

# Does pregabalin improve sleep disorders in fibromyalgia?

## *A pregabalina melhora os distúrbios do sono na fibromialgia?*

Rodrigo Lorenzi Poluha<sup>1</sup>, Eduardo Grossmann<sup>2</sup>

DOI 10.5935/2595-0118.20180031

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Fibromyalgia is a chronic generalized pain syndrome accompanied by somatic symptoms, mainly represented by sleep disorders. Pregabalin is the main agent among pharmacological treatments.

**CONTENTS:** An electronic search was performed in the databases Lilacs, Pubmed/Medline, Scielo and ScienceDirect. The keywords used in English and Portuguese were “fibromyalgia”; “sleep disorder”, “treatment”; “pregabalin”; “medicine”; “fibromialgia”; “distúrbios do sono”, “tratamento”; “pregabalina”; “fármacos”. Only articles of literature review, systematic review, meta-analysis and randomized clinical studies published between October 1992 and May 2018 were included.

**CONCLUSION:** Pregabalin is efficient and safe in the management of sleep disorders in patients with fibromyalgia because it reduces the number of awakenings and increases sleep duration.

**Keywords:** Fibromyalgia, Pregabalin, Sleep wake disorders.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A fibromialgia é uma síndrome de dor generalizada crônica, acompanhada de sintomas somáticos, representados principalmente por distúrbios do sono. Dentre os tratamentos farmacológicos, a pregabalina é o principal representante.

**CONTEÚDO:** Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados Lilacs, Pubmed/Medline, Scielo e ScienceDirect, cruzando-se os seguintes descritores em língua inglesa e portuguesa: “fibromyalgia”; “sleep disorder”, “treatment”; “pregabalin”; “medicine”; “fibromialgia”; “distúrbios do sono”, “tratamento”; “pregabalina”; “fármacos”. Foram incluídos somente artigos de revisão de literatura, revisão sistemática, meta-análise e estudos clínicos randomizados publicados no período de outubro de 1992 a maio de 2018.

**CONCLUSÃO:** A pregabalina é eficiente e segura no manuseio dos distúrbios do sono em pacientes com fibromialgia, pois diminui o número de despertares e aumenta o tempo de duração do sono.

**Descritores:** Fibromialgia, Pregabalina, Transtornos do sono-vigília.

### INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor generalizada crônica acompanhada de sintomas somáticos, como exaustão física, transtornos do humor, da cognição e do sono<sup>1</sup>. A literatura aponta valores de prevalência da FM na população em geral entre 0,2 e 6,6%, nas áreas urbanas entre 0,7 e 11,4%, nas rurais entre 0,1 e 5,2% e em populações especiais entre 0,6 e 15%<sup>2</sup>. No Brasil, a FM está presente em até 2,5% da população geral, predomina no sexo feminino, principalmente entre 35 e 44 anos<sup>3</sup>.

A FM pode afetar a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes de forma mais significativa do que outras condições inflamatórias como artrite reumatoide e espondiloartrites<sup>4</sup>. Um único paciente com FM pode custar dezenas de milhares de dólares a cada ano, sendo que os custos indiretos representam a maioria dos gastos totais e envolvem perdas de produtividade, redução de horas de trabalho, absenteísmo, invalidez, desemprego, aposentadoria antecipada, assistência informal e outros custos diretos<sup>5,6</sup>. Além disso, os pacientes com FM frequentemente apresentam várias comorbidades (por exemplo, depressão, ansiedade e distúrbios do sono), resultando em uma escalada extrema dos gastos gerais com saúde<sup>5</sup>.

A fisiopatologia da FM é multifatorial e se reflete na complexidade e variedade dos sintomas vivenciados pelos pacientes<sup>7</sup>. Entre os fatores envolvidos estão a função anormal dos sistemas autonômico e neuroendócrino, influências genéticas e fatores desencadeantes ambientais, como a exposição a estressores<sup>8</sup>. O principal fenômeno fisiopatológico da FM é a sensibilização central, caracterizada pela atenuação das vias nociceptivas inibitórias descendentes e favorecimento das vias pró-nociceptivas ascendentes<sup>9</sup>. Essas alterações contribuem para a maior sensibilidade à dor e persistência da dor generalizada<sup>8</sup>. Há também uma alteração importante na arquitetura do sono que prejudica a sua qualidade e favorece um sono não reparador<sup>10</sup>. Os distúrbios do sono podem estar relacionados à redução de energia e fadiga, além disso, podem também contribuir para o aumento da dor<sup>8</sup>, uma vez que podem prejudicar a cicatrização dos danos ao tecido muscular, prolongando a transmissão de estímulos sensoriais do tecido muscular danificado para o SNC e aumentando a percepção das dores musculares<sup>8,11</sup>. Por sua vez, a dor aumentada pode contribuir para o acréscimo dos distúrbios do sono, mantendo assim a fadiga do paciente e continuando a reparação inadequada do tecido muscular<sup>8,12</sup>.

O tratamento da FM deve ser multimodal devido à heterogeneidade dos sintomas, sendo que as estratégias de tratamento devem incluir

1. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil.

2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Apresentado em 10 de abril de 2018.

Aceito para publicação em 08 de maio de 2018.

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

**Endereço para correspondência:**

R. Coronel Corte Real, 513

90630-080, Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: edugdor@gmail.com

educação do paciente, fisioterapia, psicoterapia e farmacoterapia<sup>13</sup>. Dentre as terapias farmacológicas, os anticonvulsivantes são os mais frequentemente usados, sendo a pregabalina (PG) o representante da classe aprovado para o manuseio da FM nos Estados Unidos e em outros 25 países<sup>14</sup>, constituindo uma alternativa eficaz e segura<sup>15</sup>, com uma boa relação custo-benefício<sup>16</sup>. Com a PG, um bom número de pacientes consegue obter benefícios significativos em termos de controle da dor, qualidade de vida e principalmente na melhora do sono, além disso, os efeitos colaterais, embora sejam comuns, geralmente são leves, bem tolerados em longo prazo e podem ser monitorados na atenção primária<sup>17</sup>.

Baseado no exposto, faz-se válida uma discussão sobre a relação entre PG e o sono na FM, a fim de que o clínico tenha o maior embasamento possível na conduta dos casos. Portanto, o presente trabalho objetivou, por meio de uma revisão de literatura, responder à questão: *a pregabalina melhora os distúrbios do sono na fibromialgia?*

## CONTEÚDO

Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados Lilacs, Pubmed/Medline, Scielo e ScienceDirect, cruzando-se os seguintes descritores em língua inglesa e portuguesa: “fibromyalgia”; “sleep disorder”; “treatment”; “pregabalin”; “medicine”; “fibromialgia”; “distúrbios do sono”; “tratamento”; “pregabalina”; “fármacos”. Foram incluídos somente artigos de revisão de literatura, revisão sistemática, meta-análise e estudos clínicos randomizados publicados no período de outubro de 1992 a maio de 2018.

### O sono na fibromialgia

Dentre os pacientes com FM, 88% relatam dificuldade para dormir em um dos seguintes domínios: dificuldade em adormecer, dificuldade em permanecer dormindo ou acordar cedo demais, enquanto 63,05% relatam dificuldade em dois ou mais domínios<sup>18</sup>. Pacientes com FM têm comprometimento diurno da velocidade de desempenho em tarefas cognitivas complexas, juntamente com a experiência de dor difusa e sintomas não-restauradores do sono como fadiga, humor negativo e sonolência<sup>19</sup>. Há uma alteração importante na arquitetura do sono, evidenciando latências prolongadas de início do mesmo (o tempo que uma pessoa leva para adormecer depois que as luzes são apagadas), um aumento no estágio 1, redução do estágio 2, redução no sono alfa-delta e um aumento no número de despertares<sup>10,20,21</sup>. As durações mais curtas do estágio 2 podem prever os níveis de dor experimentados na FM<sup>20</sup>. A privação do sono em indivíduos saudáveis pode causar sintomas de FM, incluindo mialgia, sensibilidade e fadiga. Além disso, mecanicamente, a privação do sono prejudica as vias descendentes de inibição da dor que são importantes no controle e no enfrentamento da dor<sup>22</sup>. O Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) é um instrumento útil para caracterizar e quantificar os distúrbios do sono em pacientes com FM<sup>23</sup>, sendo que os pacientes com FM usualmente apresentam escores maiores de PSQI em comparação a indivíduos saudáveis<sup>24</sup>.

### Características farmacológicas da pregabalina

A PG é um ligante  $\alpha_2\delta$  que pertence à classe dos fármacos anticonvulsivantes, atuando por ligação à subunidade  $\alpha_2\delta$  dos canais de cálcio pré-sináptico voltagem-dependentes, o que resulta na redu-

ção do fluxo de cálcio através dos canais, possivelmente, pela sua interrupção de transporte e/ou através da diminuição da corrente de cálcio para o interior da célula<sup>25</sup>. Esse fluxo diminuído de cálcio subsequentemente inibe a liberação pré-sináptica de neurotransmissores, incluindo o glutamato e a substância P, que são implicados na patogênese do processamento anormal da dor visto no paciente FM<sup>26</sup>. A PG pode ser administrada em jejum ou com alimentos, sem efeito clinicamente significativo sobre o grau de absorção do mesmo. O pico das concentrações plasmáticas ocorre dentro de 1 a 2,5 horas após a sua administração, tanto de doses únicas como múltiplas<sup>25</sup>. A metabolização em humanos é quase inexpressiva, visto que aproximadamente 98% da PG é excretada na urina na forma inalterada<sup>27</sup>. Não há necessidade de monitoração de rotina das concentrações plasmáticas da PG<sup>27</sup>. Devido à falta de ligação às proteínas e ao metabolismo hepático negligenciável, a PG pode ser combinada com segurança com outros fármacos e utilizada em pacientes com insuficiência renal, quando a dose é adequada, sendo que a sua descontinuidade deve ser gradual<sup>28</sup>. Sedação, tontura, edema periférico e xerostomia são os eventos adversos mais prevalentes<sup>29</sup>.

### A pregabalina nos distúrbios do sono na fibromialgia

A eficácia e segurança da PG como monoterapia no tratamento de pacientes com FM é bem documentada. Foi realizada uma análise de dados de polissonografia de um estudo cruzado, controlado por placebo, randomizado, investigando o efeito desse fármaco e placebo no sono em FM. Um total de 119 pacientes [103 (87%) do sexo feminino] foram aleatorizados (1:1) para PG (150 a 450mg/dia) ou para placebo durante o período de tratamento 1 e vice-versa para o período 2. Houve um período de transição de duas semanas entre a conclusão do período 1 e o início do período 2. A dose alvo de PG foi de 300 a 450 mg/dia. A PG *versus* placebo diminuiu o número de despertares e aumentou o tempo de duração do sono, sendo esses efeitos refletidos e correlacionados com uma diminuição no “sono leve” (estágio 1) e um aumento no “sono profundo” (sono de ondas lentas). Mais especificamente, o tratamento com PG não teve um efeito importante na indução do sono, seja no início ou durante à noite, quando retornou ao sono. Em vez disso, o tratamento com PG resultou na consolidação do sono, reduzindo o número de despertares (isso é, levando a menos surtos de sono/vigília) e, ao fazê-lo, aumentou a duração e reduziu assim a fragmentação do sono<sup>30</sup>.

Clinicamente, os efeitos benéficos da PG sobre o sono em pacientes com FM também são suportados por uma série de trabalhos. Um estudo randomizado, duplamente encoberto, controlado por placebo, fez uso de PG (300mg, 450mg e 600mg/dia) ou placebo em pacientes adultos com FM por um total de 12 semanas. A amostra constou de 748 pacientes (com média de idade de 48 a 50 anos e que em média, tinham FM há 9-10 anos) foram randomizados em quatro grupos. A PG melhorou significativamente o índice de qualidade do sono, a iniciação e manutenção do sono, além de diminuir a perturbação e os índices de problemas do sono. Todas as doses proporcionaram melhorias significativas em relação ao placebo. No entanto, os efeitos do tratamento foram superiores para os grupos de 450mg e 600mg quanto aos escores diário de qualidade e perturbação do sono, respectivamente. Modelos de mediação indicaram que 43-80% dos benefícios no sono (*versus* placebo) foram efeitos diretos da PG, sendo o restante resultante de um efeito indireto do tratamento via alívio da dor<sup>31</sup>.

A dor inicial pode ser um influenciador importante nos resultados do tratamento com a PG. Cinco ensaios clínicos, randomizados, duplamente encobertos, controlados por placebo, fizeram uso de PG (300-450 mg/dia) em pacientes com FM com dor inicial moderada a intensa. Indivíduos com idade  $\geq 18$  anos apresentaram escores (0-10) médios de dor inicial moderada ( $\geq 4$ - $<7$ ) ou intensa ( $\geq 7$ -10), sem diferença entre os grupos de tratamento. A PG foi eficaz por 12 semanas para reduzir a dor e melhorar a qualidade do sono em pacientes com FM com dor moderada ou intensa no início do estudo, com efeitos maiores no subgrupo de dor intensa inicial<sup>32</sup>. Esses resultados são corroborados por outro estudo randomizado, duplamente encoberto, controlado por placebo, com o mesmo esquema posológico [PG (300mg/dia, 450mg/dia, 600mg/dia) ou placebo, administrados duas vezes ao dia], mas com um período de tratamento de 14 semanas, em uma população de 750 pacientes com FM, aleatoriamente designados, em um dos quatros grupos posológicos. Os dados demonstram que comparado com placebo, todas as 3 doses de PG foram associadas com melhora significativa nos escores de dor e na qualidade do sono<sup>33</sup>.

O tempo para os efeitos da PG na FM também foram estudados. Um total de 2.747 pacientes com FM (idade entre 18 e 82 anos), foram incluídos em uma análise de quatro ensaios de 8 a 14 semanas, placebo controlado, com PG de dose fixa (150-600mg/dia), com o objetivo de determinar o tempo de melhora clínica imediata e sustentada na qualidade da dor e do sono. No tratamento com PG houve melhorias significativas na dor e no sono no final do estudo, em comparação com o placebo, sendo que as respostas imediatas ocorreram no prazo de 1 a 2 dias após o início do tratamento. O tempo até o início da melhora clínica, sustentada na qualidade do sono, também foi calculado. Pelo menos 25% dos pacientes que receberam PG alcançaram melhora clínica sustentada no sono no 2º dia em comparação com o 9º dia nos que receberam placebo, e pelo menos 50% dos que receberam PG alcançaram melhora clínica sustentada do sono no 11º dia. O valor do percentil 50 não pôde ser calculado para o placebo, pois em nenhum momento 50% dos pacientes tratados com placebo alcançaram uma melhora clínica sustentada do sono. Os autores concluem que ambas as melhorias clínicas imediatas e sustentadas na qualidade da dor e do sono ocorreram mais rapidamente com o uso da PG *versus* placebo<sup>34</sup>.

Embora a maioria dos estudos de FM se concentre principalmente no tratamento com monoterapia, a PG pode ser combinada com segurança com outros fármacos, podendo agravar a sedação quando combinada com depressores do sistema nervoso central<sup>28</sup>. Um estudo comparou uma combinação de PG-duloxetina a cada monoterapia. Utilizando um delineamento cruzado, randomizado, duplo-cego, 4 períodos, os pacientes com FM receberam doses máximas toleradas de placebo, PG (450mg), duloxetina (120mg) e combinação pregabalina-duloxetina por 6 semanas. Ao final do período de avaliação, a combinação farmacológica foi superior ao placebo e às monoterapias em múltiplos desfechos, principalmente em relação à melhora na dor e na qualidade do sono. No entanto, esses benefícios podem vir com um risco de aumento da sonolência<sup>35</sup>. Um estudo comparou a combinação de PG com trazodona (um antidepressivo) versus a monoterapia de trazodona. Foi administrada trazodona (50-300mg/dia) a 66 pacientes com FM durante 12 semanas. Na sequência, 41 desses pacientes receberam a adição de PG (75-450mg/

dia) ao tratamento por 12 semanas. Embora a monoterapia tenha sido capaz de promover benefícios quanto à dor e ao sono, a combinação farmacológica resultou em redução da dor e aumento da qualidade do sono de forma ainda mais acentuada<sup>36</sup>.

Em virtude do paciente com FM frequentemente apresentar comorbidades, por vezes, o tratamento da FM deverá ser feito em concomitância ao tratamento das outras condições<sup>5</sup>. Com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da PG em pacientes com FM com depressão comórbida, tomando fármaco antidepressivo concomitante, um estudo cruzado, randomizado, duplamente encoberto, com 2 períodos e 2 vias, controlado por placebo, foi composto de dois períodos de tratamento de 6 semanas, separados por uma fase de *washout* de 2 semanas. Pacientes com FM (idade  $\geq 18$  anos) tomando uma dose estável de inibidor seletivo de recaptação de serotonina, ou um inibidor de recaptação de serotonina/norepinefrina para depressão, foram randomizados 1:1 para receber PG/placebo ou placebo/PG em 300 ou 450 mg/dia. O fármaco antidepressivo foi continuada durante todo o estudo. Em comparação com o placebo, os escores médios de dor final tiveram uma redução estatisticamente significativa com a PG. Além disso, houve melhora importante nos quesitos de ansiedade, depressão, e principalmente qualidade do sono. Os autores concluem que a PG pode ser administrada em concomitância ao fármaco antidepressivo, sem interferência no tratamento do transtorno depressivo e colaborando na melhora de ambos os quadros<sup>37</sup>.

Embora a dose indicada de PG para os efeitos no sono na FM seja de 300 a 450mg dividida em duas vezes ao dia, recomenda-se a elevação gradual em incrementos semanais com base na tolerabilidade aos efeitos adversos e na resposta terapêutica<sup>28</sup>. A PG apresenta um bom perfil de segurança de eventos adversos e de tolerabilidade de pacientes com FM em acompanhamentos de longo prazo (14, 26, 52 semanas)<sup>38,39</sup>.

## CONCLUSÃO

A PG é um fármaco eficiente e seguro no manuseio dos distúrbios do sono em pacientes com FM devido à diminuição do número de despertares e aumento do tempo de duração do sono.

## REFERÊNCIAS

- Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15022.
- Marques AP, Espírito Santo AS, Berraneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(4):356-63.
- Heymann RE, Paiva ES, Martinez JE, Helfenstein Jr M, Rezende MC, Provenza JR, et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(2):S467-76.
- Ovayolu N, Ovayolu O, Karadag G. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis, fibromyalgia syndrome, and rheumatoid arthritis: a comparison with a selected sample of healthy individuals. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):655-64.
- Skaer TL. Fibromyalgia: disease synopsis, medication cost effectiveness and economic burden. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(5):457-66.
- Silverman S, Dukes EM, Johnston SS, Brandenburg NA, Sadosky A, Huse DM. The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(4):829-40.
- Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-55.
- Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med*. 2009;122(12 Suppl):S22-30.
- Chakr RM, Xavier RM. Fibromialgia: princípios práticos que auxiliam na indicação e no ajuste do tratamento medicamentoso. *J Bras Med*. 2014;102(6):23-9.
- Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci*. 1998;315(6):367-76.

11. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992;35(1):1113-6.
12. Davies KA, Macfarlane GJ, Nicholl BI, Dickens C, Morriss R, Ray D, et al. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: results from the EPi-FUND study. *Rheumatology.* 2008;47(1):1809-13.
13. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-28.
14. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. WITHDRAWN: anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(10):CD010782.
15. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007076.
16. Lloyd A, Boomershine CS, Choy EH, Chandran A, Zlateva G. The cost-effectiveness of pregabalin in the treatment of fibromyalgia: US perspective. *J Med Econ.* 2012;15(3):481-92.
17. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN. Clinical utility, safety, and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Drug Healthc Patient Saf.* 2016;17(8):13-23.
18. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(7):961-7.
19. C-oté KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997;24(10):2014-23.
20. Burns JW, Crofford LJ, Chervin RD. Sleep stage dynamics in fibromyalgia patients and controls. *Sleep Med.* 2008;9(6):689-96.
21. Diaz-Piedra C, Catena A, Sánchez AI, Miró E, Martínez MP, Buena-Casal G. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: the role of clinical and polysomnographic variables explaining poor sleep quality in patients. *Sleep Med.* 2015;16(8):917-25.
22. Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(9):513-20.
23. Osorio CD, Gallinaro AL, Lorenzi-Filho G, Lage LV. Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1863-5.
24. Rener-Sitar K, John MT, Pusalavidyasagar SS, Bandyopadhyay D, Schiffman EL. Sleep quality in temporomandibular disorder cases. *Sleep Med.* 2016;25:105-12.
25. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia.* 2004;45(6):13-8.
26. Kim L, Lipton S, Deodhar A. Pregabalin for fibromyalgia: some relief but no cure. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(1):255-61.
27. Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(1):105-15.
28. Boomershine CS. Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res.* 2010;3:81-8.
29. Toth C. Drug safety evaluation of pregabalin. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(3):487-502.
30. Roth T, Bhadra-Brown P, Pitman VW, Resnick EM. Pregabalin improves fibromyalgia-related sleep disturbance. *Clin J Pain.* 2016;32(4):308-12.
31. Russell IJ, Crofford LJ, Leon T, Cappelleri JC, Bushmakin AG, Whalen E, et al. The effects of pregabalin on sleep disturbance symptoms among individuals with fibromyalgia syndrome. *Sleep Med.* 2009;10(6):604-10.
32. Clair A, Emir B. The safety and efficacy of pregabalin for treating subjects with fibromyalgia and moderate or severe baseline widespread pain. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(3):601-9.
33. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9(9):792-805.
34. Arnold LM, Emir B, Pauer L, Resnick M, Clair A. Time to improvement of pain and sleep quality in clinical trials of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Pain Med.* 2015;16(1):176-85.
35. Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Towheed T, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain.* 2016;157(7):1532-40.
36. Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Rico-Villademoros F. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12(16):1-9.
37. Arnold LM, Sarzi-Puttini P, Arsenault P, Khan T, Bhadra Brown P, Clair A, et al. Efficacy and safety of pregabalin in patients with fibromyalgia and comorbid depression taking concurrent antidepressant medication: a randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1237-44.
38. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(9):CD011790.
39. Arnold LM, Emir B, Murphy TK, Zeiher BG, Pauer L, Scott G, et al. Safety profile and tolerability of up to 1 year of pregabalin treatment in 3 open-label extension studies in patients with fibromyalgia. *Clin Ther.* 2012;34(5):1092-102.