Copyright ► 1997 - 2025 Dr. Pierre d'Almeida Telles Filho

Asma

Tratamento da Asma

CORTICOIDE INALATÓRIO

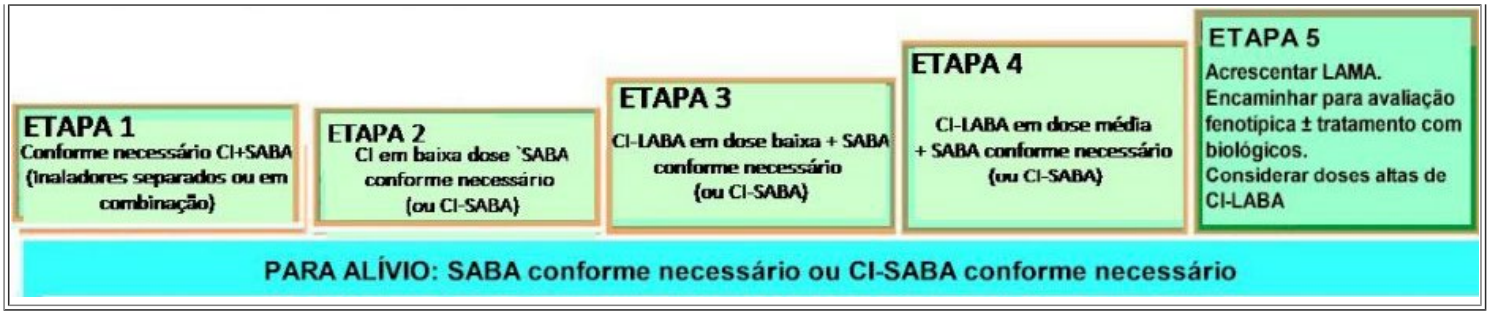
Como a asma brônquica é considerada uma doença inflamatória crônica, o controle farmacológico da doença teve o seu enfoque direcionado nos últimos 40 anos para as drogas inalatórias anti-inflamatórias, deslocando do primeiro plano os broncodilatadores beta-agonistas. Os corticoides inalatórios (CI) são os anti-inflamatórios mais eficazes no tratamento da asma.[1,2] O uso generalizado dos CIs começou na década de 1980, coincidindo com a redução na mortalidade por asma.[3] Eles atuam reduzindo os sintomas, melhorando a função pulmonar, diminuindo a hiper-responsividade das vias aéreas e elevando a qualidade de vida dos pacientes, além de reduzir o risco de exacerbações, hospitalizações e mortalidade relacionada à doença.[4,5] Embora os CIs variem em potência e biodisponibilidade, a maior parte dos benefícios é alcançada mesmo em doses baixas. No entanto, a adesão ao tratamento com CI isoladamente costuma ser baixa, já que os pacientes não percebem efeitos imediatos. É importante que as recomendações das diretrizes para usar a menor dose efetiva de CIs sejam observadas. Os CIs devem ser prescritos para os pacientes de acordo com seu estado de controle da asma **(Figura 1)**.

Figura 1 – Abordagem no Tratamento da Asma Baseada no Controle

ABORDAGEM NO TRATAMENTO DA ASMA BASEADA NO CONTROLE	
PARA ADOLESCENTES E ADULTOS	
Nível de Controle	**Ação de Tratamento**
Controlado	Manter e encontrar sempre a melhor Etapa de controle
Controlado Parcialmente	Considere o *stepping up* para ganhar controle
Não Controlado	*Step up* até estar controlado
Exacerbação	Tratar conforme as recomendações
INDAGAR SEMPRE SE:	
Os sintomas são realmente decorrentes da asma	
O paciente tem conhecimento pleno sobre a doença	
Faz controle ambiental	
Utiliza de forma correta os dispositivos de inalação (Técnica Correta)	
Faz uso correto da medicação prescrita	

Preferência para Controle e Alívio

Controle e Alívio Alternativo



O primeiro estudo sobre corticoide em asma aguda foi publicado em 1900 por Solis-Cohen,[6] que utilizou um extrato bruto de glândula adrenal. O poder da cortisona no alívio das exacerbações e controle da asma crônica severa foi demonstrado pela primeira vez em 1950 por Haydon Carryer.[7] Este autor aplicou 100 mg de cortisona por via intramuscular, diariamente, a um pequeno grupo de pacientes, através de estudo duplo-cego controlado, estabelecendo a alta eficácia da droga no tratamento da asma.

Mesmo antes do conhecimento da asma como doença inflamatória, o corticoide inalado já era aplicado. A primeira utilização foi feita por Gelfand[8] em 1951, em cinco pacientes asmáticos, utilizando 50 mg de acetato de cortisona por duas semanas. Embora tenha ocorrido resposta favorável, o breve tratamento não foi suficiente para uma avaliação criteriosa.

Em 1958 Franklin et al. administraram prednisolona em *spray*, tendo como veículo o fréon.[5] A dose total diária era de 18 mg e conseguiram parâmetros de função pulmonar semelhantes aos obtidos quando de doses mais elevadas por via oral. Foram efetuados estudos com outras drogas como hidrocortisona e dexametasona,[9,10] confirmando-se a eficácia do tratamento, embora ocorressem sinais de hipercorticismo, inclusive supressão da suprarrenal, provavelmente devido à elevada absorção sistêmica da droga. Este fato levou os pesquisadores a buscar o corticoide inalado ideal, aquele que combina alta potência tópica com baixa biodisponibilidade sistêmica.

A avaliação da potência tópica de um corticoide é feita através do teste cutâneo de McKenzie.[11] Este teste é baseado na ocorrência de intensa vasoconstrição, tornando pálida a pele intacta, após contato por oclusão de solução alcoólica de corticoide com ação tópica especial. Esta resposta se correlaciona com a atividade anti-inflamatória e é utilizada para classificar os corticoides por ordem de potência **(Tabela 1)**.

Tabela 1 ► Potência Anti-Inflamatória dos Corticoides Utilizados por Inalação

Medicamento	Potência Tópica *Skin Blanching***	Ligação ao Receptor de Corticoide - Meia-Vida (h)	Ligação ao Receptor de Corticoide - Afinidade
Dipropionato de Beclometasona (BDP)	600	7,5	13,5
Budesonida (BUD)	980	5,1	9,4
Flunisolida (FLU)	330	3,5	1,8
Propionato Fluticasona (FP)	1200	10,5	18,0
Acetonide Triancinolona (TAA)	330	3,9	3,6
**comparação com a dexametasona cujo valor é "1" no teste de McKenzie			

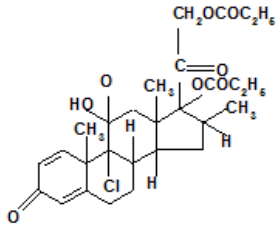
A primeira droga utilizada em grande escala no tratamento tópico da rinite e asma foi o dipropionato de beclometasona (DPB),[12] em 1972. É um corticoide halogenado, 5.000 vezes mais potente que a hidrocortisona pelo método de atividade tópica de McKenzie. Posteriormente outras surgiram como o valereato de betametasona, o acetonido de triancinolona, a flunisolida, a budesonida, o propionato de fluticasona e furoato de mometasona **(Figura 2)**.

Estrutura Química dos Corticoides Tópicos

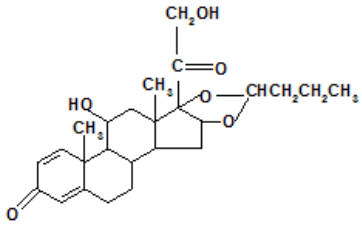
Utilizados no Tratamento da

Asma

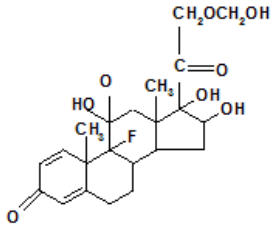
Beclometasona **Budesonida** **Triancinolona**



O dipropionato de beclometasona é um halogenado, diéster da beclometasona, tendo o nome químico 9-cloro-11ß,17,21-trihidroxi-16►-metilpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionato.

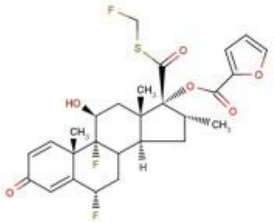


A budesonida é um corticoide não halogenado, tendo o nome químico 16,17-butilidenebis(oxi)-11-,21-dihidroxipregna-1,4-diene-3,20-dione.



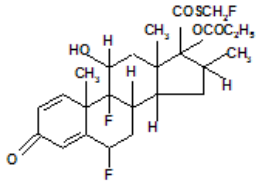
O acetonido de triancinolona tem o nome químico 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-[1-metiletilidenebis 9(oxi)]pregna-1,4-diene-3,20-dione.

Fluticasona Furoato



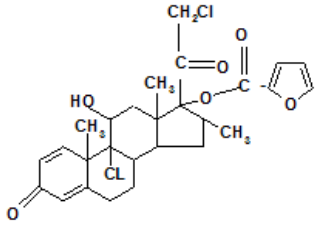
O furoato de fluticasona tem a fórmula C_{27} H_{29} F_3 O_6 S

Fluticasona Propionato



O propionato de fluticasona é halogenado e tem nome químico S-(fluorometil)6a, 9-difluoro-11►,17-dihidroxi-16a- metil-3-oxoandrosta-1,4-diene-17►-cabotiato, 17 propionato.

Mometasona



O furoato de mometasona tem o nome químico 9 a, 21-dicloro-11►, 17-diidroxi-16a-metil pregna-1,4-dieno-3, 20 diona 17-(2'-furoato).

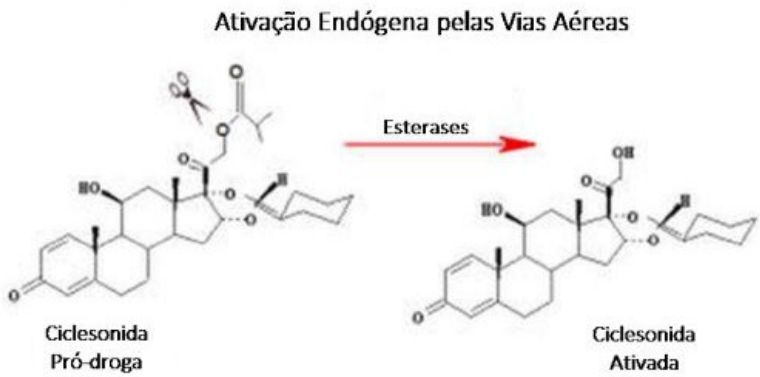
A budesonida é 980 vezes mais potente que a dexametasona e apresenta biodisponibilidade sistêmica de 11% devido à primeira e efetiva passagem da droga pelo fígado, enquanto que a dexametasona alcança 80%.[13,14]

O propionato de fluticasona é duas vezes mais potente que o dipropionato de beclometasona e três vezes mais potente que a budesonida[15,16] e, devido ao extenso metabolismo hepático de primeira passagem, sua biodisponibilidade é insignificante. É lipofílico, o que proporciona maior penetração e deposição no tecido pulmonar bem como maior afinidade pelos receptores de glicocorticoides, ocupando-os por tempo mais prolongado.

O furoato de mometasona foi originalmente desenvolvido como um produto para uso dermatológico, apresenta alta potência tópica com baixa absorção sistêmica quando utilizado também por inalação, apresentando a vantagem de utilização em dose única diária. A mometasona é rápida e intensivamente metabolizada após administração, não havendo evidências de metabólitos nas fezes, urina e sangue, sendo a biodisponibilidade oral da mometasona inferior a 0,1% e a biodisponibilidade sistêmica inalada < 1%.

A ciclesonida (CIC) constitui uma outra geração de corticoides não halogenados, com alta ação local anti-inflamatória e com biodisponibilidade oral praticamente nula. A ciclesonida não é diretamente ativa pois trata-se de uma pró-droga, um éster. A ciclesonida pró-droga tem um éster na posição C-21 que é hidrolisada pelas carboxil-esterases endógenas, formando o seu metabólito ativo, a desisobutiril-ciclesonida (des-CIC) **(Figura 3)**. Esta ativação só ocorre nos pulmões, conceito de ativação *on-site*, sendo então rapidamente metabolizada, gerando produtos inativos,[17] com mínimos efeitos sistêmicos.

Considerando-se a afinidade da dexametasona com o receptor de corticoide como um fator 100, a afinidade relativa de ligação da ciclesonida pró-droga com o receptor de corticoide oscila em 12, enquanto que a ciclesonida ativada apresenta grande afinidade com um fator de 1.210. Este valor para a budesonida é de 900.



Farmacocinética e Farmacodinâmica dos Corticoides Inalados

Para produzir ação terapêutica, os corticoides inalados devem estar presentes em concentrações apropriadas nos sítios

de ação. O desempenho terapêutico depende da dose administrada, do dispositivo utlizado, do tamanho da partícula livrada, das propriedades farmacológicas da molécula, da distribuição na árvore brônquica, da concentração alcançada no sítio de ação, da solubilidade, da taxa e velocidade de absorção e da biotransformação.

Os **mecanismos de ação** pelos quais os corticoides inalados exercem seus efeitos farmacológicos são os mesmos para todas as drogas atualmente encontradas no mercado. Entretanto, o que pode influenciar o resultado final são as propriedades farmacocinéticas, que variam nas substâncias disponíveis.

As caracteristícas farmacocinéticas englobam a biodisponibilidade, o clearance, a meia-vida, a conjugação lipídica e a capacidade de ligação proteica. Ainda não dispomos da droga ideal, cujas propriedades, entretanto, são sobejamente conhecidas. Esta droga teria as seguintes caracteristicas farmacocinéticas e farmacodinâmicas:

Farmacocinéticas – baixa biodisponibilidade oral, baixa biodisponibilidade sistêmica, alta biodisponibilidade pulmonar, alta afinidade com os receptores de corticoides, alta ligação proteica plasmática, estrutura de pró-droga, grande volume de distribuição, alta conjugação lipídica, alta afinidade lipídica, rápido *clearance* sistêmico;

Farmacodinâmicas – alta potência intrínseca, alta deposição pulmonar, longo tempo de permanência em tecido broncopulmonar e ser constituída por pequenas partículas.

As propriedades farmacocinéticas dos corticoides utilizados por inalação, como a biodisponibilidade e o *clearance*, têm influência na segurança e eficácia. Os vários corticoides comercializados apresentam perfis farmacocinéticos variados, o que pode ser devido em parte aos dispositivos de inalação utilizados para a sua veiculação na árvore brônquica.

Os corticoides atualmente utilizados por inalação são bioestáveis nas vias aéreas, sendo inativados no fígado pelo citocromo 450-3A (CYP450-3A). A fração de corticoide inalada e que se deposita na orofaringe, não alcançando os pulmões, é deglutida e absorvida pelo trato gastrintestinal, sendo eficientemente inativada pela primeira passagem pelo fígado. Não ocorre o mesmo para a pequena fração inalada depositada diretamente nos brônquios e pulmões, que sofre também absorção sistêmica. Esta pequena parcela absorvida pelas vias aéreas é transportada ao coração pela circulação brônquica e pela circulação pulmonar. Enquanto um quarto do débito cardíaco apresenta a primeira passagem pelo fígado para sofrer inativação, a maioria do corticoide absorvido nos pulmões é largamente distribuída pelo corpo. Esta fração sistêmica absorvida pelas vias aéreas resulta em níveis circulantes plasmáticos de 0,1-1 nmol/l, persistindo por várias horas após a inalação.

Para uma ótima eficácia e segurança, o ideal corresponde à alta biodisponibilidade pulmonar associada à baixa biodisponibilidade oral.

A biodisponibilidade oral depende do tamanho da partícula inalada. Partículas maiores que 10 µm depositam-se na boca e orofaringe, enquanto que partículas menores que 0,5 µm alcançam os alvéolos, sendo exaladas sem se depositar na superfície brônquica. Partículas de 1 a 5 µm são as ideais, depositando-se nas pequenas vias aéreas cumprindo o seu papel terapêutico. Para os pacientes com obstrução brônquica, como ocorre na asma, as partículas não devem ultrapassar 2 a 3 µm. A deposição dos aerossóis faz-se através da difusão Browniana.

O dipropionato de beclometasona apresenta biodisponibilidade oral de 26%,[18] a budesonida 11%,[14] a flunisolida 7%,[19] enquanto que o propionato de fluticasona e a des-ciclesonida apresentam biodisponibilidade oral < 1%.[20,21] Como a disponibilidade sistêmica de uma droga se correlaciona com a taxa de efeitos adversos, estas diferenças farmacocinéticas podem contribuir para variações no efeito farmacodinâmico.

O *clearance* (CL) quantifica a velocidade que os fluidos orgânicos (p. ex. sangue) depuram completamente uma substância.

$$CL = \text{dose/área sob a curva}$$

Um alto *clearance* sugere rápida eliminação da droga do organismo. É expresso como volume de fluido corporal por unidade de tempo ($l.h^{-1}$ ou $ml.min^{-1}$). O *clearance* de um componente é geralmente constante e pode frequentemente ser comparado ao fluxo sanguíneo hepático (81 $l.h^{-1}$). Rápidos *clearances* sistêmicos limitam a biodisponibilidade dos corticoides por inalação, minimizando os efeitos colaterais. O *clearance* da maioria dos corticoides é semelhante ao fluxo sanguíneo hepático: 84 $l.h^{-1}$ para a budesonida[14] e 69 $l.h^{-1}$ para a fluticasona[22] e 89,2 $l.h^{-1}$ para a mometasona.

A conjugação dos corticoides por inalação com os lipídios aumenta o tempo de permanência da droga nos pulmões, proporcionando seu depósito para posterior lenta liberação. A budesonida e a des-ciclesonida formam ésteres conjugados de ácidos graxos nos pulmões, os quais são reversíveis *in vivo*,[23,24] prolongando a ação anti-inflamatória e permitindo menor número de doses, favorecendo a aderência ao tratamento.

A meia-vida de uma droga ($t1/2$) é o tempo necessário para que se reduza à metade a sua concentração inicial na circulação sistêmica. A $t1/2$ de qualquer droga está relacionada tanto à taxa de *clearance* (CL) sistêmco como ao volume de distribuição (V_d):

$$t1/2 = (0{,}693 \times V_d)/CL$$

Em relação aos corticoides por inalação, o rápido *clearance* de qualquer quantidade da droga absorvida sistemicamente é o desejável, reduzindo os riscos dos efeitos adversos. As várias drogas disponíveis diferem no tempo de meia-vida. A fluticasona tem meia-vida de eliminação de 7,8 h após administração endovenosa,[22] a maior dentre as drogas disponíveis no mercado. A mometasona apresenta $t1/2$ de 5,8 h,[25] enquanto que a budesonida 2,8 h[26] e a flunisolida de 1,6 h.[27] A ciclesonida apresenta t1/2 de 0,7 h, enquanto que a des-CIC ~3,5 h.[27]

A ligação dos corticoides às proteínas limita os efeitos farmacológicos da droga, impedindo-a de unir-se ao seu

receptor. Apenas a forma livre da substância é capaz de interagir com o receptor. Por outro lado, a ligação às proteínas pode ser considerada também outra forma de estocar a droga, desde que esta ligação seja reversível, estabelecendo-se rápido equilíbrio. Alta afinidade de ligação proteica é uma vantagem pois determina uma baixa concentração de droga livre, melhorando o risco-benefício, reduzindo os efeitos sistêmicos da corticoidoterapia. A ciclesonida é um corticoide por inalação com alta afinidade de ligação em relação às outras drogas disponíveis. A ligação proteica da flunisolida é de 80%, 87% para o dipropionato de beclometasona, 88% para a budesonida e 90% para a fluiticasona,[14,25,29] todas operando com frações livres que oscilam entre 10 e 29%.[28] No que concerne a ciclesonida e des-ciclesonida, sua fração livre é < 1% ~10 vezes menor que a fração livre das outras drogas. Esta baixa disponibilidade do ciclesonida reduz os potenciais efeitos sistêmicos, sendo uma vantagem quando relacionada às outras drogas disponíveis.

Na **Tabela 2** são apresentados os dados farmacocinéticos dos corticoides utilizados por inalação, compilados de várias referências.[30-34]

Tabela 2 – Parâmetros Farmacocinéticos dos Corticoides Utilizados por Inalação no Tratamento da Asma

Corticoide	Disponibilidade Oral Sistêmica	Disponibilidade Sistêmica Inalada	Meia-vida	C_{max} (pg/ml)	V_d (l/kg)	CL (l/min)
Mometasona	< 0,1%	<1% (estimado)	4,5	49,8 (400 mg)	4,5	0,892
Fluticasona propionato	< 1%	12-16% (Diskhaler)	3,7-14,4	500 (1000 mcg)	3,7-12,1	0,9-1,3
		17% (Accuhaler)	–	–	–	–
		26-31% - (*Spray*)	–	500 (1000 mcg)	–	–
Budesonida	6-13%	39% (Turbuhaler)	2,8-2,8	700 (400 mcg)	2,7-4,3	0,9-1,4
		26% (*Spray*)	–	–	–	–
Beclometasona	15-25%	25% (*Spray*)	01-0,5¨	N/D	N/D	3,8
Flunisolida	21%	32-39% (*Spray*)	1,6	2800 (1000 mcg)	1,8	1,0
Triancinolona	23 %	22% (*Spray*)	1,5-3,6	500 (400 mcg)	1,3-2,1	0,7-1,2

Abreviaturas: $C_{máx}$ = concentração máxima da droga no plasma; V_d = volume de distribuição; CL = *clearance* do plasma; N/D = não disponível.

In►cio << Tratamento da Asma: ►ndice
Anterior << Medicamentos e Estratégias

Home

Pr►ximo >>Doses e Efeitos Colaterais dos Corticoides

Referências:

01.Adelroth E, Rosenthal L, Johansson S, Linden M, Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. The effects of antiasthmatic treatment with budesonide or terbutaline. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:91-9.

02.Montefort S, Feather I, Underwood J, Madden J, Porter C, Holgate ST, Howarth PH. The influence of inhaled fluticasone propionate on symptoms, pulmonary physiology and airway inflammation in asthma. *Am J.Respir Crit Care Med* 1995; 151(suppl):A40.

03.Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan S, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:332-336.

04.National Asthma Education Program. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma.* Bethesda, Md.: National Institutes of Health, 1991, DHMS publication (NIH) 91-3042.

05.Mygind N, Clark TJH. *Topical Steroid Treatment for Asthma & Rhinitis.* London, Ballière Tindall, 1980.

06.Solis-Cohen S. The use of adrenal substance in the treatment of acute asthma. *JAMA* 1900; 34:1164-66.

07.Carryer HM, Koelsche GA, Prickman LE, Maytum CK, Lake CF, Williams HL. Effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. *J Allergy* 1950; 21:282-7.

08.Gelfand ML. Administration of cortisone by the aerosol method in the treatment of bronchial asthma. *New Engl J Med* 1951; 245:293-4.

09.Helm WH, Heyworth F. Bronchial asthma and chronic bronchitis treated with hydrocortisone acetate inhalations. *Br Med J* 1958; 2:765-8.

10.Bickerman H.A, Itkin SE. Aerosol steroid therapy and chronic bronchial asthma. *J Am Med Ass* 1963;

184:533-8.

11.McKenzie AW, Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Derm* 1962; 86:608-10.

12.Brown HM, Storey G, George WHS. Beclomethasone dipropionate. A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972; 1:585-90.

13.Brogden RN, McTavish D. Budesonide: An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992; 44:375-404.

14.Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S, Tonnesson M, Davies DE, Pauwels RA. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur Respir J* 1982; 63(suppl 122):86-95.

15.Barnes NC, Marone G, DiMaria GU, Visser S, Utama I, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily with beclomethasone dipropionate 2 mg daily in treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 1993; 6:877-85.

16.Lundback B. Evaluation of fluticasone propionate (500 mcg/day) administered either as dry powder via diskhaler or pressurized inhaler. *Respir Med* 1993; 87:609-20.

17.Dietzel K, Engelstätter R, Keller. Ciclesonide: Na on-site-activated steroid. *In* Hansel TT, Barnes PJ. *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD. Prog Respir Res. Karger.* 2001, vol 31. 91-93.

18.Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR, Pereira A, Dallow N. Beclomethasone dipropionate:absolute bioavailability, pharmcokinetics and metabolism folowing intavenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:400-9.

19.Dickens GR, Wermeling DP, Matheny CJ et al. Pharmacokinetics of flunisolide administered via metered dose inhaler with and without a spacer device and following oral administration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:528-32.

20.Thorsson L, Dahlstrom K, Edsbacker A, Kallen J, Paulson J, Wiren JE. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluiticasone propionate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43:155-61.

21.Mollmann H, Wagner M, Meibohm B et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of fluiticasone propionate after inhaled administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53:459-67.

22. Mackie AE, Ventresca GP, Fuller RW, Bye A. Pharmacokinetics of intravenous fluiticasone propionate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:539-42.

23.Nave R, Sättele N, Meyer W, Fuhst R, Zrch K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide-active principle in the rat lung after 4 week inhalation of ciclesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:Suppl. 7, A771.

24.Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E, Dahlback M, Tunek A, Brattsand R. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 623-30.

25.Szefler SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: (1Suppl)S26-31.

26.Nave R, Bethke TD, Zech K et al. Pharmacokinetic profiles of ciclesonide and its active metabolite are similar in asthma patients and healthy subjects. Apresentado no 4th Triennial World Asthma Meeting 2004; Bancoc, Tailândia.

27.Kelly HW. Comparative potency and clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Respir Care Clin N Am* 1999; 5:537-53.

28.Rohatagi S, Derendorf H, Zech K, Nave R, Banerji D. PK/PD of inhaled corticosteroids: the risc/benefit of inhaled ciclosenide. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: Suppl.2, S218.

29.Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Mollmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: Suppl 4 PT 2, 440-446.

30.Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52:1-34.

31.Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Eficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:S1-53.

32.Kelly HW. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:S36-51.

33.Meibohm B, Mollman H, Wagner M, Hochaus G, Mollman A, Derendorf H. The clinical pharmacology of fluticasone propionate. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9:535-49.

34.Edsbacker S, Szefler S. Glucocorticoid pharmacokinetics. *In*: Schleimer R, Busse W, O'Byrne P. *Inhaled Glucocorticoids in Asthma*. New York:Marcel Dekker Inc; 1997:381-445.