

Artigo Original

Open Access

Subadministração estrutural em oncologia: impacto do volume morto de sistemas de infusão na intensidade relativa de dose

Gilson Conceição MACHADO-FILHO 

Clínica AMO, Salvador, Brasil.

Autor correspondente: Machado-Filho GC, machado.phar@gmail.com

Data de submissão: 26-02-2026 Data de reapresentação: 30-04-2026 Data de aceite: 11-05-2026

Marcelo Bisson e revisor cego

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto do volume morto de sistemas de infusão intravenosa sobre a fração de dose efetivamente administrada e suas implicações potenciais para a intensidade relativa de dose (RDI) em oncologia. **Métodos:** Estudo descritivo com modelagem teórica realizado em uma clínica oncológica privada. O volume morto de diferentes sistemas de infusão foi determinado por mensuração experimental em triplicata. Foram incluídos 69 medicamentos intravenosos (30 quimioterápicos e 39 biológicos), totalizando 76 cenários de dose-diluição. A retenção de fármaco foi estimada com base na concentração final e no volume morto, sendo calculado o impacto percentual em relação à dose prescrita. **Resultados:** O volume morto variou entre os dispositivos, com maiores valores em equipos para bomba de infusão e sistemas livres de PVC. Retenção $\geq 5\%$ da dose prescrita foi observada em 94% dos cenários com biológicos e em 60% com quimioterápicos, enquanto retenção $\geq 10\%$ ocorreu em 46% e 40%, respectivamente. Infusões ≤ 100 mL apresentaram maior impacto ($17,5\% \pm 5,3$), comparadas a volumes de 101–250 mL ($7,1\% \pm 1,7$) e >250 mL ($3,4\% \pm 0,75$). A retenção foi mais pronunciada em cenários de menor dose absoluta. A simulação de lavagem do sistema reduziu substancialmente a retenção na maioria dos cenários. **Conclusão:** O volume morto de sistemas de infusão pode representar uma fonte sistemática de subadministração de dose em oncologia, especialmente em infusões de baixo volume. Esse fenômeno pode impactar a RDI de forma cumulativa e não reconhecida, ressaltando a importância de fatores operacionais na variabilidade da exposição terapêutica.

Palavras-chave: insumos farmacêuticos, oncologia, tratamento farmacológico, relação dose-resposta droga.

Structural under-administration in oncology: impact of infusion system dead volume on relative dose intensity

Abstract

Objective: To evaluate the impact of intravenous infusion system dead space on the fraction of drug effectively delivered and its potential implications for relative dose intensity (RDI) in oncology. **Methods:** This descriptive study used theoretical modeling in a private oncology clinic. Dead space volumes of infusion systems were experimentally measured in triplicate. A total of 69 intravenous drugs (30 cytotoxic agents and 39 biologics) were included, comprising 76 dose-dilution scenarios. Drug retention was estimated based on final concentration and dead space volume, and its percentage impact relative to the prescribed dose was calculated. **Results:** Dead space varied across devices, with higher values observed in infusion pump sets and PVC-free systems. Retention $\geq 5\%$ of the prescribed dose occurred in 94% of biologic scenarios and 60% of cytotoxic scenarios, while retention $\geq 10\%$ was observed in 46% and 40%, respectively. Infusions ≤ 100 mL showed the highest impact ($17.5\% \pm 5.3$), compared to 101–250 mL ($7.1\% \pm 1.7$) and >250 mL ($3.4\% \pm 0.75$). Retention was more pronounced in lower absolute dose scenarios. Simulation of line flushing substantially reduced residual drug in most scenarios. **Conclusion:** Infusion system dead space may represent a systematic source of underdosing in oncology, particularly in low-volume infusions. This phenomenon may cumulatively impact RDI in an unrecognized manner, highlighting the importance of operational factors in therapeutic exposure variability.

Key words: pharmaceutical raw material, medical oncology, drug therapy, dose-response relationship drug.

Introdução

A intensidade relativa de dose (Relative Dose Intensity – RDI) é reconhecida como determinante central da efetividade terapêutica em oncologia, especialmente em regimes citotóxicos nos quais a relação dose–resposta apresenta consistência clínica e biológica.¹⁻³ Desde os trabalhos pioneiros de Hryniuk e Bush, a manutenção da intensidade de dose planejada tem sido associada a melhores desfechos em câncer de mama e linfomas agressivos.^{1,2} Evidências subsequentes demonstraram que reduções sustentadas da RDI, particularmente abaixo de 85% do previsto, correlacionam-se com menor sobrevida global e menor controle tumoral.³⁻⁵

Historicamente, reduções de intensidade de dose têm sido atribuídas a fatores clínicos, como neutropenia febril, toxicidades cumulativas e vulnerabilidade clínica do paciente.⁶⁻⁸ Esse paradigma consolidou a compreensão de que a subintensidade terapêutica decorre predominantemente de decisões clínicas deliberadas ou limitações biológicas. Contudo, essa perspectiva pode negligenciar determinantes estruturais do processo de administração intravenosa que interferem na dose efetivamente entregue sem que tal redução seja formalmente reconhecida ou registrada nos cálculos de RDI.

A terapia antineoplásica intravenosa envolve uma cadeia operacional complexa, composta por etapas sequenciais e interdependentes que incluem prescrição eletrônica ou manual, validação farmacêutica, escolha do diluente e volume final, cálculo individualizado de dose, manipulação asséptica em ambiente controlado, acondicionamento, transporte sob condições controladas e administração por meio de sistemas específicos de infusão. Cada uma dessas etapas está sujeita a variáveis técnicas capazes de influenciar a integridade, a estabilidade e a quantidade efetivamente entregue do medicamento.

Estudos sobre segurança em quimioterapia demonstram que variabilidades técnicas ao longo desse processo podem impactar a precisão da administração medicamentosa.^{9,10} Entre os componentes estruturais do sistema de infusão, destaca-se o volume residual presente nos equipos intravenosos, denominado volume morto (“dead space”), que corresponde à fração de solução retida no lúmen do dispositivo após o término da infusão.¹¹

A retenção associada ao volume morto pode resultar em subadministração parcial da dose prescrita quando não há lavagem da linha ao término da infusão. Avaliações experimentais demonstram que perdas em sistemas intravenosos variam conforme o volume interno do equipo, o diâmetro do lúmen, o volume total infundido e a técnica utilizada.¹¹ Em determinados cenários, a fração retida pode alcançar magnitudes percentualmente relevantes, sobretudo quando a dose é administrada em volumes reduzidos ou em infusões de curta duração.¹²

Adicionalmente, fenômenos de sorção (adsorção e absorção) do fármaco aos materiais poliméricos do sistema de infusão podem ampliar a perda efetiva do princípio ativo. Estudos farmacotécnicos demonstram que características como lipofilicidade, concentração e tipo de polímero (por exemplo, PVC) influenciam a sorção medicamentosa e podem resultar em redução mensurável da concentração disponível para administração.¹⁰ Embora amplamente discutidos sob a ótica de estabilidade e compatibilidade, esses fenômenos raramente são interpretados à luz do impacto potencial sobre a intensidade terapêutica cumulativa.

Quando analisada isoladamente, a retenção residual pode parecer de pequena magnitude. Entretanto, em regimes administrados ciclicamente, reduções sistemáticas e repetidas da dose efetivamente entregue podem produzir diminuição progressiva da exposição acumulada ao longo do tratamento. Nesse contexto, a manutenção da intensidade relativa de dose tem sido consistentemente associada a melhores desfechos clínicos, especialmente em cenários de intenção curativa. Assim, mesmo reduções pequenas, sistemáticas e não reconhecidas da dose efetivamente administrada podem ter relevância clínica cumulativa. Diferentemente das reduções deliberadas por toxicidade, essa perda estrutural não é documentada como ajuste formal de dose, não integra os cálculos tradicionais de RDI e pode configurar uma forma silenciosa de subadministração.

Apesar da plausibilidade farmacológica e técnica desse mecanismo, há escassez de estudos que quantifiquem o impacto do volume morto de sistemas de infusão sobre a intensidade relativa de dose em ambientes assistenciais. A análise desse fenômeno insere-se no campo contemporâneo da qualidade em terapia antineoplásica, no qual a precisão da entrega medicamentosa constitui dimensão essencial da efetividade clínica.

Diante desse contexto, o presente estudo propõe-se a avaliar quantitativamente o impacto do volume morto de sistemas de infusão sobre a fração de dose efetivamente administrada e seus potenciais implicações para a intensidade relativa de dose, explorando o conceito de subadministração estrutural como determinante potencialmente relevante da variabilidade terapêutica.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo com modelagem teórica, de base institucional, realizado em uma clínica oncológica privada de Salvador, Bahia, Brasil, as avaliações foram realizadas entre janeiro e junho de 2025. Não foram avaliadas infusões reais administradas a pacientes, nem bolsas efetivamente manipuladas. Foi realizada avaliação volumétrica do conteúdo do lúmen de sistemas de infusão intravenosa. O estudo relacionou o volume morto dos sistemas de infusão intravenosa com a dose prescrita, estimando a dose efetivamente administrada e a intensidade relativa de dose (RDI), a partir dos volumes medidos, parâmetros farmacotécnicos, concentração do fármaco na bolsa e cenários de prescrição institucional para pacientes adultos.

Dispositivos avaliados

Foram avaliados equipos de infusão utilizados na prática institucional, incluindo equipos para bomba de infusão, equipos gravitacionais, e suas versões para medicamentos fotossensíveis, equipos livres de PVC (PVC-free) e sistemas com filtro de 0,2 µm.

Todos os dispositivos eram padronizados para uso clínico na instituição durante o período do estudo. O volume morto (dead space) foi obtido a partir de medição experimental em triplicata. As medições foram realizadas por preenchimento completo do sistema com solução de cloreto de sódio 0,9% seguido de drenagem controlada e mensuração do volume residual.

As marcas comerciais não foram identificadas, uma vez que a análise foi baseada exclusivamente em propriedades físicas dos dispositivos (volume interno e configuração do sistema), independentemente do fabricante.

Seleção dos medicamentos

Foram incluídos todos os medicamentos intravenosos padronizados no bulário institucional durante o período do estudo, totalizando 69 fármacos. Os medicamentos foram classificados em quimioterápicos citotóxicos (n = 30) e terapias biológicas/alvo (n = 39).

Para medicamentos com posologia baseada em peso corporal (mg/kg) ou superfície corporal (mg/m²), foram considerados três cenários de dose (mínimo, intermediário e máximo), representativos das faixas previstas nos protocolos institucionais para pacientes adultos. Para medicamentos em dose fixa, foram utilizadas as doses de administração padronizadas em protocolos.

Quando um mesmo medicamento apresentava múltiplos esquemas de diluição, todos os volumes possíveis de infusão padronizados foram incluídos na análise. Cada combinação medicamento-diluição foi considerada uma unidade analítica independente, totalizando 76 cenários de diluição com 69 fármacos.

Cálculo da retenção estimada

Os valores obtidos da medição do volume morto em cada tipo de dispositivo foram relacionados à recomendação de infusão de cada medicamento com a finalidade de calcular a retenção estimada da droga no sistema de infusão.

As retenções dos medicamentos nos sistemas de infusão foram estimadas utilizando as seguintes equações:

Retenção (mg) = Concentração final (mg/mL) × volume morto (mL)

Impacto percentual (%) = (Retenção estimada ÷ Dose prescrita) × 100

As estimativas foram realizadas para os cenários de dose mínima, intermediária e máxima, permitindo análise de sensibilidade da variação da exposição ao medicamento.

Análise estatística

As análises foram realizadas no software R versão 4.3.2, com organização inicial dos dados em Microsoft Excel®. Todas as análises foram realizadas a partir das planilhas estruturadas, com rastreabilidade completa entre variáveis primárias (volume morto, volume de diluição, dose e volume da dose), intermediárias (concentração final) e derivadas (dose retida e impacto percentual).

Variáveis quantitativas foram descritas por meio de média, desvio-padrão e intervalos de variação. Os medicamentos foram agrupados por classe terapêutica (quimioterápicos citotóxicos e terapias biológicas/alvo) e por faixas de volume de diluição (≤100 mL, 101–250 mL e >250 mL), definidas com base na prática clínica institucional e na distribuição observada dos volumes de infusão.

A relação entre volume de infusão e impacto percentual da retenção foi avaliada de forma descritiva e por análise gráfica. Análises de sensibilidade foram realizadas por meio da variação dos cenários de dose (mínima, intermediária e máxima).

Aspectos éticos

O estudo baseou-se exclusivamente em parâmetros volumétricos de materiais médicos modelagem teórica e na análise de protocolos institucionais, sem utilização de dados clínicos individuais, prontuários ou informações identificáveis de pacientes ou registros de administração.

Todos os parâmetros clínicos foram derivados de protocolos institucionais e literatura técnica, sendo aplicados em simulação determinística de cenários de exposição.

De acordo com a Resolução CNS nº 510/2016, estudos que utilizam exclusivamente dados não identificáveis, de domínio institucional ou público, e que não envolvem intervenção direta em seres humanos, podem ser dispensados de avaliação por Comitê de Ética em Pesquisa. Com base nesses critérios, o presente estudo foi classificado como isento de submissão ao CEP.

Limitações e vieses do estudo

Este estudo apresenta limitações inerentes ao seu desenho de modelagem teórica e experimental, que devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

Embora o volume morto dos dispositivos tenha sido obtido por mensuração experimental em triplicata, os demais parâmetros foram derivados de recomendações farmacotécnicas de fabricantes e protocolos institucionais, o que pode não refletir a variabilidade observada entre diferentes instituições e práticas clínicas, configurando potencial viés de seleção institucional.

A utilização de cenários padronizados de dose, diluição e concentração pode introduzir simplificação do modelo, uma vez que não contempla variações individuais de prescrição, ajustes dinâmicos de tratamento ou alterações ao longo do ciclo terapêutico, cenários com variações de doses foram utilizadas para minimizar esse viés.

O modelo assume homogeneidade da concentração do fármaco no sistema de infusão e administração completa da solução até o término da infusão, exceto pelo volume morto mensurado. Essa suposição pode não refletir integralmente variações operacionais, como diferenças de prática de enfermagem ou perdas adicionais não quantificadas, configurando potencial viés de mensuração residual.

Adicionalmente, a não especificação de marcas comerciais aumenta a generalização dos achados, mas pode introduzir variabilidade não capturada entre dispositivos de diferentes fabricantes dentro da mesma categoria funcional.

Por fim, por se tratar de simulação determinística, o estudo não incorpora variabilidade biológica interindividual nem variabilidade operacional entre profissionais, turnos ou instituições, limitando a generalização dos resultados para cenários clínicos reais dinâmicos.

Resultados

Volume morto por sistema de infusão

As médias obtidas a partir das mensurações dos sistemas de infusão avaliados demonstram variação do volume residual entre diferentes dispositivos, conforme apresentado na Tabela 1. Observou-se maior volume morto nos equipos livres de PVC (20,4 mL) e nos equipos destinados à bomba de infusão (19,7 mL), seguidos pelo equipo de bomba com fotoproteção (19,5 mL). Os equipos gravitacionais apresentaram menores volumes (14,3 mL sem fotoproteção e 14,8 mL com fotoproteção). O filtro de 0,2 µm apresentou o menor volume residual (4,1 mL), devendo este ser considerado adicional ao volume do sistema quando utilizado em série.

Tabela 1. Volume morto por dispositivo

Dispositivo	Volume (mL)
PVC free	20,4
Equipo de bomba	19,7
Equipo de bomba com foto proteção	19,5
Equipo macrogotas	14,3
Equipo macrogotas com foto proteção	14,8
Filtro de 0,2 µm	4,1

Impacto por classe terapêutica

Foram analisados 69 medicamentos intravenosos padronizados no período estudado, sendo 39 biológicos (56%) e 30 quimioterápicos (44%).

O volume morto médio considerado nas simulações foi de 16,8 mL para quimioterápicos e 19,2 mL para biológicos.

As análises de impacto foram derivadas de modelagem determinística de cenários dose-diluição, sendo cada combinação medicamento-dose-diluição considerada uma unidade independente de simulação.

As categorias de retenção proporcional de dose prescrita não são mutuamente exclusivas, uma vez que as retenções com maior ou igual a 10% estão contidas na categoria maior ou igual a 5%.

Retenção maior ou igual a 5% da dose prescrita foi observada em 94% dos cenários modelados envolvendo biológicos e em 60% dos quimioterápicos. Retenção maior ou igual a 10% da dose prescrita foi observada em 46% dos biológicos e em 40% dos quimioterápicos, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização dos medicamentos avaliados e volume morto considerado

Variável	Biológicos (n=39)	Quimioterápicos (n=30)
Volume morto médio (mL)	19,2 (±3,5)	16,8 (±3,0)
% ≥5% retenção da dose	37,0 (94%)	18,0 (60%)
% ≥10% retenção da dose	18,0 (46%)	12,0 (40%)

Impacto da faixa de volume de diluição

A estratificação por volume final de infusão demonstrou variação do impacto percentual da retenção conforme o volume administrado. Foram avaliados 76 cenários de dose-diluição distribuídos em três faixas de volume, considerando que medicamentos podem apresentar mais de uma diluição padronizada. Infusões com volume ≤100 mL apresentaram retenção média estimada de 17,5% (±5,3), enquanto volumes entre 101–250 mL apresentaram 7,1% (±1,7), e volumes >250 mL apresentaram 3,4% (±0,75), conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Impacto percentual de retenção conforme faixa de volume final de infusão

Volume de diluição	Nº cenários	Retenção ≥ 5% e <10%	Retenção ≥ 10%	Retenção média (%)
≤ 100 mL	30	1	29	17,5(±5,3)
101 – 250 mL	29	26	0	7,1(±1,7)
>250 mL	17	0	0	3,4 (±0,75)

A análise gráfica da relação entre volume de infusão e percentual de retenção (Figura 1) evidenciou um padrão consistente de redução do impacto percentual à medida que o volume de diluição aumenta, com maior dispersão dos valores nos menores volumes.

Modelagem de cenários de dose

As simulações considerando cenários de dose mínima, intermediária e máxima demonstraram variação do impacto percentual da retenção conforme a dose prescrita e o volume final de infusão. Observou-se maior proporção de retenção relativa em cenários de menor dose absoluta, especialmente em medicamentos com orientação de administração em volumes finais fixos, nos quais o volume morto representa maior proporção da dose total administrada.

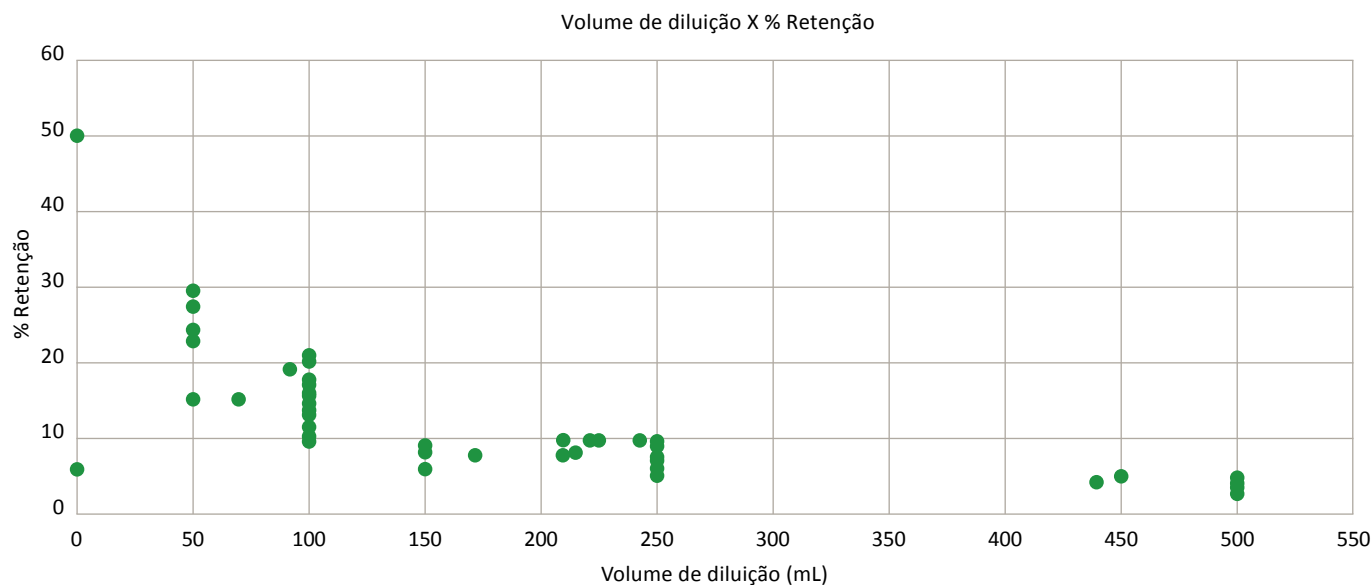
Efeito da lavagem do sistema de infusão

A simulação da lavagem dos sistemas de infusão com 20 mL de solução compatível demonstrou volume suficiente para exceder o volume morto estimado em 75% dos dispositivos avaliados para biológicos e em 93% dos dispositivos avaliados para quimioterápicos. Nos demais cenários simulados, nos quais o volume de flush não foi suficiente para deslocar integralmente o volume morto estimado, observou-se redução do volume retido estimado por deslocamento da massa no equipo em comparação à ausência de lavagem.

Discussão

Este estudo de modelagem demonstrou que a retenção associada ao volume morto pode representar fração mensurável e potencialmente relevante da dose efetivamente administrada, com maior impacto em infusões de baixo volume e variabilidade entre classes terapêuticas e cenários de dose. Esses achados reforçam que a administração intravenosa deve ser compreendida como um processo com potenciais perdas estruturais de dose não capturadas pelos modelos tradicionais de prescrição e registro clínico.

Figura 1. Scatter plot Volume × % Retenção



A retenção observada no sistema de infusão constitui um fenômeno operacional sistemático, reproduzível sob condições técnicas equivalentes, e não uma variação aleatória do processo assistencial.¹³ Esse componente implica redução direta da fração de dose administrada, introduzindo uma fonte de variabilidade não incorporada aos modelos convencionais de cálculo de intensidade relativa de dose.¹⁴

Do ponto de vista farmacocinético, essa retenção afeta o parâmetro de entrada dos modelos de exposição (a dose administrada), geralmente assumida como conhecida e completa em modelos populacionais.¹⁵ Em estruturas de modelagem de efeitos mistos, a exposição sistêmica (AUC, Cmax e concentrações mínimas em estado de equilíbrio) é derivada da dose nominal combinada com parâmetros individuais de eliminação e distribuição. Assim, perdas no sistema de infusão introduzem um viés sistemático na estimativa de exposição, com potencial discrepância entre a dose nominal considerada nos modelos e a dose efetivamente recebida pelo paciente.¹⁶⁻¹⁸

A distinção entre variabilidade biológica e viés operacional é essencial para interpretar esses achados. A variabilidade interindividual decorre de diferenças fisiológicas entre pacientes, como clearance, composição corporal e função orgânica, sendo adequadamente tratada como efeito aleatório em modelos populacionais.¹⁸ Em contraste, a retenção associada ao sistema de infusão é determinada por fatores físicos do dispositivo, incluindo volume morto, material do equipo e interação com os fármacos, arquitetura do sistema e técnica de administração. Estudos experimentais demonstram que características como dead space e válvulas antirrefluxo podem influenciar significativamente a eficiência de entrega de medicamentos intravenosos.¹⁹

Os resultados deste estudo também demonstram que o impacto da retenção é fortemente dependente do volume de diluição, sendo mais pronunciado em infusões de baixo volume e progressivamente atenuado em volumes maiores. Esse comportamento decorre da maior proporção relativa do volume morto em relação ao volume total administrado, o que torna

pequenas variações técnicas mais relevantes em regimes de baixa diluição. Adicionalmente, observou-se heterogeneidade entre classes terapêuticas, sugerindo influência das diferentes configurações de uso clínico e padrões de preparo.

Embora a magnitude do impacto clínico dependa da relação exposição-resposta de cada agente, esse fenômeno é particularmente relevante em terapias nas quais existe janela terapêutica definida ou limiares mínimos de eficácia estabelecidos.

A intensidade relativa de dose (Relative Dose Intensity – RDI) permanece um determinante crítico de desfechos clínicos em oncologia, especialmente em regimes citotóxicos. Evidências contemporâneas reforçam de forma consistente a associação entre redução da RDI e pior sobrevida.^{6,20}

Uma meta-análise envolvendo múltiplos tumores sólidos demonstrou que níveis de RDI abaixo de 80–85% estão associados a redução significativa da sobrevida global, com hazard ratios variando entre 1,17 e 1,39 dependendo do regime quimioterápico.²⁰ De forma convergente, estudos mais recentes em cenários específicos, como câncer de cólon, evidenciam um padrão não linear no qual o risco de morte aumenta progressivamente abaixo do limiar de aproximadamente 85% de RDI, enquanto se mantém relativamente estável acima desse valor. Dados contemporâneos em câncer de mama também demonstram que maior RDI está associada a melhores taxas de resposta patológica completa, particularmente em subtipos mais agressivos.²¹⁻²⁴ Em conjunto, esses achados sustentam o conceito de que a manutenção da intensidade de dose não apenas reflete aderência ao protocolo terapêutico, mas constitui um componente ativo da eficácia antineoplásica, sendo a redução sustentada da RDI um fator independente associado a pior controle tumoral e sobrevida em múltiplos contextos clínicos.

Diferentemente dos quimioterápicos citotóxicos, nos quais a intensidade relativa de dose apresenta associação consistente com desfechos clínicos, o impacto da RDI em imunobiológicos e terapias-alvo tende a ser menos direto e mais dependente da manutenção de níveis adequados de exposição ao longo do tempo.²⁵⁻²⁷

No presente estudo, observou-se elevada frequência de retenção proporcional em terapias biológicas, com 94% dos cenários apresentando perdas $\geq 5\%$ e 46% $\geq 10\%$, especialmente em infusões de menor volume. Embora esses achados não permitam inferência direta sobre eficácia clínica, sugerem potencial para redução da exposição sistêmica em contextos específicos. Considerando que muitos desses agentes apresentam farmacocinética caracterizada por meia-vida prolongada e mecanismos dependentes de saturação de alvo, a manutenção de concentrações mínimas eficazes pode ser mais determinante do que a intensidade cumulativa de dose.²⁸⁻³¹ Nesse contexto, reduções sistemáticas, ainda que moderadas, da dose efetivamente administrada podem ter impacto variável, mas potencialmente relevante em situações nas quais há limiares mínimos de exposição associados à resposta terapêutica, particularmente em esquemas de dose fixa ou em infusões de baixo volume.

A padronização de processos de infusão, incluindo protocolos estruturados de flush, deve ser interpretada como intervenção de relevância farmacocinética indireta. A redução da variabilidade técnica contribui para maior consistência entre dose prescrita e dose efetivamente administrada.³² Diretrizes de segurança em terapia intravenosa recomendam a lavagem adequada de linhas como estratégia para minimizar perdas associadas ao volume residual do sistema.³³

No entanto, a realização de flush deve ser cuidadosamente balanceada com aspectos de segurança clínica. A lavagem do sistema pode resultar na infusão rápida de volumes residuais contendo concentrações elevadas de fármacos, o que é particularmente crítico para medicamentos de baixo índice terapêutico, como quimioterápicos citotóxicos, ou agentes associados a reações infusionais, como imunobiológicos.³⁴⁻³⁶ Nesses casos, a administração não controlada do conteúdo residual pode aumentar o risco de toxicidade aguda ou reações de hipersensibilidade.^{7,37}

Portanto, recomenda-se que protocolos de flush considerem não apenas a recuperação da dose residual, mas também a taxa de infusão, o tipo de fármaco e o perfil de risco do paciente, podendo incluir estratégias como flush lento, uso de volumes controlados ou integração ao tempo total de infusão. A aplicabilidade da lavagem do sistema também deve ser considerada em populações com restrição de volume, como pacientes com insuficiência cardíaca e renal, por exemplo.^{38,39} Nesses cenários, a administração adicional de fluidos, ainda que em pequenos volumes, pode ser clinicamente relevante. Assim, a decisão de realizar flush em pacientes críticos deve ser baseada na avaliação do benefício da recuperação da dose residual em relação ao risco associado à sobrecarga volêmica.

Embora este estudo tenha focado exclusivamente no volume morto do equipo, a literatura também demonstra que resíduos em bolsas de infusão e outros componentes do sistema podem contribuir adicionalmente para perdas de dose. Esses efeitos, embora frequentemente negligenciados na prática clínica, podem ter relevância cumulativa, especialmente em regimes repetitivos e de longa duração. A ausência de padronização na mensuração desses volumes na rotina assistencial contribui para variabilidade não quantificada da dose efetivamente administrada.

Em cenários clínicos reais, a retenção operacional pode coexistir com outras fontes de redução de dose, como ajustes por toxicidade, atrasos de ciclo e modificações de protocolo, resultando em impacto cumulativo sobre a intensidade relativa de dose.⁴⁰ Nessa condição, perdas estruturais não reconhecidas podem se somar a reduções terapêuticas deliberadas, ampliando a discrepância entre dose planejada e dose efetivamente recebida ao longo do tratamento.

A título ilustrativo, a combinação de redução clínica de dose com retenção operacional do sistema resulta em efeito composto sobre a exposição sistêmica. Em um regime com dose nominal de 100 mg, uma redução clínica de 20% associada a retenção de 10% implica administração efetiva de 72% da dose planejada. Sob suposição de proporcionalidade entre dose e exposição, isso se traduz em redução equivalente de AUC e concentrações mínimas, evidenciando o efeito cumulativo desses mecanismos.

A interpretação dos resultados deve considerar limitações inerentes ao desenho de modelagem. O estudo não incorpora variabilidade farmacocinética individual nem desfechos clínicos, o que impede inferências diretas sobre eficácia terapêutica. Além disso, os parâmetros utilizados derivam de um único contexto institucional, o que pode limitar a generalização para outros sistemas de infusão com características técnicas distintas.

Por fim, a generalização dos achados deve considerar que o impacto da retenção depende diretamente das características do sistema de infusão e dos protocolos operacionais adotados. Sistemas com menor volume residual ou com flush sistematizado tendem a reduzir substancialmente esse efeito, enquanto cenários com maior heterogeneidade técnica podem amplificá-lo.

Portanto, a padronização dos sistemas de infusão não deve ser interpretada apenas como otimização operacional, mas como componente potencial de controle da variabilidade da dose efetivamente administrada, com implicações diretas para a consistência farmacoterapêutica em oncologia.

Conclusão

Este estudo de modelagem sugere que a retenção de medicamentos em sistemas de infusão intravenosa pode representar uma fonte sistemática de redução da dose efetivamente administrada em oncologia, particularmente em infusões de baixo volume.

Os resultados indicam que, em cenários teóricos, essas perdas podem atingir magnitudes proporcionais relevantes e, quando repetidas ao longo dos ciclos de tratamento, potencialmente influenciar a intensidade relativa de dose, sobretudo em regimes com relação dose-resposta bem estabelecida.

A simulação da lavagem dos sistemas de infusão demonstrou capacidade de reduzir a retenção na maioria dos cenários avaliados, embora sua aplicação deva ser interpretada com cautela, considerando fatores como características do fármaco, segurança da infusão e condições clínicas do paciente.

Nesse contexto, abordagens complementares, incluindo a padronização de práticas assistenciais e a consideração das características dos dispositivos de infusão, podem contribuir para reduzir a variabilidade entre a dose prescrita e a dose efetivamente administrada.

Em conjunto, os achados reforçam a relevância de considerar fatores operacionais do processo de infusão como potenciais determinantes da variabilidade da exposição medicamentosa, especialmente em ambientes oncológicos.

Fonte de Financiamento

Esta pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

Agradecimentos

Agradeço à equipe de trabalho da instituição pelo apoio técnico e operacional ao longo do desenvolvimento deste estudo, bem como a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para sua realização.

Declaração de Conflito de Interesses

O autor declara não possuir conflito de interesses.

Referências

1. Hryniuk WM, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1984;2(11):1281-1288. doi:10.1200/JCO.1984.2.11.1281
2. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 1981;304(1):10-15. doi:10.1056/NEJM198101013040103
3. Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;77(3):221-240. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.02.002
4. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2008;87(4):277-283. doi:10.1007/s00277-007-0399-y
5. Gajra A, Klepin HD, Feng T, et al. Predictors of chemotherapy dose reduction at first cycle in patients age 65 years and older with solid tumors. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(2):133-140. doi:10.1016/j.jgo.2014.12.002
6. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low chemotherapy dose intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4524-4531. doi:10.1200/JCO.2003.05.002
7. Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(1):99-108. doi:10.6004/jnccn.2009.0009
8. Llopis-Salvia P, Sarrio-Montes G, Garcia-Llopis P, Bagues-Ruiz A. Chemotherapy dose intensity reductions due to adverse drug reactions in an oncology outpatient setting. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16(4):256-261. doi:10.1177/1078155209355848
9. Ranchon F, Salles G, Späth HM, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer.* 2011;11:478. doi:10.1186/1471-2407-11-478
10. Tokhadze N, Chennell P, Bernard L, et al. Impact of alternative materials to plasticized PVC infusion tubings on drug sorption and plasticizer release. *Sci Rep.* 2019; 9:18917. doi:10.1038/s41598-019-55113-x
11. Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. *Anesth Analg.* 2005;100(4):1048-1055. doi:10.1213/01.ANE.0000146942.51020.88
12. Plagge H, Golmick J, Bornand D, Deuster S. Evaluation of the dead volume in intravenous short-term infusion. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 2010;16(2):31-37
13. Cooper DM, Rassam T, Mellor A. Non-flushing of IV administration sets: an under-recognised under-dosing risk. *Br J Nurs.* 2018;27(14):S4-S12. doi:10.12968/bjon.2018.27.14.S4
14. Bolla B, Buxani Y, Wong R, Jones L, Dube M. Understanding IV antimicrobial drug losses: the importance of flushing infusion administration sets. *JAC Antimicrob Resist.* 2020;2(3):dlaa061. doi:10.1093/jacamr/dlaa061
15. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2012;1(9):e6. doi:10.1038/psp.2012.4
16. Bonate PL. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. New York: Springer; 2011.
17. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother.* 2004;38(10):1702-1706. doi:10.1345/aph.1D374
18. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1981;9(4):503-512. doi:10.1007/BF01060893
19. Lannoy D, Décaudin B, Dewulf S, et al. Infusion set characteristics such as antireflux valve and dead-space volume affect drug delivery: an experimental study designed to enhance infusion sets. *Anesth Analg.* 2010;111(6):1427-1431. doi:10.1213/ANE.0b013e3181f66ee3
20. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2021;26(9):e1609-e1618. doi:10.1002/onco.13822
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019;393(10179):1440-1452. doi:10.1016/S0140-6736(18)33137-4
22. Bretzel RL Jr, Cameron R, Gustas M, et al. Dose intensity in early-stage breast cancer: a community practice experience. *J Oncol Pract.* 2009;5(6):287-290. doi:10.1200/JOP.091036

23. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Association of neoadjuvant chemotherapy dose intensity with pathological complete response and event-free survival in HER2-negative early breast cancer. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):e210524. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0524
24. Dasgupta A, Kaushik A, Pandey S, Attri S, Miller P, Tolley K. A Review of the Utilization of Relative Dose Intensity and Dose Delay Factor in Health Technology Appraisals of Oncology Drugs in Solid Tumors. *Adv Ther.* 2025;42(11):5313-5340. doi:10.1007/s12325-025-03358-6
25. Dai HI, Vugmeyster Y, Mangal N. Characterizing Exposure-Response Relationship for Therapeutic Monoclonal Antibodies in Immuno-Oncology and Beyond: Challenges, Perspectives, and Prospects. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(6):1156-1170. doi:10.1002/cpt.1953
26. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer.* 2017;5:43. doi:10.1186/s40425-017-0242-5
27. Zhang L, Wu B. Evaluating the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors by detecting the exposure-response: an inductive review. *Front Pharmacol.* 2021;12:668808. doi:10.3389/fphar.2021.668808
28. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol.* 2017;28(8):2002-2008. doi:10.1093/annonc/mdx235
29. Bai S, Jorga K, Xin Y, et al. A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51(2):119-135. doi:10.2165/11596370-000000000-00000
30. Betts A, Keunecke A, van Steeg TJ, et al. Linear pharmacokinetic parameters for monoclonal antibodies are similar within a species and across different pharmacological targets: A comparison between human, cynomolgus monkey and hFcRn Tg32 transgenic mouse using a population-modeling approach. *MAbs.* 2018;10(5):751-764. doi:10.1080/19420862.2018.1462429
31. Lixia Zhang; Shiew-Mei Huang; Rajesh Krishna; et al. Drug exposure and the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in oncology. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(5):476-484. doi:10.1038/clpt.2013.241
32. Baumann AJ, Cleveland KO, Gelfand MS, Perkins Iii NB, Covington AD, Hobbs ALV. Residual Infusion Performance Evaluation (RIPE): A Single-Center Evaluation of Residual Volume Post-Intravenous Eravacycline Infusion. *Pharmacy (Basel).* 2023;11(2):75. doi:10.3390/pharmacy11020075
33. Marchal MA, Robert M, Pesqué R, et al. Residual chemotherapy drugs after flushing infusion lines. *J Oncol Pharm Pract.* 2024;30(2):278-285. doi:10.1177/10781552231175820
34. Lovich MA, Wakim MG, Wei A, et al. Drug infusion system manifold dead-volume impacts the delivery response time to changes in infused medication doses in vitro and also in vivo in anesthetized swine. *Anesth Analg.* 2013;117(6):1313-1318. doi:10.1213/ANE.0b013e3182a76f3b
35. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* 2006;61(8):912-920. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01058.x
36. Barroso-Sousa R, Estevinho F, Hespanhol V, et al. Management of infusion-related reactions in cancer therapy: strategies and challenges. *ESMO Open.* 2024;9(1):101234. doi:10.1016/j.esmoop.2024.101234
37. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106(10):2258-2266. doi:10.1002/cncr.21847
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
40. Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. *Haematologica.* 2022;107(6):1243-1263. doi:10.3324/haematol.2021.279512