

# Tapentadol de liberação prolongada como estratégia terapêutica para o controle da dor em casos de osteoartrite. Relato de casos

*Tapentadol extended-release as a therapeutic strategy for pain control in cases of osteoarthritis. Case reports*

Frederico Barra de Moraes<sup>1</sup>, André Cicone Liggieri<sup>2</sup>, David Sadigursky<sup>3</sup>

DOI 10.5935/2595-0118.20230068-pt

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A osteoartrite afeta muitos indivíduos em todo o mundo, é causada por múltiplos fatores que conduzem ao desgaste articular, a inflamações e, consequentemente, a dores crônicas de difícil tratamento. É predominante em idosos, mas não restrita às faixas etárias mais elevadas. A diminuição da dor é priorizada diante das crises, para que trabalhos de reabilitação e correções posturais possam ser aplicados posteriormente. O presente estudo teve por objetivo avaliar o potencial analgésico do tapentadol de liberação prolongada (LP) em três pacientes com osteoartrite que já haviam passado por inúmeros tratamentos prévios, com histórico de dor crônica de moderada a intensa.

**RELATO DOS CASOS:** Três pacientes do sexo feminino, com idades de 49, 75 e 86 anos, diagnosticadas com osteoartrite, com queixas de dor intensa e que haviam passado por inúmeras terapias e uso de fármacos, sem controle significativo da dor. O uso do tapentadol LP foi recomendado e ajustado a cada paciente conforme a intensidade da dor e todas elas apresentaram resposta satisfatória e retomaram suas atividades diárias. Uma delas apresentou náusea após dois dias de uso do fármaco, que foi controlada com um fármaco antiemético somente durante dois dias de enjoo.

**CONCLUSÃO:** O tapentadol LP foi efetivo para controlar as dores decorrentes da osteoartrite nos três casos avaliados, sem efeitos adversos graves. O período e a dose do tapentadol LP deve considerar a evolução clínica de cada paciente.

**Descritores:** Analgesia, Dor crônica, Osteoartrite, Relatos de casos, Tapentadol.

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Osteoarthritis affects many individuals worldwide and is caused by multiple factors that lead to joint wear and tear, inflammation and, consequently, chronic pain that is difficult to treat. It is predominant in seniors, but not restricted to older age groups. Pain reduction is prioritized when facing crises, so that rehabilitation work and postural corrections can be applied later. The present study aimed to evaluate the analgesic potential of tapentadol extended-release (ER) in three patients with osteoarthritis who had undergone numerous previous treatments and had a history of moderate to severe chronic pain.

**CASE REPORTS:** Three women, aged 49, 75 and 86 years old, diagnosed with osteoarthritis, with complaints of severe pain and who had undergone numerous therapies including drug use, without significant pain control were included in the study. The use of tapentadol ER was recommended and adjusted to each patient according to the intensity of pain. All of them responded satisfactorily and returned to their daily activities. One of them presented nausea after two days of tapentadol use, which was controlled with an antiemetic drug only during the two days of nausea.

**CONCLUSION:** Tapentadol ER was effective in controlling pain from osteoarthritis in the three cases evaluated, without serious adverse effects. The period and dosage of tapentadol ER must be in accordance with the clinical evolution of each patient.

**Keywords:** Analgesia, Case reports, Chronic pain, Osteoarthritis, Tapentadol.

Frederico Barra de Moraes – <https://orcid.org/0000-0002-3943-6499>;  
André Cicone Liggieri – <https://orcid.org/0000-0002-5035-6481>;  
David Sadigursky – <https://orcid.org/0000-0003-3437-6180>.

1. Universidade Federal de Goiás, Ortopedia e Traumatologia, Goiânia, GO, Brasil
2. Universidade de São Paulo, São Paulo, Faculdade de Medicina, Centro de Dor, SP, Brasil.
3. Hospital Manoel Victorino, Salvador, BA, Brasil.

Apresentado em 26 de fevereiro de 2023.

Aceito para publicação em 08 de setembro de 2023.

Conflito de interesses: Frederico Barra de Moraes, André Liggieri e David Sadigursky receberam honorários pela participação em eventos de educação médica promovidos pela Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda. O Dr. Frederico Barra de Moraes também declara que é palestrante convidado pelos laboratórios Lilly, Amgen, Pfizer, Mantecorp, Zodiac, Mundipharma, Bracepharm, EMS, Zambon, Farmoquímica, Europharma, Cristália, Myralis, Apsen, Geolab e Cifarma. Declara também participar como pesquisador em conselhos consultivos organizados pelos laboratórios Lilly, Grünenthal, Amgen, Pfizer, Mantecorp, Bracepharm, Geolab e Cifarma. Ele declara que não possui ações dessas indústrias farmacêuticas. Fontes de fomento: A redação médica deste estudo recebeu apoio financeiro da Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

## DESTAQUES

- A dor crônica resultante da osteoartrite é altamente presente na população, é causada por vários fatores e deve ser compreendida e tratada com segurança.
- O tapentadol ER aparentemente é eficaz no tratamento da dor crônica associada à osteoartrite e parece ser seguro em indivíduos de diferentes idades. Cada paciente deve ser examinado cuidadosamente e a dose deve ser ajustada de acordo com a percepção de dor do paciente. No presente relato de caso, o tapentadol ER (100 mg a cada 12 horas) foi mantido para as três pacientes devido à resposta benéfica no controle da dor, sem efeitos adversos importantes e com recuperação das atividades diárias.

## Correspondência para:

André Cicone Liggieri

E-mail: [aciggieri@hotmail.com](mailto:aciggieri@hotmail.com)

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

## INTRODUÇÃO

A osteoartrite é a degeneração progressiva das articulações e está associada principalmente ao envelhecimento, embora também esteja relacionada à obesidade, a movimentos repetitivos e a exercícios extenuantes e de alto impacto<sup>1-3</sup>. Tanto um estilo de vida sedentário quanto o uso excessivo e inadequado das articulações podem resultar em um processo progressivo de desgaste articular. Predisposição genética, processos inflamatórios, malformações ósseas e quedas, que causam desalinhamento ósseo e alteram as áreas de contato entre as articulações, também são fatores que favorecem o aparecimento dessa doença<sup>4</sup>. Além disso, a osteoartrite é mais comum em mulheres devido a alterações no metabolismo ósseo após a menopausa<sup>5</sup>.

Estima-se que centenas de milhões de pessoas no mundo vivam com osteoartrite<sup>6</sup>, sendo mais comum em europeus e norte-americanos do que em asiáticos, africanos e jamaicanos<sup>7</sup>, embora o estilo de vida de cada indivíduo obviamente afete seu risco de desenvolver a doença. Embora irreversível, sua evolução pode ser controlada com adaptações de movimento, exercícios sem impacto, cirurgia, tratamentos intra-articulares e outras estratégias que mantenham a funcionalidade do movimento. De todo modo, o controle da dor deve ser o principal objetivo<sup>4,7</sup>. No Brasil, a prevalência de osteoartrite é de 33% em indivíduos acima de 25 anos, o que leva a uma estimativa de quase 40 milhões de pessoas com essa doença<sup>8</sup>.

A dor crônica, como a causada pela osteoartrite, é muito desafiadora e requer o uso de analgésicos, anti-inflamatórios e fármacos adjuvantes, que geralmente causam efeitos adversos significativos e impactam ainda mais a qualidade de vida dos pacientes<sup>9</sup>. O tapentadol de liberação prolongada (ER) demonstrou ser um fármaco eficaz para o controle da dor crônica de moderada a grave de forma tolerável pelos pacientes, mesmo que alguns efeitos adversos sejam esperados<sup>10-12</sup>. Seu amplo mecanismo de ação envolve tanto a recaptação de noradrenalina quanto a afinidade por receptores opioides do tipo  $\mu$ , agindo assim sobre os componentes neuropáticos e nociceptivos que podem estar presentes na dor crônica da osteoartrite<sup>10</sup>. Além disso, em estudos pré-clínicos, também foram observadas evidências de controle das dores viscerais e inflamatórias após o tratamento com tapentadol ER, além do controle das dores neuropáticas e nociceptivas<sup>13</sup>.

A biodisponibilidade absoluta média após uma dose única de tapentadol ER considerada no estado de jejum é de aproximadamente 32%. Os níveis séricos máximos de tapentadol ER são observados de 3 a 6 horas após a administração. Quando consumido após um café da manhã calórico, a área sob a curva (ASC) e a concentração máxima de tapentadol ER aumentam 8% e 18%, respectivamente. A molécula é amplamente distribuída pelo corpo, com uma fraca interação com as proteínas séricas<sup>13,14</sup>.

Quase 97% do tapentadol é metabolizado em humanos e a via metabólica mais importante é a conjugação com o ácido glucurônico para produzir glucuronídeos. Após a administração oral, aproximadamente 70% da droga (55% de glucuronídeos e 15% de sulfato de tapentadol) são excretados pela urina na forma conjugada e 3% são excretados na forma inalterada da droga<sup>13,14</sup>.

Em menor grau, o tapentadol também é metabolizado em N-desmetil tapentadol (13%) pelas CYP2C9 e CYP2C19, e em hidróxi tapentadol (2%) pela CYP2D6, que são metabolizados posteriormente por conjugação. Os metabólitos são quase exclusivamente

(99%) excretados pelos rins. A depuração total após administração intravenosa é de  $1530 \pm 177$  mL/min. A meia-vida terminal é de aproximadamente 4 horas após a administração oral de comprimidos de liberação imediata e de 5 a 6 horas após a administração oral de comprimidos de liberação prolongada<sup>13,14</sup>.

Neste estudo, são descritos três casos em que o tapentadol ER foi utilizado como tratamento para o controle da dor crônica de três pacientes com diagnóstico de osteoartrite, com diferentes idades (49, 75 e 86 anos).

## RELATOS DOS CASOS

**Caso 1:** Dor crônica relacionada à artrite reumatoide, com maior intensidade na região do joelho

Paciente do sexo feminino, 49 anos, contadora, relatou passar por crises de dor no joelho direito há dez anos, com intensidade progressiva, já com menor amplitude de movimento. Foi submetida a fisioterapia e infiltrações articulares com triancinolona, sem melhora. Não há opções de cirurgia devido à idade, ao grau de KL e à falta de tratamento prévio com um especialista em dor. A paciente tem artrite reumatoide, com dor menos intensa na coluna cervical, nas mãos e nos tornozelos. O tapentadol foi prescrito devido ao nível de dor da paciente e ao duplo efeito desse fármaco, o que seria ideal para o caso associado à dor neuropática. O tramadol causava náuseas e vômitos na paciente e ela fazia uso de metotrexato 25 mg/semana; amitriptilina 75 mg/dia e dipirona 2 g a cada 6h. Ela quantificou sua dor em grau 8 pelo questionário DN4 e grau 3 pela Escala Analógica Visual<sup>15</sup>. Apresentou joelho valgo simétrico, amplitude de movimento de flexão do joelho de 5° e 120° com edema e derrame classificados como 50% e crepitação moderada. Além disso, apresentou sensação de queimação, pontada e hipoestesia à picada de agulha. Uma ressonância magnética revelou alterações degenerativas no menisco medial e lesão condral de grau 3 no côndilo medial segundo a classificação da ICRS. Foi indicado tapentadol ER 50 mg a cada 12 horas por 7 dias e apenas os fármacos para artrite (metotrexato) foram mantidos. A paciente relatou náuseas por 2 dias, controladas com ondansetron, necessário apenas durante os 2 dias de desconforto. Sua percepção de dor caiu para 7 e a dose de tapentadol ER foi ajustada para 100 mg a cada 12 horas por 21 dias. Sua percepção de dor passou a ser 3, com um escore de dor neuropática de 4 pelo DN4. Ela começou a andar sem apoio, pois costumava depender de muletas com carga parcial nos momentos de crise de dor. O fármaco foi mantido nessa dose até o próximo acompanhamento, aos 3 meses, somado a acupuntura e a fisioterapia recomendadas.

**Caso 2:** Dor lombar e osteoartrite de joelho

Paciente do sexo feminino, 75 anos de idade, acompanhada pela família, com grande dificuldade de locomoção e utilizando andador. Relatou sentir dor na região lombar e nos joelhos há 10 anos. Sua percepção de dor pela escala numérica verbal de dor era de 7 diariamente e, quando em crise, subia para 9. A dor se irradiava para os membros inferiores, com sensação de choque, queimação e parestesia. Apresentou claudicação mecânica devido à dor no joelho e claudicação neurogênica devido à dor nas costas. Obesa, com dieta desequilibrada e sedentária, a paciente tem hipertensão, diabetes e ansiedade, controlados com fármacos. Foi submetida a

cirurgia de catarata e fixação de placa após fratura de úmero causada por osteoporose há 5 anos. A paciente relatou consumo prévio de anti-inflamatórios orais nos últimos dez anos para minimizar a dor, o que comprometeu significativamente sua função renal (creatinina = 1,2 mg/dL). Embora haja uma recomendação de cirurgia na coluna e nos joelhos, a paciente hesitava. Ela foi submetida a bloqueios anestésicos e radiofrequência na região lombar e nos joelhos, sem alívio da dor. Durante três meses, ela usou codeína 60 mg a cada 6 horas, deflazacorte 6 mg/dia e dipirona 1 g a cada 12 horas, sem melhora. A paciente relatou ter náusea, tontura e constipação com o uso de codeína. Na avaliação física, não havia sinais de perda de força nem de reflexos, com tropismos normais e simétricos. Sinais de Lasègue, Patrick e Gaenslen negativos. Joelhos estáveis, valgos à direita, com limitação de movimentos, leve derrame articular à direita, com sinais flogísticos leves e dor à movimentação. Apresentou pontuação de 5 no questionário de dor neuropática (DN4 = 5). O exame radiográfico da coluna lombar indicou diminuição dos espaços disciais de L1 a S1, com retificação da lordose e alteração do eixo. A ressonância magnética mostrou protrusão discal e artrose de T11 a S1, com estenose do canal lombar, com modic I e listese de grau 1 em L5-S1. Na radiografia e na ressonância magnética do joelho direito, foram observados espaço articular reduzido, osteófitos e evidência de osteoartrite. Uma eletromiografia indicou polineuropatia periférica leve. Portanto, a paciente foi diagnosticada com dor lombar e artralgia no joelho devido à osteoartrite. Foi prescrito o tapentadol ER 50 mg a cada 12 horas por 30 dias, sendo excluídos os anti-inflamatórios usados anteriormente. A paciente foi instruída a perder peso, iniciar um tratamento de acupuntura, fisioterapia e viscosuplementação nos joelhos. Devido à pandemia de COVID-19, foi considerado conveniente evitar visitas frequentes à clínica. Em seu retorno, após 30 dias de tratamento, sua percepção de dor foi de 5 pela Escala Analógica Visual e a avaliação de dor neuropática foi de grau 2 (DN4 = 2). A dose de tapentadol ER foi ajustada para 100 mg a cada 12 horas por mais 3 meses, quando a percepção da dor passou a ser 2 e a dor neuropática 1 (DN4 = 1). Ela começou a fazer hidroginástica e musculação, não precisava mais do andador e não relatou nenhum efeito colateral do fármaco. Foi recomendada uma retirada gradual em 30 dias, mas a dor começou a aumentar (escore 5 na Escala Analógica Visual). A paciente recebeu orientações sobre os riscos e benefícios da artroplastia de joelho e da descompressão da coluna lombar. Devido à pandemia de COVID-19 (de julho de 2021 a abril de 2022), a paciente e seus familiares optaram por manter o tratamento com tapentadol ER. Ela vem usando a mesma dose de 100 mg a cada 12 horas nos últimos 9 meses, fazendo hidroginástica e musculação, mantendo a percepção de dor de 2 e pontuação de dor neuropática de 1, sem eventos adversos.

### **Caso 3:** Osteoartrite crônica bilateral do joelho

Paciente do sexo feminino, 86 anos, professora aposentada, com osteoartrite bilateral nos joelhos e indicação de artroplastia há 8 anos, já com perda funcional, mas hesitante em se submeter à cirurgia. Havia se submetido a vários tratamentos anteriores, como fisioterapia, hidroginástica, Pilates e infiltrações articulares com corticosteroides. Fez uso de analgésicos (dipirona), anti-inflamatórios não hormonais, pomadas, fitoterápicos e emplastos, todos sem controle

satisfatório da dor. Sua percepção da dor pela escala visual numérica era de 5 para o joelho direito e 7 para o joelho esquerdo. Apresentou-se positiva para a triagem de dor neuropática (DN4 = 5) no joelho direito e (DN4 = 3) no joelho esquerdo<sup>15</sup>. A paciente tinha sono restaurador, dieta balanceada com macro e micronutrientes adequados, sem alterações de humor e havia interrompido as sessões de acupuntura e fisioterapia devido ao início da pandemia de COVID-19 em março de 2020. Estava fazendo uso de pregabalina 75 mg à noite, dipirona 1 g (1 a 2 vezes ao dia) e iniciou buprenorfina transdérmica 5 mg (5 mcg/h), com melhora parcial. No exame clínico, ela apresentou varo bilateral dos joelhos, amiotrofia das coxas, reflexos e força preservados, dificuldade para caminhar, diminuição da amplitude de movimento e dor nos pontos-gatilho dos glúteos e adutores bilaterais. O exame de radiografia revelou osteoartrite grave bilateral (Kellgren e Lawrence IV bilateral). O tapentadol ER 50 mg foi introduzido a cada 12 horas durante 7 dias. Após 7 dias, a buprenorfina transdérmica foi removida e o tapentadol foi aumentado para 200 mg/dia, sendo mantido por mais 14 dias, após os quais a paciente foi reavaliada. Após esse período, a percepção de dor da paciente passou a ser entre 2 e 3 em ambos os joelhos, de acordo com a escala visual numérica, não teve queixas de efeitos adversos, e o tapentadol ER 200 mg foi mantido por mais 3 semanas, a cada 12 horas. Em seguida, o tapentadol ER foi reduzido para 100 mg por 4 semanas. Após esse período, a paciente se sentiu bem, a dor foi controlada e ela até relatou que conseguia fazer caminhadas. A paciente continua usando tapentadol ER 100 mg de 12/12 horas e pregabalina 75 mg à noite e continua fazendo uso esporádico de dipirona (2-3 g/dia), mas com melhora significativa da funcionalidade. A paciente foi submetida a tratamento de fisioterapia desde o início do tratamento com tapentadol ER.

## **DISCUSSÃO**

Os três casos relatados envolvem queixas de longos períodos de dor (entre oito e dez anos) com inúmeras tentativas de tratamentos farmacológicos sem sucesso, além de procedimentos de reabilitação e exercícios que, embora essenciais, tornam-se inviáveis diante da dor. A paciente do caso 1, de 75 anos, é obesa e fez uso de fármacos por um longo período, desenvolvendo lesão renal, o que reforça a necessidade de orientação adequada aos pacientes sobre as consequências do excesso de peso, do sedentarismo e do uso prolongado de fármacos. Muitos pacientes resistem às mudanças nos hábitos de vida, mas cabe aos médicos e/ou profissionais envolvidos no atendimento enfatizar a importância da recuperação da funcionalidade dos movimentos para que possam conviver com a doença a longo prazo, uma vez que a osteoartrite não tem cura<sup>16,17</sup>.

O tapentadol ER tem se mostrado eficaz em estudos clínicos envolvendo pacientes com osteoartrite e tem sido bem tolerado devido ao seu duplo mecanismo de ação no controle da dor neuropática e nociceptiva<sup>11,12,18-20</sup>. Em todos os três casos, as pacientes conseguiram responder satisfatoriamente ao tratamento após a titulação do fármaco, passando de dor intensa (de 7 a 9 na escala numérica) para leve (de 2 a 3). Uma delas relatou náusea durante dois dias de uso do fármaco, e as demais não relataram nenhum efeito adverso. O ajuste da dose foi feito de acordo com a percepção individual da dor até que ela estivesse sob controle. O procedimento de retirada adotado

foi a redução semanal de 50% do tapentadol LP até a manutenção do controle da dor. O uso do tapentadol LP foi mantido em 100 mg a cada 12 horas para todas as pacientes devido ao efeito analgésico eficaz sem eventos adversos importantes.

Todas as pacientes recuperaram suas atividades diárias, bem como suas atividades de reabilitação para controlar a progressão da doença. Nesses casos, devido à necessidade do uso crônico de opioides, devem ter sido tentadas anteriormente outras estratégias terapêuticas não farmacológicas sem obtenção de sucesso. Uma vez prescrito esse tratamento farmacológico, é importante monitorar o paciente de perto<sup>21</sup>. O período de acompanhamento diferiu entre as pacientes, pois a pandemia de COVID-19 foi um período atípico que impediu muitas consultas médicas.

## CONCLUSÃO

O tapentadol LP pareceu ser eficaz e bem tolerado em todos os três casos, sem efeitos adversos significativos. Todas as pacientes recuperaram suas atividades normais com bom controle da dor e foram capazes de associar o uso do fármaco a outros tratamentos de reabilitação não farmacológicos.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a Cinthia Castro do Nascimento (*Stream Medical Affairs*) por sua contribuição na redação do artigo e pelo apoio editorial, e à Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda. pelo apoio financeiro.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

### Frederico Barra de Moraes

Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Redação - Revisão e Edição, Validação, Visualização

### André Cicone Liggieri

Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Redação - Revisão e Edição, Validação, Visualização

### David Sadigursky

Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Redação - Revisão e Edição, Validação, Visualização

## REFERENCES

1. Sacitharan PK. Ageing and osteoarthritis. *Subcell Biochem.* 2019;91:123-59.
2. Xia B, Di Chen, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(6):495-505.
3. Franco-Trepat E, Guillán-Fresco M, Alonso-Pérez A, Jorge-Mora A, Francisco V, Gualillo O, Gómez R. Visfatin connection: present and future in osteoarthritis and osteoporosis. *J Clin Med.* 2019;8(8):1178.
4. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):293-311.
5. Mahajan A, Patti R. Menopause and Osteoarthritis: Any Association? *J Midlife Health.* 2018;9(4):171-2.
6. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;27:393(10182):1745-59.
7. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman BN, Aliabadi P, Levy D. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly, the framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum.* 1995;38(10):1500-5.
8. Coimbra IB, Plaper PG, Campos, GC. Generating evidence and understanding the treatment of osteoarthritis in Brazil: a study through Delphi methodology. *Clinics.* 2019;74:e722.
9. Hoy SM. Tapentadol extended release: in adults with chronic pain. *Drugs.* 2012;12:72(3):375-93.
10. Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, LeQuang JA, Raffa RB, Bisney J. Tapentadol extended release in the treatment of severe chronic low back pain and osteoarthritis pain. *Pain Ther.* 2018;7(1):37-57.
11. Mateos RG, Bernal DS, Morera LMT, Ferri CM, Escobar AE. Long-term effectiveness and tolerability of pain treatment with tapentadol prolonged release. *Pain Physician.* 2021;24(1):75-85.
12. Pujol J, Martínez-Vilavella G, Doreste A, Blanco-Hinojo L, Ojeda F, Llorente-Onaindia J, Polino L, Deus J, Monfort J. Tapentadol effects on brain response to pain in sensitized patients with knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;30:61(6):2335-2345.
13. GRUNENTHAL Inc. Palexis LP\*. Available in: file:///C:/Users/cinht/Downloads/bula\_1681752922475.pdf
14. Zannikos PN, Smit JW, Stahlberg HJ, Wenge B, Hillewaert VM, Etropolski MS. Pharmacokinetic evaluation of tapentadol extended-release tablets in healthy subjects. *J Opioid Manag.* 2013;9(4):291-300.
15. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brocher B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36.
16. Chen L, Yu Y. Exercise and Osteoarthritis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:219-231.
17. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(2):92-101.
18. Etropolski M, Kuperwasser B, Flügel M, Häufel T, Lange B, Rauschkolb C, Laschewski F. Safety and tolerability of tapentadol extended release in moderate to severe chronic osteoarthritis or low back pain management: pooled analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2014;31(6):604-20.
19. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. Tolerability and efficacy of tapentadol extended release in elderly patients  $\geq$  75 years of age with chronic osteoarthritis knee or low back pain. *J Opioid Manag.* 2015;11(5):393-403.
20. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, Steup A, Häufel T, Etropolski MS, Rauschkolb C, Lange R. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract.* 2010;10(5):416-27.
21. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain. Available in: [https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/Guidelines\\_At-A-Glance-508.pdf](https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/Guidelines_At-A-Glance-508.pdf)