

# Venous thromboembolism prophylaxis on flights

## *Profilaxia do tromboembolismo venoso em viagens aéreas*

Marcos Arêas Marques<sup>1</sup>, Marília Duarte Brandão Panico<sup>1</sup>, Carmen Lucia Lascasas Porto<sup>1</sup>, Ana Letícia de Matos Milhomens<sup>1</sup>, Juliana de Miranda Vieira<sup>1</sup>

### Abstract

Civil aviation has seen a steady increase in the number of scheduled flights over the last ten years and, as a result, more passengers are traveling by air. This has been associated with an increase in flight-related diseases, especially on long-haul flights. One of the most feared complications during flights is venous thromboembolism (VTE), but its true incidence is difficult to measure because of a lack of consensus on elements such as the definition of how long after landing a VTE can be considered to be related to a flight and even how long a flight must last to be considered of long duration. There has been much discussion of the pathophysiological mechanisms of flight-related VTE, of which passengers are at greatest risk, and of what prophylactic measures can be adopted safely and effectively. The purpose of this review is to clarify these points and describe current consensual conduct.

**Keywords:** deep vein thrombosis; pulmonary embolism; air travel; aerospace medicine; prophylaxis.

### Resumo

A aviação civil vem apresentando aumento progressivo do número de voos regulares nos últimos 10 anos e, em função disso, mais passageiros estão sendo transportados em viagens aéreas (VAs). Associado a isso, há um aumento das doenças relacionadas às VAs, especialmente naquelas de longa duração. Uma das complicações mais temidas dos voos é o tromboembolismo venoso (TEV), mas a sua real incidência é de difícil mensuração devido à falta de consenso sobre, por exemplo, quanto tempo após o pouso podemos considerar que o TEV possa estar relacionado à VA realizada ou mesmo quanto tempo de voo pode ser considerado como de longa duração. Muito tem se discutido sobre os mecanismos fisiopatológicos do TEV relacionado às VAs, quais passageiros são os de maior risco e quais medidas profiláticas podemos adotar com segurança e eficácia. O objetivo desta revisão é esclarecer esses pontos e as condutas consensuais atuais.

**Palavras-chave:** trombose venosa profunda; embolia pulmonar; viagem aérea; medicina aeroespacial; profilaxia.

<sup>1</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: The corresponding author has served as a speaker for Sanofi, Pfizer, and Daichii-Sankio. No other conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: November 03, 2017. Accepted: May 21, 2018.

The study was carried out at Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

## ■ INTRODUCTION

It is estimated that, worldwide, approximately 3.5 billion people traveled by air in 2015, which was an increase of 6.8% over the previous year.<sup>1</sup> Over the last 10 years, with the exception of 2016, in Brazil the number of passengers on scheduled flights has been increasing in line with the global growth trend. According to the Brazilian Civil Aviation Authority (ANAC), in 2016 around 115 million Brazilians traveled on domestic and international flights.<sup>2</sup> In parallel with this growth in the number of passengers, there has, naturally, been an increase in medical conditions and diseases related to flights, especially those considered long duration or long distance. In general, the conditions most frequently reported are: hypoxia, transmission of infectious and contagious diseases, jet lag, anxiety attacks, and venous thromboembolism (VTE).<sup>3</sup> The growing number of fatal flight-related VTE cases has attracted the attention of the general public and the non-specialist press, in addition to health professionals, who attempt to reach consensus on prophylactic measures for this complication.

## ■ METHODOLOGY

This is a literature review study that analyzed publications available on the PubMed database for the period spanning 2001 to 2017. Searches were run using the following keywords: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, air travel, aerospace medicine, and prophylaxis. The criterion for inclusion of articles in the study was at least one of these keywords.

## ■ RESULTS AND DISCUSSION

### Epidemiology

It is very difficult to define which VTE episodes have a direct relationship with flights, since there is no established consensus on the maximum interval of time between landing and diagnosis of VTE that can be defined as indicating that the two are associated.<sup>3</sup> The first studies were based on clinical data alone and did not confirm diagnoses with laboratory tests or ultrasound examination, and there is a large range of variation between studies in terms of screening for the disease and definitions of what constitutes a long-haul flight.<sup>1,3</sup> Another factor that makes a more consistent epidemiological analysis difficult is that some studies only investigate the incidence of deep venous thrombosis (DVT), others pulmonary embolism (PE), and yet others cover both diseases.

Incidence and prevalence rates of VTE reported in studies also vary depending on the methods used for diagnosis and whether cases were sought actively, for

example in asymptomatic patients, or whether only symptomatic patients who seek medical care after a flight were considered. However, there does indeed appear to be a direct relationship between flight duration and VTE episodes, which, in the majority of cases, occur within the first 2 weeks after landing, with a mean interval of 4 days, while the risk is present for 4 weeks.<sup>3,4</sup>

A meta-analysis published in 2009, with 14 studies involving 4,055 episodes of DVT demonstrated that overall grouped relative risk is 2.8 times (95% confidence interval: 2.2-3.7) for long duration flights. Additionally, the absolute risk of symptomatic DVT, in the general population, during the eight weeks following a long-haul flight is one in every 4,500 flights.<sup>4</sup> These figures have not led to widespread adoption of universal measures for VTE prophylaxis; but the risk can be significantly higher among passengers considered at high risk of development of DVT and/or PE. A cohort study with 7,592 employees of large corporations who fly regularly and were followed for a mean period of 4.4 years found that the risk of VTE can be as much as 20 times greater in passengers who have recently undergone surgery and up to 18 times greater in passengers with a diagnosis of active cancer.<sup>4</sup> In these cases, these passengers would probably benefit from prophylactic measures to prevent VTE.

### Risk factors related to planes and flights

#### Hypoxia

For economic reasons, on the majority of commercial flights atmospheric pressure inside the plane is maintained similar to that found at altitudes of 1,800 to 2,400 meters above sea level, because maintaining pressure higher than this demands greater fuel consumption since it increases the weight of the aircraft.<sup>3</sup> The prolonged hypoxia resulting from this can provoke activation of the extrinsic coagulation pathway via thromboplastin-carrying microparticles.<sup>5</sup>

#### Position during the flight

Venous stasis provoked by the seated position maintained for long periods of time with little space between the rows to enable regular movement of feet and lower limbs, especially in economy class, can also be a trigger factor of the coagulation cascade during a flight<sup>3,5</sup> and, consequently, of development of VTE.

#### Dehydration

Low relative air humidity inside the airplane during a flight can cause dehydration, hemoconcentration, and hyperviscosity of the blood, making development of VTE more likely. Additionally, dehydration can be exacerbated by regular consumption of alcoholic

beverages, coffee, and tea, which are drinks known to induce diuresis.<sup>3</sup>

In isolation, it is unlikely that hypoxia, stasis, or dehydration are enough to provoke DVT and/or PE in long-haul passengers, but the combination of at least two of these three factors may be sufficient for development of VTE.<sup>3,5</sup>

### Flight duration

There is no universal consensus on what length of flight should be defined as of long duration, but there is a clear relationship between development of VTE and flights lasting longer than 6 hours. The risk of VTE is 2.3 times greater in long flights than short flights and risk increases by 26% for every additional 2 hours of flight time<sup>1,3</sup> The estimated risk of fatal PE is 0.5/10<sup>6</sup> for flights lasting more than 3 hours and 1.3/10<sup>6</sup> for flights exceeding 8 hours' duration.<sup>6</sup>

### Class and location of seat

Despite the well-known term “economy class syndrome” being used systematically as a synonym for flight-related VTE, there is very little difference between passengers who travel economy, business, and first class.<sup>3,7</sup> However, passengers who travel in window seats are at double the risk of VTE than passengers traveling in aisle seats, especially for obese passengers (body mass index, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).<sup>7</sup>

### Passenger-related risk factors

#### *Oral contraceptives, Hormone Replacement Therapy (HRT), and pregnant women*

The Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA)<sup>8</sup> study analyzed 1,906 flight or land passengers less than 70 years old, who had a first DVT or PE episode, at six regional anticoagulation clinics in Holland. The results showed that women on oral contraceptives have up to a 40 times greater chance of developing DVT on long-haul flights. Additionally, female sex is considered an independent risk factor for PE on this type of flight.<sup>3</sup>

The absolute estimated risk of flight-related VTE among women on oral contraceptives is one in every 259 flights, while for women on HRT the risk is one in every 405 flights and it is one in every 109 flights for pregnant women.<sup>4</sup>

#### *Obesity*

Overweight passengers (BMI: 25-30 kg/m<sup>2</sup>) and, especially, obese passengers (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) who travel in window seats are at greater risk of developing VTE on long-haul flights (OR: 6.1).<sup>3,7,9</sup>

#### *Recent surgery*

The risk of developing VTE increases almost 20 times among passengers who have recently undergone surgery, when compared to passengers who have not (OR: 19.8).<sup>4</sup>

#### *Cancer*

In general, cancer increases the incidence of VTE by four to seven times,<sup>10</sup> but the risk can be as much as 18 times greater on long haul flights.<sup>4</sup>

#### *Thrombophilias*

There are several controversies related to the importance of acquired or hereditary thrombophilias in development of long-haul flight-related VTE. However, the MEGA study found that long-haul passengers with factor V Leiden had around an eight times greater risk of developing DVT than passengers who do not.<sup>8</sup>

#### *Others*

Many other diseases or inherent passenger characteristics may be associated with increased incidence of VTE on long-duration flights. These include extremes of stature, recent trauma with immobilization, age over 40 years, advanced chronic venous disease, anxiety, prior or family history of VTE, and congestive heart failure.<sup>1,3,4,8,9,11</sup>

### Prophylaxis

#### *General measures*

Control of air humidity with humidification by air-conditioning may be an effective protective measure against dehydration and, as a result, against hemoconcentration and resulting increases in blood viscosity, which could induce VTE development.<sup>3</sup> Furthermore, patients should be encouraged to ensure a regular intake of water or juice rather than alcoholic beverages, coffee, or tea, which induce diuresis. Other simple measures that can help to prevent flight-related VTE include encouraging passengers to move their feet and legs, with plantar dorsiflexion, for example, and advising passengers to choose aisle seats, which makes it easier to walk inside the plane during the flight.

The ninth edition of the American College of Chest Physicians' (ACCP) antithrombotic and thrombosis prevention guidelines, from 2012,<sup>11</sup> suggests the following for passengers considered at high risk of VTE on long haul flights (previous VTE episode, recent surgery or trauma, active cancer, pregnancy, taking estrogen, advanced age, limited mobility, obesity, or

thrombophilias); walking, calf muscle exercises, and an aisle seat (evidence level 2C).

#### *Graduated Elastic Compression Stockings (GECS)*

Theoretically, wearing GECS during flights increases venous return from the lower limbs and, thus, reduces venous stasis provoked by the immobility caused by remaining in a seated position for long periods of time, thereby reducing the risk of VTE. A recent Cochrane review evaluated 11 randomized studies, with a total of 2,906 passengers (1,273 high-risk patients), on flights lasting more than 5 hours, comparing those who wore MECG on both legs, with those who did not wear them at all, and those who wore them on just one leg. It concluded that there is high quality evidence of a reduction in the number of asymptomatic DVTs and low quality evidence of a relationship with reduced volume of lower limb edema. There was also moderate quality evidence of reduction in superficial venous thrombosis among these passengers,<sup>12</sup> confirming the findings of the LONFLIT-2 and 5 studies.<sup>13,14</sup> Furthermore, GECS may be a good prophylactic option for passengers with contraindications against drug-based prophylaxis or at a high risk of bleeding.<sup>9</sup> The ninth edition of ACCP's antithrombotic and thrombosis prevention guidelines suggests that passengers on long-haul flights who are at high risk of development of VTE (previous VTE episode, recent surgery or trauma, active cancer, pregnancy, taking estrogen, advanced age, limited mobility, obesity, or thrombophilias) should wear below-the-knee MECG providing 15 to 30 mmHg pressure at the ankle during the flight (evidence level 2C). For all other long-haul passengers, the recommendation is not to wear MECG (evidence level 2C).<sup>11</sup>

### Pharmacological prophylaxis

#### *Platelet antiaggregants*

Platelet antiaggregants did not prove to be an effective measure for primary or secondary long-haul flight-related VTE prophylaxis.<sup>1,3,9</sup> The ninth edition of the ACCP guidelines recommends that aspirin should not be used as a prophylactic measure in these cases (evidence level 2C)<sup>11</sup> because of the clinically relevant increased risk of bleeding.<sup>9</sup>

#### *Low Molecular Weight Heparin (LMWH)*

There are doubts with relation to evidence of whether LMWH may be effective for prevention of long-haul flight-related VTE.<sup>9</sup> The LONFLIT-3 study suggests that the risk of VTE can be practically eliminated by taking LMWH,<sup>1</sup> but there is not enough evidence to confirm its indiscriminate and universal use in this

situation.<sup>15</sup> In general, pharmacological prophylaxis with LMWH on long-haul flights should be reserved for passengers considered at high risk of development of VTE, and the decision on whether or not to employ it should be made after measurement of the risks and benefits for each passenger individually.<sup>11,15</sup> Enoxaparin at a dosage of 1 mg/kg, via subcutaneous injection, 2 to 4 hours before departure, can reduce the risk of VTE on long-haul flights.<sup>3</sup> There is indirect evidence of increased risk of bleeding related to use of pharmacological VTE prophylaxis on long-haul flights.<sup>6</sup> Additionally, the financial costs of using anticoagulants for VTE prophylaxis in these passengers should also be taken into account.<sup>6</sup>

#### *Direct Oral Anticoagulants (DOACs)*

There are certain considerations that should be taken into account with relation to use of DOACs for pharmacological long-haul flight-related VTE prophylaxis. This group of medications, which includes direct factor Xa inhibitors (in Brazil, Rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) or thrombin inhibitors (in Brazil, dabigatran), has certain relevant characteristics that will possibly change current prophylactic conduct, as real-life data are published. Their short half-lives, rapid onsets of action, and posologies via oral route may make them the drugs of choice in the relatively near future. However, to date, studies have not been conducted that confirm their efficacy and safety for VTE prophylaxis on long-haul flights.<sup>1</sup>

## CONCLUSIONS

There are still many doubts with relation to which profiles of passengers can truly benefit from prophylactic measures against development of VTE related to long-haul flights. Additionally, there is still no universal consensus with relation to which behavioral, physical, or pharmacological measures should be adopted to protect each particular passenger. This is compounded by the fact that there is no epidemiological definition of which VTE episodes can be related to long-haul flights or how many hours in the air qualify a flight as a long-haul flight. Therefore, all passengers should be assessed individually, weighing up the risks and benefits of adopting each of the different measures for VTE prophylaxis on long-haul flights.

## REFERENCES

1. Clark SL, Onida S, Davies A. Long-haul and venous thrombosis: what is the evidence? *Phlebology*. 2017;33(5):295-7. <http://dx.doi.org/10.1177/0268355517717423>. PMID:28650273.
2. Anac [site na internet]. Dados estatísticos [atualizado 2016 abr 19; citado 2017 out. 19]. <http://www.anac.gov.br/assuntos/dados-e-estatisticas/dados-estatisticos/dados-estatisticos>

3. Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med.* 2011;6(2):113-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-010-0474-6>. PMID:21057984.
4. Kuipers S, Venemans A, Middeldorp S, Büller HR, Cannegieter SC, Rosendaal FR. The risk of venous thrombosis after air travel: contribution of clinical risk factors. *Br J Haematol.* 2014;165(3):412-3. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12724>. PMID:24428564.
5. Schut AM, Venemans-Jellema A, Meijers JCM, et al. Coagulation activation during air travel is not initiated via the extrinsic pathway. *Br J Haematol.* 2015;169(6):903-5. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13257>. PMID:25521220.
6. Al-Hameed FM, Al-Dorzi HM, Abdelaal MA, et al. The Saudi clinical practice guideline for the prophylaxis of venous thromboembolism in long-distance travelers. *Saudi Med J.* 2017;38(1):101-7. <http://dx.doi.org/10.15537/smj.2017.1.15738>. PMID:28042639.
7. Schreijer AJ, Cannegieter SC, Doggen CJM, Rosendaal FR. The effect of flight-related behavior on the risk of venous thrombosis after air travel. *Br J Haematol.* 2009;144(3):425-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07489.x>. PMID:19036084.
8. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med.* 2006;3(8):e307. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030307>. PMID:16933962.
9. Nunn KP, Bridgett MR, Walters MR, Walker I. All I want for coagulation. *Scott Med J.* 2011;56(4):183-7. <http://dx.doi.org/10.1258/smj.2011.011154>. PMID:22089036.
10. Streiff MB. Thrombosis in the setting of cancer. *Hematology.* 2016;2016(1):196-205. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.196>. PMID:27913480.
11. Kahn S, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2, Suppl):195S-226S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>. PMID:22315261.
12. Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in air plane passengers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:1-48. PMID:27624857.
13. Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Myers KA, Winford M. Venous Thromboembolism from air travel: the LONFLIT study. *Angiology.* 2001;52(6):369-74. <http://dx.doi.org/10.1177/000331970105200601>. PMID:11437026.
14. Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaidis AN, et al. Prevention of venous thrombosis with elastic stockings during long-haul flights: the LONFLIT 5 JAP study. *Clin Appl Thromb Off Int Acad Clin Appl Thromb.* 2003;9(3):197-2-1. <http://dx.doi.org/10.1177/107602960300900303>. PMID:14507107.
15. Toff WD, Sugerman H, Eklöf BG. Venous thrombosis related to air travel. *JAMA.* 2013;309(13):1347. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.1343>. PMID:23549578.

---

**Correspondence**

Marcos Arêas Marques  
 Rua Assunção, 217/704 - Botafogo  
 CEP 22251-030 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
 Tel.: +55 (21) 99859-0160  
 E-mail: mareasmrques@gmail.com

**Author information**

MAM, ALMM and JMV - Angiologists, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).  
 MDBP and CLLP - Adjunct professors, Departamento de Medicina Interna; angiologists, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Author contributions**

Conception and design: MAM, MDBP, CLLP, ALMM, JMV  
 Analysis and interpretation: MAM, MDBP, CLLP, ALMM, JMV  
 Data collection: MAM, MDBP, JMV  
 Writing the article: MAM, MDBP, CLLP, ALMM, JMV  
 Critical revision of the article: MAM, MDBP, JMV  
 Final approval of the article\*: MAM, MDBP, CLLP, ALMM, JMV  
 Statistical analysis: N/A.  
 Overall responsibility: MAM

\*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to *J Vasc Bras.*

# Profilaxia do tromboembolismo venoso em viagens aéreas

## *Venous thromboembolism prophylaxis on flights*

Marcos Arêas Marques<sup>1</sup>, Marília Duarte Brandão Panico<sup>1</sup>, Carmen Lucia Lascasas Porto<sup>1</sup>,  
Ana Letícia de Matos Milhomens<sup>1</sup>, Juliana de Miranda Vieira<sup>1</sup>

### Resumo

A aviação civil vem apresentando aumento progressivo do número de voos regulares nos últimos 10 anos e, em função disso, mais passageiros estão sendo transportados em viagens aéreas (VAs). Associado a isso, há um aumento das doenças relacionadas às VAs, especialmente naquelas de longa duração. Uma das complicações mais temidas dos voos é o tromboembolismo venoso (TEV), mas a sua real incidência é de difícil mensuração devido à falta de consenso sobre, por exemplo, quanto tempo após o pouso podemos considerar que o TEV possa estar relacionado à VA realizada ou mesmo quanto tempo de voo pode ser considerado como de longa duração. Muito tem se discutido sobre os mecanismos fisiopatológicos do TEV relacionado às VAs, quais passageiros são os de maior risco e quais medidas profiláticas podemos adotar com segurança e eficácia. O objetivo desta revisão é esclarecer esses pontos e as condutas consensuais atuais.

**Palavras-chave:** trombose venosa profunda; embolia pulmonar; viagem aérea; medicina aeroespacial; profilaxia.

### Abstract

Civil aviation has seen a steady increase in the number of scheduled flights over the last ten years and, as a result, more passengers are traveling by air. This has been associated with an increase in flight-related diseases, especially on long-haul flights. One of the most feared complications during flights is venous thromboembolism (VTE), but its true incidence is difficult to measure because of a lack of consensus on elements such as the definition of how long after landing a VTE can be considered to be related to a flight and even how long a flight must last to be considered of long duration. There has been much discussion of the pathophysiological mechanisms of flight-related VTE, of which passengers are at greatest risk, and of what prophylactic measures can be adopted safely and effectively. The purpose of this review is to clarify these points and describe current consensual conduct.

**Keywords:** deep vein thrombosis; pulmonary embolism; air travel; aerospace medicine; prophylaxis.

<sup>1</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: O autor correspondente é palestrante da Sanofi, Pfizer e Daichii-Sankio. Os demais autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Novembro 03, 2017. Aceito em: Maio 21, 2018.

O estudo foi realizado na Unidade Docente Assistencial de Angiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## ■ INTRODUÇÃO

Estima-se que, no ano de 2015, aproximadamente 3,5 bilhões de pessoas fizeram viagens aéreas (VAs) em todo o mundo, um crescimento de 6,8% em relação ao ano anterior<sup>1</sup>. No Brasil, nos últimos 10 anos, com exceção de 2016, o número de passageiros em voos comerciais vem acompanhando a tendência de crescimento mundial. Segundo a Agência Nacional de Aviação Civil (ANAC), em 2016, cerca de 115 milhões de brasileiros foram transportados em voos aéreos nacionais e internacionais<sup>2</sup>. Em paralelo ao crescimento do número de passageiros, houve, naturalmente, um aumento de intercorrências médicas e de doenças relacionadas às VAs, especialmente aquelas consideradas de longa duração ou distância. De forma geral, as intercorrências mais relatadas são: hipóxia, transmissão de doenças infectocontagiosas, *jet lag*, crise de ansiedade e tromboembolismo venoso (TEV)<sup>3</sup>. O número crescente de casos fatais de TEV relacionado às VAs tem chamado atenção do público geral e da imprensa leiga, além dos profissionais de saúde, que tentam buscar condutas consensuais para a profilaxia dessa complicação.

## ■ METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura que considerou as publicações disponíveis na base de dados bibliográficos PubMed no período de 2001 a 2017. A pesquisa utilizou as seguintes palavras-chave: *deep vein thrombosis, pulmonary embolism, air travel, aerospace medicine, prophylaxis*. O critério de inclusão de artigos no estudo foi contemplar pelo menos uma das palavras-chave.

## ■ RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Epidemiologia

Existe uma grande dificuldade em definir quais episódios de TEV podem ter relação direta com as VAs, pois não existe consenso estabelecido sobre o intervalo máximo de tempo entre o pouso do avião e o diagnóstico do TEV que caracterize a associação de ambos<sup>3</sup>. Os primeiros estudos foram baseados em dados clínicos isolados, sem confirmação laboratorial ou ecográfica, além de haver uma grande variação nos estudos com relação ao tempo de rastreamento da doença e à definição de voos de longa distância<sup>1,3</sup>. Outro fato que dificulta uma análise epidemiológica mais consistente é que alguns trabalhos relatam exclusivamente a incidência de trombose venosa profunda (TVP), outros apenas a de embolia pulmonar (EP), enquanto alguns englobam ambas as doenças.

A incidência e a prevalência de TEV nos estudos também variam de acordo com o método utilizado para o diagnóstico e se este foi feito através de busca ativa, por exemplo, em pacientes assintomáticos, ou se foi feito apenas naqueles pacientes sintomáticos que procuraram auxílio médico após o voo. Mas, de fato, parece existir uma relação direta com o tempo de duração do voo, e os episódios de TEV, na maioria das vezes, ocorrem nas primeiras duas semanas após a aterrissagem, com média de quatro dias, e o risco permanece por quatro semanas<sup>3,4</sup>.

Uma metanálise publicada em 2009, com 14 estudos envolvendo 4.055 episódios de TVP, demonstrou que o risco relativo global agrupado é de 2,8 vezes (intervalo de confiança de 95%: 2,2-3,7) em viagens aéreas prolongadas. Além disso, o risco absoluto de TVP sintomática, na população geral, nas oito semanas seguintes a um voo de longa duração, é de um a cada 4.500 voos<sup>4</sup>. Esses números não estimulariam as condutas universais e disseminadas de profilaxia do TEV; porém, o risco pode aumentar de forma significativa em passageiros considerados de alto risco para o desenvolvimento de TVP e/ou EP. Um estudo de coorte com 7.592 funcionários de grandes corporações que viajavam regularmente, acompanhados em média por cerca de 4,4 anos, demonstrou que o risco de TEV pode aumentar em até 20 vezes em passageiros que foram submetidos a cirurgia recentemente e até 18 vezes em passageiros com diagnóstico de câncer ativo<sup>4</sup>. Nesses casos, portanto, esses passageiros provavelmente podem se beneficiar das medidas profiláticas para o TEV.

### Fatores de riscos relacionados ao avião e à viagem aérea

#### Hipóxia

Por uma questão econômica, a maioria dos voos comerciais mantém, no interior do avião, uma pressão atmosférica (PA) similar à encontrada em altitudes situadas entre 1.800 e 2.400 metros acima do nível do mar, pois manter a PA mais elevada que isso requer maior consumo de combustível devido ao aumento do peso da aeronave<sup>3</sup>. A hipóxia prolongada resultante desse fato pode provocar a ativação da via extrínseca da coagulação através de micropartículas portadoras de fator tecidual<sup>5</sup>.

#### Posição de viagem

A estase venosa provocada pela posição sentada, com pouco espaço entre as fileiras que permitam mobilização regular dos pés e dos membros inferiores, especialmente na classe econômica, por longos períodos de tempo, também pode ser um gatilho

para a ativação da cascata de coagulação em VA<sup>3,5</sup> e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de TEV.

### Desidratação

A baixa umidade relativa do ar ambiente dentro de uma aeronave durante a VA pode levar a desidratação, hemoconcentração e hiperviscosidade sanguínea, o que favorece o desenvolvimento de TEV. Além disso, a desidratação pode ser potencializada pelo consumo regular de bebidas alcoólicas, café e chá, que são bebidas sabidamente indutoras da diurese<sup>3</sup>.

Isoladamente, tanto a hipóxia quanto a estase e a desidratação provavelmente não seriam suficientes para provocar TVP e/ou EP nos passageiros de VA de longa duração, mas a conjunção de pelo menos dois desses três fatores poderia ser suficiente para o desenvolvimento de TEV<sup>3,5</sup>.

### Duração do voo

Não existe um consenso universal sobre qual é o tempo de voo que possa ser caracterizada como de longa duração, mas existe uma clara relação entre o desenvolvimento de TEV e voos com duração maior que seis horas. O risco de TEV aumenta 2,3 vezes em voos longos quando comparados a voos curtos, sendo que o risco cresce 26% a cada duas horas adicionais de voo<sup>1,3</sup>. O risco estimado de EP fatal é de 0,5/10<sup>6</sup> para voos acima de três horas e de 1,3/10<sup>6</sup> para voos acima de oito horas de duração<sup>6</sup>.

### Tipo de classe e localização do assento

Apesar do termo consagrado “síndrome da classe econômica” ser usado sistematicamente como sinônimo de TEV relacionado às VAs, existe muito pouca diferença de risco entre os passageiros que viajam de classe econômica, primeira classe ou classe executiva<sup>3,7</sup>. Porém, para os passageiros que viajam em assentos situados ao lado da janela, o risco de TEV aumenta em duas vezes quando comparados aos passageiros que viajam em assentos situados ao lado do corredor, especialmente se o passageiro for obeso (índice de massa corporal, IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)<sup>7</sup>.

### Fatores de risco relacionados aos passageiros

#### *Anticoncepcionais Orais (ACOs), Terapia de Reposição Hormonal (TRH) e gestantes*

O estudo *The Multiple Environmental and Genetic Assessment* (MEGA)<sup>8</sup> avaliou 1.906 passageiros de VAs ou terrestres, com menos de 70 anos de idade, em seu primeiro episódio de TVP ou EP, em seis clínicas regionais de anticoagulação na Holanda. Os resultados mostraram que as mulheres em uso de ACOs têm até 40 vezes mais chances de desenvolver TVP em

VAs de longa duração. Além disso, o sexo feminino é considerado um fator de risco independente para EP nesse tipo de VA<sup>3</sup>.

O risco absoluto estimado de TEV para mulheres em VA em uso de ACOs é de um para cada 259 voos, enquanto para mulheres em uso de TRH é de um para cada 405 voos e para gestação é de um para cada 109 voos<sup>4</sup>.

#### *Obesidade*

Os passageiros com sobrepeso (IMC: 25-30 kg/m<sup>2</sup>) e, especialmente, os obesos (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) que viajam sentados em assentos ao lado da janela têm maior risco de desenvolver TEV em VA de longa duração (OR: 6,1)<sup>3,7,9</sup>.

#### *Cirurgia recente*

O risco de desenvolvimento de TEV aumenta em quase 20 vezes nos passageiros submetidos a cirurgia recentemente quando comparados a passageiros que não foram submetidos (OR: 19,8)<sup>4</sup>.

#### *Câncer*

As neoplasias, de forma geral, aumentam a incidência de TEV em quatro a sete vezes<sup>10</sup>, mas o risco pode aumentar em até 18 vezes em VA de longa duração<sup>4</sup>.

#### *Trombofilias*

Existem muitas controvérsias quanto à importância das trombofilias adquiridas ou hereditárias no desenvolvimento do TEV relacionado às VAs de longa duração. Porém, o estudo MEGA atribui aos passageiros desse tipo de VA, portadores do fator V de Leiden, um risco cerca de oito vezes maior de desenvolvimento de TVP quando comparados aos passageiros não portadores<sup>8</sup>.

#### *Outros*

Diversas outras doenças ou características inerentes ao passageiro podem estar associadas ao aumento da incidência de TEV em VA de longa duração. Entre elas, podemos citar extremos de estatura, trauma recente com imobilização, idade superior a 40 anos, doença venosa crônica avançada, ansiedade, história prévia ou familiar de TEV e insuficiência cardíaca congestiva<sup>1,3,4,8,9,11</sup>.

### Profilaxia

#### *Medidas gerais*

O controle da umidade do ar ambiente com umidificação através do ar-condicionado pode ser uma medida protetora efetiva contra a desidratação e, portanto, contra a hemoconcentração e o aumento



da viscosidade sanguínea resultante, que pode induzir o desenvolvimento de TEV<sup>3</sup>. Além disso, deve-se estimular o paciente a realizar ingestão regular de água ou sucos em vez de bebidas alcoólicas, café ou chá, que são indutores da diurese. Outra medida simples que pode auxiliar na profilaxia do TEV associado às VAs é o incentivo à movimentação ativa de pés e pernas, como a dorsiflexão plantar, e a orientação para que os passageiros escolham o assento situado ao lado do corredor, que facilita a deambulação no interior da aeronave durante o voo.

A nona edição das diretrizes de terapia antitrombótica e prevenção de trombose do Colégio Americano de Pneumologia (ACCP), de 2012<sup>11</sup>, sugere para passageiros considerados de alto risco para TEV em VA de longa distância (episódio de TEV prévio, cirurgia recente ou trauma, neoplasia em atividade, gestação, uso de estrogênio, idade avançada, mobilidade limitada, obesidade ou trombofilias): deambulação, exercícios musculares das panturrilhas e escolha de assento situado próximo ao corredor (nível de evidência 2C).

#### *Meias Elásticas de Compressão Graduada (MECGs)*

O uso de MECGs durante voos de longa duração, teoricamente, aumentaria o retorno venoso de membros inferiores e, portanto, diminuiria a estase venosa provocada pela imobilidade causada pela posição sentada por longos períodos de tempo, diminuindo, conseqüentemente, o risco de TEV. Uma revisão recente da Cochrane avaliou 11 estudos randomizados, com total de 2.906 passageiros (1.273 de alto risco), em voos acima de cinco horas de duração, comparando o uso de MECG em ambas as pernas ao não uso ou ao uso em apenas uma das pernas. Concluiu que existe evidência de alta qualidade quanto à redução do número de TVPs assintomáticas e de baixa qualidade em relação à diminuição do volume do edema de membros inferiores. Houve ainda evidência de moderada qualidade quanto à redução de trombose venosa superficial nesses passageiros<sup>12</sup>, corroborando os achados dos estudos LONFLIT-2 e 5<sup>13,14</sup>. Além disso, as MECGs poderiam ser uma boa opção de profilaxia nos passageiros com contraindicação ao uso de farmacoprofilaxia ou com alto risco de sangramento<sup>9</sup>. A nona edição das diretrizes de terapia antitrombótica e prevenção de trombose do ACCP sugere para passageiros de VA de longa distância e de alto risco para desenvolvimento de TEV (episódio de TEV prévio, cirurgia recente ou trauma, neoplasia em atividade, gestação, uso de estrogênio, idade avançada, mobilidade limitada, obesidade ou trombofilias) o uso de MECG abaixo do joelho, com 15 a 30 mmHg de pressão ao nível do tornozelo durante a viagem (nível de evidência 2C). Para todos os outros passageiros de voos de longa duração, sugere contra o uso de MECG (nível de evidência 2C)<sup>11</sup>.

#### Profilaxia farmacológica

##### *Antiagregantes plaquetários*

O uso de antiagregantes plaquetários não se mostrou uma medida eficaz na profilaxia primária ou secundária do TEV relacionado às VAs de longa duração<sup>1,3,9</sup>. A nona edição do ACCP sugere contra o uso de aspirina como medida profilática nesses casos (nível de evidência 2C)<sup>11</sup> devido ao aumento do risco de sangramento clinicamente relevante<sup>9</sup>.

##### *Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)*

Existem dúvidas quanto às evidências de que as HBPMs possam ser efetivas na prevenção do TEV relacionado aos voos de longa duração<sup>9</sup>. O estudo LONFLIT-3 sugere que o risco de TEV pode ser praticamente abolido com o uso de HBPM<sup>1</sup>, mas não existe comprovação para o seu uso indiscriminado e universal nessa situação<sup>15</sup>. De forma geral, a farmacoprofilaxia com HBPM em VA de longa duração deve ser direcionada aos passageiros considerados de alto risco para o desenvolvimento de TEV, e a avaliação quanto à necessidade de fazê-la ou não deve ser decidida após a mensuração do risco e do benefício de cada passageiro individualmente<sup>11,15</sup>. A enoxaparina na dose de 1 mg/kg, por via subcutânea, duas a quatro horas antes do embarque, pode reduzir o risco de TEV em VA de longa duração<sup>3</sup>. Existem evidências indiretas do aumento do risco de sangramento com o uso de farmacoprofilaxia do TEV em VAs de longa duração<sup>6</sup>. Além disso, deve-se levar em consideração o custo financeiro do uso de anticoagulantes na profilaxia do TEV nesses passageiros<sup>6</sup>.

##### *Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs)*

O uso de DOACs na farmacoprofilaxia do TEV relacionado às VA de longa duração merece algumas considerações. Esse grupo de medicamentos, que inclui os inibidores diretos do fator Xa (no Brasil, rivaroxabana, apixabana e edoxabana) ou da trombina (no Brasil, dabigatrana), tem algumas características relevantes e que possivelmente irão modificar as condutas profiláticas atuais, conforme os estudos de dados de vida real sejam publicados. As suas meias-vidas curtas, seus rápidos inícios de ação e as suas posologias por via oral podem torná-los as medicações de escolha em um futuro relativamente próximo. Porém, ainda não foram realizados estudos que confirmem a eficácia e a segurança desses medicamentos na profilaxia do TEV em voos de longa duração<sup>1</sup>.

## ■ CONCLUSÃO

Ainda existem muitas dúvidas com relação a qual perfil de passageiros poderia se beneficiar, de fato, de medidas profiláticas contra o desenvolvimento

de TEV relacionado às VAs de longa duração. Além disso, existe uma falta de consenso universal com relação a quais medidas comportamentais, físicas ou farmacológicas poderiam ser adotadas para proteger cada passageiro. Aliado a isso tudo está o fato de sequer haver uma definição epidemiológica quanto a qual episódio de TEV pode estar relacionado aos voos de longa duração e a partir de quantas horas podemos definir um voo como de longa duração. Portanto, todo passageiro deve ser avaliado individualmente, pesando os riscos e os benefícios da adoção de cada uma das medidas para a profilaxia do TEV em voos de longa duração.

## REFERÊNCIAS

- Clark SL, Onida S, Davies A. Long-haul and venous thrombosis: what is the evidence? *Phlebology*. 2017;33(5):295-7. <http://dx.doi.org/10.1177/0268355517717423>. PMID:28650273.
- Anac [site na internet]. Dados estatísticos [atualizado 2016 abr 19; citado 2017 out. 19]. <http://www.anac.gov.br/assuntos/dados-e-estatisticas/dados-estatisticos/dados-estatisticos>
- Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med*. 2011;6(2):113-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-010-0474-6>. PMID:21057984.
- Kuipers S, Venemans A, Middeldorp S, Büller HR, Cannegieter SC, Rosendaal FR. The risk of venous thrombosis after air travel: contribution of clinical risk factors. *Br J Haematol*. 2014;165(3):412-3. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12724>. PMID:24428564.
- Schut AM, Venemans-Jellema A, Meijers JCM, et al. Coagulation activation during air travel is not initiated via the extrinsic pathway. *Br J Haematol*. 2015;169(6):903-5. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13257>. PMID:25521220.
- Al-Hameed FM, Al-Dorzi HM, Abdelaal MA, et al. The Saudi clinical practice guideline for the prophylaxis of venous thromboembolism in long-distance travelers. *Saudi Med J*. 2017;38(1):101-7. <http://dx.doi.org/10.15537/smj.2017.1.15738>. PMID:28042639.
- Schreijer AJ, Cannegieter SC, Doggen CJM, Rosendaal FR. The effect of flight-related behavior on the risk of venous thrombosis after air travel. *Br J Haematol*. 2009;144(3):425-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07489.x>. PMID:19036084.
- Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med*. 2006;3(8):e307. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030307>. PMID:16933962.
- Nunn KP, Bridgett MR, Walters MR, Walker I. All I want for coagulation. *Scott Med J*. 2011;56(4):183-7. <http://dx.doi.org/10.1258/smj.2011.011154>. PMID:22089036.
- Streiff MB. Thrombosis in the setting of cancer. *Hematology*. 2016;2016(1):196-205. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.196>. PMID:27913480.
- Kahn S, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2, Suppl):195S-226S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>. PMID:22315261.
- Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in air plane passengers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:1-48. PMID:27624857.
- Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Myers KA, Winford M. Venous Thromboembolism from air travel: the LONFLIT study. *Angiology*. 2001;52(6):369-74. <http://dx.doi.org/10.1177/000331970105200601>. PMID:11437026.
- Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaidis AN, et al. Prevention of venous thrombosis with elastic stockings during long-haul flights: the LONFLIT 5 JAP study. *Clin Appl Thromb Off Int Acad Clin Appl Thromb*. 2003;9(3):197-2-1. <http://dx.doi.org/10.1177/107602960300900303>. PMID:14507107.
- Toff WD, Sugerman H, Eklöf BG. Venous thrombosis related to air travel. *JAMA*. 2013;309(13):1347. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.1343>. PMID:23549578.

### Correspondência

Marcos Arêas Marques  
Rua Assunção, 217/704 - Botafogo  
CEP 22251-030 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
Tel: (21) 99859-0160  
E-mail: mareasmarques@gmail.com

### Informações sobre os autores

MAM, ALMM e JMV - Angiologistas, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).  
MDBP e CLLP - Professoras adjuntas, Departamento de Medicina Interna; angiologistas, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho do estudo: MAM, MDBP, CLLP, ALMM, JMV  
Análise e interpretação dos dados: MAM, MDBP, CLLP, ALMM, JMV  
Coleta de dados: MAM, MDBP, JMV  
Redação do artigo: MAM, MDBP, CLLP, ALMM, JMV  
Revisão crítica do texto: MAM, MDBP, JMV  
Aprovação final do artigo\*: MAM, MDBP, CLLP, ALMM, JMV  
Análise estatística: N/A.  
Responsabilidade geral pelo estudo: MAM

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.