

Efeitos adversos no tratamento da Esclerose Múltipla com drogas imunomoduladoras - experiência em 118 casos

Side effects of immunomodulatory drugs in the treatment of Multiple Sclerosis - experience in 118 cases

Charles Peter Tilbery¹, Mirela Martins Fazzito², Sergio Semeraro Jordy², Rodrigo Barbosa Thomaz², Ivone Regina Fernandes³

RESUMO

Drogas imunomoduladoras são as mais prescritas para pacientes com esclerose múltipla, reduzindo a frequência dos surtos e a atividade da doença, porém podem ocorrer efeitos adversos, que influenciam significativamente na aderência ao tratamento. Objetivo. Relatar o perfil de efeitos adversos em pacientes medicados com imunomoduladores e as condutas adequadas para manter a adesão ao tratamento. Método. Foi realizada análise retrospectiva de 276 prontuários de pacientes do CATEM, sendo considerados aqueles em tratamento imunomodulador por um período mínimo de 5 anos. Consideramos o uso de um único imunomodulador e a migração para um segundo ou terceiro medicamento, e os efeitos classificados em leves, moderados ou graves. Resultados. Foram relatados efeitos adversos em 118 (42,7%) pacientes, 50 (42,3%) com efeitos leves, 45 (38,1%) moderados e 23 (19,4%) graves. Os efeitos adversos mais freqüentes foram reações locais em 31 (26,2%), e moderados em 17 (14,4%). Ocorreram efeitos adversos em 42 (47,7%) dos 88 pacientes com INFβ-1b SC, em 41 (54,6%) dos 75 com INFβ-1a SC, em 16 (25,8%) dos 62 com INFβ-1a IM, e em 19 (37,2%) dos 51 com acetato de glatirâmer. Conclusões. Os efeitos adversos são comuns durante o tratamento com imunomoduladores e o manejo adequado aumenta a aderência ao tratamento.

Unitermos. Esclerose múltipla, Imunomoduladores, Efeitos Adversos, Manejo.

Citação. Tilbery CP, Fazzito MM, Jordy SS, Thomaz RB, Fernandes IR. Efeitos adversos no tratamento da esclerose múltipla com drogas imunomoduladoras - experiência em 118 casos.

Trabalho realizado no CATEM - Centro de Atendimento e Tratamento da Esclerose Múltipla da Santa Casa de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil

1. Neurologista, Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Coordenador do Centro de Atendimento e Tratamento da Esclerose Múltipla da Santa Casa de São Paulo - CATEM. São Paulo-SP, Brasil.

2. Neurologistas do CATEM. São Paulo-SP, Brasil.

3. Enfermeira. Doutora em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Enfermeira do CATEM. São Paulo-SP, Brasil

SUMMARY

Immunomodulatory drugs are the most widely prescribed for patients with multiple sclerosis, with reduction of the relapse rate and disease activity, although the occurrence of adverse effects affects strongly on treatment adherence. Objective: To relate the adverse effects profile in MS patients treated with immunomodulatory drugs during five years period, and their management that might improve adherence. Method: We analyzed retrospectively 276 patients charts registered at CATEM, considering the use of one immunomodulatory drug and the migration between two or three drugs, at least for 5 years, and the adverse effects were classified in mild, moderate and severe. Results: We related the occurrence of adverse effects in 118 (42.7%) patients, 50 (42.3%) with mild effects, 45 (38.1%) moderate and 23 (19.4%) severe. The most common adverse effects were site injections reactions in 31 (26.2%), and moderate in 17 (14.4%). There were adverse effects in 42 (47.7%) of 88 INFβ-1b SC patients, in 41 (54.6%) of 75 INFβ-1a SC patients, in 16 (25.8%) of 62 INFβ-1a IM patients, and in 19 (37.2%) of 51 Glatiramer Acetate patients. Conclusions: The adverse effects during immunomodulatory treatment are common and their correct management impacts strongly in patient's adherence.

Keywords. Multiple Sclerosis, Immunologic Factors, Side Effects, Handling.

Citation. Tilbery CP, Fazzito MM, Jordy SS, Thomaz RB, Fernandes IR. Side effects of immunomodulatory drugs in the treatment of multiple sclerosis - experience in 118 cases.

Endereço para correspondência:

Charles P Tilbery

R. Jacques Felix, 326/131

CEP 04509-001, São Paulo-SP, Brasil

E-mail: cptilbery@gmail.com

Recebido em: 10/03/2009

Revisado em: 11/03/2009 a 11/08/2009

Aceito em: 12/08/2009

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

Os imunomoduladores têm demonstrado efeitos promissores no tratamento da esclerose múltipla (EM), reduzindo o aparecimento de novas lesões, diminuindo a frequência dos surtos, retardando a progressão nas formas remitente-recorrentes e, por conseqüência, acúmulo de incapacidades na evolução da mesma^{1,2}. Estes medicamentos imunomoduladores incluem substâncias derivadas do interferon beta (INFβ 1a IM, INFβ 1a SC e INFβ 1b SC) e o acetato de glatirâmer (AG)^{3,4}.

O benefício destas drogas é amplamente reconhecido, porém a aderência ao tratamento é muito variável, havendo relatos de taxas de abandono que variam de 33,9% até 45% dos casos^{1,5}. Há poucas informações na literatura quanto as causas e condutas a serem adotadas diante desta situação^{4,6} porém, a ocorrência de efeitos adversos aos imunomoduladores, se devidamente identificados e orientados, podem evitar a interrupção do tratamento ou a migração de medicamento^{7,8}.

O objetivo deste trabalho é relatar a nossa experiência na detecção e manejo destas reações adversas.

MÉTODO

Amostra

Foram avaliados, em estudo retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa (Projeto nº 216/2008) os prontuários de 276 pacientes que permaneceram aderentes ao tratamento com imunomoduladores por período mínimo de 5 anos no CATEM (Centro de Atendimento e Tratamento da Esclerose Múltipla da Santa Casa de São Paulo).

Procedimento

Foram registrados, em estudo descritivo, os efeitos adversos aos medicamentos relatados pelos pacientes aos seus neurologistas e/ou a enfermeira responsável pela administração da droga (único imunomodulador e migração para um segundo ou terceiro medicamento) e classificados em leves, moderados ou graves. Foram considerados efeitos adversos leves aqueles que não interferiram com as atividades da vida diária e, se necessário, medicados com analgésicos comuns e ou antiinflamatórios, reverteram no prazo médio de 3 a 6 semanas, não sendo necessário interromper seu uso. Efeitos colaterais moderados foram aqueles que comprometeram as atividades

da vida diária, causando desconforto maior, medicados com analgésicos e/ou antiinflamatórios por períodos de tempo superior a 6 semanas, e que em alguns casos motivaram a migração para outro imunomodulador. Finalmente, efeitos colaterais graves foram todos aqueles que interferiram de modo significativo nas atividades diárias e que, pela sua intensidade, foram suspensos e prescritos outros medicamento não imunomoduladores.

RESULTADOS

Entre abril de 1997 e dezembro de 2006, 498 pacientes com EM iniciaram tratamento, 392 com imunomoduladores e 180 pacientes com outras drogas. Do grupo inicial de 392 pacientes (107 com INFβ-1b SC, 79 com INFβ-1a IM, 107 com INFβ-1a SC e 99 com acetato de glatirâmer) selecionamos 276 que permaneceram aderentes ao tratamento por 5 anos (88 com INFβ-1b SC, 75 com INFβ-1a SC, 62 com INFβ-1a IM e 51 com AG). Foram excluídos 116 pacientes deste estudo (52 por abandono no seguimento sem motivos declarados, 50 por opção de tratamento em outros centros e 14 por mudança de domicílio).

Foram relatados efeitos adversos em 118 (42,7%) casos, leves em 50 (42,3%) pacientes, moderados em 45 (38,1%) e graves em 23 (19,4%) casos. Os efeitos adversos mais freqüentes foram reações locais em 31 (26,2%) dos pacientes, de natureza moderada em 17 (14,4%) destes (Tabela 1).

Em relação ao medicamento observamos efeitos adversos em 42 (47,7%) dos 88 pacientes em uso de INFβ-1b SC, em 41 (54,6%) dos 75 em uso de INFβ-1a SC, em 16 (25,8%) dos 62 pacientes em uso de INFβ-1a IM, e em 19 (37,2%) dos 51 pacientes em uso de acetato de glatirâmer (Tabela 2).

De acordo com o uso de um, dois ou três imunomoduladores os pacientes foram subdivididos em três grupos respectivamente e os efeitos adversos distribuídos por estes grupos e pela droga em uso. Verificamos que no grupo de pacientes que utilizaram 1 imunomodulador (130 casos), 50 (38%) apresentaram efeitos adversos, naqueles que migraram para um segundo imunomodulador (54 casos) contabilizamos efeitos adversos em 45 (83%) e, por fim, registramos efeitos adversos em todos os 23 pacientes em que fizeram uso de terceiro imunomodulador. Assim, o INFβ-1b foi responsável por efeitos colaterais em 42 (35,5%) pacientes, o INFβ-1a SC por reações adversas em 41 (34,7%) pacientes, o INFβ-1a IM em 16 (13,5%)

casos e o acetato de glatirâmer em 19 (16,1%) pacientes. O INF β -1b SC foi o principal medicamento a causar efeitos adversos leves naqueles pacientes que utilizaram como primeira opção (11 pacientes) e o INF β -1a SC quando prescrito como segunda ou terceira opção (5 e 4 pacientes respectivamente). Na análise dos efeitos moderados observa-se dados semelhantes (6 casos para o INF β -1b SC como primeira opção e 7 e 5 casos com o INF β -1a SC como segundo e terceiro imunomodulador respectivamente). Os efeitos adversos graves foram observados com uso de INF β -1a SC em 4 casos quando esta droga foi a primeira opção, em 3 casos com INF 1 a SC como segunda opção e como terceiro imunomodulador em 1 caso tanto para INF β -1a IM como para o acetato de glatirâmer (Tabela 2).

EFEITOS ADVERSOS	LEVES	%	MODERADOS (%)		GRAVES (%)		TOTAL (%)	
Mal Estar	17	14,4	5	4,2	0	0	22	18,6
Cafaléia	10	8,4	5	4,2	0	0	15	12,7
Reação Local	9	7,6	17	14,4	5	4,2	31	26,2
Flu-Like	10	8,4	9	7,6	0	0	19	16,1
Letargia	3	2,5	0	0	0	0	3	2,5
Plurido	1	0,8	0	0	0	0	1	0,8
Queda de Cabelo	0	0	4	3,3	0	0	4	3,3
Taquicardia	0	0	3	2,5	0	0	3	2,5
Insonia	0	0	2	1,6	0	0	2	1,6
Depressão	0	0	0	0	9	7,6	9	7,6
Lipodistrofia	0	0	0	0	5	4,2	5	4,2
Alt. Laboratoriais	0	0	0	0	4	3,3	4	3,3
TOTAL	50	42,3	45	38,1	23	18,4	118	100

Tabela 1. Efeitos Colaterais leves, moderados e graves em 118 pacientes em uso de imunomoduladores, em números absolutos e porcentagem.

DISCUSSÃO

As taxas de abandono no tratamento com imunomoduladores nas formas remitentes-recorrentes da EM, são maiores durante os primeiros 2 anos e menores nos primeiros 6 meses de tratamento, variando entre 17%⁹ a 39%⁷ após 4 anos e de 28%¹⁰ após 5 anos de uso do medicamento. Assim, em 622 pacientes, tratados por tempo médio de 47,1 meses, 107 (17%) interromperam o tratamento, 52 (48%) nos primeiros 2 anos e somente 18 (1,7%)

Tabela 2. Relação dos pacientes e efeitos adversos leves e moderados ao imunomodulador utilizado em 118 casos.

Efeitos Diver-sos			Leves				Moderados	
Dro-gas	1(%)	2(%)	3(%)	T o t a l (%)	1(%)	2(%)	T o t a l (%)	
1b sc	11(26,1)	2(4,7)	2(4,7)	15(35,7)	6(14,2)	8(19)	20(41,6)	
1a sc	9(21,9)	5(12,1)	4(9,7)	18(44,3)	4(9,7)	7(17)	16(39)	
1a im	6(37,5)	3(18,7)	2(12,5)	11(68,7)	1(6,2)	0	1(6,2)	
AG	3(15,7)	2(10,5)	1(5,2)	6(31,5)	4(21)	3(15,7)	8(42)	
Total	29	12	9	50	15	18	45	

1b sc = Interferon 1b subcutâneo; 1a sc = Interferon 1a subcutâneo; 1a im = interferon 1a intramuscular; AG = Acetato de Glatirâmer

nos primeiros 6 meses⁹. Dados semelhantes foram registrados por outros autores (28%¹⁰ e 39%⁷). Na nossa série 25% e 27% dos pacientes abandonaram o tratamento após 2 e 5 anos respectivamente¹¹.

Entre as causas deste abandono observa-se que expectativas exageradas, em relação à eficácia do tratamento, são responsáveis pela descontinuação em 64% dos casos no primeiro ano de tratamento¹²; pacientes com formas progressivas da EM tendem a abandonar o tratamento nos primeiros 6 meses, número maior do que nos portadores das formas remitente-recorrentes (30% x 14%⁹, 23% x 13%¹⁰) e 19% x 8% na nossa série¹¹.

A perda de eficácia do medicamento é outro fator de abandono do tratamento. O INF β -1b é o principal responsável pela descontinuação do tratamento (53% em 5 anos) seguido pelo acetato de glatirâmer (38% em 6 anos), INF β -1a IM (38% em 4 anos) e o INF β -1a 44 mcg (26% em 8 anos)^{8,12,13}. Na nossa casuística, após 3 anos, os dados relativos ao abandono por perda de eficácia são distintos, principalmente pelo fato dos imunomoduladores terem sido aprovados no Brasil em datas distintas (1997 e 2001): INF β -1b 9% em 2,5 anos, INF β -1a IM 6% em 2,1 anos, INF β -1a 44 mcg 15% em 2,5 anos e 9 % para o acetato de glatirâmer em 2 anos¹¹.

Ao contrário das causas de abandono do tratamento descritas acima, de difícil manejo, a ocorrência de efeitos adversos às drogas, se identificadas, permitem, em muitos casos, condutas que impeçam a perda de adesão ao tratamento. Verificamos, em trabalho anterior, que estas reações foram relatadas em 37,5% dos nossos casos¹¹, e optamos em ampliar a casuística para estudo mais detalhado destas reações, uma vez que dados de literatura são escassos.

Os sintomas flu-like foram relatados em 6,5% em uma das séries de pacientes, sem especificar a droga utilizada⁹ (16% na nossa série¹¹) e em 13,7% com INF β -1b e 12,8% com INF β -1a SC respectivamente¹⁴. Habitualmente se iniciam entre 3 a 6 horas após a administração do medicamento e melhoram gradativamente após 24 horas da aplicação e resolução completa durante os primeiros três meses de tratamento na maioria dos casos. Ocorrem em aproximadamente 75% dos pacientes, incluem febre, mialgia, cefaléia, fadiga e calafrios, mais comuns em mulheres e em pacientes com baixo peso corporal¹⁵. Acredita-se que o aumento das citocinas inflamatórias (IL-6, INF gama e prostaglandinas) e o efeito direto dos imunomoduladores nos neurônios hipotalâmicos sejam as responsáveis por estes sintomas¹⁶⁻¹⁸. Nestes casos recomenda-se o escalonamento da dose do medicamento no início do tratamento, com metade da dose total nas primeiras aplicações e aumentando-as nas 4 a 6 semanas seguintes, até alcançar a dose plena. Outra orientação é recomendar que a aplicação seja noturna, com o que os sintomas se atenuam ou ainda utilizar antiinflamatórios e nestes casos o ibuprofeno, na dose de 400mg, se mostra mais eficaz que o ácido salicílico e/ou acetaminofeno. Outra opção ainda é utilizar prednisona oral, na dose de 10mg ao dia associado ou não ao antiinflamatório^{19,20}.

Observamos na nossa casuística 22 pacientes que apresentaram sensação de mal estar no ato da aplicação do medicamento (Tabela 1). Este fato decorre da fobia do possível efeito da injeção e pacientes apresentam grande ansiedade sempre que se aproxima o momento da aplicação, fato observado entre 7 a 22 % da população geral^{21,22}. Os sintomas mais comuns desta fobia incluem grande ansiedade, que podem vir acompanhado de resposta vaso-vagal, sensação vertiginosa e às vezes síncope²³.

As alterações laboratoriais mais frequentes na vigência do uso de imunomoduladores são as hematológicas (linfopenia, neutropenia, leucopenia) e as hepáticas (aumento das enzimas)¹⁸, (quatro casos na nossa série) (Tabela 1) raramente graves e, na maioria das vezes, reversíveis, porém casos raros de exacerbação de hepatite B e C foram descritos em alguns pacientes em uso de INF²⁴. Deve-se solicitar hemograma completo e enzimas hepáticas mensalmente no primeiro trimestre de tratamento e, a seguir, cada 4 meses no primeiro ano de tratamento. Limites toleráveis nos exames laboratoriais, durante o monitoramento do trata-

mento com imunomoduladores não são idênticos aos da Organização Mundial de Saúde¹⁸. Na prática, diante da elevação destes exames acima do limite de segurança, tanto os hematológicos, bem como os hepáticos, a dose da droga deve ser temporariamente reduzida e, ultrapassados os valores, devemos suspender o medicamento¹⁵ (quatro casos na nossa série). Uma vez normalizadas as taxas, o medicamento pode ser novamente prescrito e, sua dose, gradualmente aumentada. Não há evidências de interação entre os imunomoduladores e outros medicamentos, porém caso haja associação com anticonvulsivantes, antidepressivos, ticlopidina ou mesmo antiinflamatórios, não esteróides, o monitoramento deve ser mais detalhado¹⁵.

A depressão, observada em nove pacientes da nossa série e que motivou a suspensão do imunomodulador, apresenta taxas variáveis na literatura. Dos 372 pacientes, incluídos no estudo com INF β -1b, cinco suicidaram-se, fato não constatado no grupo placebo³. Nas formas progressivas da doença, o estudo Europeu com INF β -1b, constatou que a depressão foi mais prevalente no grupo que utilizou placebo²⁵. Em outro estudo, desta feita com INF β -1a, não houve diferenças significativas no escore de depressão de Beck entre os grupos medicados e em uso de placebo^{4,26}. Assim, apesar dos relatos de depressão não serem frequentes, devemos estar atentos a este efeito adverso^{27,28}.

A incidência e gravidade das complicações localizadas no sítio da aplicação, ocorrem em 13,1% dos casos com INF β -1b e em 12,2% dos pacientes com INF β -1a SC¹⁴, porém a proporção maior de reações adversas na pele foram relatados para o AG em relação ao INF (16,8% x 6,6%)²⁹ e dependem da via de administração (as aplicações intramusculares causam menor número de complicações que as subcutâneas) e são mais comuns no primeiro mês de tratamento e em mulheres, melhorando após 6 meses de uso da droga. Observa-se no local da aplicação, dor, irritação na pele, nódulos subcutâneos e reações eritematosas³⁰ (Figura 1). As reações locais foram, na nossa experiência, a principal causa de efeitos adversos relatados por 31 pacientes (26,2%) (Tabela 1). O mecanismo destas reações é desconhecido, provavelmente devido à resposta inflamatória ao INF, influenciada pelo ato da aplicação e espessura do tecido subcutâneo, uma vez que se observa na prática que as reações locais são mais frequentes após a aplicação do medicamento nos membros do que no abdômen e nádegas²⁹.

Figura 1. Lesões eritematosas em membros inferiores



A necrose cutânea ocorre em aproximadamente 5% de todos os pacientes tratados com interferon subcutâneo ou em 8 em cada 150.000 aplicações²⁶, como o observado em nossos casos e está diretamente relacionada às técnicas incorretas de aplicação, ao uso de agulhas de tamanho menor que o apropriado, solução injetável muito fria, uso repetitivo dos mesmos locais de aplicação ou exposição prolongada dos locais de aplicação ao sol ou raios ultravioletas^{29,30}.

O mecanismo responsável por estas reações ainda não foi devidamente esclarecido, alguns admitem a hipótese da presença local de uma vasculite e/ou microtrombose²⁴. Podemos atenuar estas reações utilizando compressas geladas no local da aplicação, diluindo completamente a droga e aplicando-a na temperatura ambiente. Ibuprofeno ou outros antiinflamatórios não esteróides aliviam a dor na maioria dos casos, entretanto torna-se essencial avaliar periodicamente a técnica de injeção, por meio de visitas agendadas com as enfermeiras e/ou neurologistas envolvidos no tratamento. Nestas avaliações os neurologistas e/ou as enfermeiras terão a oportunidade de não só avaliar as técnicas de administração, bem como reforçar a aderência e enfatizar as expectativas do tratamento². Na maioria dos casos, adotando estas condutas, o tratamento pode prosseguir se as reações forem discretas ou moderadas., porém nos pacientes com reações adversas graves, como na ocorrência de necrose ou lipodistrofia (observado em cinco dos nossos casos, Tabela 1, Figura 2), a droga deve ser suspensa^{29,30} e, se necessário, aplicar curativo estéril nas lesões não utilizando corticóide tópico.

Os imunomoduladores, de uso subcutâ-

neo, dispõem de auto-injetores, que facilitam a aplicação, reduzem a intensidade e frequência das reações cutâneas. Há um número significativo de pacientes que não se adaptam aos auto-injetores e preferem manter as técnicas manuais. Produtos pré-preparados permitem melhor conveniência nas aplicações, principalmente em pacientes com dificuldades motoras^{6,29}.

Fica evidente que, se devidamente reconhecidos, os efeitos adversos são leves na maioria dos pacientes (42,3% dos nossos casos), e se devidamente tratados evitam a interrupção do tratamento.

Tabela 3. Relação dos pacientes e reações adversas graves ao imunomodulador utilizado em 118 casos.

Efeitos Diversos		Graves			TOTAL
Drogas	1(%)	2(%)	3(%)	Total (%)	
1b sc	2(4,7)	5(11,9)	0	7(16,6)	42
1a sc	4(9,7)	3(7,3)	0	7(17)	41
1a im	0	3(18,7)	1(6,2)	4(25)	16
AG	0	4(21)	1(5,2)	5(26,3)	19
Total	6	15	2	23	118

1b sc = Interferon 1b subcutâneo; 1a sc = Interferon 1a subcutâneo; 1a im = interferon 1a intramuscular; AG = Acetato de Glatirâmer

CONCLUSÃO

A adesão ao tratamento é vital na eficácia no tratamento de pacientes com doenças crônicas, assim ao prescrever imunomoduladores para pacientes com EM devemos instruí-los adequadamente a respeito das expectativas do tratamento, ocorrência de efeitos adversos e as condutas adotadas nestes casos.



Figura 2. Lipodistrofia na coxa face anterior.

Na maioria das vezes os efeitos adversos são leves e transitórios e estão relacionadas à má técnica de aplicação do medicamento e podem ser a causa principal de perda de adesão ao tratamento. A maioria dos pacientes recebe instruções na preparação e administração dos imunomoduladores, entretanto torna-se vital avaliar a compreensão destas informações periodicamente e, se possível verificar pessoalmente a técnica de aplicação, por meio de visitas agendadas com as enfermeiras e/ou neurologistas envolvidos no tratamento. Nestas avaliações os neurologistas e/ou as enfermeiras terão a oportunidade de não só avaliar as técnicas de aplicação, bem como reforçar a adesão ao tratamento e não se precipitar na migração de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Turner AP, Kivlahan DR, Sloan AP, Haselkorn JK. Predicting ongoing adherence to disease modifying therapies in multiple sclerosis: utility of the health beliefs model. *Mult Scler* 2007;13:1146-52.
2. Frohman EM, Brannon K, Alexander S, Sims D, Phillips JT, O'Leary S, et al. Disease modifying agents related skin reactions in multiple sclerosis: prevention, assessment and management. *Mult Scler* 2004;10:302-7.
3. The IFN beta Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
4. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta 1-a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
5. Mohr DC, Goodkin DE, Masuoka L, Dick LP, Russo D, Eckhardt J, et al. Treatment adherence and patient retention in the first year of a phase III clinical trial for the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999;53:192-7.
6. Hadjimichael O, Volmer TL. Adherence to injection therapy in multiple sclerosis: patient survey. *Neurology* 1999;53:1190-7.
7. Tremlett HL, Oger J. Interrupted therapy. Stopping and switching of the β -interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003;61:551-4.
8. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:169-78.
9. Rio J, Porcel J, Téllez N. Factors related with adherence to interferon β and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:306-9.
10. O'Rourke K, Hutchinson M. Analysis of stopping patterns in INFB therapy. *Mult Scler* 2005;11:46-50.
11. Jordy SS, Tilbery CP, Fazzito MM. Immunomodulatory therapy migration in relapsing remitting multiple sclerosis. A study of 152 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:11-4.
12. Mohr DC, Goodking DE, Likosky W, Dwyer P. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta -1b: relationship to adherence to treatment. *Mult Scler* 1996;2:222-6.
13. Dubois BD, Keenan E, Porter BE, Kapoor R, Rudge P, Thompson AJ, et al. Interferon beta in multiple sclerosis: .experience in a British specialist multiple sclerosis centre *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003;74:946-9.
14. Baum K, Leary CO, Ferrer FC, Klímová E, Procházková L, Bugge J, et al. Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a or 1b. *Mult Scler* 2007;13:1153-60.
15. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BGW, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta 1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996;46:12-8.
16. Dayal AS, Jensen MA, Lledo A, Arnason BGW. Interferon-gamma-secreting cells in multiple sclerosis treated with interferon beta 1-b. *Neurology* 1995;45:2173-7.
17. Arnason BGW, Reder AT. Interferons and multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:495-547.
18. Walter EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999;53:1622-7.
19. Munschauer FE, Kinkel RP. Managing side effects of interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther* 1997;19:883-93.
20. Rio J, Nos C, Marzo ME, Tintoré M, Montalban X. Low-dose steroids reduce flu-like symptoms at the initiation of INF beta 1b in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1998;50:1910-2.
21. Agras S, Sylvester D, Oliveau D. The epidemiology of blood-injection-injury phobia. *Psychol Med* 1998;28:1129-36.
22. Costello CG. Fears and phobias in women: a community study. *J Abnorm Psychol* 1982;4:280-6.
23. Cox D, Mohr DC. Managing difficulties with adherence to injectable medications due to blood, injection, and injury phobia and self-injection anxiety. *Am J Drug Deliv* 2003;1:215-21.
24. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Safety* 1994;10:115-50.
25. European Study Group on Interferon beta 1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.
26. PRISMS (Prevention of relapses, disability by interferon beta 1a subcutaneously in multiple sclerosis). Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
27. Fukunishi K, Tanaka H, Marruyama J, Takahashi M, Ueshima K, Sakata I, et al. Burns in a suicide attempt related to psychiatric side effects of interferon. *Burns* 1998;24:581-3.
28. Borrás C, Rio J, Porcel J, Barrios M, Tintore M, Montalban X. Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta 1b. *Neurology* 1999;52:1636-9.
29. Tremlett HL, Oger J. Ten years of adverse drug reactions reports for the multiple sclerosis immunomodulatory therapies: a Canadian perspective. *Mult Scler* 2008;14:94-105.
30. Gaines AR, Varricchio F. Interferon beta 1b injection site reactions and necroses. *Mult Scler* 1998;4:70-3.