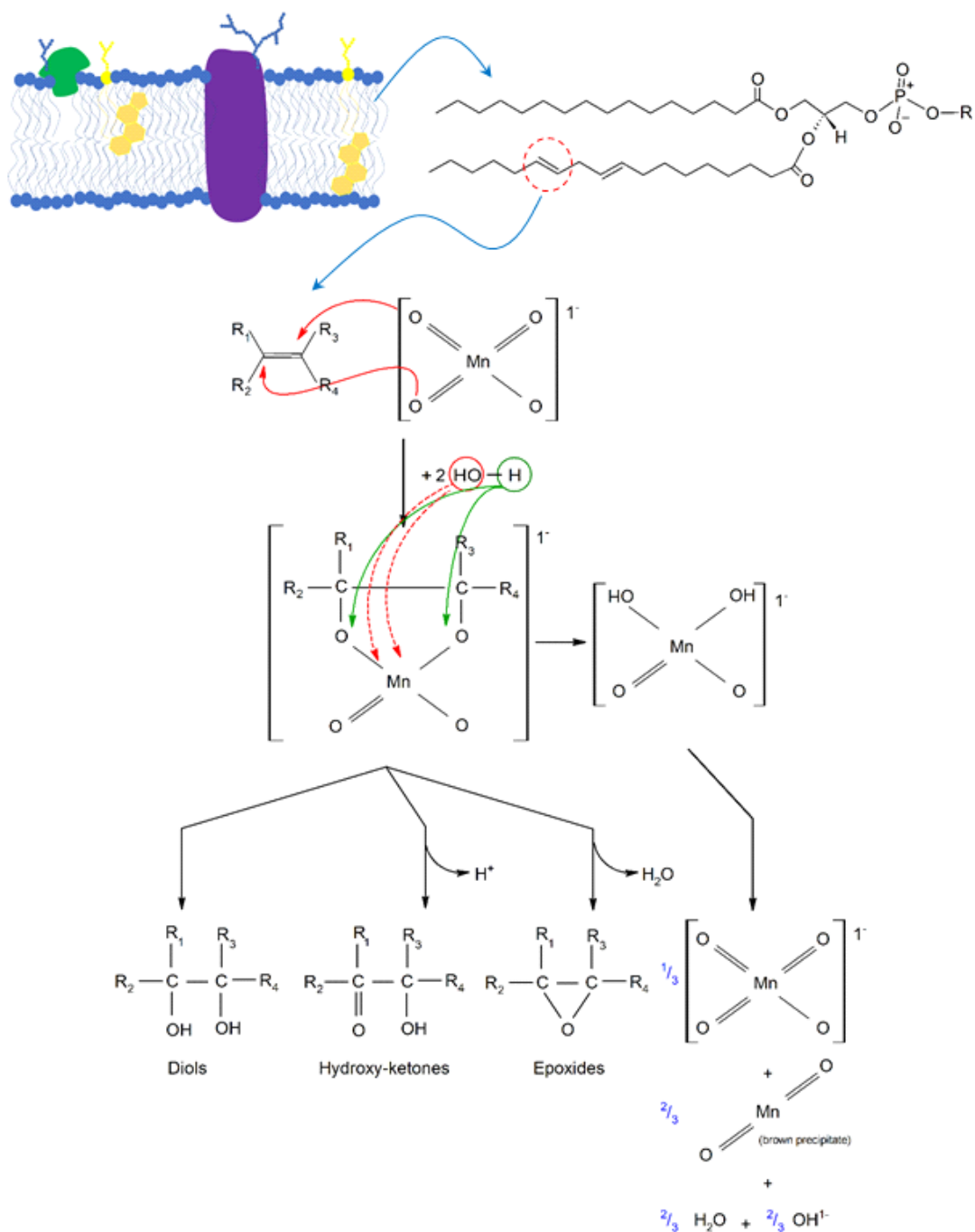
Fonte: Elaborado pelo autor.

Organismos patogênicos podem ser inviabilizados por dois processos básicos: (1) inativação de uma enzima específica ou (2) destruição celular por meio de oxidação direta do material biológico. Tais efeitos já foram demonstrados transformar micro-organismos heterotróficos aeróbicos, heterotróficos anaeróbicos,

bactérias redutoras de nitrato e redutoras de sulfato e metanogênicas em aeróbicas heterotróficas, prioritariamente (Simonnot et al., 2006). Ademais, fosfolípidios de membrana possuidores de ácidos graxos insaturados podem ter suas insaturações oxidadas pelo permanganato gerando α -hidroxicetonas, dióis ou epóxido, sendo que tais alterações levam à perda de importantes funções de membrana e consequente perda da homeostase com posterior morte celular (Figura 3).

A parede celular bacteriana também pode perder sua estabilidade pela reação de oxidação dos seus peptidoglicanos (Simonnot et al., 2006).

Figura 3 – Mecanismos moleculares de ação do permanganato de potássio sobre membranas celulares



Fonte: Elaborado pelo autor.

1.4.2 Efeito coligativo do permanganato de potássio e seus produtos – adstringência

O permanganato de potássio se decompõe e nesse processo forma-se o hidróxido de potássio (KOH). O KOH, base forte, libera grande quantidade de cátions K^+ e ânions OH^- , íons carregados eletricamente. Imediatamente ao serem liberados, uma camada organizada de moléculas de água se forma ao redor de cada íon (camada de solvatação), presas por forças elétricas. Essas moléculas de água presas a camada de solvatação deixam de estar livres no meio, o que é equivalente a dizer que ocorre a redução da concentração de água no meio e como consequente desse mecanismo tem-se a adstringência tecidual.

1.4.3 Uso do permanganato em saúde pública

O permanganato de potássio é comumente utilizado como um agente antisséptico no controle de infecções, além de ser utilizado nas residências como desinfetante. O permanganato de potássio é um composto de fácil acesso no comércio e não requer prescrição médica, o que corrobora com seu uso indiscriminado e contribui para que seus efeitos potencialmente tóxicos possam ser negligenciados (Ong et al., 1997; Eddleston et al., 2000; Street et al., 2018).

A despeito da facilidade de uso caseiro do permanganato de potássio, também merece especial cuidado e atenção a intoxicação por Manganês. O Manganês é reconhecido como um micronutriente, entretanto a toxicidade aguda do permanganato de potássio pode ser definida, segundo Willhite et al. (2013), pelas características irritantes, oxidantes e pela toxicidade do manganês.

Em contrapartida, o manganês é um elemento traço fundamental. Aproximadamente 10 mg é ingerida diariamente pelos humanos, entretanto, apenas uma pequena fração é absorvida pelo intestino (Wirth et al., 1981). Sua eliminação ocorre através da rota entérica (Schunk et al., 1982). Segundo Barceloux (1999), o manganês funciona como um cofator para as enzimas: hexoquinase, superóxido

dismutase e xantina oxidase. Está presente nas metaloproteínas piruvato carboxilase e glutamina sintase, enzimas do citoplasma glial. Em humanos a dieta deficiente em Manganês leva à erupção cutânea eritematosa e diminuição do colesterol plasmático, aumento do cálcio sérico, fósforo e fosfatase alcalina (Barceloux et al., 1999).

Ao mesmo tempo em que o manganês se apresenta como um micronutriente indispensável à saúde humana, doses elevadas produzem anormalidades pulmonares e cerebrais, podendo a sua inalação levar à inflamação do trato respiratório superior. Os sinais de envenenamento se desenvolvem rapidamente, uma vez que a tolerância para o manganês é muito baixa (Schunk, 1982).

1.4.3.1 Toxicidade em humanos e uso na medicina

O potencial de toxicidade do permanganato de potássio em usos na prática médica está estreitamente relacionado à concentração e forma de uso. No final do século XIX soluções de permanganato de potássio nas proporções de 1:5000 (0,02%) à 1:2000 (0,05%) já eram usadas para irrigar a uretra anterior no tratamento da uretrite aguda, o que resultava em irritação leve da mucosa (Purcell, 1931). Historicamente há relatos de usos diversos para o permanganato de potássio: uso como substância abortiva, aplicação no combate à gonorreia, uso na assepsia de alimentos, lavagem gástrica em casos de envenenamento por alcaloides e até mesmo aplicação como medicamento local em casos de picadas de cobra (Willimott, Freiman, 1936).

Em soluções de concentração 1:10.000 (0,01%), o permanganato de potássio é utilizado como antisséptico e adstringente de uso tópico (Windholz et al., 1976), contudo soluções em 1:500 (2000 mg/L) e até 1:100 (10.000 mg/L) também já foram relatadas. Além disso, curativos umedecidos, banho com solução a 0,01% (1000 mg/L) e tratamento localizado com solução a 1,0% (10.000 mg/L) usado topicamente para tratar eczema infectado, matar vermes, para tratar *tinea pedis*, *tinea cruris* e reduzir as reações locais da pele à hera venenosa e picada de

cobra, também foram relatados na literatura (Stalder et al., 1992). Soluções diluídas (1:10.000 ou 100 mg/L) também são usadas em aplicação direta de imersão por até 15 min por dia para tratamento de eczema e úlceras nas pernas, contudo esta prática é contraindicada em pessoas com pele seca nas quais contato prolongado pode causar queimaduras químicas (Anderson et al., 2003).

Essa diversidade de concentrações relatadas em uso médico, bem como casos de intoxicação sendo alguns deles com lesões corrosivas em ambiente hospitalar e por profissionais de saúde habilitados (Balme et al., 2012), evidencia a carência de estudos científicos que fundamentem um protocolo de uso correto e os riscos dessa farmacoterapia (Street et al., 2018).

Um levantamento criterioso quanto à concentração segura para uso medicinal do permanganato de potássio aponta para a concentração de 0,01% como sendo a mais adequada. Mesmo pacientes gravemente doentes e internados em Unidade de Terapia Intensiva toleraram o uso do permanganato de potássio a 0,01% duas vezes ao dia como antisséptico bucal sem efeitos adversos ou sinais objetivos de irritação (Panchabhai et al., 2009).

Os sintomas da intoxicação por permanganato de potássio dependem das rotas de exposição, sendo a ingestão a mais comum delas (Eteiwi et al., 2015). A ingestão desse composto pode resultar em toxicidade sistêmica generalizada e causar até mesmo a morte (Ong et al., 1997). A dose letal (DL_{50}) para um adulto de 70 Kg é de algo próximo a 10 g (Dhamrait, 2003; Poisindex, 2018) e a morte normalmente ocorre como resultado de edemas na faringe e colapso cardíaco. A ingestão da solução diluída pode causar manchas marrons na boca e garganta, dores na garganta e abdominais, vômito e disfagia. Soluções concentradas ou cristais desidratados (secos) podem causar inchaço e sangramento dos lábios e língua, edema da faringe, inchaço da laringe assim como queimação na área de contato com o sistema gastrointestinal. Os efeitos da toxicidade sistêmica incluem também taquicardia, hipotensão, alucinações, meta-hemoglobinemia, cianose, acidose metabólica, hemólise, pancreatite e coma, não obstante a sua baixa absorção (Cevik et al., 2012). A manifestação de alguns desses efeitos pode tardar até 36 horas após a ingestão, incluindo coagulação intravascular disseminada, falhas cardíacas e falhas hepáticas e renais (Dhamrait, 2003).

1.5 Utilização do permanganato de potássio na UTI do Hospital Policlin 9 de julho

Com o objetivo de buscar alternativas para a prevenção de infecções de corrente sanguínea, em novembro de 2013, após consulta e autorização do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – SCIRAS e Comissão de Ética Médica – CEM do Hospital Policlin 9 de julho, o permanganato de potássio 1:10.000 passou a ser adicionado aos curativos da punção venosa central, na UTI deste Hospital, mantendo-se todas as recomendações do 2011 *Guidelines CDC*. Neste estudo, que foi o nosso Projeto de Dissertação de Mestrado, concluído em 04 de maio de 2017, no Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP – Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, SP, observamos uma redução de dois terços do número de infecções de corrente sanguínea, com significância estatística, quando comparados 5.273 cateteres/dia em pacientes hospitalizados na UTI no período de 01/06/2011 a 31/10/2013 (grupo sem adição de permanganato de potássio ao curativo), e 5.300 cateteres/dia em pacientes hospitalizados na UTI no período de no 01/11/2013 a 30/08/2015 (grupo com adição de permanganato de potássio ao curativo); entretanto tratou-se de um estudo de série de casos, com avaliação do banco de dados de controle de infecção hospitalar no período de 01/06/2011 a 30/08/2015, que apesar do resultado obtido, estava sujeito a vieses próprios destes estudos.

Portanto é desejável desenhar um ensaio clínico prospectivo, randomizado e placebo controlado, entretanto como a solução de permanganato de potássio apresenta mudança em sua coloração à medida que os minutos passam, não foi possível encontrar uma solução placebo com as mesmas características, o que nos levou a optar por um estudo controlado em que os pacientes foram randomizados para receber ou não a solução de permanganato de potássio no curativo previamente realizado para avaliar se a adição do permanganato de potássio à 1:10.000 ao curativo nos locais de introdução de cateter venoso central, é de fato capaz de reduzir as infecções de corrente sanguínea na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlin 9 de julho – São José dos Campos – SP.

2 PROPOSIÇÃO

A proposta deste estudo foi avaliar se a adição de permanganato de potássio à 1:10.000 ao curativo nos locais de introdução de cateter venoso central será capaz de reduzir as infecções de corrente sanguínea, nos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlin 9 de julho – São José dos Campos – SP, por meio de um ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlin 9 de julho – São José dos Campos – SP, envolvendo, o Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS), o Serviço de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas Bioclin – São José dos Campos – SP, e o Serviço de Farmácia do Hospital Policlin 9 de julho – São José dos Campos, SP.

3.1 Considerações éticas

O Projeto de Pesquisa foi previamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos (CEP) por meio da Plataforma Brasil e tão somente mediante a autorização e obtenção do número de concessão relativo ao projeto, que os procedimentos foram iniciados. O número de CAAE (certificado de apresentação para apreciação ética) é 69178517.1.0000.0077 e o número do parecer de aprovado 2.127.116.

3.2 Desenho do Estudo

Tratou-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado que avaliou o banco de dados de controle de infecção hospitalar do Hospital Policlin 9 de julho – São José dos Campos – SP, de 353 cateteres/dia que receberam em seus curativos, nos locais de inserção do cateter venoso central de curta permanência, feitos conforme recomendações do 2011 *CDC Guidelines*, a adição da solução de permanganato de potássio à 1:10.000 (Grupo Permanganato de Potássio), e 353 cateteres/dia que receberam curativos, nos locais de inserção do cateter venoso

central de curta permanência, feitos conforme recomendações do 2011 *CDC Guidelines* (Grupo Controle).

3.3 Fórmula magistral da solução de permanganato de potássio 1:10.000

3.3.1 Reagentes e equipamento usados no preparo das soluções de permanganato de potássio

O permanganato de potássio (KMnO_4) usado foi reagente analítico Pró Análise (P.A.) com grau de pureza ACS (*American Chemical Society*) atendendo aos padrões de pureza determinados pela Sociedade Química Americana, da marca Synth, lote 215041, com data de fabricação em 20/03/2018 e vencimento em 20/03/2022. Esse composto foi adquirido com a finalidade de ser usado apenas nesse trabalho até o final do estudo. A balança usada nas medidas de massas de permanganato de potássio foi Analítica Semi-Micro Marte da Shimadzu, modelo AUW-220D 220g Serial INMETRO e a solução fisiológica usada no preparo das soluções de permanganato foi da marca Eurofarma[®] contendo 0,9g/dL de cloreto de sódio (NaCl) e água para injetáveis QSP (Figura 4).

Figura 4 – Reagentes e equipamento usados no preparo das soluções de permanganato de potássio



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.3.2 Método de preparo das soluções de permanganato de potássio 0,01%

Massas de 0,0500 g de permanganato de potássio (grau ACS) foram medidas em balança analítica Shimadzu acondicionadas em eppendorfs esterilizados. Considerando todos os padrões de segurança biológica, o conteúdo de um eppendorf (0,0500 g) foi vertido em uma bolsa de soro fisiológico de 500 mL (eurofarma®) por meio de orifício produzido por uma tesoura Mayo curva de 15 cm (Figuras 5a e 5b). Porções de 2 mL de soro fisiológico da mesma bolsa foram em seguida usados para lavagem do eppendorf por três vezes, sendo o conteúdo de cada lavagem também vertido na mesma bolsa (Figura 5c). Todo o conteúdo foi então cuidadosamente homogeneizado e acondicionado em cubas estéreis para serem levados ao paciente. (Figura 5d, 5e e 5f).

Figura 5 - Método de preparo das soluções de permanganato de potássio 0,01%

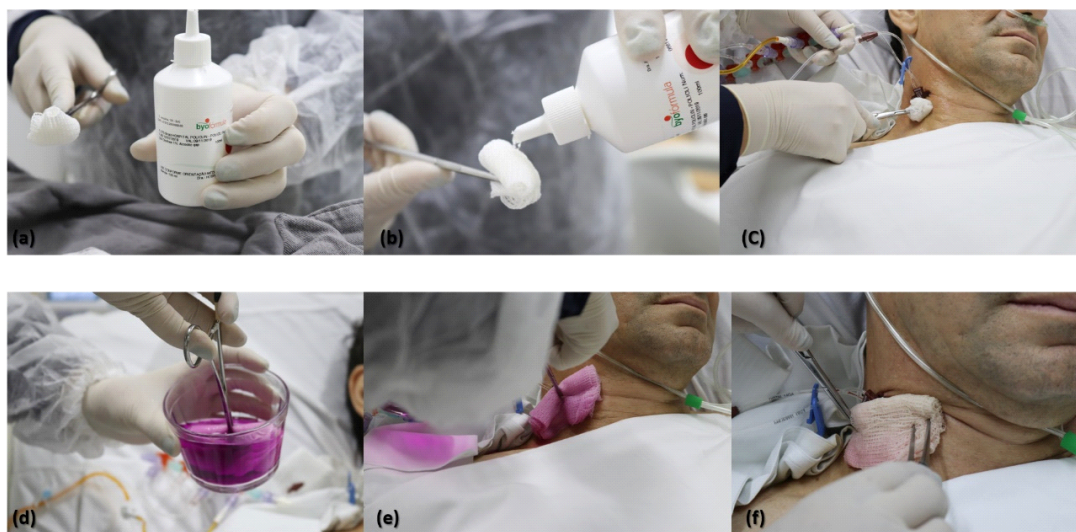


Fonte: Elaborado pelo autor.

3.3.3 Procedimento de aplicação das soluções

A área de punção do cateter para todos os pacientes (Grupo Permanganato de Potássio e Grupo Controle) foi submetida a assepsia prévia com solução alcoólica de digluconato de clorexidina 1% aplicada por meio de gaze estéril em pinça porta agulha Mayo Hegar de 15 cm (Figura 6a, 6b e 6c). Por meio de pinça porta agulha Mayo Hegar, uma porção de gaze foi mergulhada na solução preparada de permanganato de potássio (Figura 6d) e em seguida aplicada à região do cateter pelo tempo em que a solução mantinha sua cor violeta, o que é indicativo da presença de permanganato ativo. Quando a cor violeta desaparecia, a gaze era substituída (Figura 6e, 6f). Tal procedimento foi mantido por 10 minutos apenas com os pacientes do grupo permanganato de potássio.

Figura 6 – Procedimento de aplicação das soluções



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.4 Banco de dados de Controle de Infecção e Cateteres/dia

Está sendo avaliado prospectivamente o banco de dados do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS), referente aos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlin 9 de julho – São José dos Campos – SP, que estejam participando deste protocolo de pesquisa.

3.4.1 Critérios de Exclusão

- Os cateteres/dia dos pacientes transferidos de outras unidades com diagnóstico de infecção;
- Os cateteres/dia dos pacientes transferidos de outras unidades e que já estavam com cateter venoso central;
- Pacientes em uso de cateter concomitante, para hemodiálise;

- Pacientes ou responsáveis legais que não assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para participação neste protocolo de pesquisa.

3.5 Delineamento do Estudo

3.5.1 Inclusão no Protocolo de Pesquisa

Todos os pacientes em que os cateteres foram implantados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlin 9 de julho – São José dos Campos – SP e no Centro Cirúrgico, imediatamente antes de serem encaminhados para a UTI do Hospital Policlin 9 de julho – São José dos Campos – SP, foram elegíveis para participar do protocolo de pesquisas e aqueles (ou seus responsáveis legais) que concordarem em participar, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido, foram randomizados para o Grupo Permanganato de Potássio ou para o Grupo Controle.

3.5.2 Randomização

A randomização foi realizada por um programa de computador e a lista de randomização é mantida em sigilo, sob a guarda do Serviço de Gerenciamento de Risco, Setor de Qualidade do Hospital Policlin 9 de julho – São José dos Campos – SP. Para que este critério seja respeitado, lançamos mão de métodos que utilizam códigos fornecidos pelo programa de computador, onde os critérios de inclusão e exclusão foram checados novamente antes de informar qual o tratamento designado; com isto reduzimos as chances de vieses quanto ao tratamento a ser designado antes de se realizar a randomização.

Para eliminar outros vieses, fizemos com que a manutenção do sigilo na lista de randomização seja preservada – para pacientes, médicos, enfermagem e demais investigadores, de tal sorte que fiquem impossibilitados de conhecer a forma de tratamento. O seguimento dos pacientes foi completo e, na análise dos dados, foi estabelecido que havia intenção de tratar. Os grupos receberam o mesmo tratamento, além da intervenção experimental deste estudo; e a metodologia proposta foi seguida sem qualquer interferência externa.

3.5.3 Cateteres/dia com curativo habitual - *CDC Guidelines*

O curativo habitual de cateter venoso central é realizado com solução alcoólica de clorexidina 1% (figura 6), conforme O'Grady et al. (2011), com a seguinte técnica:

- a) lavar as mãos e reunir todo material necessário (bandeja, luvas estéreis, luva de procedimento, fita micropore, pacote de curativo, pinças, cortador de soro, solução fisiológica, solução alcoólica de clorexidina a 0,5%; compressa de gaze);
- b) orientar o paciente e/ou acompanhante sobre o procedimento;
- c) calçar as luvas de procedimento e retirar o curativo a ser substituído;
- d) higienizar as mãos com água e sabão após a retirada das luvas;
- e) abrir pacotes de gaze com técnica asséptica sobre a bandeja, mesa auxiliar ou carrinho de curativo. Calçar a luva estéril na mão dominante ou utilizar pinças estéreis;
- f) inspecionar o sítio de inserção, verificando a presença de sinais flogísticos. Realizar palpação com gaze seca estéril para detectar pontos de flutuação e/ou secreção;
- g) limpar a área de inserção do cateter com soro fisiológico 0,9%. Realizar antisepsia da pele com solução alcoólica de clorexidina a 0,5%, do óstio para a periferia em uma área de 5 cm de diâmetro. Esperar o antisséptico secar por 30 segundos;

- h) cortar as fitas adesivas com tesoura (previamente limpa com álcool 70%) e realizar a fixação do dispositivo utilizando a cobertura adesiva estéril. Na ausência da cobertura estéril, proteger o sítio de inserção do cateter com gaze estéril e fita micropore.

3.5.4 Cateteres/dia com curativo habitual e adição de solução de permanganato de potássio 1:10.000

O curativo com adição de permanganato de potássio seguiu os mesmos passos do curativo habitual descritos no item 3.5.3, entretanto, após a secagem da solução alcoólica de clorexidina 1% (g), uma compressa com a solução de permanganato de potássio à 1:10.000 é aplicada sobre o óstio e mantida por 10 minutos. Após, foi realizada a fixação do dispositivo utilizando uma gaze estéril, cortada e fixada com micropore nas duas laterais, no local de inserção do cateter. O paciente é colocado em posição confortável, as luvas descartadas e as mãos higienizadas.

3.5.5 Hemoculturas

As hemoculturas na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlin 9 de julho são realizadas nas seguintes situações:

- a) as hemoculturas de vigilância são realizadas em 100 pacientes por semestre, e o critério para inclusão é a permanência por mais de 5 dias na Unidade de Terapia Intensiva;
- b) as hemoculturas diagnósticas são realizadas em todos os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva, com cateter venoso central, que apresentem estado febril.

Para realização das hemoculturas são feitas coletas de sangue, 20 ml no cateter e 20 ml em veia periférica, identificadas pelo profissional da área de saúde no hospital, acondicionadas em um recipiente apropriado (Hemobac Trifásico Adulto) e encaminhado ao setor de microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas Bioclin, onde são semeadas e analisadas.

O material é homogeneizado e 10 µL são semeados em meio de cultura ágar Macconkey (Laborclin) e 10 µL em ágar sangue (Laborclin). As placas são incubadas em estufa bacteriológica (35,5 a 37°C) por 24 horas. Após este período, verifica-se o crescimento bacteriano (Microscópio Nikon) e realiza-se a coloração de Gram (Laborclin). Estas amostras são inoculadas em placas de identificação e antibiograma (Siemens), que são colocadas novamente na estufa por 24 horas e em seguida são retiradas e identificadas no equipamento Microscan - Dade Behring.

3.5.6 Critérios diagnósticos de infecção de corrente sanguínea relacionada à inserção de cateter venoso central

Neste estudo utilizamos os critérios do CDC, recomendados pela ANVISA, quando a infecção de corrente sanguínea está confirmada laboratorialmente. Estes critérios dizem que necessariamente precisamos ter uma ou mais hemoculturas positivas para bactérias ou fungos, coletadas preferencialmente de sangue periférico, e que não existam outros sítios de infecção que não o sangue (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, 2013).

3.5.7 Critérios de avaliação de gravidade dos pacientes nos dois grupos

Para esta avaliação utilizamos o APACHE II e o SAPS III, que são sistemas que aferem gravidade por meio de escores que consideram a idade, comorbidades, se internação de urgência ou não, e parâmetros fisiológicos obtidos nas primeiras 24

horas de internação em UTI, e que por meio de uma equação de regressão logística, transforma a soma da pontuação obtida em probabilidade de óbito. São utilizados na avaliação da qualidade de assistência hospitalar e embasam dados para trabalhos científicos (Kelley, 2020).

3.5.8. Compilação dos dados

Todos os dados são compilados em:

- a) Planilha Excel;
- b) Sistema Epimed Monitor UTI Adulto, que permite gerenciar informações clínicas e epidemiológicas e gerar relatórios em tempo real. Suas principais funcionalidades são a identificação e informações clínicas e epidemiológicas dos pacientes, acompanhamento da utilização de recursos e procedimentos na UTI, e relatórios online e em tempo real. Seus relatórios são tabulares e gráficos, dinâmicos e em tempo real, e contemplam o tipo de internação, uso de Ventilação Mecânica, duração de internação da unidade e mortalidade na unidade, uso de cateter venoso central, entre outros (Epimed solutions, 2021).

3.5.9 Análise Estatística

3.5.9.1 Método de edição dos dados e análise estatística

3.5.9.1.1 Cálculo do n-amostal

A lógica de cálculo do tamanho de uma amostra, reflete o problema de se estimar uma prevalência. Em inferência estatística, temos que, para um determinado tamanho amostral (n), pode-se estimar a prevalência do evento (ou fator) estudado a partir da construção de um intervalo de confiança. Por outro lado, sabemos que o conceito de erro-padrão (EP), que se refere a uma medida de variabilidade de um estimador de um parâmetro populacional depende do tamanho da amostra (n). Esses conceitos foram usados para se determinar o tamanho da amostra *a priori*, uma vez que o presente estudo não dispõe de informações anteriores de prevalência do evento (ou fator) estudado.

Sendo que o erro-padrão para uma proporção é dado por:

$$EP_{\hat{p}} = \sqrt{\frac{P(1 - P)}{n}}$$

Em que P é a prevalência. Assim, os limites do intervalo de confiança de 95% para a prevalência P , aproximando-se pela distribuição normal, são dados por:

$$\hat{P} \pm 1,96 \sqrt{\frac{P(1 - P)}{n}}$$

Em que \hat{P} é a prevalência amostral (Fleiss et al., 1981) e 1,96 é o valor tabelado da distribuição normal padronizada ($\mu = 0$ e $\sigma = 1$) correspondente a um intervalo de 95%.

Associado a esse intervalo de confiança de 95%, tem-se um $\alpha = 0,05$. Então, para um α qualquer, tem-se um intervalo de confiança de $100 \cdot (1 - \alpha)\%$. E, com base na distribuição normal padronizada, para cada α há um valor $Z_{\alpha/2}$ tal que o intervalo entre $-Z_{\alpha/2}$ e $Z_{\alpha/2}$ corresponde a uma probabilidade de $100 \cdot (1 - \alpha)\%$. Assim, os limites do intervalo de confiança de $100 \cdot (1 - \alpha)\%$ para a prevalência P podem ser ilustrados pela desigualdade:

$$\hat{P} - Z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}} \leq P \leq \hat{P} + Z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}}$$

Isto é, a prevalência amostral (\hat{p}) dista do parâmetro de interesse (prevalência populacional P) por um erro e tal que:

$$\varepsilon = Z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}}$$

A partir desta expressão, a fórmula é resolvida para isolar n-amostral partindo da elevação ao quadrado de ambos os lados dessa igualdade, o que resulta em (Levy, Lemeshow, 1999):

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \cdot P \cdot (1-P)}{\varepsilon^2}$$

Onde $Z_{\alpha/2} = 1,96$, expressa o nível de confiança de 95% (ou seja, $\alpha = 0,05$), P expressa a prevalência do evento (ou fator) na população e ε expressa a margem de erro (ou erro máximo da estimativa) aceito pelos pesquisadores nesse estudo.

Sendo o produto $P \cdot (1-P)$ uma parábola com um ponto máximo em $P = 0,5$, foi definido, de modo conservador, o produto $P \cdot (1-P) = 0,25$ e, desse modo, calcula-se o tamanho da amostra minimamente suficiente em detrimento de ligeiramente insuficiente.

A partir da lógica acima descrita, o cálculo do n-amostral *a priori* foi feito por:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \cdot P \cdot (1-P)}{\varepsilon^2} = \frac{(1,96)^2 \cdot 0,25}{(0,10)^2} = \frac{3,8416 \cdot 0,25}{0,010} = \frac{0,9604}{0,010} = 96,04$$

Em que $\varepsilon \cong 0,10$ foi definido pelos pesquisadores como o erro máximo da estimativa que seria tolerado pelo estudo. Por fim, o n-amostral foi arredondado, também de modo conservador, para 100 observações.

3.5.9.1.2 Randomização da amostra

Os pacientes convidados a fazer parte do estudo, após assinatura do TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido), receberam um número sequencial de 1 a 200 sendo essa a numeração que indicou se o indivíduo fez parte do grupo tratamento ou grupo controle. Para a randomização dos pacientes entre os grupos tratado e controle, duas amostras aleatórias simples de 100 indivíduos foram geradas por meio de números pelo aplicativo Bioestat 5.3. As amostras aleatórias simples são aquelas em que não apenas qualquer indivíduo da população tem a mesma probabilidade de ser escolhido, mas também qualquer grupo tem a mesma probabilidade de ser escolhido que qualquer outro grupo de mesmo tamanho da mesma população. A amostragem aleatória simples é a que melhor representa a população além de ser requisito fundamental para a validade do teorema central do limite (TCL).

3.5.9.1.3 Análise descritiva e exploratória

Os pacientes do grupo tratado e grupo controle foram acompanhados durante seu período de internação e tiveram planilhados todos resultados ou valores das variáveis: (1) data da internação no hospital, (2) data da internação em UTI, (3) idade, (4) gênero, (5) diagnóstico, (6) origem, (7) se entubado, (8) se CVD, (9) se CVC, (10) data da Instalação do cateter, (11) data da retirada do cateter, (12) total de dias sob cateter, (13) motivo da retirada do cateter, (14) data da cultura positiva, (15) microrganismo isolado, (16) APACHE II, (17) SAPS III, (18) Sítio do CVC.

Todas as variáveis medidas em escala minimamente ordinal foram então submetidas a análise descritiva e exploratória por meio do cálculo de: (1) número de escores (n), (2) valor mínimo, (3) valor máximo, (4) amplitude total (at), (5) mediana (md), (6) desvio interquartilico, (7) primeiro e terceiro quartis, (8) média aritmética, (9) variância (s^2) e (10) desvio padrão (s), além do teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Nessa fase da análise a população pôde ser caracterizada e os grupos de variáveis identificados como derivados de uma população de dados normalmente distribuída ou não, o que é decisivo para a escolha entre estratégia paramétrica ou não paramétrica de análise.

3.5.9.2 Testes de comparação dos valores das variáveis entre os grupos tratado e controle ou dentro de um mesmo grupo

As análises preliminares dos valores das variáveis foram processadas pela análise descritiva e exploratória constituída pela estatística dos 5 números: valor mínimo, primeiro quartil, mediana, terceiro quartil e valor máximo, além do desvio interquartilico, dos valores de tamanho amostral e amplitude. Na sequência as todas as variáveis foram avaliadas quanto a sua aderência à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste de Shapiro-Wilk (teste W) é obtido dividindo-se o quadrado da combinação linear apropriada dos valores ordenados da amostra pela variância simétrica estimada, as amostras devem ter tamanhos entre $2 < n < 51$. Como base nos resultados obtidos nesse teste, optou-se pela estratégia não paramétrica de análise, descrita a seguir.

A comparação dos grupos tratamento e controle foi processada por meio do teste de Mann-Whitney para variáveis medidas em escala de razão e por meio do teste binomial das proporções quando as variáveis eram medidas em escala binária. O teste de Mann-Whitney (Wilcoxon rank-sum test) é uma prova não-paramétrica que tem a finalidade de comparar duas amostras independentes do mesmo tamanho ou desiguais, cujos escores estejam em escala minimamente ordinal. O teste de Mann-Whitney nos permite a rejeição da hipótese nula ($H_0: U_1 - U_2 = 0$) de nenhuma diferença entre os grupos avaliados quando $p\text{-valor} < \alpha$. O valor de Z é calculado por meio da fórmula (I):

$$z = \frac{U - \mu_U}{\sigma_U} \quad (I)$$

Na qual μ_U , σ_U e U podem ser calculados por meio das fórmulas II, III e IV:

$$\mu_U = \frac{n_1 \cdot n_2}{2} \quad (II)$$

$$\sigma_U = \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2 \cdot (n_1 + n_2 + 1)}{12}} \quad (III)$$

$$U = \left(n_1 \cdot n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1 \right) - \left(n_1 \cdot n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - R_2 \right) \quad (IV)$$

O p-valor é a probabilidade de se obter resultado minimamente tão extremo quanto o Z encontrado e pode ser obtido por meio do dobro da área abaixo da curva de densidade dos valores de U , minimamente tão extrema quando o valor de Z .

$$p - \text{valor} = 2 \cdot [1 - \Phi(z)] \quad (V)$$

O teste binomial das proporções, usado com a finalidade de testar a diferença entre duas proporções amostrais independentes. Essa análise é feita por meio da avaliação da magnitude da diferença ($p_1 - p_2$). Se tal grandeza permitir rejeitar a hipótese de nulidade podemos afirmar com nível de confiança $NC = 1 - \alpha$ que as proporções são diferentes. O tamanho de cada amostra foi delineado para ser suficiente para a devida aproximação da distribuição binomial à curva normal, ou seja, quando atendidas duas condições $n_1 p_1 q_1 \geq 5$ e $n_2 p_2 q_2 \geq 5$.

A busca de correlações entre as variáveis foi feita por meio do teste de correlação de Spearman (ρ) e os resultados foram organizados em matrizes de correlação. O teste de correlações de Spearman é um teste livre de distribuição e tem o objetivo de avaliar o grau de associação linear entre duas variáveis sendo ainda capaz de considerar ligeiras fugas da linearidade. Por meio do coeficiente $R_{\text{h\^o}}$ (ρ) (equação VI) de Spearman é possível avaliar a existência de associação entre as variáveis bem como a força e o sentido dessa associação.

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum D_i^2}{N(N^2 - 1)} \quad (VI)$$

Onde: N = número de pares; D = diferença entre postos.

Todos os testes foram processados por meio dos softwares SPSS® 21.

4 RESULTADO

Os grupos foram avaliados preliminarmente por meio do teste de normalidade de Shapiro-Wilk com a intenção de determinar a aderência do comportamento das variáveis quantitativas (Idade, APACHE II, SAPS III, Dias de cateter) à curva de densidade de probabilidade normal. As demais variáveis envolvidas no estudo (CVC, CVD, Entubado, Gênero e Óbito) são de natureza categórica e, por isso, a estratégia de análise dessas variáveis é necessariamente não-paramétrica. O teste de normalidade de Shapiro-Wilk apontou para a fuga normalidade em pelo menos um dos grupos para todas as variáveis, exceto SAPS III (**Tabela 1**). A partir desses resultados optou-se por uma estratégia não paramétrica de análise.

Tabela 1 - Teste de normalidade de Shapiro-Wilk

	Idade		APACHE II		SAPS III		Dias de cateter	
	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato
n-amostral	47	42	47	42	47	42	47	42
Média	64.766	70.857	13.255	13.071	45.936	50.952	7.5106	8.4048
Desvio-padrão	23.685	17.840	12.791	6.7621	18.493	13.077	6.1215	7.6383
W	0.9059	0.8773	0.7131	0.9695	0.9690	0.9619	0.8613	0.8211
p-valor	0.0098*	0.0095*	0.0077*	0.4524	0.3991	0.3068	0.0093*	0.0089*

Legenda: *Rejeita-se a hipótese nula de normalidade.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Para a caracterização das amostras, foi feita hemoculturas em cada grupo e identificados gênero e espécie das bactérias encontradas conforme descrito na Tabela 2. Ademais, foi processada a análise descritiva e exploratória das variáveis envolvidas, usando as medidas de centro e dispersão apropriadas à conjuntos de dados não paramétricos: (1) Tamanho da amostra, (2) Valor mínimo, (3) Valor

máximo, (4) Amplitude Total, (5) Mediana, (6) Primeiro Quartil (25%), (7) Terceiro Quartil (75%) e (8) Desvio Interquartil (Tabela 3).

Tabela 2 – Número de casos para cada gênero e espécie bacteriano encontrados nos grupos Clorexidina e Permanganato

Hemoculturas positivas			
Grupo Controle (Clorexidina)		Grupo Caso (Permanganato)	
Grupo controle	casos	Gênero e espécie	casos
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Staphylococcus capitis</i>	1		
<i>Candida parapsilosis</i>	1		
<i>Candida tropicalis</i>	1		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os grupos tratamento (Permanganato) e controle (Clorexidina) foram comparados por meio dos testes de Mann-Whitney e teste Binomial das Proporções com a finalidade de verificar a existência de variáveis externas moduladoras (Tabela 4).

O teste de Mann-Whitney é uma prova não paramétrica destinada a comparar valores medidos minimamente a nível ordinal e o teste Binomial das Proporções é um teste que avalia grupos de valores medidos em variáveis tipo *Dummy* (binárias). Para a comparação de eventos tipo “sucesso” e “fracasso”, o teste Binomial das Proporções usa uma aproximação da distribuição binomial à uma normal quando temos obedecida a regra $n \cdot p \geq 5$ e $n \cdot q \geq 5$, caso isso não ocorra, o teste usa probabilidade binomial para o mesmo cálculo.

As variáveis comparadas por meio do teste Binomial das Proporções foram: (1) gênero, (2) entubado, (3) CVD, (4) CVC, (5) óbitos e (6) cultura positiva. As

variáveis comparadas por meio do teste de Mann-Whitney foram: (7) Idade, (8) cateteres-dia, (9) APACHE II e (10) SAPS III.

Ambos os grupos apresentaram grande homogeneidade com relação aos valores das variáveis: (1) idade ($Md_{clor} = 69.00$ anos; $Md_{PM} = 74.50$ anos), (2) gênero feminino ($P_{clor} = 42.55\%$; $P_{PM} = 42.86\%$), (3) Entubados ($P_{clor} = 51.06\%$; $P_{PM} = 45.24\%$), (4) CVD ($P_{clor} = 59.57\%$; $P_{PM} = 54,76\%$), (5) CVC ($P_{clor} = 100\%$; $P_{PM} = 100\%$), (6) cateteres-dia ($Md_{clor} = 6,0$; $Md_{PM} = 6,0$), (7) óbitos ($P_{clor} = 27.66\%$; $P_{PM} = 33.33\%$), (8) APACHE II ($Md_{clor} = 10.00$ anos; $Md_{PM} = 12.00$), (9) SAPS III ($Md_{clor} = 47.00$ anos; $Md_{PM} = 53.5$).

Tabela 3 - Caracterização dos grupos controle (Clorexidina) e intervenção (Permanganato) para as variáveis quantitativas (A) e categóricas (B)

(A)

(continua)

	Apache II		CULTURA POSITIVA		Dias do Cateter		Idade		SAPSIII	
	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato
Tamanho da amostra	47	42	47	42	47	42	47	42	47	42
Mínimo	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	10.0000	4.0000	27.0000
Máximo	79.0000	29.0000	1.0000	1.0000	27.0000	37.0000	97.0000	93.0000	81.0000	76.0000
Amplitude Total	77.0000	29.0000	1.0000	1.0000	26.0000	37.0000	97.0000	83.0000	77.0000	49.0000
Mediana	10.0000	12.0000	0.0000	0.0000	6.0000	6.0000	69.0000	74.5000	47.0000	53.5000
Primeiro Quartil (25%)	6.0000	9.0000	0.0000	0.0000	3.0000	3.0000	53.0000	64.7500	34.5000	41.5000
Terceiro Quartil (75%)	18.0000	17.0000	0.0000	0.0000	10.0000	11.7500	83.0000	82.7500	59.0000	61.7500
Desvio Interquartilico	12.0000	8.0000	0.0000	0.0000	7.0000	8.7500	30.0000	18.0000	24.5000	20.2500

(B)

(conclusão)

	CVC		CVD		Entubado		Gênero Feminino		Óbito	
	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato	Clorexidina	Permanganato
Tamanho da amostra	47	42	47	42	47	42	47	42	47	42
Mediana	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Primeiro Quartil (25%)	1.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Terceiro Quartil (75%)	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
Desvio Interquartílico	0.0000	0.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 4 - Análise comparativa dos grupos intervenção e controle por meio do teste de Mann-Whitney e teste Binomial das Proporções

		Mediana	Percentual	p-valor
Idade	Clorexidina	69.0000		0.316
	Permanganato	74.5000		
Gênero feminino	Clorexidina		0.4255	0.9769
	Permanganato		0.4286	
Entubado	Clorexidina		0.5106	0.5830
	Permanganato		0.4524	
CVD	Clorexidina		0.5957	0.6468
	Permanganato		0.5476	
CVC	Clorexidina		1.0000	1.0000
	Permanganato		1.0000	
Cateteres-dia	Clorexidina	6.000		0.7269
	Permanganato	6.000		
Óbitos	Clorexidina		0.2766	0.2805
	Permanganato		0.3333	
Cultura Positiva	Clorexidina		0.1489	0.0568
	Permanganato		0.0476	
APACHE II	Clorexidina	10.0000		0.3101
	Permanganato	12.0000		
SAPS III	Clorexidina	47.0000		0.2042
	Permanganato	53.5000		

Fonte: Elaborado pelo autor.

Contudo, com relação à presença de infecção de corrente sanguínea, foi encontrada uma relação de 7:2 (Tabela 2), quando comparado o grupo controle com o grupo permanganato de potássio, sendo encontrada diferença estatisticamente significante entre os grupos por meio do teste Binomial das proporções em análise usando a aproximação da curva de probabilidade binomial à curva de densidade de probabilidade normal.

É importante ressaltar aqui que a significância estatística expressa pelo *p*-valor (valor de probabilidade) não mede a magnitude das diferenças entre os resultados encontrados, mas unicamente a segurança em afirmar. Destarte, se dois grupos comparados apresentam resultados com diferenças de grande magnitude, contudo a diferença encontrada ocorre em um número pequeno de eventos (repetições), não teremos segurança em afirmar que os grupos são diferentes. O oposto também é verdadeiro: se a magnitude das diferenças entre os grupos é pequena, no entanto essas diferenças são confirmadas por número suficiente de testes, tem-se, nesse caso, certeza da diferença entre os grupos e dizemos que os grupos comparados são significativamente diferentes.

Deste modo, o *p*-valor expressa a probabilidade de se obter uma outra amostra do mesmo tamanho e com ela chega-se a resultados minimamente tão extremos quanto aqueles apresentados, ou seja, mede o quanto raro são os atuais resultados. Se essa probabilidade é realmente pequena “ao nível de”, pode-se rejeitar a hipótese nula de que os grupos não são diferentes, uma vez que tal resultado é improvável por puro acaso.

Entender o real significado do *p*-valor de um teste estatístico é condição *sine qua non* para a correta interpretação de resultados de um trabalho científico, porque sabe-se avaliar se a falta de significância apresentada pelos resultados parciais decorre de ausência de evidências para rejeitarmos a hipótese nula ou reduzido tamanho amostral, o que pode estar associado à magnitude do efeito.

É de particular importância a avaliação do *p*-valor dos resultados para a variável ‘cultura positiva’ ($p = 0,0568$) uma vez que se trata de ponto central da atenção no presente trabalho. Tal valor de probabilidade está relacionado a nível de confiança de 94,32% e merece notável consideração. O poder de um teste se torna aceitável com tamanhos de amostra a partir de 100 em situações com magnitude de efeito moderado. Contudo, quando a magnitude do efeito é pequena, os testes estatísticos têm pouco poder, mesmo com níveis alfa maiores ou amostras superiores a 200. Cálculos simples nos mostram que em uma amostra de 200 observações em cada grupo, com um alfa de 0,05, ainda teríamos apenas 50% de chance de encontrar diferenças significantes se o tamanho do efeito for pequeno. Particularmente na área de ciências da saúde, se o pesquisador espera que os efeitos sejam pequenos, ele deverá planejar o

estudo com tamanhos de amostra muito maiores ou considerar níveis alfa menos restritivos (Hair, 2009).

Para busca de correlações entre as variáveis estudadas, foram processados testes de correlação de Spearman. O teste de correlação de Spearman é uma prova não paramétrica de busca de correlações lineares entre duas variáveis organizadas em pares (X,Y), que admite ligeiras fugas da linearidade. Além do p-valor, já anteriormente discutido, o teste de Spearman gera também um coeficiente de correlação (Rhô) que indica a magnitude e o sentido da correlação encontrada. Valores negativos apontam correlações inversas e valores positivos, correlações diretas. Quanto maior for o módulo do coeficiente Rhô, mais forte será a correlação encontrada.

A interpretação correta do teste de correlação de *Spearman* merece especial atenção. Mesmo uma correlação bivariada significativa pode estar sendo influenciada por variáveis latentes, o que não fica evidente por meio apenas desse teste e pode gerar uma “falácia ecológica”. Potenciais efeitos de sinergia ou mascaramento de variáveis moduladoras foram excluídos anteriormente por meio dos testes de comparação cujos resultados estão supradescritos na Tabela 4.

Uma matriz de correlação foi gerada para cada um dos grupos (controle e tratamento). O padrão de correlações foi, com o esperado, diferente para cada caso. O grupo controle (Clorexidina) apresentou 24 correlações significantes entre as variáveis estudadas, todas elas destacadas na matriz de correlações e apresentada na Tabela 5. O grupo tratamento (Permanganato) apresentou 14 correlações significantes entre as variáveis estudadas, todas destacadas na matriz da Tabela 6. Em todos os casos correlações em que o Rhô de Spearman estiver abaixo de 0,3 consideramos correlações de baixa magnitude, valores entre 0,3 e abaixo de 0,7 consideramos correlações de moderada magnitude e, por fim, são correlações fortes aquelas que apresentam valores de Rhô iguais ou maiores que 0,7.

Considerando a análise agora como cateter/dia, conceito explicado anteriormente, o p valor para a diferença dos grupos (2 X 353 cateteres/dia) grupo permanganato e (7 X 353 cateteres/dia) grupo clorexidina, o p valor se mantém significativo (0,467), conforme demonstrado na figura 7.

Figura 7 - Teste Binomial de Proporções

Entrada de dados		
	Amostra 1	Amostra 2
Tamanho da amostra	353	353
No. de sucessos	7	2

Resultados		
Z = 1.6774		
p1 = 0.0198		
p2 = 0.0057		
	Unilateral $p_1 < p_2$ ou $p_1 > p_2$	Bilateral $p_1 \neq p_2$
p-valor	0.0467	0.0935
Poder (0.05)	0.5129	0.3885

Fonte: Software Bioestat 5.3.

Tabela 5 - Análise de correlação de Spearman envolvendo todas as variáveis do estudo para o grupo controle (Clorexidina)

		CULTURA POSITICA (CLOREXIDINA)	ÓBITO	Idade	Gênero	Entubado	CVD	Apache II	SAPSIII	Dias do Cateter
CULTURA POSITICA (CLOREXIDINA)	Spearman Corr.	1	0,00853	0,15648	0,24431	0,28997	-0,1425	0,32219	0,30879	0,38922
	Sig.	--	0,95463	0,29354	0,09792	0,04803	0,3393	0,0272	0,0347	0,00685
ÓBITO	Spearman Corr.	0,00853	1	0,22804	0,04503	0,31987	0,21859	0,12998	0,29844	0,18834
	Sig.	0,95463	--	0,12315	0,76375	0,02839	0,1399	0,38388	0,04159	0,20487
Idade	Spearman Corr.	0,15648	0,22804	1	0,23171	0,00785	0,17748	0,29517	0,48071	0,35448
	Sig.	0,29354	0,12315	--	0,11708	0,95824	0,23268	0,04398	62,5987	0,0145
Gênero	Spearman Corr.	0,24431	0,04503	0,23171	1	0,06777	0,09515	0,13984	0,32083	0,2532
	Sig.	0,09792	0,76375	0,11708	--	0,65083	0,52464	0,34851	0,0279	0,08594
Entubado	Spearman Corr.	0,28997	0,31987	0,00785	0,06777	1	0,40782	0,15717	0,19322	0,32761
	Sig.	0,04803	0,02839	0,95824	0,65083	--	0,00444	0,29139	0,19316	0,02458
CVD	Spearman Corr.	-0,1425	0,21859	0,17748	0,09515	0,40782	1	-0,07525	0,07841	0,23263
	Sig.	0,3393	0,1399	0,23268	0,52464	0,00444	--	0,61519	0,60037	0,11558
Apache II	Spearman Corr.	0,32219	0,12998	0,29517	0,13984	0,15717	-0,07525	1	0,29165	0,54185
	Sig.	0,0272	0,38388	0,04398	0,34851	0,29139	0,61519	--	0,04669	8,36773
SAPSIII	Spearman Corr.	0,30879	0,29844	0,48071	0,32083	0,19322	0,07841	0,29165	1	0,27836
	Sig.	0,0347	0,04159	62,5987	0,0279	0,19316	0,60037	0,04669	--	0,05815
Dias do Cateter	Spearman Corr.	0,38922	0,18834	0,35448	0,2532	0,32761	0,23263	0,54185	0,27836	1
	Sig.	0,00685	0,20487	0,0145	0,08594	0,02458	0,11558	8,36773	0,05815	--

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 6 - Análise de correlação de Spearman envolvendo todas as variáveis do estudo para o grupo tratado (Permanganato)

		CULTURA POSITIVA PERMANGANATO	ÓBITO	Idade	Gênero	Entubado	CVD	Apache II	SAPSIII	Dias do Cateter
CULTURA POSITIVA (PERMANGANATO)	Spearman Corr.	1	0,31623	0,13385	0,03227	0,24602	-0,02139	0,04162	0,11077	0,21299
	Sig.	--	0,04133	0,39808	0,83921	0,11629	0,89303	0,79355	0,48494	0,17565
ÓBITO	Spearman Corr.	0,31623	1	0,27731	0	0,37208	0,1353	0,35098	0,33362	0,12341
	Sig.	0,04133	--	0,07541	1	0,01525	0,39292	0,02267	0,03084	0,43619
Idade	Spearman Corr.	0,13385	0,27731	1	0,06554	0,11848	0	0,30077	0,22942	0,14389
	Sig.	0,39808	0,07541	--	0,68005	0,45486	1	0,05293	0,14388	0,36328
Gênero	Spearman Corr.	0,03227	0	0,06554	1	-0,0138	-0,08286	0,05771	0,10924	-0,257
	Sig.	0,83921	1	0,68005	--	0,93083	0,60191	0,71658	0,49103	0,10033
Entubado	Spearman Corr.	0,24602	0,37208	0,11848	-0,0138	1	0,24943	0,00594	0,21723	0,45565
	Sig.	0,11629	0,01525	0,45486	0,93083	--	0,11116	0,97024	0,167	0,00243
CVD	Spearman Corr.	-0,02139	0,1353	0	-0,0829	0,24943	1	0,08904	0,28437	-0,0218
	Sig.	0,89303	0,39292	1	0,60191	0,11116	--	0,57497	0,06797	0,89104
Apache II	Spearman Corr.	0,04162	0,35098	0,30077	0,05771	0,00594	0,08904	1	0,67324	0,34261
	Sig.	0,79355	0,02267	0,05293	0,71658	0,97024	0,57497	--	0,10328	0,02635
SAPSIII	Spearman Corr.	0,11077	0,33362	0,22942	0,10924	0,21723	0,28437	0,67324	1	0,35456
	Sig.	0,48494	0,03084	0,14388	0,49103	0,167	0,06797	0,103284	--	0,02123
Dias do Cateter	Spearman Corr.	0,21299	0,12341	0,14389	-0,257	0,45565	-0,02179	0,34261	0,35456	1
	Sig.	0,17565	0,43619	0,36328	0,10033	0,00243	0,89104	0,02635	0,02123	--

Fonte: Elaborado pelo autor.

5 DISCUSSÃO

As Infecções relacionadas à assistência à saúde representam um grave problema de saúde pública, por sua alta mortalidade, morbidade, custos e prevalência; e dentre estas infecções, um terço está relacionado às infecções da corrente sanguínea (Richards et al., 2000). Diversos estudos foram realizados e publicados nas últimas décadas, corroborando com esta afirmativa e buscando alternativas para solucionar ou minimizar este grave problema (Conly et al., 1989; Hoffmann et al., 1992; O'Grady et al., 2011). Adicionalmente, em 2017 a Associação Paulista de Epidemiologia e Controle de Infecção Relacionada à Saúde, concluiu que na ocorrência destas infecções, há um aumento de tempo de internação hospitalar de pelo menos sete dias, com custo variando de US\$ 3.700,00 a US\$ 29.000,00 (Silva et al., 2016).

Dentre os meios de aquisição das infecções relacionadas à assistência à saúde, a principal via de contaminação se dá por meio dos cateteres venosos centrais (CVC), o qual se torna uma possível via contaminante da corrente sanguínea. As contaminações podem acontecer pela via pericater, via intraluminal, por solução infundida contaminada ou por contaminação de foco infeccioso a distância, destacando as vias pericater e intraluminal como as mais recorrentes. A via pericater é a mais comum para cateter de curta permanência (Guidet et al., 1994), enquanto cateter colocado por técnica cirúrgica ou com duração de mais de duas semanas a via intraluminal torna-se a mais prevalente (UpToDate, 2021). O presente trabalho foi dirigido para cateter de curta duração, sendo o nosso tempo de permanência de 6 dias.

A fim de se evitar estas possíveis infecções decorrentes da implantação dos dispositivos médicos, muitos protocolos de manuseio destes dispositivos foram adotados, gerando diversos métodos com pouca unanimidade sobre qual promoveria o real objetivo. Em 1989, Conly et al. em um estudo prospectivo e randomizado, concluíram que o uso de curativos secos e oclusivos por colocação de películas transparentes de poliuretano eram melhores que a utilização de gazes estéreis e secas (curativo aberto), na prevenção de infecções da corrente sanguínea. Dados estes que foram reforçados em uma recente (2019) revisão feita

pela *International Society for Infectious Diseases*, que recomenda que o curativo transparente e semipermeável é preferível em relação a gazes estéreis (Lutwick et al., 2019).

Contrapondo os estudos de Conly et al. (1989) e Lutwick et al. (2019), uma metanálise de Hoffmann et al. (1992), concluiu que o curativo oclusivo foi pior que o curativo aberto na prevenção destas infecções (Hoffmann et al., 1992). Adicionalmente, em artigo publicado em 2019, Yu et al mostraram, em um estudo randomizado, que o uso de curativo fechado e embebido com digluconato de clorexidina não reduziu infecções de corrente sanguínea. Diante de dados divergentes e assunto controverso na literatura, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) adotou em suas *Guidelines* (2002-2011) que a escolha do curativo é realizada de acordo com a preferência local do senso, onde o curativo pode ser feito com gaze estéril seca ou curativo transparente. Esta recomendação foi ratificada, em 2020, em um documento publicado pela *Indian Society of Critical Care Medicine*, acerca do manejo de cateter venoso central, onde o documento não faz qualquer recomendação quanto ao curativo (Boyce, Pittet, 2002; O'Grady et al., 2011; Javeri et al., 2020).

Em 2006, Pronovost et al., alertaram acerca da importância da atenção e do cuidado com as medidas de prevenção de infecção de corrente sanguínea e chamaram a atenção para o fato de em UTI os profissionais precisam cuidar de muitas situações de emergências, haver grande rotatividade de profissionais, além dos altos custos envolvidos e necessidade de gerenciamento de toda esta situação, afirmaram que estas unidades são as que mais se beneficiariam de medidas simples e de baixo custo. Em 2015, a *Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC)*, publicou o *APIC Implementation Guide (2015 APIC)* e manteve a recomendação do *Institute for Health Improvement (IHI)*, baseando-se apenas em práticas com grau de recomendação I e nível de evidência A, e utilizando apenas 05 das práticas já recomendadas pela *Guidelines do CDC – 2011* (O'Grady et al., 2011) - lavagem das mãos; precaução de barreira durante a inserção do cateter; limpeza da pele com clorexidina; dar preferência às veias jugular ou subclávia (evitar a veia femoral); e remover cateteres desnecessários.

A proposição do presente estudo baseou-se no fato de que recomendações atuais dos *Guidelines* ainda consideram o curativo com gaze seca ou cobertura com

material transparente como opções recomendáveis; acreditamos que isto ocorra por carência de estudos sobre este tema, uma vez que a atenção e o manejo cuidadoso de cateteres promovem a diminuição da taxa de infecção por dispositivos médicos (Marwick, Davey, 2009; Javeri et al., 2020). Para locais onde as taxas de infecções continuam altas apesar dos *Bundles*, recomenda-se a inserção de cateteres impregnados com antibióticos (Perin et al., 2016). Entretanto consideramos válido este estudo pois o KMnO4 entra como uma nova opção terapêutica, uma vez que o digluconato de clorexidina vem sendo utilizado recorrentemente para diversas finalidades, como enxaguante bucal, banhos, curativos impregnados, fato este que implicará na promoção a resistência bacteriana. Este fato já pode ser comprovado em alguns estudos, como exemplo, o trabalho de Morante et al. (2021) que aponta cepas de *Klebsiella pneumoniae* com baixa sensibilidade a utilização da clorexidina bem como a utilização de isopropanol. A resistência se repete no trabalho de Dörfel et al. (2021) onde a aplicação de álcool aliado a clorexidina para o preparo de sítio cirúrgico da região do ombro não promoveu a eliminação de *Staphylococcus coagulase-negativo* em 4 de 32 amostras coletadas.

No presente estudo, todos os cateteres venosos centrais foram inseridos em veia jugular ou veia subclávia, os curativos no local de inserção do cateter foram feitos de acordo com o 2011 Guidelines, com ou sem a adição de Permanganato de Potássio 1:10.000, e a adição de Permanganato de Potássio 1:10.000 resultou em redução de infecções da corrente sanguínea.

Enfim, com esta intervenção, que não exclui nenhuma outra recomendada nos Guidelines, a um custo compatível com o nosso sistema de saúde, contribuímos com o controle desta complicação frequente na assistência médica, especialmente nos pacientes hospitalizados na UTI.

Os resultados do presente estudo com relação aos micro-organismos isolados das infecções, concordam com diversos autores (Sabatier et al., 2009; Timsit et al., 2012; Lombardi et al., 2014; Kaur et al., 2015), sendo bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus*), bactérias Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*) e Fungos (*Candida albicans* e não *albicans*), e também foram semelhantes aos identificados pelo Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo, em sua última publicação, de 2019 - “os

principais micro-organismos isolados de hemocultura nas UTIs foram a *Klebsiella sp*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas* e *Candidias*".

Adicionalmente, os resultados que foram obtidos com a adição de Permanganato de Potássio 1:10.000 talvez possa ser mais uma medida simples e de baixo custo na prevenção de infecções de corrente sanguínea nestes pacientes conforme sugerido por Leitch et al. (2015). Em 2015, Leitch et al. fizeram uma avaliação quantitativa do efeito de antissépticos dermatológicos sobre *Staphylococcus aureus*, e verificaram que o permanganato de potássio 1:10.000 apresentou atividade antimicrobiana quando em contato por 1 h, mas não em contato por 5 min.

Em um estudo prévio do nosso grupo de pesquisa, ainda não publicado, a solução permanganato de potássio não foi citotóxica nem genotóxica para fibroblastos (linhagem V79). Embora a solução de permanganato de potássio tenha uso popular e clínico desde início do século XX, os estudos científicos sobre seu potencial citotóxico são escassos. Os resultados desta pesquisa e de Shallcross et al. (2015) trazem resultados muito importantes que embasam o uso seguro de diversas concentrações do permanganato de potássio na prática clínica.

Apesar do Permanganato de Potássio 1:10.000, em testes *in vitro*, não mostrar adequada ação bactericida, neste estudo sua utilização demonstrou benefício, o que pode ser explicado por sua ação adstringente no orifício de entrada do cateter (Cooke et al., 2014).

6 CONCLUSÃO

O resultado deste estudo mostrou que a adição de permanganato de potássio 1:10.000, ao curativo recomendado pelo 2011 *Guidelines CDC*, reduziu as infecções de corrente sanguínea, relacionadas a cateter venoso central, nos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlin 9 de julho.

Este resultado nos leva a acreditar que para cateteres de curta permanência esta adição de permanganato de potássio 1:10.000 pode ser uma opção efetiva e de baixo custo nestes pacientes.

REFERÊNCIAS*

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA [Internet]. Brasília (DF): ANVISA [cited 2021 Jun 16]. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à Saúde. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_diagnosticos_infecoes_assistencia_saude.pdf

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA [Internet]. Brasília (DF): ANVISA [cited 2021 Jun 16]. Corrente sanguínea: Critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde Available from: <https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/correntesanguinea.pdf>

Agency for Healthcare Research and Quality [Internet]. Estados Unidos da América (Rockville): Toolkit for Reducing Central Line- Associated Blood Stream Infections [cited 2021 May 10]. Rockville. Available from: <https://www.ahrq.gov/hai/clabsitools/index.html>

Anderson I. Should potassium permanganate be used in wound care? Nurs Times. 2003;99(31):61.

Associação Paulista de Epidemiologia e Controle de infecção relacionada a assistência a saúde – APECIH [Internet]. São Paulo (SP): APECIH [cited 2021 Jun 10]. Estrutura física e de recursos humanos do Centro Cirúrgico. Available from: <https://www.apecih.org.br/index.php>.

Balme KH, Roberts JC, Glasstone M, Curling L, Mann MD. The changing trends of childhood poisoning at a tertiary children's hospital in South Africa. S Afr Med J. 2012 Feb 23;102(3 Pt 1):142-6. doi: 10.7196/samj.5149. PMID: 22380907.

Barceloux DG. Manganese. J Toxicol Clin Toxicol. 1999;37:293-307.

Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2002;25;51(RR-16):1-45, quiz CE1-4. PMID: 12418624.

Centers for Disease Control and Prevention.CDC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and the

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [cited 2019 Jan 20]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 2003. 52.

Cicalini S, Palmieri F, Petrosillo N. Clinical review: new technologies for prevention of intravascular catheter-related infections. *Crit Care*. 2004;8(3):157-62. doi:10.1186/cc2380.

Cevik SE, Yesil O, Ozturk TC, Guneyssel O. Potassium permanganate ingestion as a suicide attempt. *Clin Pract*. 2012 Feb 16;2(2):e32. doi: 10.4081/cp.2012.e32. PMID: 24765431; PMCID: PMC3981279.

Conly JM, Grieves K, Peters B. A prospective, randomized study comparing transparent and dry gauze dressings for central venous catheters. *J Infect Dis*. 1989;159(2):310-9. doi: 10.1093/infdis/159.2.310. PMID: 2644372.

Cooke J. When antibiotics can be avoided in skin inflammation and bacterial colonization: a review of topical treatments. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(2):125-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000044. PMID: 24514163.

Delgado-Enciso I, Madrigal-Perez VM, Lara-Esqueda A, Diaz-Sanchez MG, Guzman-Esquivel J, Rosas-Vizcaino LE, et al. Topical 5% potassium permanganate solution accelerates the healing process in chronic diabetic foot ulcers. *Biomed Rep*. 2018;8(2):156-9. doi:10.3892/br.2018.1038.

Dhamrait RS. Airway obstruction following potassium permanganate ingestion. *Anaesthesia*. 2003 Jun;58(6):606-7. doi: 10.1046/j.1365-2044.2003.03207_12.x. PMID: 12846640.

Dörfel D, Maiwald M, Daeschlein G, Müller G, Hudek R, Assadian O, et al. Comparison of the antimicrobial efficacy of povidone-iodine-alcohol versus chlorhexidine-alcohol for surgical skin preparation on the aerobic and anaerobic skin flora of the shoulder region. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):17. doi: 10.1186/s13756-020-00874-8.

Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *QJM*. 2000;93(11):715-31. doi:10.1093/qjmed/93.11.715.

Epimed Solutions [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): Epimed Solutions - Monitor UTI Software [[cited 2021 jun 20]. Available from: www.epimedolutions.com/solucoes/epimed-monitor/.

Eteiwi SM, Al-Eyadah AA, Al-Sarihin KK, Al-Omari AA, Al-Asaad RA, Haddad FH. Potassium permanganate poisoning: a nonfatal outcome. *Oman Med J*. 2015 Jul;30(4):291-4. doi: 10.5001/omj.2015.57. PMID: 26366264; PMCID: PMC4561647.

Fleiss JL, Levin BA, Myunghee CP. Statistical methods for rates and proportions. 3rd ed. Hoboken, Nova Jersey: Wiley; 2003.

Gelmetti C. Skin cleansing in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Sep;15 Suppl 1:12-5. doi: 10.1046/j.0926-9959.2001.00003.x. PMID: 11720072.

Gil RT, Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Triple- vs single-lumen central venous catheters. A prospective study in a critically ill population. *Arch Intern Med.* 1989 May;149(5):1139-43. PMID: 2497712.

Guidet B, Nicola I, Barakett V, Gabillet JM, Snoey E, Petit JC, et al. Skin versus hub cultures to predict colonization and infections of central venous catheter in intensive care patients. *Infection* 1994;22(1):43-8. doi: 10.1007/BF01780765.

Han Z, Liang SY, Marschall J. Current strategies for the prevention and management of central line-associated bloodstream infections. *Infect Drug Resist.* 2010;3:147-63. doi: 10.2147/IDR.S10105. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21694903; PMCID: PMC3108742.

Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL. *Análise multivariada de dados.* 6.ed. Porto Alegre: Bookman; 2009. 688p. ISBN-13:978-8577804023.

Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, Rutala WA. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. *JAMA.* 1992 Apr 15;267(15):2072-6. PMID: 1532429.

Javeri Y, Jagathkar G, Dixit S, Chaudhary D, Zirpe KG, Mehta Y, et al. Indian society of critical care medicine position statement for central venous catheterization and management 2020. *Indian J Crit Care Med.* 2020 Jan;24(Suppl 1):S6-S30. doi: 10.5005/jp-journals-10071-G23183. PMID: 32205954; PMCID: PMC7085816.

Kaur M, Gupta V, Gombar S, Chander J, Sahoo T. Incidence, risk factors, microbiology of venous catheter associated bloodstream infections--a prospective study from a tertiary care hospital. *Indian J Med Microbiol.* 2015;33(2):248-54. doi:10.4103/0255-0857.153572.

Leitch CS, Leitch AE, Tidman MJ. Quantitative evaluation of dermatological antiseptics. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(8):912-5. doi: 10.1111/ced.12745.

Levy I, Katz J, Solter E, Samra Z, Vidne B, Birk E, et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children. *J Pediatr Infect Dis.* 2005;24(8):676-9. doi:10.1097/01.inf.0000172934.98865.14.

Lewis WH. The effect of potassium permanganate on the mesenchyme cells of tissue cultures. *Am J Anat.* 1921;28:431-45. doi:10.1002/aja.1000280302.

Lombardi S, Scutell M, Felice V, Di Campli E, Di Giulio M, Cellini L. Central vascular catheter infections in a Hospital of Central Italy. *New Microbiol.* 2014 Jan;37(1):41-50. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24531170.

Lutwick L, Al-Maani AS, Mehtar S, Memish Z, Rosenthal VD, Dramowski A et al. Managing and preventing vascular catheter infections: a position paper of the international society for infectious diseases. *Int J Infect Dis.* 2019;84:22-9. doi:10.1016/j.ijid.2019.04.014.

Marwick C, Davey P. Care bundles: the holy grail of infectious risk management in hospital? *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(4):364-9. doi:10.1097/QCO.0b013e32832e0736.

Ministério da Saúde [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde [cited 2021 Jun 16]. Formulário terapêutico nacional 2010: rename 2010. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf.

Morante J, Quispe AM, Ymaña B, Moya-Salazar J, Luque N, Soza G, et al. Tolerance to disinfectants (chlorhexidine and isopropanol) and its association with antibiotic resistance in clinically-related *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Pathog Glob Health.* 2021;115(1):53-60. doi: 10.1080/20477724.2020.1845479.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Summary of recommendations: guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):1087–99. doi:10.1093/cid/cir138.

O'Neil, Maryadele J. *The Merck Index : an Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals.* 14 ed. Washington: Merck; 2006. 2708. ISBN-13:978-1849736701.

Ong KL, Tan T, Cheung W. Potassium permanganate poisoning – a rare cause of fatal self-poisoning. *J Accident Emerg Med.* 1997;14(1):43-5. doi: 10.1136/emj.14.1.43.

Pagani JL, Eggimann P. Management of catheter-related infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008 Feb;6(1):31-7. doi: 10.1586/14787210.6.1.31. PMID: 18251662.

Panchabhai TS, Dangayach NS, Krishnan A, Kothari VM, Karnad DR. Oropharyngeal cleansing with 0.2% chlorhexidine for prevention of nosocomial pneumonia in critically ill patients: an open-label randomized trial with 0.01% potassium permanganate as control. *Chest.* 2009 May;135(5):1150-6. doi: 10.1378/chest.08-1321. PMID: 19420193.

Perin DC, Erdmann AL, Higashi GD, Sasso GT. Evidence-based measures to prevent central line-associated bloodstream infections: a systematic review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2016;24:e2787. doi:10.1590/1518-8345.1233.2787.

Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2725-32. doi: 10.1056/NEJMoa061115.

Purcell FW. Remarks on the treatment of acute gonorrhoeal urethritis in the male: with special reference to a series of cases treated at the Salford municipal clinic on a method described by pelouze. *Br J Vener Dis*. 1931 Jul;7(3):187-208. doi: 10.1136/sti.7.3.187.

Puri N, Puri V, Dellinger RP. History of technology in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2009 Jan;25(1):185-200, ix. doi: 10.1016/j.ccc.2008.12.002. PMID: 19268802.

Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis*. 2007 Oct;7(10):645-57. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70235-9. PMID: 17897607.

Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Aug;21(8):510-5. doi: 10.1086/501795. PMID: 10968716.

Roush K. Drug-impregnated sponges for preventing catheter-related infections. *Am J Nurs*. 2009 Nov;109(11):65. doi: 10.1097/01.NAJ.0000363358.46260.3d. PMID: 19858861.

Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico [Bacterial bloodstream infections in critical patients]. *Med Intensiva*. 2009;33(7):336-45. doi:10.1016/j.medin.2008.08.001

Shallcross L, Ritchie S, Harberts E, Tamaro A, Gaitens J, Gaspari AA. Manganese oxidation state as a cause of irritant patch test reactions. *Dermatitis*. 2014;25(2):66-71. doi:10.1097/DER.0000000000000032.

Schunk W. Neue Aspekte der chronischen Manganvergiftung. *Z ges inn Med*. 1982;38:177-80.

Schwebel C, Lucet JC, Vesin A, Arrault X, Calvino-Gunther S, Bouadma L, et al. Economic evaluation of chlorhexidine-impregnated sponges for preventing catheter-related infections in critically ill adults in the Dressing Study. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):11-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822f0604. PMID: 21926570.

Sehulster L, Chinn RY, CDC, HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 2003 Jun 6;52(RR-10):1-42. PMID: 12836624.

Simonnot MO, De Souza e Silva PT, Pons MN, Neto BB, Da Silva VL, Motta M, et al. Degradation of phenanthrene and pyrene in soil: Fenton's reagent versus potassium permanganate. In: 18th World Congress of Soil Science; 9 a 15 de julho de 2006. Philadelphia, Pennsylvania: SU Soils in Urban Ecosystems: Characteristics and Functioning; 2006. p. 178-21.

Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Allavoine T, Chalamet C, Brosset P, et al. Comparative effects of two topical antiseptics (chlorhexidine vs KMnO4) on bacterial

skin flora in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992;176:132-4. PMID: 1476027.

Street RA, Cele MP. Commonly used metal and crystalline salts in South African traditional medicine. *J Ethnopharmacol* 2013;148(1):329-31. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.054>.

Street RA, Kabera GM, Connolly C. Ethnopharmacological use of potassium permanganate in South African traditional medicine. *S Afr Med J*. 2018;108(3):187-9. doi:10.7196/SAMJ.2018.v108i3.12606.

Subramanya SH, Pai V, Bairy I, Nayak N, Gokhale S, Sathian B. Potassium permanganate cleansing is an effective sanitary method for the reduction of bacterial bioload on raw *Coriandrum sativum*. *BMC Res Notes*. 2018 Feb 13;11(1):124. doi: 10.1186/s13104-018-3233-9. PMID: 29439713; PMCID: PMC5812110.

Timsit JF, Dubois Y, Minet C, Bonadona A, Lugosi M, Ara-Somohano C, et al. New materials and devices for preventing catheter-related infections. *Ann Intensive Care*. 2011 Aug 18;1:34. doi: 10.1186/2110-5820-1-34. PMID: 21906266; PMCID: PMC3170570.

Timsit JF, Duboid Y, Minet C, Bonadona A, Lugosi M, Ara-Somohano C, et al. New materials and devices for preventing catheter-related infections. *Ann Intensive Care* 2011;1:34.

Timsit JF, Mimoz O, Mourvillier B, Souweine B, Garrouste-Orgeas M, Alfandari S, et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine dressing and highly adhesive dressing for preventing catheter-related infections in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1272–8. doi: 10.1164/rccm.201206-1038OC.

Thomas R. The stability of potassium permanganate solutions. *J Chem Educ*. 1987;64(12):1058. doi: 10.1021/ed064p1058.

Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, et al. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 10;2015(9):CD010367. doi: 10.1002/14651858.CD010367.pub2. PMID: 26358142; PMCID: PMC6457749.

UpToDate [Internet]. Alphen aan den Rijn (Países Baixos): UpToDate. Intravascular catheter-related infection: Epidemiology, pathogenesis, and microbiology. UpToDate. [cited 2021 jun 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/intravascular-catheter-related-infection-epidemiology-pathogenesis-and-microbiology>.

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study; EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995;274(8):639-44.

Willhite CC, Bhat VS, Ball GL, McLellan CJ. Emergency Do Not Consume/do Not Use concentrations for potassium permanganate in drinking water. *Hum Exp Toxicol*. 2013 Mar;32(3):275-98. doi: 10.1177/0960327112456316. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22893354.

Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17. doi: 10.1086/421946. Epub 2004 Jul 15. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):1093. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40(7):1077. PMID: 15306996.

Yu K, Lu M, Meng Y, Zhao Y, Li Z. Chlorhexidine gluconate transparent dressing does not decrease central line-associated bloodstream infection in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract*. 2019;25(6):e12776. doi:10.1111/ijn.12776.