

MECÂNICA RESPIRATÓRIA DE INDIVÍDUOS EXPOSTOS AO ASBESTO ATRAVÉS DA TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS

P.M. Sá*, H. A. Castro**, A.J. Lopes*** e P.L. Melo*

*Laboratório de Instrumentação Biomédica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

**Centro de Estudos de Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana da Fundação Oswaldo Cruz

***Laboratório de Provas de Função Pulmonar da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

e-mail: paulamorisco@hotmail.com

Resumo: A inalação de poeira contendo asbesto desencadeia um processo de fibrose intersticial pulmonar denominado asbestose. A Técnica de Oscilações Forçadas (FOT) visa mensurar as propriedades mecânicas do sistema respiratório, descrevendo suas propriedades resistivas, elásticas e inerciais. Acreditamos que esta técnica possa contribuir para o diagnóstico precoce da asbestose. Neste contexto, os objetivos deste estudo foram: (1) Comparar as alterações nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de indivíduos expostos ao asbesto e indivíduos saudáveis; (2) Avaliar o potencial diagnóstico da FOT em detectar alterações na função pulmonar decorrentes da exposição ao asbesto. Foram avaliados 21 indivíduos saudáveis e 18 expostos. Exames de FOT, pletismografia e espirometria, foram realizados nesta ordem. Observamos aumento significativo nas resistências total (R_0 ; $p < 0,002$), média (R_m ; $p < 0,001$) e em 4 Hz (R_{4Hz} ; $p < 0,001$). A reatância média (X_m) não apresentou diferença significativa, enquanto a complacência dinâmica (C_{din}) apresentou decréscimo significativo ($p < 0,00003$) e o módulo da impedância (Z_{4Hz}) aumentou significativamente ($p < 0,00006$). R_{4Hz} , Z_{4Hz} , R_0 , R_m e C_{din} foram adequados para detecção de alterações respiratórias em indivíduos expostos ao asbesto. Considerando a facilidade de realização do exame, é possível supor que a metodologia proposta ofereça uma significativa contribuição para o diagnóstico precoce do comprometimento da função pulmonar na asbestose.

Palavras-chave: Técnica de Oscilações Forçadas, Mecânica respiratória, Diagnóstico, Asbestose.

Abstract: Inhalation of dust containing asbestos results in a process of interstitial pulmonary fibrosis called asbestosis. The Forced Oscillation Technique (FOT) evaluates the respiratory mechanics describing resistive, elastic and inertial properties. We believe that this technique may contribute to the early diagnosis of asbestosis. In this context, the objectives of this study were: (1) compare changes in resistive and reactive properties of the respiratory system of individuals exposed to asbestos and healthy individuals; (2) To evaluate the diagnostic potential of FOT to detect changes in lung function after exposure to asbestos. Twenty one healthy subjects and 18 exposed individuals were evaluated. FOT, plethysmography and spirometry

tests were realized in this order. We observed significant resistance increases expressed by the total respiratory resistance (R_0 ; $p < 0.002$), mean resistance (R_m ; $p < 0.001$) and the resistance in 4 Hz (R_{4Hz} ; $p < 0.001$). The mean reactance (X_m) do not show significant difference, while the dynamic compliance (C_{din}) showed significant decrease ($p < 0.00003$) and the impedance modulus (Z_{4Hz}) increased significantly (0.00006). R_{4Hz} , Z_{4Hz} , R_0 , R_m and C_{din} were suitable for detection of respiratory changes in individuals exposed to asbestos. Considering the ease of performing of this test, we can assume that the proposed methodology can provide a significant contribution to the early diagnosis of impaired pulmonary function in asbestosis.

Keywords: Forced Oscillation Technique, Respiratory Mechanics, Diagnostic, Asbestosis.

Introdução

O amianto, ou asbesto, tem sido utilizado em diversos setores, incluindo: indústria da construção civil, de freios, revestimentos e isolamentos térmicos [1,2]. Fibra mineral abundante na natureza, sua inalação desencadeia um processo de fibrose intersticial pulmonar denominado asbestose [2]. Na análise da função pulmonar, o distúrbio ventilatório restritivo tem sido descrito como característico da asbestose. O distúrbio ventilatório obstrutivo de pequenas vias aéreas foi sugerido como anormalidade funcional precoce, sendo comumente associado ao tabagismo [3,4]. Os testes de função pulmonar são empregados para o monitoramento clínico desses indivíduos, sendo a espirometria a técnica mais frequentemente utilizada [5]. Entretanto, trata-se de um teste esforço-dependente e por isso pode ser afetado por fatores como fadiga e fraqueza dos músculos respiratórios [6]. Alguns autores descrevem mudanças nos volumes pulmonares medidos através de pletismografia, ou ainda alterações no transporte de gases respiratórios através da técnica de diluição de gases. Contudo estes são exames caros e inviáveis em indivíduos claustrofóbicos [6,7].

A Técnica de Oscilações Forçadas (FOT) é um método não invasivo que visa mensurar as propriedades mecânicas do sistema respiratório descrevendo suas propriedades resistivas, elásticas e inerciais [8,9]. Esta metodologia requer pouca cooperação do indivíduo,

podendo ser realizada durante a respiração espontânea. Estudos recentes sugerem a aplicação da FOT na avaliação da função pulmonar de diversas doenças, como esclerodermia, silicose, sarcoidose e fibrose pulmonar idiopática [10,11,12,13]. Com base nos resultados citados, acreditamos que esta técnica possa contribuir para o diagnóstico precoce da asbestose, assim como, colaborar com a rotina de avaliação desses indivíduos. Contudo, não existem estudos descrevendo as alterações de mecânica respiratória associada com a asbestose através da FOT.

Neste contexto, os objetivos deste estudo são: (1) Comparar as alterações nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de indivíduos expostos ao asbesto e indivíduos saudáveis; (2) Avaliar o potencial diagnóstico da Técnica de Oscilações Forçadas em detectar alterações na função pulmonar decorrentes da exposição ao asbesto.

Materiais e métodos

O presente trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Instrumentação Biomédica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (LIB/ UERJ) em conjunto com o Centro de Estudos de Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana da Fundação Oswaldo Cruz (CESTEH/FioCruz). Foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto e todos os voluntários assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Seleção dos indivíduos – Os voluntários com exposição ao asbesto foram provenientes do ambulatório do CESTEH/FioCruz, totalizando 18 indivíduos expostos. O grupo controle foi composto por 21 indivíduos saudáveis, formados por trabalhadores e alunos da UERJ e FioCruz. Os testes incluíram aplicação de questionário padronizado de sintomas respiratórios, avaliação clínica; exames de radiografia simples de tórax; FOT e espirometria, nesta ordem.

Espirometria e pletismografia – Medidas de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), capacidade vital forçada (CVF), razão entre VEF_1/CVF e razão entre fluxo expiratório forçado (FEF) entre 25% e 75% da CVF (FEF/CVF) foram obtidos para todos os voluntários de acordo com o Consenso Brasileiro de Espirometria, assim como os parâmetros VR (volume residual); CPT (capacidade pulmonar total e razão entre o VR e a CPT para os exames de pletismografia) [13].

Técnica de Oscilações Forçadas – O instrumento foi desenvolvido em nosso laboratório [8,9,15], e segue padrões internacionais [16]. Basicamente, o sistema aplica um sinal de pressão com baixa amplitude, contendo todos os harmônicos de 2 Hz entre 4 e 32 Hz ao sistema respiratório do indivíduo. A pressão de entrada é medida por um transdutor Honeywell 176 e a vazão respiratória medida por um pneumotacômetro. Os sinais de pressão (P) e vazão (V') são medidos em períodos de 16 s e a estimativa da impedância respiratória (Zrs) é efetuada por meio da transformada

de Fourier dos sinais citados [$Zrs(f)=FFT(P)/FFT(V')$]. Durante a realização dos exames de FOT, os indivíduos permaneceram sentados utilizando um clipe nasal, suportando suas bochechas com as mãos e respirando calmamente por meio de um bocal. A função de coerência mínima para aceitação dos exames foi de 0,9 [10-13]. Os resultados associados à componente resistiva da impedância foram analisados utilizando uma regressão linear entre 4 e 16 Hz de modo a obter a resistência no intercepto (R_0). A resistência média entre 4 e 16 Hz (R_m) foi também avaliada, assim como a resistência em 4 Hz (R_{4Hz}). Os resultados reativos foram descritos através da reatância média (X_m), da complacência dinâmica (C_{din}) e do módulo da impedância do sistema respiratório em 4 Hz (Z_{4Hz}) [8,9,15].

Processamento, apresentação e análises estatísticas – Os resultados foram apresentados através de média \pm DP. Um software comercial (Origin 8.0, Microcal Software Inc, Northampton, EUA) foi usado para comparar as alterações entre os grupos. O teste t independente foi usado quando os dados apresentavam distribuição estatisticamente normal, e quando não, foi empregado o teste Mann-Whitney. Resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. O potencial clínico da FOT na detecção das alterações respiratórias foi avaliado através da análise de curva ROC. Uma $AUC > 0,80$ é geralmente considerada adequada para uso clínico [17,18]. O teste foi conduzido pelo software MedCalc 8.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

Resultados

As características biométricas dos grupos estudados estão descritas na Tabela 1, enquanto a Tabela 2 apresentou os parâmetros de função pulmonar.

As Figuras 1, 2 e 3 demonstram os resultados associados às propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório. Foram observadas diferenças significativas em todos os parâmetros ($p < 0,05$), exceto em X_m .

A análise da curva ROC mostrou que R_{4Hz} , Z_{4Hz} , R_0 , R_m e C_{din} apresentaram $AUC > 0,8$ (Tabela 3).

Discussão

No presente estudo a idade se apresentou mais elevada no grupo exposto ao asbesto (Tabela 1). Contudo, segundo Oostveen et al., a idade apresenta pequena influência sobre a impedância, sendo a altura o parâmetro que mais influencia na mesma [16]. Neste estudo, a altura dos voluntários não demonstrou alterações significativas entre os grupos analisados.

No estudo de Nápolis et al. (2004) com 40 ex-trabalhadores expostos ao asbesto, apenas 5% dos indivíduos apresentaram valores de CVF menores do que o limite de normalidade [20]. Staples et al. (1989) não observaram diferenças significativas para $VEF_1/CVF\%$ e $VEF_1\%$ nos indivíduos expostos com

imagem radiológica dentro da normalidade [20], contrariando os resultados obtidos no presente estudo, onde apenas FEF/CVF não apresentou alteração significativa. Resultados semelhantes aos encontrados em nosso estudo foram descritos por outros autores [21,22,23]. Schwartz et al. observaram 117 trabalhadores com alta carga de exposição ao asbesto por 1 ano. Durante este período houve 1,5% de decréscimo na CPT [5]. Staples et al. encontraram valores médios de VR% ($99,4 \pm 36,3$) e CPT% ($88,4 \pm 14,7$) em sujeitos com imagem radiológica normal através de TCAR [20]. Estes resultados são semelhantes aos descritos na Tabela 2.

Tabela 1: Características biométricas

	Controle (n = 21)	Exposto (n = 18)	p
H/M	20 / 1	10/ 8	-
Idade (anos)	$46,7 \pm 15,1$	$60,6 \pm 7,13$	0,001
Peso (kg)	$69,5 \pm 11,5$	$70,9 \pm 14,7$	ns
Altura (cm)	$168,5 \pm 7,2$	$163,1 \pm 9,386$	ns
IMC (kg/m ²)	$24,4 \pm 3,2$	$26,5 \pm 4,68$	ns

Tabela 2: Características espirométricas e pletismográficas

	Controle	Exposto	p
CVF (%)	$107,8 \pm 18,65$	$85,8 \pm 14,5$	0,00002
VEF ₁ (%)	$111,2 \pm 17,79$	$83,7 \pm 16,0$	0,000001
VEF ₁ /CVF (L)	$84,8 \pm 5,63$	$77,4 \pm 6,53$	0,0005
FEF _{25-75%} (%)	$122,3 \pm 30,18$	$84,4 \pm 33,4$	0,00006
FEF/CVF (%)	$101,6 \pm 29,80$	$97,7 \pm 33,8$	ns
VR (%)	-	$117,6 \pm 60,5$	-
CPT (%)	-	$99,9 \pm 29,0$	-
VR/CPT (%)	-	$38,0 \pm 10,7$	-

Tabela 3: Sensibilidade (Se), especificidade (Sp), área sob a curva (AUC) e ponto de corte dos parâmetros obtidos pela FOT.

	AUC	Se	Sp	Corte
R4Hz	0,854	85,71	83,33	$\leq 2,1676$
Z4Hz	0,960	95,24	77,78	$\leq 3,5794$
Cdin	0,889	85,71	83,33	$> 0,0149$
R0	0,847	80,95	88,89	$\leq 2,1901$
Rm	0,812	80,95	72,22	$\leq 2,4003$
Xm	0,503	66,67	50,00	$\leq 0,4461$

O parâmetro R0 (Figura 1A) descreve a resistência total do sistema respiratório, incluindo a resistência de vias aéreas, do parênquima pulmonar e de parede torácica [9-12]. Os indivíduos analisados em nossa amostra apresentam exposição ao asbesto sem diagnóstico de doença. É possível inferir que o aumento da resistência descrito na Figura 1A seja decorrente de processo inicial de fibrose peribrônquica e da parede brônquica, compatível com a fisiopatologia da doença [1,2]. Ambos os fatores podem contribuir para

diminuição do calibre das vias aéreas e aumento da resistência tecidual [1,6]. Estudos anteriores analisando indivíduos com silicose mostraram diferenças significativas para este parâmetro com a progressão da obstrução [11].

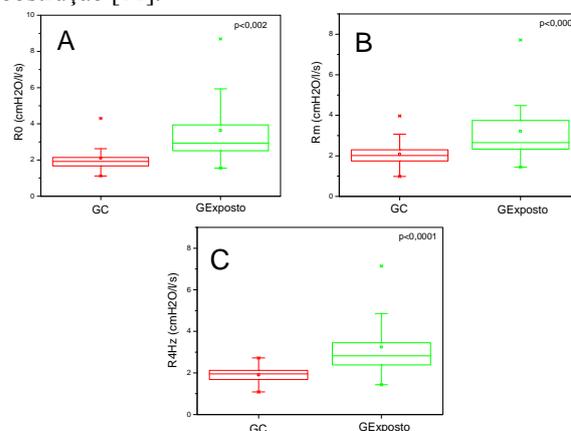


Figura 1: Análise comparativa dos valores de resistências no intercepto (A), média (B) e em 4 Hz (C) obtidos em indivíduos expostos e controles.

Outros autores, analisando indivíduos com esclerodermia, observaram alterações precoces na comparação entre o grupo controle e indivíduos normais ao exame espirométrico [10]. No grupo de trabalhadores sem doença pulmonar, expostos há mais de 10 anos à poeira em minas de carvão, Pham et al. encontraram valores de R0 significativamente elevados na presença do sintoma de dispneia. Os autores associaram esses achados às alterações obstrutivas em fase inicial [6].

A Rm (figura 1B) reflete alterações presentes nas vias aéreas centrais [9-12]. A presença de fibrose com consequente distorção e compressão das vias aéreas centrais podem justificar os resultados encontrados neste estudo [1,2]. Achados semelhantes foram descritos anteriormente [11]. Pham et al. (1995) descreveram, em indivíduos com pneumoconiose, que Rm apresentava-se mais elevada em indivíduos com sintomas de tosse e dispneia do que nos assintomáticos [6]. Van Noord et al., estudando indivíduos com doença pulmonar intersticial, encontraram no grupo com CPT < 80% valores de resistência significativamente mais elevados em baixas frequências [24]. Em nosso estudo a R4Hz (Figura 1C) apresentou alterações significativas no grupo exposto quando comparado ao grupo controle.

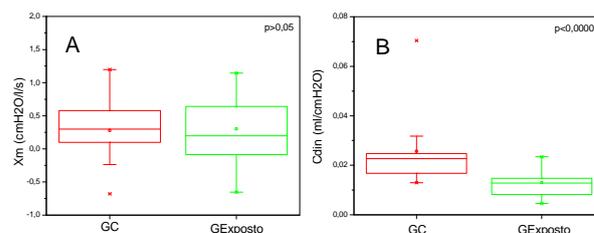


Figura 2: Reactância média (A) e complacência dinâmica (B) em controles e indivíduos expostos ao asbesto.

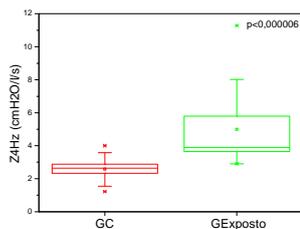


Figura 3: Módulo da impedância respiratória em indivíduos expostos e controles.

Em nosso estudo a R4Hz (Figura 1C) apresentou alterações significativas no grupo exposto quando comparado ao grupo controle. Resultados semelhantes ao nosso estudo encontram-se descritos na literatura em estudo com esclerodermia [10] e silicose [11].

A Xm (Figura 2A) expressa alterações de homogeneidade do sistema respiratório [9-12]. Para este parâmetro não observamos diferenças estatisticamente significativas. Sá et al. [10] também não observaram diferenças significativas na comparação entre grupos de indivíduos saudáveis e com silicose. A comparação de sujeitos saudáveis e com esclerodermia também não apresentou alterações significativas [11]. Por outro lado, valores de reatância mais negativos em baixas frequências foram descritas em estudos com doenças pulmonares intersticiais [24]. Desta maneira, podemos supor que as alterações de Xm estejam presentes apenas em uma fase mais avançada da asbestose.

A Cdin (Figura 2 B) foi significativamente reduzida em indivíduos expostos ao asbesto. Lopes et al. [13] observaram valores mais baixos de complacência em indivíduos com fibrose pulmonar idiopática quando comparados ao grupo controle. Os mesmos autores encontram resultados semelhantes em outro estudo com queda dos valores de complacência dinâmica com o avanço da classificação radiológica em indivíduos com silicose [13]. Dados anteriormente descrevendo análises com outras doenças pulmonares através da FOT confirmam os nossos resultados [10,11]. A Cdin está relacionada com as propriedades elásticas dos tecidos. É possível que, alterações iniciais, decorrentes da presença de áreas hipoventiladas, atelectasias, com alterações das constantes de tempo possam estabelecer relação com os resultados obtidos nesta análise.

O Z4Hz (Figura 3), que denota a carga mecânica total do sistema, inclui os efeitos de resistência e das propriedades elásticas. Este parâmetro apresentou-se elevado nos sujeitos expostos ao asbesto quando comparados ao grupo controle. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores em pacientes com esclerodermia, silicose e sarcoidose [10,11].

Os parâmetros R0, R4Hz, Rm, Cdin e Z4Hz demonstraram capacidade de identificar alterações de função pulmonar decorrentes da exposição ao asbesto em fase inicial do desenvolvimento da doença. Analisando indivíduos com sarcoidose, Faria et al. [12], encontraram valores de AUC > 0,80 em indivíduos com diagnóstico de sarcoidose na comparação entre os grupos controle e normal ao exame espirométrico.

Miranda et al. [10], analisando sujeitos com esclerodermia, observaram potencial de uso clínico adequado para R0, R4Hz, Cdin e Z4Hz [10]. Pham et al. [6] encontraram R0 e Rm como os parâmetros com melhor acurácia para identificar distúrbio obstrutivo em indivíduos com pneumoconiose do minerador de carvão [6]. Estes resultados demonstram que a FOT pode ser considerada uma tecnologia promissora para análise das alterações na função pulmonar decorrentes da exposição ao asbesto.

Conclusões

A exposição ao asbesto resulta em alterações nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório, sendo que a FOT mostrou ser útil na identificação destas anormalidades.

Considerando a facilidade de realização do exame, podemos supor que a metodologia proposta possa oferecer uma significativa contribuição para o diagnóstico precoce do comprometimento da função pulmonar na asbestose.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os voluntários na realização do estudo. A Dra. Patrícia Canto Ribeiro pela atenção frequente e a toda equipe do CESTEH/Fiocruz e do LIB/UERJ. Os autores também agradecem pelo apoio financeiro oferecido pelo CNPq e pela FAPERJ.

Referências

- [1] Castro HA, Vincentin G, Pereira KCX. Mortality due to pneumoconioses in macro-regions of Brazil from 1979 to 1998. *J Bras Pneumol* 2003. vol. 29(2): 82-8.
- [2] Terra-Filho M, Santos UP. Silicosis. *J Bras Pneumol*. 2006. vol. 32 Suppl 2: 41-47.
- [3] Begin R. Asbestos-related lung diseases. In: Banks DE, Parker JE, editors. *Occupational lung diseases: an international perspective*. London: Chapman & Hall Medical. 1998. p. 219-38. 4.
- [4] Becklake MR. Asbestos related diseases of the lung and other organs: their epidemiology and implications for clinical practice. *Am Rev Respir Dis*. 1976. 114(1):187-227.
- [5] Schwartz DA, Davis CS, Merchant JA, Bunn WB, Galvin JR, Van Fossen DS, Dayton CS, Hunninghake GW. Longitudinal changes in lung function among asbestos-exposed workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994. Nov; 150 (5): 1243-9.
- [6] Pham QT, Bourgkard E, Chau N, Willim G, Megherbi SE, Teculescu D, Bohadana A, Bertrand JP. Forced oscillation technique (FOT): a new tool for epidemiology of occupational lung diseases? *Eur Respir J*. 1995. 8: 1307-1313.
- [7] Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. *Respiration*. 2004. 71(4):374-9.

- [8] DuBois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess Jr BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956. 8 (6): 587-94.
- [9] Melo PL, Werneck MM, Gianella-Neto A. Avaliação de mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. *J Bras Pneumol*. 2000. 26 (4): 194-206.
- [10] Miranda IA, Farias ACD, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. On the Respiratory Mechanics Measured by Forced Oscillation Technique in Patients with Systemic Sclerosis. *PLoS ONE*. 2013. 8(4): e61657.
- [11] Sá PM, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Oscillation mechanics of the respiratory system in never-smoking patients with silicosis: pathophysiological study and evaluation of diagnostic accuracy. *Clinics*. 2013. 68(5):644-651.
- [12] Faria ACD, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Assessment of respiratory mechanics in patients with sarcoidosis using forced oscillation: Correlation with spirometric and volumetric measurements and diagnostic accuracy. *Respiration*. 2009. 78:93-104.
- [13] Lopes AJ, Capone D, Mogami R, Cunha DL, Melo PL, Jansen JM. Correlation of tomographic findings with pulmonary function parameters in nonsmoking patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):671-678.
- [14] Brazilian Society of Pneumology and Tisiology . Standards for conducting pulmonary function tests. *J Bras Pneumol*. 2002. vol. 28, suppl. 3
- [15] Melo PL, Werneck MM, Gianella-Neto A. New impedance spectrometer for scientific and clinical studies on the respiratory system. *Rev Sci Instrum*. 2000. vol. 71(7): 2867-2872
- [16] Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desagek K, Marshal F. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003. 22: 1026-41.
- [17] Swets J A. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988. vol. 240: 1285-93
- [18] Golpe R, Jiménez A, Carpizo R, Cifrian J M. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate and severe symptoms of obstructive sleep apnea. 1999. *Sleep* vol. 22(7): 932-37
- [19] Nápolis LM, Sette AA, Bagatin E, Terra-Filho M, Rodrigues RT, Kavakama JI, Neder JA, Nery LE. Dispneia crônica e alterações funcionais respiratórias em ex-trabalhadores com asbestose avaliados para concessão de benefício. *J Bras Pneumol*. 2004. 30(6) 528-34.
- [20] Staples CA, Gamsu G, Ray CS, Webb R. High resolution computed tomography and lung function in Asbestos-exposed workers with normal chest radiographs. *Am Rev Respir Dis*. 1989. 139: 1502-1508.
- [21] Nogueira CR, Nápolis LM, Bagatin E, Terra-filho M, Müller N, Silva IS, Rodrigues RT, Neder JÁ, Nery LE. Lung Diffusing Capacity Relates Better to Short-Term Progression on HRCT Abnormalities Than Spirometry in Mild Asbestosis. *American Journal of Industrial medicine*. 2011. 54:185-193.
- [22] Baur X, Manuwald U, Wilken D. Does long-term asbestos exposure cause an obstructive ventilation pattern? *Pneumologie*. 2010. 64 (12):736-44.
- [23] Pirrila P, Kivisaari L, Huuskonen O, Kaleva S, Sovijarvi A, Vehmas. Association of findings in flow-volume spirometry with high-resolution computed tomography signs in asbestos-exposed male workers. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009. 29: 1–9.
- [24] Van Noord JA, Clément J, Cauberghe M, Mertens I, Van de Woestijne KP, Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with diffuse interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 1989. 2(9): 846-52.