RPDI
Setembro > Dezembro 2013 / Vol. 9 > N.º 3

Viajar sob anticoagulação oral

Travelling on oral anticoagulation

/ A. G. Fonseca
Departamento Universitário de Saúde Pública, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal.

Consulta do Viajante, Associação para o Desenvolvimento da Medicina Tropical, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal.

Serviço de Medicina, Hospital Garcia de Orta, Almada - Portugal.

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Ana Glória Fonseca
Rua Prof Francisco Gentil, 14, 6º Esq. 1600-236 Lisboa
e-mail: anagloriafonseca@gmail.com
ana.fonseca@fcm.unl.pt

Artigo recebido em
2013-05-08

Artigo aceite para publicação em
2013-07-22

/ Resumo

Os anticoagulantes orais são amplamente utilizados na prevenção do tromboembolismo sistémico e venoso e modificaram a autonomia e o prognóstico cardiovascular dos indivíduos com valvulopatia corrigida por prótese cardíaca mecânica, fibrilhação auricular e doença tromboembólica venosa. Do mesmo modo, viajar não é interdito ao doente crónico e é cada vez mais frequente encontrar indivíduos anticoagulados que pretendem fazer viagens internacionais para os mais diversos destinos. A abordagem do viajante internacional sob anticoagulação oral é complexa. Implica a ponderação dos riscos associados ao destino de viagem e as necessárias medidas preventivas, não descurando os riscos associados à patologia de base e à anticoagulação, garantindo a manutenção eficaz da terapêutica no destino e equacionando eventuais interações medicamentosas. A mudança do paradigma da anticoagulação oral com a emergência dos novos anticoagulantes é outro fator a considerar. Este artigo tem por objetivo fazer a revisão dos pontos a considerar na preparação do viajante internacional sob anticoagulação oral.

Palavras-chave: viagem, anticoagulação oral, novos anticoagulantes.

/ Abstract

The oral anticoagulants, widely used in the prevention of systemic and venous thromboembolism, modified the autonomy and the cardiovascular prognosis of patients with prosthetic heart mechanical valve, atrial fibrillation and venous thromboembolic disease. Likewise, travel is not forbidden for those with chronic disease and those on oral anticoagulation increasingly engage in international travel to very diverse destinations. The approach of the international traveller under oral anticoagulants is complex. It involves weighting the risks associated with travel destination and the necessary preventive measures, not neglecting the risks associated with the underlying pathology and the anticoagulation, ensuring effective maintenance of therapy at the destination and considering possible drug interactions. The change in the paradigm of oral anticoagulation with the emergence of new anticoagulants is another factor to consider. This article aims to make a review of the issues to bear in mind on the preparation of the international traveller under oral anticoagulants.

Key words: *travel, oral anticoagulation, new anticoagulants*

Os anticoagulantes orais são amplamente utilizados na prevenção secundária de tromboembolismo venoso e na prevenção primária e secundária de tromboembolismo arterial sistémico, em doentes com fibrilhação auricular e/ou prótese cardíaca mecânica, com eficácia claramente estabelecida.[1]

Numericamente, salientam-se os indivíduos com fibrilhação auricular e os indivíduos com prótese cardíaca mecânica que os utilizam para prevenção primária de acidente vascular cerebral isquémico, uma das principais causas de mortalidade e morbilidade cardiovascular. Os fármacos anticoagulantes modificaram a abordagem e prognóstico destas patologias, evitando, limitando ou minorando as sequelas que lhes estão associadas.

Anualmente, milhões de indivíduos fazem viagens internacionais, sendo que este número tende a aumentar. Também as viagens para destinos tropicais e subtropicais estão em crescimento. Destinos como África, Ásia, América Central e do Sul e Pacífico tornaram-se progressivamente mais frequentes e acessíveis.[2] Do mesmo modo, a popularidade destes destinos tem aumentado entre os indivíduos com doença crónica e idosos.

A prevalência de doença crónica em viajantes internacionais que realizaram aconselhamento pré-viagem foi de 11,3% (N=3442 viajantes, França), aumentando para 27% nos indivíduos com idade ≥60 anos.[3] A doença cardiovascular estava presente em 215 viajantes (38.6%), sendo que 6,4% tinham antecedentes de arritmia, doença tromboembólica ou doença valvular cardíaca.[3] Assim, viagens internacionais entre indivíduos sob anticoagulantes orais, seja em trabalho, seja em lazer, não são raras, e provavelmente tenderão a aumentar em frequência e diversidade.

O viajante, sobretudo quando viaja para destinos tropicais e subtropicais, expõe-se a um conjunto de riscos para a saúde inerentes ao contacto com locais e ambientes com os quais não está familiarizado, relacionados com agentes transmissores de doença, hábitos alimentares, clima e outros fatores ambientais. A presença de doença crónica, nomeadamente de doença cardiovascular ou doença com risco tromboembólico, é considerada fator de risco para a ocorrência de problemas de saúde em viagem, pela possibilidade de descompensação ou complicações a ela associadas ou por potencialmente influenciar a gravidade e prognóstico em caso de doença aguda de outra etiologia. Finalmente, a terapêutica anticoagulante, se por um lado previne eficazmente o tromboembolismo venoso e sistémico, por outro lado, induz um risco hemorrágico não negligenciável. Manter e controlar esse equilíbrio no viajante internacional, equacionando a complexidade da doença de base e da terapêutica a ela associada, prevendo e evitando potenciais interações farmacológicas e providenciando as profilaxias adequadas em função da viagem, pode ser um desafio.

Do ponto de vista da farmacopeia anticoagulante, salientam-se os antagonistas da vitamina K como os mais frequentemente utilizados em ambulatório. No entanto, com a emergência de (novos) anticoagulantes orais, inibidores diretos da trombina e do fator Xa, que anunciam maior comodidade e segurança com eficácia pelo menos equivalente, o espectro e paradigma da anticoagulação oral tende a modificar-se.

1. Antagonistas da vitamina K

Os anticoagulantes orais classicamente utilizados são os antagonistas da vitamina K (Quadro I). Impedem a ação da vitamina K como cofator essencial na síntese hepática de determinados fatores de coagulação (FVII, FX, FII, FIX) e de inibidores de coagulação (proteína S e proteína C). São anticoagulantes com intervalo terapêutico estreito, sujeitos a diversas interações farmacológicas e alimentares, o que condiciona a necessidade de monitorização laboratorial frequente com eventual ajuste de dose. Entre eles destacam-se, como os mais frequentemente utilizados, o acenocoumarol, cuja semivida média é 8-9 horas, e a varfarina, cuja semivida média é 35-45 horas.[1]

QUADRO I – CARACTERÍSTICAS DOS ANTAGONISTAS DA VITAMINA K. NOTA: QUADRO ELABORADO COM BASE NO RCM DA VARFARINA E DO ACENOCOUMAROL.

	Varfarina	Acenocoumarol
Alvo	F II,FVII,FIX,FX,PC,PS,PZ	FII,FVII,FIX,FX,PC,PS,PZ
Administração	Oral	Oral
Semivida (h)	35-45	8-9
T max (h)	2-8	1-3
Ligação às proteínas	97-99.5%	98%
Excreção	Urina e fezes	Urina(60%) e fezes (29%)
Interações	Múltiplas interações farmacológicas e alimentares	Múltiplas interações farmacológicas e alimentares
Monitorização laboratorial	Sim (INR)	Sim (INR)

Nota: FII - Fator II, FVII - Fator VII, FIX - Fator IX, FX - Fator X, PC - Proteína C, PS - Proteína S, PZ - Proteína Z, T max (h) - Tempo gasto para atingir a concentração máxima ou pico de concentração, INR - Índice Internacional Normalizado.

A monitorização laboratorial é feita através da medição do INR (do inglês *international normalized ratio*) que permite avaliar e controlar a intensidade do tratamento anticoagulante e orientar o ajuste de dose. Dependendo da indicação terapêutica, o INR alvo pode variar entre 2,0 e 3,5. INR <2,0 representa risco trombótico e INR> 4,0 representa risco hemorrágico que será tanto maior quanto mais elevado for o INR. A medição do INR pode ser efetuada convencionalmente, com base em amostra de sangue periférico, ou através de amostra de sangue capilar, utilizando aparelhos portáteis de teste rápido tipo CoaguCheck®. Em alguns países está vulgarizado o uso de aparelhos portáteis para autocontrolo do INR pelo próprio doente com ou sem apoio clínico permanente no ajuste de dose.[4] Isso é contudo pouco frequente em Portugal, onde os doentes geralmente fazem o controlo do INR em laboratórios de análises clínicas comunitários (ou por teste rápido na farmácia) com o apoio do médico assistente / médico de família ou em consultas (hospitalares) de anticoagulação oral.

Os antagonistas da vitamina K reduzem o risco de acidente vascular cerebral isquémico em mais de 60% nos doentes com fibrilhação auricular, correspondente a uma taxa anual de eventos de cerca de 1,4%.[5] O risco hemorrágico que lhes está associado é de 0,5-6,5% por ano (estudos prospetivos) e, tendo por base estudos realizados em clínicas especializadas, 0,3-2,1% por ano em para eventos hemorrágicos major, com 0,1-1,0% eventos letais por doente-ano.[6] O risco hemorrágico varia com a intensidade e qualidade de monitorização da anticoagulação, as comorbilidades, a medicação, idade, polimorfismos genéticos, etc.[7]

2. Novos anticoagulantes orais

Na última década foram desenvolvidos e avaliados anticoagulantes orais, inibidores diretos da trombina e do fator Xa.

De entre eles destacam-se o dabigatrano e o rivaroxabano, já disponíveis em Portugal, mas outros encontram-se em fase final de desenvolvimento e avaliação (Quadro II).[8,9] No âmbito de anticoagulação oral crónica estão atualmente aprovados para utilização na fibrilhação auricular não valvular (dabigatrano, rivaroxabano) e no tromboembolismo venoso (rivaroxabano). Os novos anticoagulantes orais trazem

QUADRO II- CARACTERÍSTICAS DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS.[8]

	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Alvo	Trombina	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa
Administração	Oral	Oral	Oral	Oral
Semivida (h)	12-14	7-13	8-13	9-11
T max (h)	0.5 - 2	2-4	3-4	1-2
Ligação às proteínas	35%	>90%	87%	55%
Excreção renal	80%	66%	25%	35%
Interações	Amiodarona, verapamil, quinidina P-gp	Ritonavir, Ketoconazol CYP3A4 e P-gp	Claritromicina CYP3A4	CYP3A4 e P-gp
Monitorização laboratorial	Não	Não	Não	Não

Nota: T max (h) - Tempo gasto para atingir a concentração máxima ou pico de concentração.

vantagens comparativamente aos antagonistas da vitamina K: o tempo para início de anticoagulação eficaz é rápido, são seletivos, o potencial para interação alimentar e farmacológica é baixo e o seu efeito anticoagulante é previsível, o que obvia a necessidade de monitorização laboratorial e se repercute num perfil farmacológico mais seguro. O dabigatrano não é metabolizado pelo citocromo P450 nem interfere na sua atividade, mas a coadministração com inibidores potentes da glicoproteína P deve ser evitada.[10] O rivaroxabano é um substrato do CYP3A4 e da glicoproteína P, não inibindo nem induzindo estas vias metabólicas.[11]

3. Anticoagulação oral e viagens internacionais

A epidemiologia e evidência sobre viagens internacionais em doentes sob terapêutica anticoagulante é globalmente escassa e a pouca existente apenas está relacionada com os antagonistas da vitamina K .[4, 12,13,14] Sendo fármacos recentemente introduzidos, a utilização dos inibidores diretos da trombina e do fator Xa ainda não está amplamente vulgarizada e, por inerência, os dados nos viajantes internacionais ainda não existem.

A preparação do viajante sob anticoagulantes orais é complexa. Essa complexidade decorre da sua condição médica associada a risco trombótico (e que frequentemente está associada a outras comorbilidades), da terapêutica a que está sujeito que o coloca em risco hemorrágico, dos riscos inerentes ao destino e características da viagem prevista. A gestão destes viajantes beneficia com uma abordagem multidisciplinar envolvendo o médico/cardiologista assistente, a consulta do viajante e o próprio viajante na preparação da viagem.

3.1. Vacinação

A vacinação é uma etapa chave na preparação do viajante. Inclui a atualização do programa nacional de vacinação e a vacinação que, atendendo às características da viagem e do viajante, seja obrigatória e/ou recomendada. As vacinas atualmente disponíveis variam entre si na via de administração preferencial (Quadro III). De um modo geral, foi demonstrado que a via intramuscular está globalmente associada a melhor imunogenicidade e a via subcutânea a mais efeitos adversos locais.[15]

Nos indivíduos hipocoagulados tende-se a preferir a via subcutânea para administração de vacinas atendendo ao maior risco hemorrágico associado à via intramuscular. No entanto, a administração de vacinas por via intramuscular pode ser realizada em segurança e sem necessidade de descontinuação de terapêutica, mesmo quando o indivíduo se encontra também sob antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico, se forem respeitados algumas precauções para evitar a formação de hematoma. Na sua administração deve ser utilizada uma agulha ≤23 *Gauge* (0,6mm x 25,0mm) ou mais fina e deve ser exercida pressão firme no local da injeção (sem friccionar), durante 2-5 minutos.[16]

Nos indivíduos hipocoagulados com antagonistas da vitamina K é prudente e recomendado verificar previamente o INR no sentido de evitar a administração de vacinas com INR acima do valor alvo, considerando que o INR alvo na grande maioria dos indivíduos hipocoagulados se situa entre 2,0 e 3,0 ou entre 2,5 e 3,5.

Os estudos realizados sobre a administração intramuscular da vacina da gripe em indivíduos sob anticoagulação crónica suportam esta estratégia. A segurança da vacinação foi demonstrada até INR de 4,5, não tendo sido objetivada formação de hematoma ou outros efeitos adversos locais significativos.[17,18,19] Administrar a vacina após obtenção de valores de INR próximo do limite inferior do alvo terapêutico pode ser outra estratégia a ponderar, em função do risco hemorrágico e trombótico. Alguns autores, no entanto, sugerem ainda descontinuar anticoagulação oral, fazendo *bridging* com heparina de baixo peso molecular (HBPM), em casos selecionados (quando o INR alvo é elevado).[4]

Por outro lado, não parece justificar-se o controlo mais frequente do INR após vacinação. A vacina da gripe, da doença pneumocócica, do tétano e da hepatite A não parecem interferir significativamente no valor de INR.[18, 20,21,22]

3.2. Malária e quimioprofilaxia

Os antagonistas da vitamina K estão associados a múltiplas interações medicamentosas, essencialmente devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas e ao seu metabolismo via citocromo P 450, que podem resultar na inibição ou na potenciação do efeito anticoagulante. A introdução de um novo medicamento num indivíduo sob anticoagulação oral é sempre motivo de precaução e antecipada de avaliação de potencial interação farmacológica, podendo ser necessário e recomendado a monitorização mais apertada do INR.

Na quimioprofilaxia da malária, dependendo da espécie e perfil de resistência do *Plasmodium sp*, podem ser recomendados, como antimaláricos, a cloroquina, a mefloquina, o atovaquona/proguanil ou a doxiciclina (Quadro IV).

Existe interação medicamentosa entre os antimaláricos e os antagonistas da vitamina K. A mefloquina tende a potenciar o efeito dos antagonistas da vitamina K devido à sua elevada ligação às proteínas plasmáticas.[23] Sendo o atovaquona um fármaco com elevada ligação às proteínas, a sua interação com os anticoagulantes orais é provável mas não foi declarada, existindo um caso clínico publicado.[24] O proguanil aumenta o efeito anticoagulante dos antagonistas da vitamina K mas o mecanismo de interação não está esclarecido.[25] A doxiciclina potencia o efeito anticoagulante da varfarina pela elevada ligação às proteínas e pela inibição da metabolização via citocromo P450.[26, 27]

QUADRO III – VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS QUE PODEM ESTAR RECOMENDADAS NO VIAJANTE INTERNACIONAL

Doença prevenida por vacinação	Vacina
Grupo 1: administração subcutânea	
– Encefalite japonesa b	Je-Vax®
– Febre-amarela*	Stamaril®
– Meningite meningocócica ACW135Y	ACWYVax®, Mencevax®
– Sarampo, parotidite epidémica, rubéola VASPR	PNV
– Varicela	Varivax®
Grupo 2: administração intramuscular ou subcutânea (profunda)	
– Doença pneumocócica	Pneumo23®
– Febre tifoide	Typhim Vi®
– Gripe	Várias
– Poliomielite	PNV
– Tétano	PNV
– Tétano, difteria	PNV
Grupo 3: administração preferencialmente intramuscular mas sem evidência de alteração na resposta imunitária se administrada via subcutânea	
– Doença pneumocócica	Prevenar 13®
– Encefalite transmitida pela carraça	Encepur®
– Hepatite A	Vaqta®, Epaxal®
– Hepatite A, febre tifoide	Viatim®
– Hepatite B	Recombivax®
– Poliomielite	IPV Merieux®
– Tétano	Várias
– Tétano, difteria	Várias
Grupo 4: administração preferencialmente intramuscular com alteração provável na resposta imunitária se administrada via subcutânea	
– Encefalite japonesa b	Ixiaro®
– Hepatite A	Havrix 1440®
– Hepatite A, febre tifoide	Hepatyrix®
– Hepatite A, hepatite B	Twinrix®
– Hepatite B	Engerix B®
Grupo 5: administração intramuscular exclusiva	
– Encefalite transmitida pela carraça	FSME-Immun®
– Meningite meningocócica ACW135Y	Menveo®, Nimenrix®
– Raiva	Rabipur®
Grupo 6: administração intradérmica	
– BCG	PNV
Grupo 7: administração oral	
– Cólera	Dukoral®

Nota: 1) Quadro elaborado com base no RCM das diferentes vacinas e no Programa Nacional de Vacinação 2012 (PNV), norma da Direção Geral de Saúde de Portugal. 2) *A vacina da Febre-amarela (Stamaril®) pode também ser efetuada por via intramuscular ainda que as recomendações oficiais e o PNV preconizem a sua administração subcutânea.

No entanto, a interação entre antimaláricos e os antagonistas da vitamina K não deve demover o viajante de efetuar a quimioprofilaxia adequada. Ao iniciar um antimalárico num indivíduo sob anticoagulação oral recomenda-se que a introdução do novo fármaco seja efetuada mais de 1 semana antes da partida, de forma a poder-se ajustar a dose do anticoagulante de acordo com INR. Do mesmo modo, é pertinente aumentar a frequência de realização de INR. No caso de quimioprofilaxia com doxiciclina, foi proposto como método alternativo, diminuir a dose de varfarina antes de iniciar a quimioprofilaxia mas o risco de obtenção de INR infraterapêutico foi significativamente mais elevado comparativamente à estratégia de ajuste de dose de varfarina de acordo com INR após início de doxiciclina.[28]

Relativamente aos novos anticoagulantes orais, nomeadamente o dabigatrano e o rivaroxabano, não são conhecidas interações farmacológicas com os antimaláricos usados em quimioprofilaxia. As interações farmacológicas dos anticoagulantes são com fármacos com ação potente sobre a glicoproteína P e a CYP3A4 (uma isoenzima da citocromo P450). Além disso, o ribaroxabano tem elevada ligação às proteínas plasmáticas. Pelo contrário, as interações farmacológicas dos antimaláricos pensa-se estarem relacionadas a metabolização hepática via citocromo P450, como referido anteriormente, e eventualmente ligação às proteínas plasmáticas. O atovaquona tem elevada ligação às proteínas mas esta não parece ser via provável de interação medicamentosa.

As medidas gerais de prevenção da picada de mosquitos como a utilização de repelentes com DEET (Nome químico: *N,N-dimetil-meta-toluamida* ou *N,N-dimetil-3-metilbenzamida*) e vestuário protetor nas horas de atividade dos mosquitos (entre o entardecer e o amanhecer) assim como o recurso a rede mosquiteira ou climatização no alojamento não devem ser descuradas.

QUADRO IV – ALGUMAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DOS ANTIMALÁRICOS UTILIZADOS EM QUIMIOPROFILAXIA.

	Atovaquona	Proguanilo	Mefloquina	Doxiciclina	Cloroquina
Semivida (h)	24-72	12-15	3 semanas	16-22	30-60 dias
Ligação às proteinas	>99%	75%	>98%	82-93%	50-60%
Metabolização hepática	Não	Sim CYP2C19	Sim	Sim	Sim
Excreção	Fezes (90%), urina	Urina	Fezes	Fezes (32%), urina (40%)	Fezes, urina

Nota: elaborado a partir dos RCM dos antimaláricos.

3.3. Diarreia do viajante

De um modo geral, os quadros infeciosos podem, por si só, induzir alterações na coagulação sanguínea. As infeções graves por cocos gram positivos e bacilos gram negativos são das mais frequentemente associadas a coagulopatia. Nos quadros infeciosos virais, nomeadamente a febre do dengue, a trombocitopénia é frequente.

A diarreia do viajante é um dos problemas de saúde mais prevalentes em viagem, causada frequentemente por agentes bacterianos gram negativos, nomeadamente a *Escherichia coli*, o *Campylobacter jejuni*, a *Shigella spp* e a *Salmonella spp.*[29]

O quadro intestinal, que pode estar associado a vómitos, febre e desidratação, pode resultar em instabilidade do INR pelas alterações induzidas na absorção da vitamina K e dos antagonistas da vitamina K. Por outro lado, os antibióticos, que podem estar indicados na abordagem terapêutica, podem interferir com os anticoagulantes orais, por interação medicamentosa e pela eliminação da flora intestinal dependente da vitamina K, resultando na potenciação do efeito anticoagulante.[30] Posto isto, para evitar estes quadros, as medidas de prevenção de doenças transmitidas pelas águas e alimentos devem ser rigorosamente seguidas.

As fluoroquinolonas, nomeadamente ciprofloxacina e levofloxacina (1-3 dias), a azitromicina (1-3 dias) e a rifaximina (3 dias) são as principais opções no tratamento empírico da diarreia do viajante, frequentemente transportadas pelo próprio viajante para utilização quando indicado.[29]

As fluoroquinolonas podem potenciar o efeito anticoagulante dos antagonistas da vitamina K de forma variável e inconsistente.[31] O mecanismo de interação é desconhecido. Frequentemente, o prolongamento do INR não é clinicamente significativo embora estejam descritos casos de hipocoagulação importante com discrasia hemorrágica. A gravidade da infeção e fatores associados à doença aguda ou ao individuo podem ter interferido na análise de causalidade. O aumento nos valores de INR foi observado no intervalo de 1 semana após início de terapêutica, sendo recomendada a monitorização mais frequente do INR. Ao contrário, não parece existir interação entre estes antibióticos e o dabigatrano ou o rivaroxabano.

Do mesmo modo, a azitromicina pode potenciar o efeito anticoagulante dos antagonistas da vitamina K, sendo o mecanismo de interação desconhecido. A azitromicina não inibe as isoenzimas CYP450 e vários estudos não encontraram evidência de interação significativa ou previsível. Em 205 indivíduos hipocoagulados com mais de 65 anos, a introdução de azitromicina ou de fluoroquinolonas condicionou uma elevação significativa do valor de INR, embora sem complicações hemorrágicas significativas associadas.[32] Assim, os dados sugerem a segurança da coadministração destes fármacos desde que assegurada a monitorização mais frequente do INR, particularmente após início de descontinuação dos antibióticos. A coadministração de inibidores fracos ou moderados das isoenzimas CYP450 3A4 e glicoproteína p, como os macrólidos (sobretudo eritromicina e claritromicina), podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano, embora essa interacção não seja clinicamente significativa em indivíduos com função renal normal.[33] Relativamente ao dabigatrano, não parece existir interação medicamentosa significativa com a azitromicina.

Relativamente à rifaximina, um antibiótico com absorção sistémica inferior a 0.4%, eficaz no tratamento de diarreia aguda não invasiva, não é conhecida ou previsível interação medicamentosa com qualquer um dos anticoagulantes orais.[34]

3.4. Anticoagulação oral durante a viagem

Na preparação do viajante sob anticoagulantes orais é importante a multidisciplinaridade no aconselhamento e o envolvimento do próprio viajante (Quadro V).

Viajar sob anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K implica garantir as condições no destino para a monitorização do INR, apoio e treino no ajuste da posologia do anticoagulante oral

QUADRO V – PREPARAÇÃO DO VIAJANTE SOB ANTICOAGULAÇÃO ORAL: PONTOS A CONSIDERAR
Avaliação da patologia de base
– Risco e potencial para contra-indicar a viagem
– Possibilidade de adiar viagem, em caso de anticoagulação temporária
– Certificado médico sobre patologia de base e estado de saúde atual
Estabilidade da anticoagulação oral (INR em valores alvo regularmente)
– No caso de instabilidade de INR ou de não ser possível monitorização no destino ponderar alterar hipocoagulação para HBPM em dose terapêutica.
Capacidade de monitorizaçãode INR no destino
– Certificado médico para anticoagulação crónica e INR alvo
– Certificado para aparelho portátil e material associado para medição de INR se for o caso
– Informação sobre ajuste posológico em função do INR medido e do INR alvo
Capacidade para gerir variações de INR, risco hemorrágico/hemorragia e risco tromboembólico
– Identificação da instituição de saúde no destino (ex. Laboratório, Clínica médica, Hospital)
– Seguro de saúde em viagem contemplando evacuação e repatriamento
Riscos associados a alterações de hábitos e novas actividades em viagem
– Introdução de alimentos ricos em vitamina K e consumo de álcool
– Actividades com risco de traumatismo
– Viagens em altitude
– Viagens associadas a jet-lag
Vacinação recomendada
Risco de malária no destino e quimioprofilaxia apropriada
Riscos associados ao consumo de água e alimentos e abordagem da diarreia do viajante
Outros riscos associados a doenças locais

tendo em atenção o resultado e o INR alvo. Isso será tanto importante quanto mais prolongada for a viagem e mais exótico for o destino, ainda que deva ser sempre salvaguardada a possibilidade de poderem surgir intercorrências (ex. doença aguda) que condicionem necessidade de avaliação urgente do INR.

Em viagens curtas (ex. até 1-2 semanas), o ajuste inicial antes da viagem pode ser suficiente, sobretudo em indivíduos com INR muito estáveis, bem informados e treinados na anticoagulação oral. No caso de o destino implicar quimioprofilaxia específica (ex. quimioprofilaxia antipalúdica), é necessário que a introdução do novo fármaco seja efetuada antecipadamente de forma a monitorizar o seu impacto no INR e proceder a eventual ajuste posológico do anticoagulante. Em viagens mais prolongadas a avaliação regular do INR durante a viagem é desejável, com frequência superior à habitual, sobretudo se estiverem em causa destinos que condicionem mudança no padrão alimentar, climático, de altitude ou no fuso horário.

Estão descritas variações no INR relacionadas com a alimentação, a sazonalidade e a altitude.[4] As viagens para destinos com padrão climático diferente, nomeadamente ambientes quentes e húmidos ou frios e secos, condicionam necessidade de reforço hídrico acrescido para evitar desidratação, que pode trazer complicações sobretudo nos idosos e nos doentes crónicos. As viagens com diferença de fuso horário inferior a 6 não condicionam alteração na toma de medicação. Ao contrário, quando superior a 6 fusos horários ou em viagens mais prolongadas é necessário adaptar a administração da medicação ao horário local. Isso pode ser feito atrasando ou adiantando 2 horas por dia a toma da medicação até atingir o horário ideal, consoante se trate de uma viagem oeste-este ou este-oeste.

Neste sentido, é importante identificar no destino locais onde seja possível medir o INR e assegurado apoio no ajuste da dose do anticoagulante. Os aparelhos portáteis de teste rápido tipo Coagucheck® para autocontrolo de INR podem ser úteis mas implicam experiência na sua utilização. Estes aparelhos assim como as necessárias tiras de teste e lancetas devem ser transportadas acompanhadas de um certificado médico que ateste a necessidade da sua utilização para uso pessoal. Eles devem ser transportados em bagagem de mão e podem passar nos controlos de Rx dos aeroportos, sendo recomendado contatar antecipadamente a companhia aérea.[4]

No caso de INR difíceis de controlar (instáveis) ou impossibilidade logística de controlo de INR no destino pode ser considerada a substituição da via oral por anticoagulação subcutânea com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dose terapêutica. O recurso à anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (HBPM) implica a aprendizagem na sua administração e um certificado médico para o transporte de seringas e agulhas. No destino a HBPM deve ser mantida a temperatura ≤25ºC. Em viagens por via aérea, é prudente contatar antecipadamente a companhia aérea uma vez que a medicação deve ser transportada em bagagem de mão.

Os viajantes anticoagulados com inibidores diretos da trombina ou do fator Xa, por outro lado, não estão sujeitos às condicionantes e obstáculos logísticos associados aos anticoagulantes convencionais que eram frequentemente desincentivadores da viagem. Neste sentido, vêm facilitar e possibilitar com maior autonomia e liberdade as deslocações dos indivíduos anticoagulados, em frequência, duração e diversidade de destinos. Convém, no entanto, não esquecer os cuidados básicos que se aplicam a qualquer doente anticoagulado face ao seu risco hemorrágico e risco trombótico.

/ Conclusões

Viajar sob anticoagulantes orais é possível. A viagem deve ser preparada com bastante antecedência de modo a permitir ponderar tanto as necessidades inerentes ao viajante e às

circunstâncias da sua doença crónica como as relacionadas com o destino em causa. A avaliação dos recursos em saúde existentes no destino face às necessidades específicas do viajante é determinante na viabilização da viagem. A abordagem multidisciplinar e a colaboração com o médico assistente são essenciais.

/ Conflito de interesses

Nenhum

/ Bibliografia

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. *Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S.

2. World Tourism Organization [internet]; Madrid: UNWTO World Tourism Organization [cited 2010 24/01]; Available from: http://www.world-tourism.org/facts.html.

3. Aubry C, Gaudart J, Gaillard C, Delmont J, Parola P, Brouqui P, et al. *Demographics, health and travel characteristics of international travellers at a pre-travel clinic in Marseille, France.* Travel Med Infect Dis. 2012;10(5–6):247-56.

4. Ringwald J, Strobel J, Eckstein R. *Travel and oral anticoagulation.* J Travel Med. 2009;16(4):276-83.

5. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):546S-92S.

6. Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. *Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. Am J Cardiol.* 2005 Aug;96(4):595-8.

7. Palareti G. *Bleeding with anticoagulant treatments.* Hamostaseologie. 2011 Nov;31(4):237-42.

8. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. *Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism.* Annu Rev Med. 2011;62:41-57.

9. Garcia D, Libby E, Crowther MA. *The new oral anticoagulants.* Blood. 2010 Jan 7;115(1):15-20.

10. Ma TKW, Yan BP, Lam Y-Y. *Dabigatran etexilate versus warfarin as the oral anticoagulant of choice?* A review of clinical data. Pharmacol Ther. 2011 Feb;129(2):185-94.

11. Kreutz R. *Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. Fundam Clin Pharmacol.* 2012 Feb;26(1):27-32.

12. Truong T, Armor BL. *Successful management of anticoagulation therapy during international travel.* Pharmacotherapy. 2012 ;32(3):e45-9.

13. Thulin LI. *International travel amongst patients on chronic anticoagulation therapy.* Cor Vasa. 1988;30(4):292-7.

14. Schwartz M. *Travel and oral anticoagulants.* J Travel Med. 2009;16(5):369-70.

15. Cook IF. *Evidence based route of administration of vaccines.* Hum Vaccin. 2008;4(1):67-73.

16. Direção Geral de Saúde. *Programa Nacional de Vacinação 2012.* Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2011. p. 1-68.

17. Casajuana J, Iglesias B, Fabregas M, Fina F, Valles J-A, Aragones R, et al. *Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial.* BMC Blood Dis. 2008 May;8:1.

18. MacCallum P, Madhani M, Mt-Isa S, Ashby D. *Lack of effect of influenza immunisation on anticoagulant control in patients on long-term warfarin.* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 Jul;16(7):786-9.

19. Delafuente JC, Davis JA, Meuleman JR, Jones RA. *Influenza vaccination and warfarin anticoagulation: A comparison of subcutaneous and intramuscular routes of administration in elderly men.* Pharmacotherapy. 1998 May-Jun;18(3):631-6.

20. Porter AL, Johnson NN. *Influenza vaccination and oral anticoagulation.* J Am Pharm Assoc. 2011 Jul-Aug;51(4):555-6.

21. Kuo AM, Brown JN, Clinard V. *Effect of influenza vaccination on international normalized ratio during chronic warfarin therapy.* J Clin Pharm Ther. 2012 Oct;37(5):505-9.

22. Jackson ML, Nelson JC, Chen RT, Davis RL, Jackson LA, investigators ftVSD. *Vaccines and changes in coagulation parameters in adults on chronic warfarin therapy: a cohort study.* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 Jul;16(7):790-6.

23. Loefler I. *Mefloquine and anticoagulant interaction.* J Travel Med. 2003 May-Jun;10(3):194-5.

24. Hidalgo K, Lyles A, Dean SR. *A potential interaction between warfarin and atovaquone.* Ann Pharmacother. 2011 Jan;45(1):e3.

25. Armstrong G, Beg MF, Scahill S. *Warfarin potentiated by proguanil.* BMJ. 1991 Sep 28;303(6805):789.

26. Baciewicz AM, Bal BS. *Bleeding associated with doxycycline and warfarin treatment.* Arch Inter Med. 2001 May 14;161(9):1231.

27. Hasan SA. *Interaction of doxycycline and warfarin - An enhanced anticoagulant effect.* Cornea. 2007 Jul;26(6):742-3.

28. Dowd MB, Kippes KA, Witt DM, Delate T, Martinez K. *A Randomized Controlled Trial of Empiric Warfarin Dose Reduction with the Initiation of Doxycycline Therapy.* Thromb Res. 2012 Aug;130(2):152-6.

29. de la Cabada Bauche J, Dupont HL. *New Developments in Traveler's Diarrhea.* Gastroenterol Hepatol. 2011;7(2):88-95.

30. Visser LE, Penning-van Beest FJA, Kasbergen AAH, De Smet P, Vulto AG, Hofman A, et al. *Overanticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phenprocoumon anticoagulants.* Thromb Haemost. 2002 Nov;88(5):705-10.

31. Carroll DN, Carroll DG. I*nteractions between warfarin and three commonly prescribed fluoroquinolones.* Ann Pharmacother. 2008 May;42(5):680-5.

32. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, Slattum PW. *Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic.* Am J Geriatr Pharmacother. 2012 Dec;10(6):352-60.

33. Mueck W, Kubitza D, Becka M. *Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects.* Br J Clin Pharmacol. 2013 Jan 11. doi: 10.1111/bcp.12075. [Epub ahead of print].

34. Robins GW, Wellington K. *Rifaximin: a review of its use in the management of traveller's diarrhoea.* Drugs. 2005 ;65(12):1697-713.