

Tapentadol: what every doctor needs to know about this new drug

Tapentadol: o que todo médico precisa saber sobre esse novo fármaco

Bernardo De Marchi Mosele¹, Daniel Benzecry de Almeida², Válerly Baggio Hess³

DOI 10.5935/2595-0118.20180015

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Acute and chronic pain is a major problem with repercussion in our society, causing impairment in the quality of life of patients as well as socio-economic losses, due to work absenteeism. This review aims to analyze the use of tapentadol, an analgesic not yet available in Brazil, with a dual mechanism of action, in the treatment of acute and chronic pain syndromes.

CONTENTS: A review about this new drug was made on the Pubmed database using the keywords “tapentadol” and “opioids,” evaluating its pharmacological and clinical aspects comparing with other current drugs in pain treatment, as well as its indications and contraindications in the management of patients with pain disorders.

CONCLUSION: Tapentadol has been shown to be effective in the treatment of acute and chronic pain, with potency equivalent to the opioids currently used. In addition, it developed less tolerance, less adverse effects and better therapeutic response in chronic neuropathic pain when compared to pure μ -opioid receptors agonists.

Keywords: Dual mechanism of action, Opioids, Tapentadol.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor aguda e crônica consiste em um problema de grande repercussão em qualquer sociedade atual, causando degradação na qualidade de vida dos próprios pacientes e comprometimento socioeconômico pelo absenteísmo laboral. O objetivo deste estudo foi analisar o uso do tapentadol, um analgésico ainda não disponível no Brasil e com duplo mecanismo de ação, no tratamento das síndromes dolorosas agudas e crônicas.

CONTEÚDO: Foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed utilizando os descritores “tapentadol” e “opioides” para revisão da literatura mundial sobre esse novo fármaco, avaliando as características farmacológicas e aspectos clínicos do seu uso na realidade atual, em comparação com os fármacos já existentes no mercado, assim como suas indicações e contraindicações no manuseio do paciente com dor.

CONCLUSÃO: O tapentadol se mostrou eficaz no tratamento de dores agudas e crônicas, com potência equiparável aos opioides já comercializados. Além disso, desenvolveu menos tolerância, menos efeitos adversos e melhor resposta terapêutica na dor crônica neuropática quando comparado com agonistas receptores opioides tipo μ puros.

Descritores: Duplo mecanismo de ação, Opioides, Tapentadol.

INTRODUÇÃO

A dor é problema de enorme proporção, acometendo 20 a 25% da população e com incidência crescente. Apesar dos enormes avanços na anatomia, fisiologia, diagnóstico e tratamento da dor, mais de 50% dos pacientes reportam alívio inadequado. Isso pode estar relacionado ao processo de neuroplasticidade das vias da dor¹, criando uma “memória” persistente do evento agressivo e hiperexcitabilidade neuronal^{2,3}. A compreensão da neurobiologia da dor crônica é fundamental para direcionar o tratamento. Desse modo, o uso de fármacos que atuem em mais de um mecanismo fisiopatológico, como o tapentadol, pode ser uma nova arma no arsenal terapêutico contra as dores agudas e especialmente as crônicas.

O objetivo deste estudo foi analisar o uso do tapentadol, um analgésico ainda não disponível no Brasil e com duplo mecanismo de ação, no tratamento das síndromes dolorosas agudas e crônicas.

CONTEÚDO

O tapentadol é uma molécula única (Figura 1), não racêmica e com mecanismo duplo de ação central, disponível nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa para o tratamento da dor aguda e crônica^{1,4}. Está em comercialização nos EUA desde 2008 para o tratamento da dor aguda moderada a intensa, com sua versão de liberação imediata (IR), e desde 2011 para o tratamento da dor crônica moderada a intensa, com sua versão de liberação prolongada (ER), após aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA)^{5,6}. No mercado europeu, o fármaco IR e ER foi aprovado em 2010 pela *European Medicines Agency* (EMA)^{7,8}.

Exerce ação analgésica central por meio de dois mecanismos: 1) agonista sobre os receptores opioides tipo μ (MOR), com afinidade igual ou maior que 10 vezes sobre os receptores KOR (receptor

1. Santa Casa de Santos, Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia, Santos, SP, Brasil.
2. Instituto de Neurologia de Curitiba, Grupo de Tratamento de Dor, Curitiba, PR, Brasil.
3. Hospital Estadual Guilherme Álvaro, Departamento de Residência Médica em Anestesiologia, Santos, SP, Brasil.

Apresentado em 15 de agosto de 2017.

Aceito para publicação em 05 de janeiro de 2018.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Instituto de Neurologia de Curitiba, Grupo de Tratamento de Dor
Rua Jeremias Maciel Perretto, 300 - Campo Comprido - Ecoville
81210-310 Curitiba, PR, Brasil.
E-mail: bmosele@gmail.com

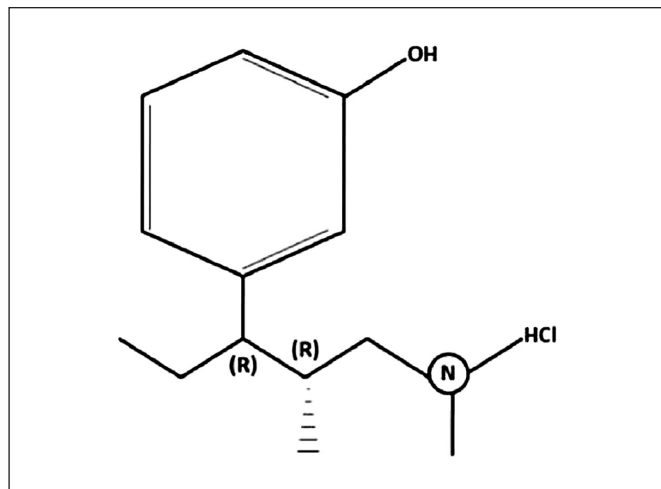


Figura 1. Fórmula molecular $C_{14}H_{23}NO.HCl^4$

opioide kappa) e os DOR (receptor opioide delta)⁴; 2) ação inibitória sobre a recaptação da noradrenalina (IRN). A afinidade MOR é considerada modesta quando comparada aos agonistas puros, como a morfina^{9,10}, cuja afinidade é 44 a 50 vezes maior^{2,4}.

Sua ação IRN aumenta a liberação de noradrenalina pelas vias descendentes de inibição da dor no corno dorsal da medula espinhal, permitindo que essa substância se acumule nas sinapses. A noradrenalina liga-se aos receptores α_2 -adrenérgicos inibitórios dos neurônios pré e pós-sinápticos, inibindo o potencial de ação por mecanismos idênticos aos MOR (Figura 2), bloqueando os canais de cálcio pré-sinápticos e ativando os canais de potássio pós-sinápticos, hiperpolarizando a membrana¹. Em modelos de dor visceral, neuropática e inflamatória, ambas de natureza aguda e crônica, relatou-se ação IRN dose-dependente¹¹. Observou-se, *in vitro*, fraca ação sobre a recaptação da serotonina e sem aparente efeito analgésico^{4,9}.

Possui rápida absorção oral, alcançando concentração sérica máxima em menos de 2h, podendo ser tomado desconsiderando as refeições^{12,13}. A biodisponibilidade é de 32% devido ao metabolismo de primeira passagem. A concentração plasmática em estado estacionário ocorre em aproximadamente 25-30h com administração a cada 6h^{4,11,14}. Após administração endovenosa, é amplamente distribuído, sendo somente 20% ligado às proteínas plasmáticas⁴.

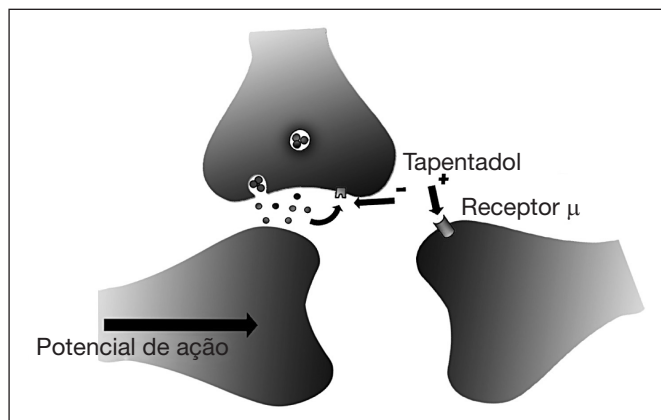


Figura 2. Mecanismo de ação agonista sobre os receptores opioides tipo μ e a ação inibitória sobre a recaptação da noradrenalina (MOR-IRN)

A via de metabolização principal ocorre por conjugação com o ácido glicurônico, 97% por reações de fase 2. O metabólito principal é o tapentadol-O-glicurônico^{4,8}, que não exerce atividade sobre receptores opioides ou sistemas de recaptação das sinapses ou outras junções⁹. Noventa e sete por cento do fármaco administrado é transformado em metabólitos inativos⁴. Não se relatou indução ou inibição significativa do citocromo P450 (CYP)¹¹. Não houve mudança clínica relevante nas propriedades farmacocinéticas, quando administrado concomitantemente a não opioides, assim como com o omeprazol e a metoclopramida^{10,11}. A meia-vida de eliminação é aproximadamente de 4h⁹ e os metabólitos são excretados em 24h e completamente eliminados em 5 dias, quase que isoladamente pela via renal. A excreção fecal é desprezível, aproximadamente 1%^{4,12,14,15}.

O tapentadol IR está disponível em comprimidos de 50, 75 e 100mg. A dose recomendada é a cada 4-6h, dependendo de critérios como a intensidade da dor, tolerabilidade e resposta ao tratamento. Doses totais maiores que 700mg no primeiro dia ou 600mg nos dias subsequentes não foram estudadas⁶.

O tapentadol ER está disponível em comprimidos de 50, 100, 150, 200 e 250mg. Na Espanha existe a apresentação de 25mg para ajustes de doses mais precisas em idosos e hepatopatas. A versão ER está indicada para o tratamento de dores crônicas moderadas a intensas e não se destina ao uso sem dose teto como outros opioides. Recomenda-se 100 a 250mg BD (administração a cada 12h)¹⁶. Em pacientes que nunca utilizaram opioides, inicia-se com 50mg. Para pacientes em uso de outro opioide, a dose inicial dependerá do tipo e dose diária do fármaco em uso. Nesses casos, deverá ocorrer titulação para aumento de 50mg BD, a cada 3 dias, até o controle adequado da dor. Pelo perfil de tolerabilidade, particularmente gastrointestinal, o tapentadol ER possibilita titulação relativamente rápida, com controle efetivo da dor. Não se recomendam doses diárias maiores que 500mg. Assim como outras formulações de opioides de liberação prolongada, os comprimidos não devem ser quebrados ou triturados^{6,10}.

O tapentadol IR obteve grande efetividade na dor aguda após bunionectomia e cirurgia dentária, na dor lombar e na dor articular de joelho e quadril. O tapentadol ER se mostrou eficaz nas dores lombar crônica, fibromiálgica, neuropáticas e relacionadas à osteoartrite^{12,17,18}. Também houve benefícios em modelos de lesão e inflamação nervosa, ressaltando sua previsibilidade no manuseio da dor óssea oncológica, um estado de dor mista, nociceptiva e neuropática¹⁹. Seu espectro terapêutico amplo o torna eficaz nas dores aguda e crônica nociceptivas e neuropáticas⁹. Além disso, o mecanismo duplo sinérgico reduz o risco de interações fármaco-fármaco associados às abordagens com polifarmácia⁶.

O tapentadol também se mostrou efetivo em pacientes com hiperalgesia por sensibilização central e que já testaram múltiplos subtipos de opioides⁵. Sugere-se que a combinação de tapentadol ER com pregabalina é bem tolerada e eficaz, sendo essa associação mais favorável que os opioides agonistas puros¹⁰.

A relevância do duplo mecanismo de ação foi investigada pela combinação de tapentadol com naloxona ou α_2 ioimbina em modelos de dor aguda e crônica. Constatou-se que o agonismo opioide contribui para a analgesia na dor aguda, enquanto a ação IRN desempenhou papel fundamental na dor crônica². Outro fator importante relacionado à ação IRN é a utilidade na dor neuropática crônica²⁰.

Evidência adicional da eficácia em estados de dor neuropática provém de estudo em modelos de neuropatia diabética, no qual o tapentadol inibiu a hiperalgesia térmica, enquanto que a morfina não. Assim, os opioides puros perdem potência e eficácia na dor neuropática por terem uma janela terapêutica insatisfatória, enquanto os fármacos noradrenérgicos se tornam mais eficazes. Mesmo o tapentadol sendo 2-3 vezes menos potente que a morfina em uma série de modelos agudos, tornou-se pelo menos equipotente em modelos neuropáticos, ratificando o motivo dos opioides não serem considerados a primeira linha no tratamento desse tipo de dor e seu uso ser mais reservado para dores neuropáticas refratárias^{2,20,21}. A FDA aprovou o uso do tapentadol para tratamento da dor neuropática diabética em 2012 pela demonstrada eficácia no tratamento comparado ao placebo, porém, ressalta-se que faltam evidências de relevância clínica comparando o tapentadol aos fármacos de primeira linha, como a pregabalina, a duloxetine e os antidepressivos tricíclicos^{22,23}. Outro uso do tapentadol seria na dor aguda pós-operatória ambulatorial. Apesar das melhorias com estruturação de protocolos, a dor no contexto cirúrgico ambulatorial permanece um desafio pela limitação das técnicas analgésicas quando comparadas aos pacientes em regime de internação. Analgésicos com ações multimodais podem melhorar a analgesia pós-operatória e a funcionalidade das cirurgias ambulatoriais²⁴.

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados associados à terapia contínua com opioides são problemáticos para pacientes com dor crônica, como náuseas em 6 a 42%, vômitos em 8 a 33% e constipação em 3,1 a 95% dos pacientes¹⁸. Os principais efeitos adversos do tapentadol são gastrointestinais e centrais, sendo a náusea a mais comum (30%), seguida de vômitos (18%), sonolência (15%) e tonturas (24%). Desses, os que realmente levaram ao abandono do tratamento foram tontura (2,6%), náuseas (2,3%), vômitos (1,4%), sonolência (1,3%) e cefaleia (0,9%)^{14,17}. O tapentadol foi associado à diminuição de 50% na descontinuação do tratamento quando comparado a fármacos semelhantes⁷. Por outro lado, houve mais descontinuações do tratamento devido à falta de efeito do que a morfina, a oxicodeona e o fentanil transdérmico, mas também menos descontinuações pela mesma causa do que o placebo²⁵. Outro efeito adverso reconhecido pelo uso contínuo de agonistas MOR em homens é a deficiência de androgênios induzida por opioides, resultando em disfunção erétil, diminuição da contagem de espermatozoides, atrofia testicular e rarefação de pelos. Estudos demonstraram que o tapentadol teve uma magnitude relativamente menor desses efeitos. Os relatos de redução de alguns efeitos adversos secundários induzidos por opioides típicos, em comparação com doses de mesma força analgésica de opioides clássicos, corrobora a hipótese de que essa elevada eficácia analgésica do tapentadol é apenas parcialmente mediada por mecanismos agonistas opioides, os quais são poupados pela ação IRN do fármaco¹⁹.

Estudos que avaliaram a tolerabilidade em longo prazo, corroborados por resultados de meta-análise, indicaram que o tapentadol não está associado a alterações laboratoriais de função hepática ou renal, assim como não exerceu efeitos em parâmetros do eletrocardiograma, pressão sanguínea ou frequência cardíaca, já que a ação IRN potencializa a chance de efeitos cardiovasculares^{14,17,26}.

Quanto ao desenvolvimento de sintomas de abstinência, deve-se seguir o mesmo protocolo de qualquer outro opioide, descontinua-

ção gradativa e regressiva. Os sintomas após a cessação abrupta do fármaco são mínimos^{10,11}.

O tapentadol ER é bem tolerado e eficaz durante até 2 anos de tratamento em pacientes com dor crônica, sem desenvolvimento de tolerância adquirida aos efeitos analgésicos nesse período¹⁰.

Quanto à taxa de abuso, evidências de sistemas de vigilância sugerem baixo índice na prática clínica¹⁰. Durante os primeiros 24 meses após a liberação inicial e comercialização do tapentadol IR, os EUA encontraram taxas de abuso muito menores do que a de oxicodeona ou hidrocodona, através de um sistema chamado RADARS¹². Um estudo de coorte demonstrou que o risco de abuso com tapentadol foi menor quando comparado à oxicodeona⁸.

Em um estudo com ratos e camundongos se estudou a toxicidade aguda por administração oral e venosa. Os valores médios de letalidade mostraram-se acima de 300mg/kg por via oral e 40mg/kg por via venosa. Os efeitos mais comuns após a administração de doses elevadas foram centrais, como sedação, comportamento animado e depressão respiratória¹². Sobre o abuso em humanos, estudo retrospectivo comparou a toxicidade do tapentadol e tramadol utilizando informações do Sistema Nacional de dados de envenenamento dos EUA. Os motivos de exposição incluem os não intencionais (iatrogênicos e uso indevido) e os intencionais (suspeita de suicídio e abuso). A exposição ao tapentadol se associou a risco significativamente maior de desfecho clínico grave, como depressão respiratória, coma, letargia, fala arrastada, alucinação e confusão. O tramadol foi associado a taxas mais altas de convulsões e vômitos. Embora esses fármacos tenham mecanismos de ação semelhantes, o tapentadol foi associado a efeitos clínicos significativamente mais tóxicos²⁷. Foi publicado um relato de caso sobre o óbito de um homem de 34 anos após o uso endovenoso de tapentadol. O paciente foi encontrado com padrão respiratório tipo *gaspings*²⁸. Em estudo de coorte realizado em crianças com média de idade de 4,17 anos, sonolência e letargia foram os efeitos adversos mais observados (28,8%). Efeitos adversos mais importantes como depressão respiratória, coma e dispnéia aconteceram em apenas 7,7% da amostra²⁹.

Para comparação de fármacos com duplo mecanismo de ação, como o tapentadol, é essencial considerar a equivalência analgésica em vez da equivalência opioide¹⁹. Considerado o concorrente mais próximo do tapentadol por compartilharem certas semelhanças estruturais químicas superficiais³⁰, o tramadol também possui mais de um mecanismo de ação, com ação agonista em receptores opioides, mínimo efeito IRN e significativo efeito na inibição da recaptação da serotonina (IRS)⁶, ligando-se aos MOR, KOR e DOR com baixa afinidade, sendo, portanto, menos efetivo que outros opioides para tratar dor intensa^{6,9}. Porém, o tapentadol difere bastante do tramadol farmacologicamente. Inúmeras interações farmacológicas podem ser desencadeadas com o tramadol, já que vários fármacos antiarrítmicos, antidepressivos, antipsicóticos, antiparasitários e o tamoxifeno são substratos para o CYP^{9,24}. Em modelos animais, o tapentadol se mostrou 2 a 5 vezes mais potente que o tramadol. Mesmo supondo uma taxa de conversão conservadora de 1:2 entre o tapentadol e o tramadol, com base na dose diária máxima recomendada de 400mg para o tramadol, essa dose atingiria apenas 40% do efeito analgésico de uma dose diária máxima de tapentadol. Consequentemente, uma dose diária intermediária de 250mg de tapentadol já se sobreporia ao efeito da dose máxima de tramadol. Um fator que poderia explicar a

menor potência e eficácia clínica do tramadol, a despeito de sua afinidade aos MOR ser mais acentuada, seria o fato de que o tramadol não atravessa a barreira hematoencefálica na mesma proporção que sua dose é aumentada, enquanto o tapentadol a atravessa, seguindo seu gradiente de concentração^{2,30}. O tapentadol mostrou maior benefício em vários cenários de dor, principalmente pela diminuição do efeito pró-nociceptivo das neuropatias, pelo aumento de noradrenalina no corno dorsal da medula espinhal, e diminuição dos inconvenientes efeitos adversos em doses analgésicas semelhantes, como náuseas e vômitos, causados pelo agonismo dos receptores serotoninérgicos 5-HT⁹.

Assim, conclui-se que a comparação entre esses fármacos é inapropriada, em razão de suas potências e eficácias analgésicas desproporcionais. Essa maior eficácia do tapentadol levou à maioria dos estudos a considerarem a oxycodona como comparador de referência³⁰. Estudos mostraram que na dor aguda pós-operatória, a eficácia analgésica de 50-75mg de tapentadol IR não é inferior à oxycodona IR 10mg e que 100mg de tapentadol IR é equivalente a 15mg de oxycodona IR^{19,31}. Outro estudo comparativo de 10 dias no manuseio da dor lombar aguda demonstrou que o tapentadol IR tem eficácia analgésica e segurança global comparável à oxycodona IR para alívio da dor lombar aguda moderada a intensa, além de maior flexibilidade no regime de dose pela melhor tolerabilidade gastrointestinal, principalmente relacionada a vômitos e constipação^{11,31}. Uma revisão sistemática utilizou 7 ensaios clínicos com comparação direta entre tapentadol ER 100-250mg BD e oxycodona ER 10-20mg BD, assim como as apresentações de liberação imediata, tapentadol IR e oxycodona IR nas doses de 50-100mg *versus* 10-15mg a cada 4-6h, respectivamente, para o manuseio da dor crônica intensa. Ao final do tratamento, demonstraram-se diferenças significativas no alívio da dor, entre 30 e 50% em favor do tapentadol, bem como vantagem significativa do tapentadol sobre a oxycodona em termos de impressão global do paciente e melhora da qualidade de vida. A análise agrupada sobre o número de eventos adversos graves mostrou significância limítrofe para o tapentadol sobre a oxycodona. Em relação aos eventos adversos específicos, houve diferença significativa, favorecendo o tapentadol, com relação à incidência de constipação, náuseas e vômitos. Os grupos oxycodona apresentaram menor incidência de descontinuações por falta de eficácia, enquanto as descontinuações de tratamento por qualquer causa e as por eventos adversos foram significativamente mais frequentes²⁵. A superioridade do tapentadol sobre a oxycodona pode, em parte, estar relacionada à maior tolerabilidade, reduzindo o número de pacientes que abandonam o tratamento, principalmente durante a titulação da dose. Permite-se que o efeito terapêutico total seja estabelecido mais frequentemente sob tratamento com tapentadol.

O tapentadol ER mostrou maior tolerabilidade com relação à morfina, especificamente em diminuir a incidência de náuseas, vômitos, tontura e constipação¹⁰. Sua potência analgésica em modelos de dor nociceptiva seria em torno de 2,5 vezes menor que a da morfina². Em modelos animais com doses equianalgésicas de tapentadol e morfina, a tolerância completa foi significativamente diminuída no grupo tapentadol (23 dias) em comparação ao grupo morfina (10 dias), o que parece ser devido ao seu modo de ação dupla. O primeiro grupo também mostrou menor dependência física^{2,15}. Diferentemente da morfina, o tapentadol mantém sua eficácia após le-

ção neuronal. A neuropatia potencializa suas ações em baixas doses, embora sua afinidade pelos MOR seja menor⁹.

O tapentadol está proscrito em pacientes com íleo paralítico, função pulmonar prejudicada ou em locais sem monitorização ou equipamentos de reanimação⁶. Em pacientes obesos com síndrome da apneia obstrutiva do sono, o cuidado deve ser ainda maior. O uso concomitante de depressores do sistema nervoso central pode resultar em potencialização dos efeitos sedativos, depressão respiratória e diminuição da vigilância¹⁰. Devido à ação IRN, a coadministração com IRS, inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina, antidepressivos tricíclicos e principalmente com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) pode desencadear efeitos cardiovasculares, como crises hipertensivas e até síndrome serotoninérgica, sendo contraindicado o uso de IMAO nos últimos 14 dias^{6,11}.

A incidência da dor crônica aumenta proporcionalmente com a idade²³. Não é necessário ajuste de doses no uso de tapentadol ER¹⁰, porém é aconselhável começar com baixas doses em pacientes com mais de 65 anos⁴.

Não se recomenda o uso nos pacientes menores que 18 anos^{10,11}, em gestantes e lactantes (categoria C)¹¹, com insuficiência renal ou hepáticas graves⁶. O ajuste posológico na insuficiência hepática e renal leves não é necessário^{4,6,10,17}.

O tapentadol possui características farmacológicas únicas. Alguns autores sugerem que seja considerado o primeiro de uma nova classe farmacológica, os MOR-IRN^{20,30}. Foi o primeiro analgésico com ação agonista dos MOR e IRN liberado no mercado mundial. Apresentou eficácia no tratamento de inúmeras situações de dor aguda e crônica, tendo boa tolerabilidade e baixo potencial de interações farmacológicas, o que o torna a opção preferida no controle da dor em ambiente ambulatorial¹¹.

Salientam-se as grandes limitações quanto à quantidade e qualidade dos ensaios clínicos realizados. Além disso, o fabricante tem sido o responsável ou o patrocinador de muitas das publicações de ensaio e artigos de revisão²³.

As principais vantagens são a potência analgésica equiparável aos agonistas opioides puros no tratamento da dor nociceptiva, neuropática e tipos mistos de dor crônica, assim como o perfil de tolerabilidade pela baixa incidência de efeitos adversos gastrointestinais e centrais e o alívio prolongado dos sintomas com baixo índice de dependência^{10,16}.

CONCLUSÃO

O tapentadol, por maximizar as vantagens da terapia multimodal, atenuar efeitos adversos e interações farmacológicas, deve ter sua entrada no mercado brasileiro avaliada pelos órgãos competentes.

AGRADECIMENTOS

À Sra. Marli Uchida pela revisão e ao Dr. Erasmo Barros da Silva Junior por ter cedido a figura 2.

REFERÊNCIAS

1. Fornasari D. Pain pharmacology: focus on opioids. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014;11(3):165-8.
2. Pergolizzi J, Alegre C, Blake D, Alén JC, Caporali R, Casser HR, et al. Current con-

- siderations for the treatment of severe chronic pain: the potential for tapentadol. *Pain Pract.* 2012;12(4):290-6.
3. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management a μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs.* 2011;25(5):359-70.
 4. Singh DR, Nag K, Shetri AN, Krishnaveni N. Tapentadol hydrochloride: a novel analgesic. *Saudi J Anaesth.* 2013;7(3):322-6.
 5. Mercadante S, Porzio G, Gebbia V. New Opioids. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1671-6.
 6. Hartrick CT, Rodríguez Hernandez JR. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(2):283-6.
 7. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD009923.
 8. Vadivelu N, Kai A, Maslin B, Kodumudi G, Legler A, Berger JM. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:95-105.
 9. Rodríguez MA. Tapentadol, una nueva opción terapéutica. *Rev Col Anest.* 2011;39(3):375-85.
 10. Sánchez Del Águila MJ, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther.* 2015;37(1):94-113.
 11. Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther.* 2009;31(12):2804-18.
 12. Knezevic NN, Tverdohleb T, Knezevic I, Candido KD. Unique pharmacology of tapentadol for treating acute and chronic pain. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(9):1475-92.
 13. Hartrick CT. Tapentadol immediate-release for acute pain. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(6):861-9.
 14. Frampton JE. Tapentadol immediate release: a review of its use in the treatment of moderate to severe acute pain. *Drugs.* 2010;70(13):1719-43.
 15. Pierce DM, Shipstone E. Pharmacology update: tapentadol for neuropathic pain. *Am J Hosp Palliat Care.* 2012;29(8):663-6.
 16. Taylor R, Pergolizzi JV, Raffa RB. Tapentadol extended release for chronic pain patients. *Adv Ther.* 2013;30(1):14-27.
 17. Hoy SM. Tapentadol extended release: in adults with chronic pain. *Drugs.* 2012;72(3):375-93.
 18. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician.* 2013;16(1):27-40.
 19. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P, Dickenson AH. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *Br J Pain.* 2016;10(4):217-21.
 20. Tzschenke TM, Cristoph T, Kögel BY. The mu-opioid receptor agonist/noradrenaline reuptake inhibition (MOR-NRI) concept in analgesia: the case of tapentadol. *CNS Drugs.* 2014;28(4):319-29.
 21. Hartrick CT. Tapentadol immediate release for the relief of moderate-to-severe acute pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(16):2687-96.
 22. Desai B, Freeman E, Huang E, Hung A, Knapp E, Breunig IM, et al. Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7(2):203-9.
 23. Veal FC, Peterson GM. Pain in the frail or elderly patient: does tapentadol have a role? *Drugs Aging.* 2015;32(6):419-26.
 24. Nossaman VE, Ramadhyani U, Kadowitz PJ, Nossaman BD. Advances in perioperative pain management: use of medications with dual analgesic mechanisms, tramadol & tapentadol. *Anesthesiol Clin.* 2010;28(4):647-66.
 25. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schafer M, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):1907-30.
 26. Vadivelu N, Timchenko A, Huang Y, Sinatra R. Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. *J Pain Res.* 2011;4:211-8.
 27. Tsutaoka BT, Ho RY, Fung SM, Kearney TE. Comparative toxicity of tapentadol and tramadol utilizing data reported to the national poison data system. *Ann Pharmacother.* 2015;49(12):1311-6.
 28. Kemp W, Schlueter S, Smalley E. Death due to apparent intravenous injection of tapentadol. *J Forensic Sci.* 2013;58(1):288-91.
 29. Borys D, Stanton M, Gummin D, Drott T. Tapentadol toxicity in children. *Pediatrics.* 2015;135(2):392-6.
 30. Raffa RB, Buschmann H, Cristoph T, Eichenbaum G, Englberger W, Flores CM, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(10):1437-49.
 31. Biondi D, Xiang J, Benson C, Etopolski M, Moskovitz B, Rauschkolb C. Tapentadol immediate release versus oxycodone immediate release for treatment of acute low back pain. *Pain Physician.* 2013;16(3):E237-46.