

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

João Pedro Barata Gaião Machado dos Santos
Auxiliary Therapeutics in the Treatment of Acute
Pain: New Indications for Old Drugs /
Terapêuticas Adjuvantes no Tratamento da Dor
Aguda: Novas Indicações de Velhos Fármacos

março, 2017

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

João Pedro Barata Gaião Machado dos Santos
Auxiliary Therapeutics in the Treatment of Acute
Pain: New Indications for Old Drugs /
Terapêuticas Adjuvantes no Tratamento da Dor
Aguda: Novas Indicações de Velhos Fármacos

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina da Dor

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Mestre Sara Fonseca

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia

março, 2017

FMUP

Eu, João Pedro Bento Gonçalves Machado dos Santos, abaixo assinado, nº matricial 201103636, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

João Pedro Santos

NOME

João Pedro Branco Góis Medeiros dos Santos

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

201103636 22/03/17

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina da Do

TÍTULO ~~RESEARCH PAPER~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Auxiliary Therapeutics in the Treatment of Acute Pain - New Indications for Old Drugs

ORIENTADOR

Sara Alexandra de Cuba Ferreira Nogueira Loure

COORDENADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

João Pedro Góis

Para minha família que sempre me apoiou

Obrigado pelos bons momentos

Review Article // Artigo de Revisão

Auxiliary Therapeutics in the Treatment of Acute Pain: New Indications for Old Drugs

Terapêuticas Adjuvantes no Tratamento da Dor Aguda: Novas Indicações de Velhos Fármacos

João Santos¹, Sara Fonseca^{2,3}

¹Aluno de 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

²Assistente Hospitalar Graduada de Anestesiologia do Centro Hospitalar São João;

³Assistente Voluntária da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Correspondência: sarafonseca@sapo.pt // Al. Prof. Hernâni Monteiro, 4200 - 319 Porto, Portugal

New Acute Pain Indications for Old Drugs

Auxiliary Therapeutics in the Treatment of Acute Pain: New Indications for Old Drugs

Abstract

Introduction: Acute postoperative pain results from a surgical procedure. Despite the improvements in the physiopathology and management of postoperative pain, we still don't provide acceptable levels of care. To allow a greater efficacy in treating pain with fewer secondary effects, old drugs have been revived. Among these, gabapentinoids, tricyclic anti-depressants and ketamine can reduce central sensitization and thus decrease pain. This review focuses on their use in acute postoperative pain management.

Methods: Data were compiled from previous systematic reviews and meta-analyses published from 2007 to 2016 in MEDLINE. The three outcomes investigated were postoperative pain, opioid consumption and opioid-related side effects. All outcomes were analysed at 24h postoperative and up to 72h after surgery, if data were available.

Results: The effect of gabapentinoids and ketamine seems to be greater on the reduction of opioid consumption than on postoperative pain as there was a more homogeneous reduction in opioid requirements. Results are even more inconsistent regarding opioid side effects but the overall trend favours a reduction by both gabapentinoids and ketamine. The best analgesic dose is yet to be discovered. However, effective gabapentin doses ranged from 300mg/d to 1200mg/d; pregabalin doses inferior to 100mg/d had little effect; ketamine was always used in sub-anaesthetic doses, i.e. no more than 1.0mg/Kg when given as an I.V. bolus and no greater than 1.2mg/Kg/h when given as an infusion (either I.V. or epidurally). Regarding tricyclic anti-depressants, the

results are mixed but are also of reduced clinical significance given the low number of studies available.

Discussion and Conclusion: This uneven results can be explained by variations in anaesthetic protocols (with or without regional analgesia), analgesic regimens (different type, number and dosage of drugs, PCA protocols) and hospital practices (drugs prescription and administration, pain assessment and registering). The reduction in side effects may be due to the drugs themselves but may also be a consequence of the decreased opioid consumption. These drugs, particularly gabapentinoids and ketamine, appear to be more effective in more painful surgeries that involve peripheral nerve injury, causing neuropathic postoperative pain and requiring higher opioid doses. Their use was associated with minor side effects, namely sedation, dizziness and hallucinations, limited to a short time after surgery. Future research is needed and should focus on dose-response and cost-efficacy analysis, using similar anaesthetic protocols and populations.

Resumo

Introdução: A dor aguda pós-operatória resulta de um procedimento cirúrgico. Apesar de grandes avanços na sua fisiopatologia, ainda existem falhas no seu tratamento. Para obter uma maior eficácia com menos efeitos secundários, velhos fármacos foram ressuscitados. Entre estes, os gabapentinóides, os antidepressivos tricíclicos e a ketamina podem reduzir a sensibilização central e, assim, diminuir a dor. Esta revisão centra-se no uso dos fármacos mencionados no tratamento da dor aguda pós-operatória.

Métodos: Os dados foram obtidos a partir de revisões sistemáticas e meta-análises publicadas de 2007 a 2016 na MEDLINE. Os três *outcomes* avaliados foram a

dor pós-operatória, o consumo de opioides e os efeitos secundários relacionados com os opioides. Todos foram analisados às 24h pós-operatórias e até às 72h após a cirurgia, caso houvesse dados disponíveis.

Resultados: O efeito dos gabapentinóides e da ketamina aparenta ser maior na redução do consumo de opioides do que na dor pós-operatória, ocorrendo uma diminuição mais homogénea nas necessidades de opioides. Os resultados são ainda mais inconsistentes em relação aos efeitos secundários dos opióides, mas parecem favorecer uma redução, tanto pelos gabapentinóides como pela ketamina. A dose analgésica ideal está ainda por determinar. No entanto, doses eficazes de gabapentina variaram entre 300mg/d e 1200mg/d; pregabalina não teve efeito se inferior a 100mg/d; ketamina foi utilizada em doses sub-anestésicas, ou seja, *bolus* I.V. não superiores 1.0mg/Kg e uma taxa de infusão (I.V. ou epidural) não superior a 1.2mg/Kg/h. Relativamente aos antidepressivos tricíclicos, os resultados são contraditórios, mas, dado o reduzido número de estudos, têm diminuto valor.

Discussão e Conclusões: Estes resultados inconsistentes podem ser explicados por variações nos protocolos anestésicos (uso ou não de analgesia regional), regimes analgésicos (diferente tipo, número e dosagem de fármacos e protocolos de PCA) e nas práticas hospitalares (prescrição e administração de fármacos, avaliação e registo da dor). A redução dos efeitos secundários pode resultar dos próprios fármacos, ou ser consequência da diminuição do consumo de opioides. Os fármacos avaliados, sobretudo os gabapentinóides e a ketamina, aparentam ser mais eficazes em cirurgias mais dolorosas, que envolvam lesão nervosa periférica, a qual está na origem de dor pós-operatória neuropática e de maior consumo de opióides. O seu uso foi associado a efeitos secundários menores, nomeadamente, sedação, tonturas e alucinações, limitados a um curto período de tempo após a cirurgia. É necessária mais investigação, que se

deve focar em estudos de dose-resposta e análises custo-benefício, utilizando protocolos anestésicos e populações semelhantes.

Key-words

Pain, Postoperative; Gabapentin; Pregabalin; Antidepressive Agents; Ketamine.

Palavras-chave

Dor Pós-operatória; Gabapentina; Pregabalina; Agentes Antidepressivos; Ketamina.

1. Introduction

Acute postoperative pain results from a surgical procedure.¹ It is mediated at the central (CNS) and peripheral nervous systems via multiple somatic and visceral pain mechanisms and pathways.^{2,3}

Postoperative pain has nociceptive and neuropathic components. The first is responsible for painful impulses conduction and perception in the CNS. The second results from nerve fibre damage that modifies pain modulation and leads to central sensitization. No effective treatment exists to reduce this mechanism.^{2,3}

Several aspects predict the intensity of post-operative pain and analgesic needs, such as surgery type, patient's age, gender, pre-existing pain, anxiety and pain catastrophizing.² The type of surgery is particularly important, with major thoracic, abdominal and orthopaedic surgeries associated with intense prolonged postoperative pain.^{2,4}

Postoperative pain has a negative impact from its cardiovascular, respiratory, gastrointestinal and metabolic complications, which result in high morbidity and mortality. Activation of sympathetic and neuroendocrine systems can lead to tachycardia, hypertension, hyperglycaemia, immunosuppression, decreased regional blood flow, venous stasis, and platelet aggregation.^{2,3} It can also greatly impair patient rehabilitation by reducing mobilization, increasing length of stay, hospital readmission, and the risk of persistent postoperative pain, decreasing overall quality of life.^{4,5}

Despite the improvements in the physiopathology and management of postoperative pain, we are still failing in providing patients acceptable levels of care. It is estimated that more than 80% of surgical patients suffer from acute postoperative pain,⁵ 65% experience moderate pain and 40% severe pain, respectively.² If we take into

account the introduction of new standards, techniques, guidelines, and educational efforts in the last decades, it is not acceptable that only one in four patients has an appropriate pain prescription in the postoperative period.² Causes for poor postoperative pain control are multifactorial, including the scarceness and difficulty in pain assessment and documentation, deficiencies in pain education for health-care workers, patients and their families, lack of adherence to existing guidelines and protocols and underuse of effective analgesic techniques.^{2,3}

In most cases, multimodal analgesia, including opioid and non-opioid combinations, with or without local anaesthetics, is used to treat postoperative pain.¹⁻³ These type of analgesic schemes didn't prove 100% effective in eliminating postoperative pain and were often associated with a variety of undesirable side effects.

The number of drugs and techniques available to treat pain is very large and is growing every day. Currently, the multimodal analgesic regimens include not only new analgesic tools but have revived older ones to allow a greater efficacy in treating pain with fewer secondary effects. Among these older tools, gabapentinoids, tricyclic antidepressants and *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists have gain a place of significance, as they can decrease pain and chronification by reducing central sensitization.

This review focuses on the role of such drugs in acute postoperative pain management.

2. Methods

Data were compiled from previous systematic reviews and meta-analyses searched on MEDLINE. The following MeSH search terms were used: "Pain,

Postoperative”, “Gabapentin”, “Pregabalin”, “Antidepressive Agents” and “Ketamine”. The last search was performed on the 31st December 2016.

Studies meeting inclusion criteria were identified by title and abstract. Inclusion criteria were the following: reviews, systematic reviews and meta-analyses written in English and published from 2007 to 2016 and concerning adults only, i.e. older than 18 years of age. The number of patients included ranged from a minimum of 220 to a maximum of 9800.

The three main outcomes investigated in this review were postoperative pain, directly measured on different pain assessment scales (VAS - visual analogic scale, NRS – numeric range scale, VRS – verbal range scale, etc.), total postoperative opioid consumption and opioid-related side effects (PONV – postoperative nausea and vomiting). The side effects related to the use of this drugs were also assessed. All outcomes were analysed at 24h postoperative and up to 72h after surgery, if data were available.

Results regarding the three outcomes were then divided into four major surgical categories: cardiothoracic, abdominal (either classic or laparoscopic), gynaecological (either classic or laparoscopic) and orthopaedic surgeries.

3. Results

3.1 Gabapentinoids

Gabapentinoids were first developed as membrane stabilizing anticonvulsants and are also currently used in the treatment of neuropathic pain.^{6, 7} Despite their name, gabapentinoids do not bind to the gamma aminobutyric acid (GABA) receptors,

GABAA or GABAB, do not block GABA uptake or metabolism nor have any direct GABAergic effect.^{7, 8}

Gabapentin and pregabalin share a specific high-affinity binding site on the $\alpha 2\delta$ -subunit of presynaptic N-type voltage-gated calcium channels distributed throughout the central and peripheral nervous systems.⁶⁻⁹ Binding of gabapentinoids to the calcium channel decreases the depolarization-induced influx of calcium and reduces the release of numerous neurotransmitters, namely, glutamate, aspartate, substance P, calcitonin-gene-related peptide, dopamine, serotonin and noradrenaline.⁶⁻¹¹ Up-regulation of the $\alpha 2\delta$ -subunit in dorsal root ganglions and spinal cord neurons plays a major role in the central sensitization following tissue injury and inflammation. Gabapentinoids may modulate postoperative pain by decreasing the hyperexcitability of dorsal horn neurons thus reducing hyperalgesia and central sensitization, especially in surgeries in which nerve injury may occur.^{7-9, 12-16}

Gabapentin is absorbed in the small intestine by a combination of diffusion and facilitated transport via a saturable L-amino acid transport system and its bioavailability is inversely dependent on the dose,^{6-8, 11} being also decreased by 20% with concurrent antacid use up to 2h after gabapentin administration.^{7, 8, 11, 16} Pregabalin, however, has a more favourable linear pharmacokinetic profile. Its absorption is extensive and rapid, its bioavailability is 90 %, independent of dose, and its binding affinity for the $\alpha 2\delta$ -subunit is six times more potent than that of gabapentin.^{6, 7, 9, 10, 12, 13, 17} Unlike other anticonvulsant drugs, gabapentinoids are not metabolized in the liver nor do they interfere with hepatic microsomal enzymes, being eliminated unchanged in the urine. Thus, renal impairment decreases their excretion in a linear fashion with creatinine clearance. The elimination half-life of gabapentin is between 5 and 9 hours^{7, 8, 11} and pregabalin's is around 6.5h.^{7, 9} Both gabapentinoids are available as oral solutions only.

Gabapentinoids are well tolerated. The most common side effects are somnolence and dizziness, but headaches, blurred vision, ataxia, confusion, peripheral oedema and weight gain have also been described, especially after long-lasting use.^{7-9, 11, 16-18}

3.1.1 Gabapentin

Several reviews and meta-analyses assessed the effect of oral gabapentin in postoperative pain, opioid consumption and/or opioid-related side effects, using various therapeutic regimens, regardless of the type of surgical procedure. Most studies conclude that preoperative administration of gabapentin reduces all three outcomes, while some of them report an increase in patient sedation and dizziness but a decreased anxiety. No agreement has yet been reached as to which dose provides the best analgesia but there seems to be an understanding that for doses higher than 1200mg/d the risk of side effects is too high and for doses lower than 300mg/d the effects are irrelevant.^{8, 11, 17, 19-21}

In most studies, gabapentin is used as part of a balanced analgesic scheme including an opioid-based general anaesthesia with or without regional nerve block.

3.1.1.1 Thoracic surgery

Few studies have assessed the usefulness of gabapentin in reducing pain after thoracotomy. No evidence supports the role of gabapentin in a single dose of either 600mg or 1200mg given 2h prior to surgery in reducing any of the three outcomes in the first 48h after surgery. However, when used in a single dose of 1200mg 1h preoperatively plus 600mg every 12h postoperatively for 48h, it may reduce pain,

opioid requirements and related side effects, resulting in an improvement in postoperative pulmonary function.^{19, 21, 22}

Gabapentin used in a single 2h preoperative dose of 600mg to 1200mg with or without another 1200mg daily for the first 48h postoperative appears to reduce both pain and opioid consumption after coronary artery bypass graft (CABG).^{8, 21}

3.1.1.2 Abdominal surgery

Multiple reviews and meta-analyses have investigated the use of gabapentin in laparoscopic cholecystectomy. When given as a single dose of either 300mg or 600mg 2h before surgery, gabapentin reduced postoperative pain and opioid needs in the first 24h but the incidence of side effects was variable.^{6, 11, 19, 21} When multiple doses of 1200mg 1h before surgery plus 400mg every 8h during the first 48h postoperative are employed, no difference in any of the outcomes was found.^{6, 18}

Regarding upper abdominal surgery, a single dose of gabapentin 600mg 2h preoperatively effectively reduced pain and opioid consumption in the first 24h postoperative.^{17, 21}

Concerning gabapentin's use in lower abdominal surgery, a single dose of 600mg given up to 1h prior to surgery seems to have no effect on none of the outcomes in the first 48h postoperative.^{8, 21}

In nephrectomy, both 600mg of gabapentin 2h before surgery or after incision resulted in lower pain and less opioid requirements in the first 24h postoperative.^{11, 19}

3.1.1.3 Gynaecological surgery

Several studies evaluated the use of gabapentin in open hysterectomy with numerous dosing regimens exploited, ranging from 300mg to 1200mg in a single

preoperative dose (various administration time frames) and/or multiple postoperative administrations in up to five postoperative days. A significant reduction in pain scores was seen when gabapentin was given preoperatively only but additional gabapentin postoperatively did not significantly affect it. However, all regimens reported a reduction in opioid needs as well as in opioid-related side effects.^{7, 8, 17, 19, 21, 23} Interestingly, 1200mg of gabapentin given 1h before hysterectomy seems to be more effective than a 0.3mg/Kg I.V. bolus plus 0.05mg/Kg/h infusion of ketamine in reducing both pain and opioid consumption in the first 24h after surgery.^{7, 17}

A single preoperative dose of 600mg was evaluated in caesarean delivery, which resulted in a reduction in pain scores in the first 48h postpartum but not in opioid requirements nor in opioid-related adverse events. This was not associated with neonatal adverse outcomes.^{5, 21}

3.1.1.4 Orthopaedic surgery

Concerning arthroscopic shoulder surgery, 800mg given 2h preoperatively neither significantly reduced pain nor opioid needs in the first 48h after surgery.^{7, 18, 21}

Numerous reviews and meta-analyses focused on the use of gabapentin in spinal surgery, with multiple dosage regimens ranging from 300mg to 1200mg in a single dose 2h before surgery to the same amount partitioned over the first 24h after surgery. The majority of the results attained indicated a reduction in all three outcomes lasting for the first 24h hours after surgery. Despite this, no agreement can be reached as to which dose is more effective.^{7, 19, 21, 24}

Regarding hip arthroplasty, 1200mg of gabapentin given 1h before surgery combined with a single I.V. bolus dose of 0.15mg/Kg of ketamine didn't reduce pain nor opioid consumption at 24h postoperative.^{21, 25}

Several reviews evaluated the role of gabapentin in knee surgery, either in a sole preoperative dose of 600-1200mg or combined with multiple doses in the first four days postoperatively. In neither regimen did gabapentin reduce postoperative pain but it did decrease opioid consumption and opioid-related side effects in both.^{7, 17, 19, 21}

Lastly, gabapentin didn't significantly reduce neither pain nor opioid requests in the first 24h postoperatively when given as a single dose of 300mg 2h before lower limb surgery.^{8, 21}

3.1.2 Pregabalin

Multiple reviews and meta-analyses evaluated the usefulness of oral pregabalin in reducing postoperative pain, opioid consumption and/or opioid-related side effects, using various therapeutic regimens, regardless of the type of surgical procedure. The main conclusion is that preoperative pregabalin significantly decreases all three outcomes at an expense of an increased patient sedation, dizziness and visual disturbances. As with gabapentin, the best analgesic dose is yet to be discovered but it seems to be accepted that doses inferior to 100mg/d have little effect.^{9, 12, 19, 26}

Similarly to gabapentin, in most studies, pregabalin is used as part of a balanced analgesic scheme including an opioid-based general anaesthesia with or without regional nerve block.

3.1.2.1 Thoracic surgery

With respect to CABG, a preoperative dose of 150mg of pregabalin given 1h before surgery plus 75mg twice a day for five postoperative days didn't reduce any of the outcomes at 24h postoperative.^{7, 10, 14, 15}

3.1.2.2 Abdominal surgery

Various reviews and meta-analyses assessed the efficacy of pregabalin in the setting of laparoscopic cholecystectomy. Pregabalin was given in doses ranging from 50mg to 300mg, 1h before surgery, with or without multiple doses postoperatively. Only a dosage of 150mg 1h preoperatively showed to be effective in reducing pain and opioid consumption at 24h postoperatively. Curiously, a higher dose of 300mg given 1h before showed no significant effect on none of the outcomes.^{6, 10, 12-15, 17, 25, 26}

Regarding laparoscopic bariatric surgery, 150mg of pregabalin given 2h before surgery significantly reduced all three outcomes in the first 24h after the procedure.^{6, 12-15, 26}

In prostatectomy, 150mg of pregabalin given 2h before surgery reduced postoperative opioid needs. No data are available regarding pain.^{25, 26}

3.1.2.3 Gynaecological surgery

Numerous reviews and meta-analyses focused on the usefulness of pregabalin in various doses 1h preoperatively, with or without postoperative administration, in the setting of laparoscopic hysterectomy. When given in doses lower than 300mg 1h before surgery, pregabalin didn't significantly reduce none of the three outcomes at 24h postoperative. A dosage of 300mg significantly reduced opioid consumption only for 24h after surgery.^{6, 7, 10, 12, 14, 15, 17, 18, 25, 26}

Concerning open hysterectomy, results regarding a dosage of 300mg 1h preoperatively were inconsistent, with some reviews reporting a reduction in pain and opioid requirements but not in opioid-related side effects, while others reported no significant effect in any of the three outcomes, in the first 24h postoperative.^{7, 10, 12-15, 26}

3.1.2.4 Orthopaedic surgery

Several reviews and meta-analyses have evaluated the role of pregabalin in spine surgery. Neither 150mg nor 300mg, given 1-2h before surgery, plus 150mg twice in the first postoperative day were effective in reducing postoperative pain but did decrease opioid consumption in up to 48h postoperative.^{7, 9, 10, 14, 15, 24, 26}

Concerning total hip arthroplasty, 300mg of pregabalin administered 1h before surgery resulted in a significant reduction of opioid needs, but neither pain nor opioid-related adverse events were lessened in the first 24h postoperative.^{10, 12, 14, 15, 17, 26}

Multiple reviews and meta-analyses appraised the effect of pregabalin in knee surgery. Pregabalin in a dose of 300mg, given 1-2h before surgery, with or without a postoperative prescription, significantly decreased opioid consumption but not opioid-related side effects in the first 48h post operatively. Results regarding postoperative pain were conflicting.^{9, 10, 13-15, 17, 26}

3.2 Tricyclic anti-depressants

Tricyclic Antidepressants (TCAs) have been used effectively for years in the management of chronic pain, but their safety and efficacy for analgesia in the perioperative period is yet to be determined.^{27, 28}

It is known that TCAs, in addition to inhibiting serotonin and noradrenaline reuptake, increase supraspinal availability of noradrenaline (thought to enhance descending inhibitory bulbospinal control), activate endogenous μ and δ opioid receptors, block sodium and calcium channels and inhibit N-methyl-D-aspartate

receptors, among others.^{27, 28} These mechanisms may suppress central sensitization, an important feature in postoperative pain.

TCA's have several safety problems which should be rigorously assessed concerning their use in the postoperative setting. These include increased perioperative bleeding, serotonin syndrome and potentially adverse drug interactions, among others.^{27, 28}

Few studies have focused on the usage of specific TCA's and not enough results are available to differentiate them into surgical categories. Amitriptyline, a first-generation TCA, failed to demonstrate analgesic efficacy in third molar extraction and following hip/knee arthroplasty when given preoperatively in multiple time frames and multiple doses ranging from 25mg to 75mg. However, in spine surgery, if administered 2h before surgery, 25mg orally reduced pain intensity at 24 h after surgery.^{27, 28}

Desipramine, second-generation TCA, was also ineffective in a single dose trial involving patients undergoing a variety of different surgical procedures when a dose of 50mg was given on the first postoperative day. In contrast to those results, when given in multiple time frames and multiple doses, ranging from 25mg to 75mg, desipramine decreased pain after third molar extraction.^{27, 28}

3.3 *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists

Glutamate is a major CNS neurotransmitter of primary nociceptive afferent nerve fibres, activating *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors on pain transmission neurons, both in the spinal cord and in the brain, in response to noxious stimuli.

Ketamine, a NMDA receptor antagonist, binds to the NMDA receptors on inhibitory GABAergic interneurons, blocking the glutamatergic inputs. In the brain, this

causes abnormal excitatory activity in the cortex, hippocampus, and limbic system and, ultimately, unconsciousness. In the spinal cord, it decreases arousal by blocking NMDA mediated nociceptive signals from peripheral afferent neurons. In summary, it exerts its effects by dissociating the CNS from outside stimuli, thus blocking pain sensation.^{7, 29} Due to its ability to modulate pain centrally by acting on NMDA, opioid and monoaminergic receptors, limiting central sensitization, ketamine has been studied as an option in postoperative pain prevention and treatment.^{6, 7, 17} Moreover, ketamine has recently been shown to have some anti-inflammatory properties, leading to the speculation that these may also be responsible for its anti-hyperalgesic effects.^{7, 29}

Ketamine's bioavailability after intramuscular, intranasal or oral administration is 93%, 25-50% and 17-20%, respectively, and it is highly diffusible through the blood-brain barrier. It is metabolized in the liver by cytochrome P450, resulting in high plasma concentrations of its main metabolite, norketamine, which has one-third of the analgesic efficacy of the parent compound. Thus, the effective metabolic half-life is 2.5-3 h.^{6, 7, 29}

When used in high doses, ketamine induces several adverse effects. In the CNS it can cause irritability, confusion, hallucinations, dissociation, headaches, impaired memory, nightmares, diplopia, nausea, and dizziness.^{30, 31} Systemically, it increases the blood pressure and heart rate, due to indirect sympathomimetic effects, and may cause urinary tract symptoms, such as urge incontinence and detrusor overactivity, and hepatotoxicity.^{7, 30} However, the central respiratory drive depression is marginal and airway patency is extraordinarily preserved, with minimal depression of protective pharyngeal and laryngeal reflexes.^{7, 29}

Ketamine has been exploited in various regimens in the setting of postoperative pain management, either pre-, intra- and/or postoperatively and either in a single bolus, epidurally, in an intravenous (I.V.) infusion or mixed with opioids (most commonly

with morphine) via patient controlled analgesia (PCA). It has been used in sub-anaesthetic doses, i.e. no more than 1.0mg/Kg, when given as a bolus I.V. and no greater than 1.2mg/Kg/h when given as an infusion (either I.V. or epidurally).^{7, 32} When prescribed via PCA, the best lockout interval (i.e. the minimum time between two boluses) was determined to be 8min³³, whereas the morphine to ketamine ratio is variable. Numerous administration techniques have also been studied. Some researchers favour continuous I.V. infusion without an associated opioid, reasoning that ketamine mixed with morphine via PCA is less effective due to the former's suboptimal pharmacokinetic and pharmacodynamic effects⁷. Others perceive that the main role of ketamine is to treat patients where regional anaesthesia is not used, since regional techniques are already successful at decreasing postoperative pain.³¹ Most studies conclude that perioperative administration of sub-anaesthetic doses of ketamine has some effect, even if not significant, at the expense of an increased incidence of minor psychomimetic effects, like transient hallucinations and vivid dreams. These side effects were rare, short-termed and ceased when stopping the ketamine infusion or administering a benzodiazepine.^{7, 30-32, 34-38}

3.3.1 Thoracic surgery

Multiple reviews and meta-analyses assessed the role of ketamine in thoracotomy and various techniques have been exploited. Both a preoperative single I.M. or epidural dose of 1mg/Kg significantly reduced opioid needs but not pain nor opioid-related side effects, albeit the pain reduction was greater when ketamine was used epidurally.²⁹ When given via a continuous epidural infusion of 0.05mg/Kg/h, combined with local anaesthetic, for 48h after surgery, ketamine effectively reduced postoperative pain.^{7, 29} If administered via PCA containing 0.5mg to 1mg of morphine

plus 0.5mg to 5mg of ketamine per bolus, in the first 72h postoperative, it significantly reduced pain and opioid consumption. Results regarding side effects were mixed.^{7, 30, 31, 33-36}

Regarding CABG, a single I.V. bolus of 0.075mg/Kg plus an infusion of 0.075mg/Kg/h immediately after anaesthesia induction and prescribed for 48h after surgery reduced opioid consumption but not pain nor opioid-related side effects.^{7, 32}

3.3.2 Abdominal surgery

When used in a sole bolus dose of 1mg/Kg at anaesthesia induction, ketamine reduced pain and opioid consumption in the first 24h after laparoscopic cholecystectomy.⁶

Many reviews and meta-analyses have evaluated the usefulness of ketamine in upper abdominal surgery. If administered in a single bolus dose of 1mg/Kg at anaesthesia induction, it reduced both pain and opioid consumption in the first 24h after surgery. However, when prescribed in lower doses, ketamine decreases opioid needs but not postoperative pain.³² When given up to 48h after surgery in an intraoperative dose ranging from 0.3mg/Kg to 1mg/Kg combined with an I.V. infusion ranging from 0.1mg/Kg/h to 0.5mg/Kg/h, it reduced pain and opioid requirements.^{32, 33} Lastly, if administered via PCA containing 0.4mg of morphine and 1mg of ketamine per bolus, in the first 24h postoperative, it significantly reduced all three outcomes.^{34, 36}

Concerning low abdominal surgery, a single bolus dose of a minimum of 0.5mg/Kg, administered at anaesthesia induction, reduced postoperative pain and opioid requirements, but not opioid-related side effects, in the first 24h after surgery.^{5, 32} When the same bolus dose is combined with a 24h continuous I.V. or epidural infusion of 0.25mg/Kg/h of ketamine, results were identical.^{7, 29, 30} Lower infusion rates reduced

opioid consumption only.³² Finally, PCA comprising 0.4mg of morphine and 1mg of ketamine per bolus in the first 24h postoperative significantly reduced all three outcomes.^{34, 36}

Regarding ketamine's use in nephrectomy, a bolus dose of 0.5mg/Kg plus an I.V. infusion of 0.5mg/Kg/h for 48h postoperatively reduced both postoperative pain and opioid requests.^{29, 30, 32, 33, 36} Lower doses produced no effects.³²

With respect to prostatectomy, a 0.5mg/Kg bolus, administered either pre- or postoperatively, combined with a 0.12mg/Kg/h I.V. infusion for 48h after surgery reduced postoperative pain and opioid consumption.^{30, 32, 33, 36} Again, inferior doses produced no effects.^{29, 30, 32}

3.3.3 Gynaecological surgery

Concerning laparoscopic gynaecological surgery, a preoperative dose of 0.15mg/Kg reduced opioid consumption but not pain scores at 24h postoperatively.^{6, 32, 38}

Multiple reviews and meta-analyses have assessed the effectiveness of ketamine in open hysterectomy, with many different techniques employed. When prescribed just before anaesthetic induction in a sole bolus dose of up to 0.4mg/Kg, it had no effect on any of the outcomes at 24h postoperatively.^{30, 32, 38} If given in a 0.3mg/Kg bolus plus 0.05mg/Kg/h I.V. infusion, ketamine reduced opioid consumption but not pain in the first 24h after surgery. As mentioned above, this regimen seems to be less effective than 1200mg of gabapentin given 1h before hysterectomy.^{7, 17, 32} Likewise, an infusion at a rate of 0.15mg/Kg/h I.V. for 48 hours postoperatively reduced opioid consumption but not pain.^{32, 36} Finally, PCA with 1mg of morphine plus up to 2mg of ketamine per bolus administered for 48h after surgery had no effect on any of the outcomes.^{33, 34, 36}

In the setting of caesarean section, a bolus dose of up to 1.0mg/Kg at anaesthetic induction produced no significant effects on any of the outcomes.^{30, 36} On the contrary, a bolus of 0.5mg/Kg 10min after birth combined with an infusion of 0.12mg/Kg/h for 12h postoperatively reduced opioid consumption for 24h after surgery.³⁰ Neither technique was associated with neonatal adverse outcomes.^{30, 36}

3.3.4 Orthopaedic surgery

Several reviews and meta-analyses have assessed the role of ketamine in spine surgery and various techniques have been exploited. A bolus of 0.15mg/Kg at anaesthesia induction reduces pain and opioid needs at 24h after surgery.^{7, 32} When given in the preoperative period, bolus of 0.5mg/Kg to 1mg/Kg combined with a 24-48h intra- and/or postoperative infusion of up to 0.6mg/Kg/h I.V., ketamine significantly reduced opioid consumption. Results regarding postoperative pain were inconsistent.^{7, 17, 30, 32, 33, 36} Lower doses seem to have no significant effect.^{32, 36} If administered at an infusion rate of 0.06mg/Kg/h I.V. intra- and postoperatively for 24h significantly reduced all three outcomes.³⁰ Lastly, PCA with 1.5mg of morphine plus 1.5mg of ketamine per bolus prescribed for 48h after surgery had no effect on any of the outcomes.^{33, 36}

Regarding hip surgery, a bolus of 0.5mg/Kg plus an infusion of 0.12mg/Kg/h I.V. intra- and postoperatively for 24h reduced opioid requests but not pain scores.^{17, 32} If administered via PCA with 1.5mg of morphine plus 1.5mg of ketamine per bolus, for 48h postoperatively, it had no effect on any of the outcomes.^{33, 36}

Many reviews and meta-analyses have evaluated the usefulness of ketamine in knee surgery and various techniques have been used. A single bolus dose of 0.15mg/Kg at anaesthesia induction is effective in reducing opioid consumption for 48h

postoperative, but mixed results were attained about postoperative pain.^{7, 29, 32} When given as bolus 0.2mg/Kg to 0.5mg/Kg of combined with an infusion rate ranging from 0.06mg/Kg/h to 0.18mg/Kg/h I.V. for 48h after surgery, ketamine significantly reduced opioid requirements. Again, different results were achieved regarding pain.^{7, 29, 32} If prescribed at an infusion rate of 0.36mg/Kg/h I.V. during surgery it reduced pain and opioid consumption for 24h postoperative.³⁰ Finally, PCA with 1.5mg of morphine plus 1.5mg of ketamine per bolus, administered for 48h after surgery, had no effect on any of the outcomes.^{33, 36}

4. Discussion

When physicians ponder the hypothesis of non-opioid analgesic regimens to treat pain, several questions arise: Does the use of the adjuvant have a clinically relevant impact on morbi-mortality and pain intensity? Does it lead to a reduction in analgesics requirements, especially those associated with significant adverse events, for instance opioids? And does the chosen drug have a favourable profile concerning adverse effects?

The effect of gabapentinoids and ketamine seems to be greater on opioid consumption than on postoperative pain. Throughout the different surgical categories described above, there was a more homogeneous reduction in opioid requirements (namely, in the majority of thoracic, abdominal and orthopaedic surgeries) than in pain scores (sporadically in some types of thoracic, abdominal and orthopaedic surgeries). This uneven reduction can be explained by variations in: anaesthetic protocols^{21, 30, 33} (the use of general anaesthesia only or combined with regional anaesthesia, more effectively reducing pain); type and number of intraoperative drugs^{7, 21, 30, 33} (opioids,

NSAIDs, acetaminophen, benzodiazepines or various others); and PCA protocols.^{7, 34} There may also be differences in hospital practices regarding: prescription by the attending doctors, drugs administration by the nursing staff and postoperative pain assessment and registering.^{7, 21, 32, 34} All these factors can influence the results.

These drugs appear to be more effective in surgeries that involve peripheral nerve injury and thus cause neuropathic postoperative pain and require higher opioid usage. This finding is consistent with previous research, which has shown larger reductions in pain and in opioid requirements with higher pain scores.^{6, 9, 12, 21, 32, 36} However, pain reduction may be big enough to reach statistical significance but not high enough to be clinically meaningful.^{10, 15}

Results are even more inconsistent regarding PONV, especially since not all papers analyse this outcome. The overall trend favours a reduction in PONV by both gabapentinoids and ketamine, although this is not a linear finding. Again, different protocols may influence this outcome: some use ondansetron, droperidol, dexamethasone, and other drugs as PONV prophylaxis,⁷ enhancing patient recovery. This makes it difficult to assess the real effect of gabapentinoids and ketamine on PONV. Furthermore, considering the abovementioned effect of these drugs in reducing opioid consumption, it is unknown how much of this reduction in PONV is due to the drugs themselves and not due to a reduction in opioids consumption.

The use of gabapentinoids and ketamine was associated with minor side effects, namely sedation^{7, 10, 13, 21} and dizziness^{10, 26} and hallucinations,^{5, 31, 32} respectively, which were limited to a short period of time after surgery. Although uncommon and minor, they may be worrisome in the elderly.^{8, 10, 16, 37} The risk of these events must be weight against the individual benefit of a better pain treatment and a reduction in PONV and opioid consumption.

The best analgesic dose of each drug is yet to be discovered. However, effective gabapentin doses ranged from 300mg/d to 1200mg/d; pregabalin doses inferior to 100mg/d had little effect; ketamine was always used in sub-anaesthetic doses, i.e. no more than 1.0mg/Kg when given as an I.V. bolus and no greater than 1.2mg/Kg/h when given as an infusion (either I.V. or epidurally).

Regarding TCAs, the low number of studies available assessing their role in acute postoperative pain reduces their clinical significance. Moreover, since their analgesic efficacy becomes evident only after days to weeks of gradual dose titration in chronic pain settings, their role in acute postoperative pain might be of little importance, especially considering the associated bleeding risk and the potential for adverse drug interactions.^{27, 28}

The main limitation to this review was the heterogeneity among anaesthetic protocols, analgesic regimens (different type, number and dosage of drugs) and hospital practices (drugs prescription and administration and pain assessment and registering) in the evaluated studies.

For these reasons, future studies should explore the analgesic and side effects of these drugs using similar protocols and populations, so that we can better understand their real role in acute postoperative pain management. Dose-response studies and cost-efficacy analysis are also needed to determine the clinical effectiveness as well as the relative healthcare costs in clinical practice settings.

5. Conclusion

The role of gabapentinoids TCAs and ketamine in postoperative pain management is not yet fully understood. They appear to reduce opioid consumption and, to a lower extent, pain scores.

In this reviewer's opinion, gabapentinoids and ketamine will have a role in acute postoperative pain management, especially in the most painful surgeries, in which nerve damage occurs requiring higher postoperative opioids. They will also play a part in patients who are at risk for severe postoperative pain and/or who have known history of severe opioid-related side effects. In contrast, TCAs don't appear to have any clinical usefulness in acute postoperative pain management, but could be important in preventing the development of persistent postoperative pain.

It is in these settings that future research should focus.

6. References

1. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116:248-73.
2. Stasiowska MK, Ng SC, Gubbay AN, Cregg R. Postoperative pain management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76:570-5.
3. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377:2215-25.
4. Lundborg C. Why Postoperative Pain Remains a Problem. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29:300-2.
5. Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain Pract*. 2014;14:477-87.
6. Sjovald S, Kokki M, Kokki H. Laparoscopic surgery: a narrative review of pharmacotherapy in pain management. *Drugs*. 2015;75:1867-89.
7. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacol Res*. 2012;65:411-29.
8. Chang CY, Challa CK, Shah J, Eloy JD. Gabapentin in acute postoperative pain management. *Biomed Res Int*. 2014;2014:631756.
9. Durkin B, Page C, Glass P. Pregabalin for the treatment of postsurgical pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2751-8.

10. Lam DM, Choi SW, Wong SS, Irwin MG, Cheung CW. Efficacy of Pregabalin in Acute Postoperative Pain Under Different Surgical Categories: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1944.
11. Kong VK, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *Br J Anaesth*. 2007;99:775-86.
12. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011;106:454-62.
13. Dahl JB, Mathiesen O, Kehlet H. An expert opinion on postoperative pain management, with special reference to new developments. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2459-70.
14. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015;114:10-31.
15. Eipe N, Penning J, Yazdi F, Mallick R, Turner L, Ahmadzai N, et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain—a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2015;156:1284-300.
16. Brunton LM, Laporte DM. Use of gabapentin and pregabalin for hand surgery patients. *J Hand Surg Am*. 2012;37:1486-8.
17. Young A, Buvanendran A. Multimodal systemic and intra-articular analgesics. *Int Anesthesiol Clin*. 2011;49:117-33.
18. Schug SA, Chong C. Pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:738-43.
19. Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, Nikolajsen L, Hamunen K, Kontinen VK, et al. Postoperative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:1165-81.
20. Straube S, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ, McQuay HJ. Single dose oral gabapentin for established acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:Cd008183.
21. Doleman B, Heinink TP, Read DJ, Faleiro RJ, Lund JN, Williams JP. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain. *Anaesthesia*. 2015;70:1186-204.
22. Zakkar M, Frazer S, Hunt I. Is there a role for gabapentin in preventing or treating pain following thoracic surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17:716-9.
23. Alayed N, Alghanaim N, Tan X, Tulandi T. Preemptive use of gabapentin in abdominal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014;123:1221-9.
24. Yu L, Ran B, Li M, Shi Z. Gabapentin and pregabalin in the management of postoperative pain after lumbar spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Spine*. 2013;38:1947-52.
25. Elvir-Lazo OL, White PF. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:697-703.
26. Engelman E, Cateloy F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:927-43.
27. Gilron I. Antidepressant Drugs for Postsurgical Pain: Current Status and Future Directions. *Drugs*. 2016;76:159-67.

28. Wong K, Phelan R, Kalso E, Galvin I, Goldstein D, Raja S, et al. Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology*. 2014;121:591-608.
29. Berti M, Baciarello M, Troglia R, Fanelli G. Clinical uses of low-dose ketamine in patients undergoing surgery. *Curr Drug Targets*. 2009;10:707-15.
30. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:749837.
31. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 2011;58:911-23.
32. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med*. 2015;16:383-403.
33. Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:618-22.
34. Carstensen M, Moller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2010;104:401-6.
35. Mathews TJ, Churchhouse AM, Housden T, Dunning J. Does adding ketamine to morphine patient-controlled analgesia safely improve post-thoracotomy pain? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:194-9.
36. Wang L, Johnston B, Kaushal A, Cheng D, Zhu F, Martin J. Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth*. 2016;63:311-25.
37. Bhatia A. Ketamine as an adjunct to patient-controlled analgesia: why, for whom, and how much? *Can J Anaesth*. 2016;63:262-4.
38. Yang L, Zhang J, Zhang Z, Zhang C, Zhao D, Li J. Preemptive analgesia effects of ketamine in patients undergoing surgery. A meta-analysis. *Acta Cir Bras*. 2014;29:819-25.

ANEXOS

Home > Sobre a Revista > **Submissões**

Submissões

- [Submissões Online](#)
- [Instruções para Autores](#)
- [Declaração de Direito Autoral](#)
- [Política de Privacidade](#)

Submissões Online

Já possui um nome de utilizador/senha de acesso à revista Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia?

[ACESSO](#)

Não tem nome de utilizador/senha?

[REGISTO DE UTILIZADORES](#)

O registo no sistema e posterior acesso ou autenticação são obrigatórios para a submissão de trabalhos, bem como para acompanhar o processo editorial em curso.

Instruções para Autores

Informação Geral

A Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (RSPA) é uma revista em *open access* que publica artigos com arbitragem científica cobrindo todos os temas da Anestesiologia ou com ela relacionados.

A RSPA publica artigos Originais, de Educação Médica Contínua, de Revisão, de Consenso, Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Editoriais, Perspetivas e Imagens em Anestesiologia.

A Revista rege-se de acordo com as normas de edição biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors ICMJE), disponível em <http://www.ICMJE.org> e do Committee on Publication Ethics (COPE).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as recomendações de Política Editorial (Editorial Policy Statements) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica.

O rigor e a exatidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores.

A RSPA tem instruções e orientações específicas para a apresentação de artigos. Por favor, leia e analise com cuidado.

Os artigos que não são apresentados de acordo com as nossas instruções e orientações têm maior probabilidade de serem rejeitados.

Os artigos propostos não podem ter sido objeto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores.

Autoria

A revista segue os critérios de autoria do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Cada manuscrito deve ter um "Autor Correspondente". Porém, todos os autores devem ter participado significativamente no trabalho

[Ajuda do sistema](#)

UTILIZADOR

[Autenticação](#)

NOTIFICAÇÕES

- [Visualizar](#)
- [Subscrever](#)

IDIOMA

Selecione o idioma

Português ▼

Submeter

CONTEÚDO DA REVISTA

Pesquisa

Âmbito da pesquisa

Todos ▼

Pesquisar

Pesquisar

- [Por Edição](#)
- [Por Autor](#)
- [Por Título](#)
- [Outras revistas](#)

INFORMAÇÕES

- [Para Leitores](#)
- [Para Autores](#)
- [Para Bibliotecários](#)

para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria. Autores são todos os que:

- Têm uma contribuição intelectual substancial, direta, no desenho e elaboração do artigo
- Participam na análise e interpretação dos dados
- Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar o contributo de cada autor para o trabalho. Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

O alinhamento final dos autores deve ser determinado por todos os autores antes da submissão e não pode ser alterada sem uma explicação por escrito e assinada por todos os autores. Todos os que contribuíram, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos (com a sua autorização por escrito).

Língua

Os artigos devem ser redigidos em português (de acordo como novo acordo ortográfico) ou em inglês.

Submissão

A RSPA aceita submissões online via "submissões Online"
<http://revistas.rcaap.pt/anestesiologia>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos. Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação da receção e um número para o manuscrito.

Submissão do manuscrito significa que o trabalho é original e que ainda não foi publicado em todo ou em parte e, se for aceite, não será publicado noutra local em todo ou em parte. A RSPA reserva-se o direito de utilizar um software de deteção de plágio em qualquer manuscrito submetido.

Instruções aos Autores

O manuscrito deve ser acompanhado de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os Autores.

O texto, escrito a dois espaços, com letra tamanho 12, Times New Roman e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word para Windows. Todas as páginas devem ser numeradas. O manuscrito não pode ser submetido em formato PDF.

Os Autores devem categorizar o "artigo" submetido como Artigo Original, de Educação Médica Contínua, de Revisão, de Consenso, Caso Clínico, Carta ao Editor, Editorial, Perspetiva ou Imagem em Anestesiologia.

Antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

A transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respetivos detentores de copyright, de acordo com as normas que regem os direitos de autor. Todas as investigações que envolvem seres humanos devem ter sido aprovadas previamente por comissões de ética das instituições a que pertencem os autores e terem sido desenvolvidas de acordo com a Declaração de Helsínquia da World Medical Association (<http://www.wma.net>).

A declaração relativa à aprovação e consentimento institucional deverá aparecer no início da secção Material e Métodos. Se se trata de investigação animal os autores devem estar atentos ao Decreto-lei 129/72 de 6/7/92, à Portaria 1005/92 de 23/10/92 e estar de acordo com as guidelines definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" disponível em <http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>

Se forem usadas fotografias de doentes, estes devem ter a identidade resguardada ou as fotografias devem ser acompanhadas por uma permissão escrita. Detalhes de identificação devem ser omitidos, se não essenciais, mas nunca devem ser alterados ou falsificados na tentativa de manter o anonimato.

Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos medicamentos, excepto quando nome comercial é particularmente relevante.

Estrutura

Os textos submetidos para publicação devem ser organizados da seguinte forma:

Primeira página

Deve incluir a seguinte informação:

- a) Título em português e inglês, conciso e informativo. Se necessário, pode ser usado um complemento de título.
- b) Nome dos Autores com ostítulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e correio electrónico do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para rodapé

Segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em português e inglês

O Resumo para o Artigo Original deve ser estruturado da seguinte forma: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões, e não deve exceder as 250 palavras. O resumo de educação médica contínua e de revisão não deve exceder as 400 palavras - será estruturado. O resumo do caso clínico está limitado a 150 palavras e os resumos de consenso estão limitados a 350 palavras, todos não estruturados.

- c) Palavras-chave em português e em inglês (Keywords). Um máximo de 10 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, deve seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes

O artigo deve ser incluído num dos seguintes itens:

Artigo Original

Artigo de investigação original que deve incluir as seguintes secções: Introdução (incluindo Objetivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

O Artigo Original não deverá exceder as 4 000 palavras, excluindo referências e ilustrações. O texto deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 40 referências bibliográficas.

Manuscritos reportando estudos randomizados e controlados devem seguir o CONSORT Statement- <http://www.consort-statement.org/>

Manuscritos reportando ensaios clínicos devem seguir os critérios do ICMJE <http://www.icmje.org/>.

Adesão ao QUORUM Statement (Quality of Reporting of Meta-analysis) e o ao STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy), que guiam os autores sobre a informação que deve ser incluída para permitir que os leitores e revisores avaliem o rigor e transparência da investigação.

A contagem da palavra: até 4 000

Resumo estruturado: Sim e até 250 palavras

Tabelas / Figuras: até 6

Referências: até 40

Artigo de Educação Médica Contínua

Artigo sobre temas de grande interesse científico, com o objetivo de atualização. O texto não deve exceder as 3 500 palavras, excluindo ilustrações e referências. Deve ter no mínimo 30 referências bibliográficas recentes, sendo permitidas no máximo 10 ilustrações. No final do texto deve ser incluído um teste com questões para avaliação do que aprendeu.

A contagem da palavra: até 3 500

Resumo estruturado: Sim e até 400 palavras

Tabelas / Figuras: até 10

Referências: até 30

Artigo de Revisão Sistemática

A revisão sistemática deve seguir o formato: Introdução (inclui a justificação e objetivo do artigo), Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. O assunto deve ser claramente definido. O objetivo de uma revisão sistemática é produzir uma conclusão baseada em evidências. Os métodos devem dar uma indicação clara da estratégia de pesquisa bibliográfica, a extração de dados, classificação e análise de evidências. Siga as PRISMA (Preferred Reporting Items for

Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines disponíveis em <http://www.prisma-statement.org/>.

Não deve exceder 6 000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Não deverá ter mais de 100 referências bibliográficas. O uso de tabelas e figuras para resumir pontos críticos é encorajado.

A contagem da palavra: até 6 000
Resumo estruturado: Sim e até 400 palavras
Tabelas / Figuras: até 10
Referências: até 100

Artigo de Revisão Narrativa

Artigo abrangente que tem como objetivo: resumir, analisar, avaliar ou sintetizar informação que já foi publicada. Oferece uma avaliação exaustiva e crítica da literatura publicada e fornece as conclusões que a literatura avaliada permite. São artigos por convite da equipa editorial mas, excepcionalmente autores não convidados poderão submeter o projeto de artigo de revisão, que julgado relevante e aprovado pelo editor, poderá ser desenvolvido e submetido às normas de publicação. O texto deverá ter as mesmas secções do Artigo Original. A secção Métodos deve ser utilizada para descrever como foi feita a revisão da literatura. As orientações relativas à dimensão do texto são idênticas ao do artigo de Revisão Sistemática.

A contagem da palavra: até 6 000
Resumo estruturado: Sim e até 400 palavras
Tabelas / Figuras: até 10
Referências: até 100

Artigo de Consenso

O objetivo dos Consensos é orientar a prática clínica (por exemplo, diretrizes, parâmetros de prática, recomendações). Deve descrever o problema clínico a ser abordado; o mecanismo pelo qual o consenso foi gerado; uma revisão da evidência para o consenso (se disponível), e a sua utilização na prática. Para minimizar a confusão e aumentar a transparência, os consensos devem começar por responder às seguintes questões:

- Que outras orientações/guidelines estão disponíveis sobre o tema?
- Quais as razões que justificaram a procura deste consenso?
- Como e porquê este difere das orientações existentes?

A SPA, o colégio da especialidade, as entidades oficiais e / ou grupos demédicos que desejem publicar consensos, poderão submetê-los à RSPA. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na RSPA. Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no site da RSPA.

A contagem da palavra: até 8 000
Resumo estruturado: não necessário e até 350 palavras
Tabelas / Figuras: até 5
Referências: até 100

Caso Clínico

O relato de um caso clínico só justifica a sua publicação na presença de um evento ou patologia rara que implicou a adoção de condutas não descritas e originais para a resolução dos problemas levantados, aspetos inusitados, evoluções atípicas ou inovações terapêuticas, entre outras. Os casos difíceis ou complicados, mas que não trouxeram nada de novo, não são considerados publicáveis. As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão e Referências.

O texto não deve exceder as 2 000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 6. Não devem ter mais de 4 autores, mas se tiverem mais deve ser dada uma justificação.

A contagem da palavra: até 2 000
Resumo estruturado: não necessário e até 150 palavras
Tabelas / Figuras: até 6
Referências: até 15

Carta ao Editor

Deve ser objetiva e construtiva. Deve constituir um comentário fundamentado a um artigo publicado anteriormente na revista, enviado não mais de três meses após a publicação do texto original, ou uma nota sobre um tema de interesse geral para os anestesiológicos. Deve ser breve (250 a 800 palavras) e pode conter até duas ilustrações e ter um máximo de 7 referências bibliográficas. A resposta(s) do(s) Autor(es) deve observar as mesmas características. Não precisam de resumo.

A contagem da palavra: até 800
Resumo estruturado: não é necessário resumo
Tabelas / Figuras: até 2
Referências: até 7

Editorial

Os Editoriais serão solicitados por convite do Conselho Editorial. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1 500 palavras, nem conter mais de uma tabela/figura e ter um máximo de 15 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

A contagem da palavra: até 1 500
Resumo estruturado: não é necessário resumo
Tabelas / Figuras: até 1
Referências: até 15

Perspetiva

Artigo elaborado por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir uma grande diversidade de temas com interesse para a Anestesiologia: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da anestesiologia, ligação à sociedade, epidemiologia, etc. Não precisam de resumo.

A contagem da palavra: até 2 000
Resumo estruturado: não necessário resumo
Tabelas / Figuras: até 2
Referências: até 10

Imagem em Anestesiologia

Apresentação sucinta com imagens interessantes, novas e altamente educativas para destacar informação anestesiológica pertinente. Devem incluir um título em português e em inglês com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 200 palavras. Não podem ter mais de três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisam de resumo. Só são aceites imagens que não tenham sido previamente publicadas. Conteúdo suplementar em vídeo pode ser incluído.

A contagem da palavra: até 200
Resumo estruturado: não necessário resumo
Tabelas / Figuras: até 5
Vídeos: até 2
Referências: até 5

Informações complementares

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

Abreviaturas

Abreviaturas ou acrónimos não devem ser utilizados no título e no resumo,mas apenas no texto e de forma limitada.Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização,por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

Nomes de Medicamentos

Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em expoente (®). Forneça o nome do fabricante, cidade e país.

Unidades de Medida

As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (° C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio(mm Hg).Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Tabelas, Figuras ou Fotografias

É de responsabilidade do autor obter autorização por escrito e, se necessário, pagar todas as taxas decopyright ao titular do direito para republicação na RSPA.

1. Obter a permissão do detentor do copyright (geralmente a editora)
2. Fornecer cópias da autorização com a apresentação (anexá-lo como "material suplementar"na área de upload de ficheiros no OJS

3. Reconhecer a fonte na legenda da figura / tabela com uma referência numerada
4. Fornecer a citação completa na lista de referências

A inclusão de tabelas e/ou figuras já publicadas, implica a autorização do detentor de copyright (autor ou editor). A publicação de ilustrações a cores é gratuita. O material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

Bitmap (. Bmp), GIF (. Gif), JPEG (. Jpg), Pict (.Pic), Portable Document Format (. Pdf), TIFF (. Tif), Excel.

As Tabelas (ou Quadros)/Figuras devem ser numerados de acordo com ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, Tabela/Quadro / Figura. Toda a Tabela/Quadro ou Figura incluída no artigo têm de ser referida no texto:

Exemplo: Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2). Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1).

As Figuras quando referidas no texto são abreviadas para Fig., enquanto as Tabelas/Quadros não são abreviadas. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

As Tabelas e Figuras devem ter legenda e são numerados com numeração árabe independente e na sequência em que são referidas no texto

Exemplo: Tabela 1, Fig.1, Fig. 2,

As Tabelas e Figuras devem ser acompanhadas da respectiva legenda, sucinta e clara. As legendas devem ser autoexplicativas (sem necessidade de recorrer ao texto para as entender) – é uma declaração descritiva.

Legenda das Tabelas

Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.)

Legenda das Figuras

Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. As imagens devem ser apresentadas em páginas separadas nos formatos exigidos, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, e tem como objetivo agradecer a todos cuja contribuição para o estudo é considerada pelos autores como relevante, mas sem o peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais.

Referências

As referências bibliográficas devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. Devem ser identificadas no texto com algarismos árabes em expoente.

Exemplo: "Os potenciais benefícios de evitar a circulação extracorpórea consistem na redução de complicações pós-operatórias, tais como a inflamação sistémica generalizada,³ fibrilação atrial,⁴ sangramento,⁵ de disfunção renal^{6,7} e lesão cerebral.⁸

As citações completas devem ser listadas por ordem numérica no final do texto. As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo Index Medicus Journal Abbreviations <ftp://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>

Incluir apenas as referências acessíveis a todos os leitores. Não incluir artigos publicados sem revisão por pares, ou material que aparece em programas de congressos ou em publicações organizacionais.

Manuscritos em preparação ou submetidos para publicação nunca são aceitáveis como referências. Se citar manuscritos aceites para publicação como referências, marcá-los como "in press"

Notas

Não indicar mês da publicação. Nas referências com 6 ou menos Autores, todos devem ser nomeados. Nas referências com 7 ou mais autores, devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de "et al". Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo

Apelido seguido das Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título da revista [abreviado]. Ano de publicação; Volume:páginas.

1.Com menos de 6 autores

Brown EN, Purdon PL. The aging brain and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26:414-9.

Com mais de 6 autores

Pacella E, Pacella F, Troisi F, Dell'edera D, Tuchetti P, Lenzi T, et al. Efficacy and safety of 0.5% levobupivacaine versus 0.5% bupivacaine for peribulbar anesthesia. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:927-32.

Sem autores

Pelvic floor exercise can reduce stress incontinence. *Health News.* 2005; 11:11.

Monografia

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol. (se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

McLoughlin T. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2012.

2. Com Editor:

Holzheimer RG, Mannick JA, editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented.* Munich: Zuckschwerdt; 2001.

Capítulo de monografia

Blitt C. Monitoring the anesthetized patient. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical Anesthesia.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p 563-85.

Relatório Científico/Técnico

Page E, Harney JM. Health hazard evaluation report. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health; 2001 Feb. Report No.: HETA2000-0139-2824.

Tese / Dissertação Acadêmica

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertação]. Pittsburgh: University of Pittsburgh; 2001.

Documento de Conferência

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. *Proceedings of the 10th World Congress on Pain;* 2002 Aug 17-22; San Diego. Seattle: IASP Press; 2003. p. 437-68.

Documento eletrônico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. <http://www.umi.com/proquest/>.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection.

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

A exatidão e rigor das referências são da responsabilidade do Autor

Provas tipográficas

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo

Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

Errata e Retrações

Publica alterações, emendas ou retrações a um artigo anteriormente publicado. Após publicação, outras alterações só podem ser feitas na forma de uma errata.

Nota final

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.

Condições para Submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita e não se encontra sob revisão ou para publicação por outra revista. Caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao Editor".
 2. Os ficheiros para submissão encontram-se em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapassem 2MB). O manuscrito não pode ser submetido em formato PDF.
 3. O texto está em espaço duplo; usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico em vez de sublinhado (excepto em endereços URL); as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento na forma de anexos.
 4. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Instruções para Autores, na secção Sobre a Revista. Os artigos que não são apresentados de acordo com as nossas instruções e orientações têm maior probabilidade de serem rejeitados.
 5. O manuscrito deve ser acompanhado de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os Autores. Antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.
-

Declaração de Direito Autoral

Copyright

Quando o artigo é aceite para publicação é obrigatório a submissão de um documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a RSPA, conforme minuta publicada em anexo:

Editor da Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia
O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado:

(ref. RSPA _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum copyright e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao copyright.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a RSPA todos os direitos e interesses do copyright do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

A RSPA reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Revista da SPA rege-se pelos termos da licença Creative Commons "Atribuição – uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras derivadas (by-nc-nd)". Após publicação na RSPA, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

Política de Privacidade

Antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido. A transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respetivos detentores de copyright, de acordo com as normas que regem os direitos de autor. Todas as investigações que envolvem seres humanos devem ter sido aprovadas previamente por comissões de ética das instituições a que pertencem os autores e terem sido desenvolvidas de acordo com a Declaração de Helsínquia da World Medical Association (<http://www.wma.net>). A declaração relativa à aprovação e consentimento institucional deverá aparecer no início da secção Material e Métodos. Se se trata de investigação animal os autores devem estar atentos ao Decreto-lei 129/72 de 6/7/92, à Portaria 1005/92 de 23/10/92 e estar de acordo com as guidelines definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" disponível em <http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf> Se forem usadas fotografias de doentes, estes devem ter a identidade resguardada ou as fotografias devem ser acompanhadas por uma permissão escrita. Detalhes de identificação devem ser omitidos, se não essenciais, mas nunca devem ser alterados ou falsificados na tentativa de manter o anonimato.

ISSN: 0871-6099

Promotores do RCAAP:

Financiadores do RCAAP: