

Maria Bernarda Salazar Sánchez¹, Alher Mauricio Hernández Valdivieso¹, Miguel Ángel Mañanas Villanueva², Andrés Felipe Zuluaga Salazar³

Potencial aplicação clínica da eletromiografia de superfície como indicador de recuperação neuromuscular durante testes de desmame após envenenamento por organofosforados

Potential clinical application of surface electromyography as indicator of neuromuscular recovery during weaning tests after organophosphate poisoning

RESUMO

Este estudo teve como objetivo explorar a utilidade da avaliação da atividade muscular respiratória em pacientes em uso de ventilação mecânica após envenenamento agudo por organofosforados, para fornecer informações complementares para determinação do melhor momento para suspensão do suporte ventilatório. Foi registrada eletromiografia de superfície em músculos respiratórios (diafragma, intercostais externos e esternocleidomastóideos) em um homem jovem afetado por autoenvenenamento com quantidade desconhecida de paration, para determinar o nível de atividade muscular no decurso de diversas tentativas de desmame da ventilação mecânica. A distribuição de energia de cada frequência de sinal de eletromiografia de superfície; a sincronização

entre máquina, paciente e músculos; a atividade da enzima acetilcolinesterase; o trabalho respiratório e os índices de respiração rápida e superficial foram calculados em cada uma das tentativas de desmame. O trabalho respiratório e o índice de respiração rápida e superficial não se correlacionaram com a falha ou o sucesso da tentativa de desmame. O diafragma aumentou gradualmente seu envolvimento com a ventilação, tendo alcançado resposta máxima, que se correlacionou com o sucesso do desmame e a atividade máxima da enzima acetilcolinesterase. Por outro lado, a atividade de músculos respiratórios acessórios mostrou tendência oposta.

Descritores: Pesticidas; Ações tóxicas; Desmame do respirador; Eletromiografia; Músculos respiratórios; Relatos de casos

1. Grupo de Investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica, Facultad de Ingeniería, Universidad de Antioquia - Medellín, Colômbia.
2. Departamento de Control Automático y Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica, Universitat Politècnica de Catalunya - Barcelona, Espanha.
3. Departamento de Farmacología y Toxicología, Escuela de Medicina, Universidad de Antioquia - Medellín, Colômbia.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 23 de setembro de 2016

Aceito em 18 de novembro de 2016

Autor correspondente:

Alher Mauricio Hernández Valdivieso
Grupo de Pesquisa em Bioinstrumentação e Engenharia Clínica
Departamento de Bioengenharia, Faculdade de Engenharia, Universidad de Antioquia
Calle 70 No. 52-21
Medellín, Colômbia
E-mail: alher.hernandez@udea.edu.co.

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20170035

INTRODUÇÃO

Os compostos organofosforados são ésteres do ácido fosfórico, sendo utilizados principalmente na agricultura como pesticidas ou como armas químicas. O envenenamento agudo por organofosforados continua a ser um importante problema de saúde relacionado à manipulação dos produtos sem os cuidados devidos, ao autoenvenenamento e ao uso como arma química. Na Colômbia, nos últimos 50 anos, ocorreram três envenenamentos em larga escala com pesticidas, que envolveram pelo menos mil pessoas, com mortalidade de aproximadamente 10%.⁽¹⁾ Em todo o mundo, a insuficiência respiratória secundária a este tipo de envenenamento demanda o uso de ventiladores mecânicos como medida de suporte, com a necessidade de cerca de 1,7 milhão de dias de ventilação a cada ano.⁽²⁾ Fraqueza, paralisia e insuficiência ventilatória podem estar relacionadas à depressão de centros respiratórios centrais, porém mais comumente estão associadas com superestimulação de receptores nicotínicos.

O tratamento de pacientes com envenenamento por compostos organofosforados envolve uma contínua avaliação da função respiratória. No entanto, até onde sabemos, não existe um procedimento sistemático e controlado para identificar o momento apropriado para iniciar os testes de respiração espontânea (procedimentos de desmame) após um envenenamento por compostos organofosforados.

O presente artigo descreve o uso de eletromiografia de superfície para monitorar em tempo real a atividade dos músculos respiratórios, após bloqueio neuromuscular em um paciente jovem do sexo masculino afetado por auto-envenenamento com quantidade desconhecida de paration, e definir sua correlação com o sucesso no processo de desmame.

RELATO DE CASO

Um homem de 28 anos de idade, peso de 70kg e estatura de 175cm, foi trazido ao pronto-socorro do *Hospital Universitario San Vicente Funcación*, em Medellín, na Colômbia. Sua chegada ocorreu cerca de 1 hora e 30 minutos após, em tentativa de suicídio, ingerir quantidade desconhecida de um pesticida organofosforado. Quando da admissão, foram imediatamente administrados lavagem gástrica e carvão ativado. Inicialmente, o paciente apresentava miose, broncorreia, micção frequente, frequência cardíaca de 110bpm e pressão arterial de 109/65mmHg. Para combater a síndrome colinérgica, administrou-se 1mg de atropina por via endovenosa, seguida por bolos adicionais a cada 5 minutos até estabilização da condição. Utilizou-se um total de 37mg de atropina para reduzir secreções e desconforto respiratório. Um eletrocardiograma revelou taquicardia sinusal com prolongamento do intervalo QT corrigido (520ms). Algumas horas mais tarde, o paciente teve queda acentuada da depuração de dióxido de carbono, mantendo pressão parcial de dióxido de carbono de 57mmHg e pH sanguíneo de 7,08, o que sugeriu acidose respiratória aguda. Nesta ocasião, a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) nos eritrócitos era de 2,44% (0,0219 Δ pH/hora). A prolongada alteração da condição mental, juntamente de uma pressão parcial de oxigênio (PaO_2) inferior a 60mmHg, levou à admissão do paciente em unidade de terapia intensiva (UTI), onde foi intubado. Administraram-se, durante as primeiras 24 horas, midazolam e fentanil por via endovenosa, como sedativos. Em sua chegada à UTI, o escore Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHE II) era de 34. A determinação do momento para iniciar testes de respiração espontânea foi definida com base na experiência clínica em adição aos resultados de diversos

sinais ventilatórios classicamente utilizados como preditores (isto é, trabalho respiratório - TR), porém também se avaliou a ausência de quaisquer condições prévias, a saber: hipóxia, condição mental alterada, arritmia cardíaca e desconforto respiratório. O paciente foi ventilado no modo espontâneo em cada teste de desmame, com nível de pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5cmH₂O, pressão de suporte de 7cmH₂O e fração inspirada de oxigênio (FiO_2) de 40%.

A primeira tentativa de desmame ocorreu no segundo dia na UTI. O paciente inicialmente tolerou o teste, porém apresentou miose e broncorreia (sintomas de envenenamento) logo a seguir; assim, não foi possível extubá-lo. A atividade plasmática de AChE era de 447U/L (9,60%). No décimo primeiro dia, o paciente não tolerou um segundo teste de respiração espontânea, mostrando sinais de agitação de angústia respiratória. A atividade de AChE permanecia reduzida, com valor de 1.646U/L (35,3%). No décimo terceiro dia, realizou-se a terceira tentativa de extubação, que foi mal sucedida, pois 48 horas mais tarde o paciente apresentou PaO_2 abaixo de 60mmHg, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) de 72mmHg e proporção $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 104, com necessidade de reintubação. Observou-se AChE plasmática de 3.818U/L (79,8%). Finalmente, foi realizado, no décimo sétimo dia, um quarto teste de desmame, desta vez bem-sucedido; a atividade plasmática de AChE era de 4.370U/L (93,8%), e a PaO_2 e a PaCO_2 alcançaram valores permissíveis de 80mmHg e 43mmHg, respectivamente. Após a extubação, o paciente recebeu alta da UTI.

A tabela 1 apresenta os parâmetros de função ventilatória utilizados classicamente como preditores para desmame. A mediana de TR diminuiu minimamente de 0,39J/L para 0,26J/L entre a primeira e a última tentativas, respectivamente. Com relação à respiração rápida e superficial (RRS), todos os valores sugeriam incorretamente que havia probabilidade de sucesso nas tentativas de desmame ($\text{RRS} < 100$).

Atividade dos músculos respiratórios

A tabela 2 resume os coeficientes quadrados de correlação de Pearson (R^2) entre os músculos e entre paciente e máquina, e a proporção entre energia nas frequências elevada e baixa (RHL). O R^2 indica o grau de correlação linear entre os músculos ou entre o paciente e a máquina em cada uma das tentativas de desmame. Observaram-se valores de RHL superiores a 250 para os músculos intercostais externos (Extint) e nos três músculos durante a primeira e a segunda tentativas de desmame, respectivamente,

Tabela 1 - Mensurações durante testes de respiração espontânea

Tentativa de desmame	Dias na UTI	Desfecho	AChE (%)	TR (J/L)	RRS (respirações/minuto)
Primeira	2	Falha	9,60	0,39 ± 0,04	29,5 ± 3,22
Segunda	11	Falha	35,3	0,43 ± 0,11	62,7 ± 17,1
Terceira	13	Falha	79,8	0,47 ± 0,21	52,5 ± 9,29
Quarta	17	Sucesso	93,8	0,26 ± 0,09	48,7 ± 7,94

UTI - unidade de terapia intensiva; AChE - acetilcolinesterase; TR - trabalho respiratório; RRS - respiração rápida e superficial.

o que poderia ser atribuído a um aumento da atividade dos músculos respiratórios. Com relação à sincronização entre pares de músculos e máquina-paciente, observaram-se diferentes níveis de coordenação muscular. Na verdade, determinou-se um coeficiente de correlação variável e baixo, que sugeriu má sincronização no primeiro teste de desmame entre o diafragma e esternocleidomastóideo, e entre diafragma e intercostal externo. Em contraste, os pares pressão de vias aéreas (P_{va})-Extint e P_{va} -esternocleidomastóideo demonstraram melhor sincronização. Este resultado sugere que os músculos respiratórios acessórios (intercostal externo e esternocleidomastóideo) estavam mais engajados do que o diafragma. Durante a segunda e a terceira tentativas ocorreu um aumento da coordenação muscular entre o diafragma e os outros músculos, apesar do baixo coeficiente de correlação entre os músculos e a pressão das vias aéreas, mostrando menor engajamento máquina-paciente.

A figura 1 ilustra o sinal da eletromiografia de superfície (EMGs) dos músculos do paciente nas fases inspiratória e expiratória durante teste de respiração espontânea. Durante a segunda tentativa de desmame (Figura 1B), não houve contração de qualquer dos músculos examinados;

em contraste, a atividade muscular aumentou na terceira tentativa (Figura 1C). Em última análise, o desmame bem-sucedido foi caracterizado principalmente pela melhora das correlações entre diafragma-esternocleidomastóideo e do par P_{va} -diafragma (Tabela 2). Na quarta tentativa, o maior coeficiente de correlação foi para P_{va} -diafragma, que se associou com resposta adequada da máquina ao esforço dos músculos respiratórios do paciente. Assim, conforme mostra a Figura 1D, o músculo diafragma parece desempenhar um papel mais importante na ventilação mecânica do que os músculos intercostal externo e esternocleidomastóideo.

REVISÃO DA LITERATURA

O mecanismo de ação destas substâncias envolve a inibição da AChE por meio de uma ligação estável compostos organofosforados-AChE, que leva à superestimulação dos receptores nicotínicos e muscarínicos.⁽³⁾ Os marcadores periféricos do envenenamento por organofosforados, como níveis de colinesterase nos eritrócitos, têm sido utilizados para determinar a resposta ao tratamento, porém o uso e a interpretação destes ensaios ainda estão sujeitos a controvérsias.⁽³⁾ Os sintomas e sinais devidos à

Tabela 2 - Valores médios das variáveis relevantes durante os ciclos respiratórios dos testes de desmame estudados

Variáveis	Tentativa de desmame			
	Primeira	Segunda	Terceira	Quarta
RHL Diafragma	150	499	146	225
RHL Intercostal externo	774	568	250	98,1
RHL Esternocleidomastóideo	204	1140	67,3	102
Sincronização muscular				
R ² Diafragma, intercostal externo	0,04	0,12	0,67	0,20
R ² Diafragma, esternocleidomastóideo	0,04	0,21	0,70	0,57
R ² Intercostal externo, esternocleidomastóideo	0,82	0,30	0,63	0,16
Sincronização máquina-paciente				
R ² P_{va} diafragma	0,02	0,12	0,20	0,74
R ² P_{va} intercostal externo	0,42	0,18	0,17	0,48
R ² P_{va} esternocleidomastóideo	0,57	0,20	0,24	0,22

A proporção de energia nas frequências alta e baixa foi avaliada nos músculos diafragma, intercostal externo e esternocleidomastóideo. São apresentados o coeficiente quadrado de correlação de Pearson entre as amplitudes retificadas da eletromiografia de superfície de dois diferentes músculos, e o coeficiente quadrado de correlação de Pearson entre a pressão das vias aéreas e as amplitudes retificadas de cada músculo. RHL - proporção entre a energia nas frequências alta e baixa; R² - quadrado de correlação de Pearson; P_{va} - pressão das vias aéreas.

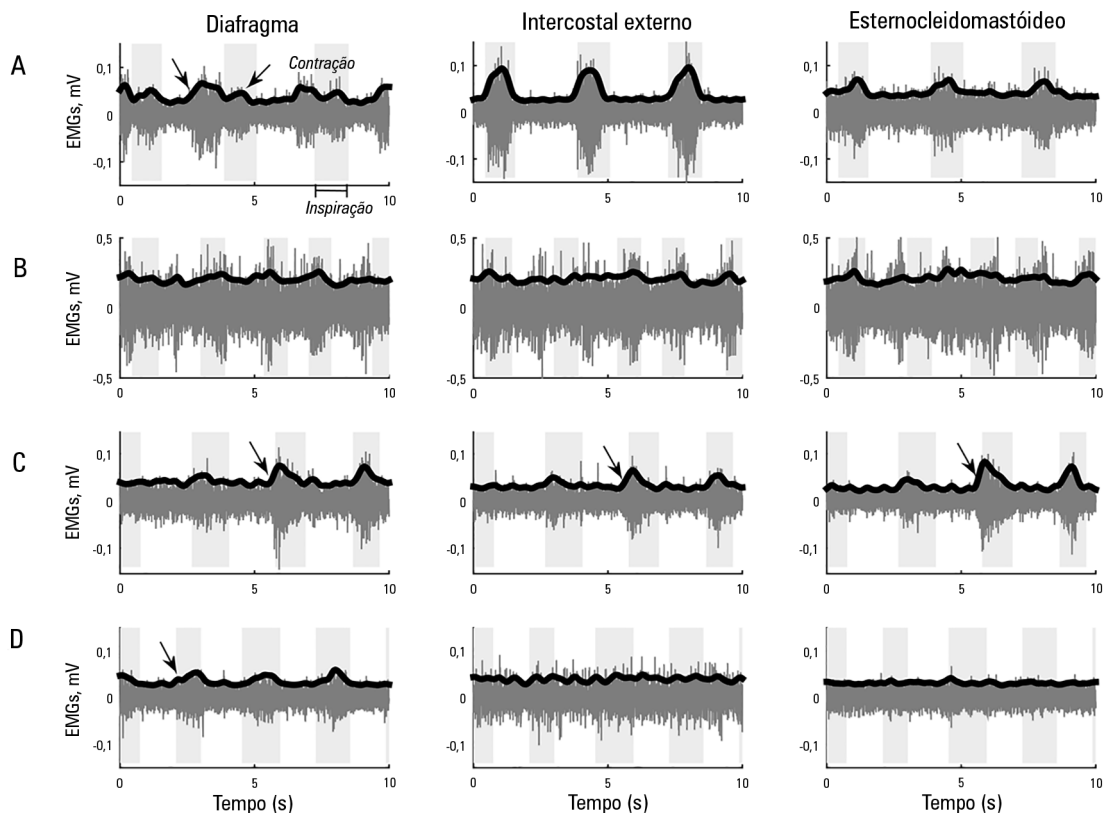


Figura 1 - Eletromiografia de superfície dos músculos diafragma, intercostal externo e esternocleidomastóideo, registrada durante testes de desmame: (A) primeiro, (B) segundo, (C) terceiro e (D) quarta tentativas. A área sombreada de fundo corresponde à fase inspiratória, e as setas salientam a contração muscular. EMGs - eletromiografia de superfície.

estimulação aguda dos receptores muscarínicos incluem broncorreia, broncoespasmo, hipotensão, bradicardia, salivação, incontinência, miose, agitação, confusão, sudorese excessiva e câibras. Fraqueza, paralisia e falha da ventilação podem estar relacionadas à depressão do centro respiratório, porém são mais comumente associadas com superestimulação dos receptores nicotínicos.

Recomendam-se intubação e ventilação mecânica nos pacientes com qualquer dos sinais a seguir: (i) volume corrente inferior a 5mL/kg, (ii) capacidade vital inferior a 15mL/kg; (iii) PaO₂ inferior a 60mmHg; ou (iv) FiO₂ acima de 60%.⁽⁴⁾ No entanto, até onde sabemos, não existe um procedimento sistemático e controlado para identificar o momento apropriado para iniciar os testes de respiração espontânea (procedimentos de desmame) após envenenamento por compostos organofosforados. Atualmente, o procedimento de desmame depende completamente da experiência clínica, e obter um desmame bem-sucedido é fundamental para a completa recuperação do paciente, já que um elevado risco de falha se associa com desequilíbrios

entre a capacidade dos músculos respiratórios e as demandas para o controle do sistema respiratório.⁽⁵⁾ Como os testes de respiração espontânea não incluem informações quantitativas a respeito da atividade em tempo real dos músculos respiratórios, esta limitação pode contribuir para uma elevada taxa de falhas (10 a 20%).⁽⁶⁾ A eletromiografia de superfície é um método não invasivo, que permite obter informações sobre a atividade muscular, coletadas em tempo real. Há relatos do uso de eletromiografia em pacientes sob ventilação mecânica,⁽⁷⁾ porém não em pacientes após envenenamento por compostos organofosforados.

O protocolo de tratamento definido neste hospital para pacientes nestas condições clínicas indica que os testes de desmame só devem ser realizados se: o paciente passar por um teste de segurança com suspensão da sedação; o paciente passar por um teste de despertar dentro das 4 horas seguintes à suspensão da sedação; e não houver presença de *delirium*, conforme avaliação com utilização da *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS). Assim, o teste de desmame não é necessariamente realizado diariamente.

DISCUSSÃO

Moon et al. sugeriram que um valor significativamente mais baixo de atividade da AChE nos eritrócitos se associa com sinais mais graves em pacientes com envenenamento por compostos organofosforados.⁽³⁾ A atividade de AChE do paciente, quando de sua admissão, era de 2,4%; assim, a insuficiência respiratória do paciente poderia ser atribuída a uma superestimulação dos receptores nicotínicos.⁽²⁾ Grubić et al. identificaram em ratos que a recuperação da atividade de AChE no diafragma e no cérebro 1 semana após envenenamento com inibição irreversível era de apenas 50% do valor normal.⁽⁸⁾ O paciente deste relato de caso excedeu os 50% do valor normal 13 dias após a intoxicação. Tal diferença, em termos temporais, pode indicar que a recuperação depende da dose de toxina ingerida, que, neste caso, era desconhecida.

Os índices clássicos, como TR e RRS, não foram apropriados para determinar o tempo adequado para retirar o suporte ventilatório. Os valores de TR para todos os testes de desmame foram próximos aos valores médios de pessoas saudáveis, 0,5J/L.⁽⁹⁾ Assim, a definição de valores de referência para o TR de pacientes nestas condições pode demandar uma compreensão mais profunda do intrincado mecanismo da ventilação, inclusive dos efeitos do suporte de pressão e do nível de PEEP na carga respiratória. Com relação à RRS, valores abaixo de cem respirações por minutos sugeririam elevada probabilidade de sucesso na extubação para todos os testes de desmame.⁽¹⁰⁾ Deste modo, estabelecer se o paciente intoxicado tem um padrão de RRS não é suficiente para determinar se é necessário manter o suporte ventilatório. Karthika et al. identificaram que a RRS inferior a 105 não foi capaz de prever a falha do desmame em pacientes com diferentes diagnósticos em uso de ventilação mecânica.⁽¹⁰⁾ A RRS pode ser útil se forem considerados outros sinais de desconforto como sudorese e fasciculação.

Os índices obtidos dos sinais de EMGs aqui apresentados mostraram que um aumento gradual na resposta do diafragma se correlacionou com o desfecho do desmame. O paciente tinha atividade no padrão do diafragma na EMGs durante o primeiro desmame, mostrando contrações durante a expiração e na fase de inspiração (Figura 1). Esta atividade mostra a hiperativação dos receptores nicotínicos, que afeta particularmente o diafragma.⁽⁸⁾ Os baixos coeficientes de correlação entre o sinal de pressão do ar e a atividade muscular (P_{va} -diafragma, P_{va} -Extint e P_{va} -esternocleidomastóideo), durante a segunda tentativa de desmame, sugerem fraqueza muscular, que é confirmada pela energia dos sinais de EMGs, que mudaram para

frequências elevadas.⁽¹¹⁾ Apesar da atividade de todos os músculos na EMGs, as respirações durante este teste foram suportadas principalmente pelo ventilador mecânico, pois os músculos diafragma, intercostais externos e esternocleidomastóideos mostraram incapacidade para manter a ventilação independente, bem como um padrão de respiração dessincronizada. A incapacidade do diafragma pode ser atribuída à persistência do bloqueio muscular, o que é coerente com estudos histológicos que identificaram uma associação entre a combinação de pelo menos 18 horas de ventilação mecânica e inatividade diafragmática com atrofia no diafragma humano, porém não dos músculos peitorais.⁽¹²⁾ Em contraste com o segundo teste, na terceira tentativa, a coordenação e a atividade dos músculos respiratórios (diafragma-Extint, diafragma-esternocleidomastóideo e Extint-esternocleidomastóideo) aumentaram com uma modificação da energia para baixas frequências,⁽¹¹⁾ o que sugere recuperação dos músculos. No que concerne à sincronização máquina-paciente, o R^2 foi tão baixo quanto os valores observados no primeiro e no segundo testes, o que sugere que, a despeito da recuperação muscular encontrada, o envolvimento dos músculos diafragma, intercostais externos e esternocleidomastóideos não foi suficiente para manter a respiração espontânea. Isto concorda com o desfecho dos testes de desmame que necessitaram de reintubação dentro das primeiras 48 horas, após a extubação. Em alinhamento com nossos resultados, autores como Parthasarathy et al. identificaram que, em pacientes intubados, durante as tentativas de desmame que falham, os músculos acessórios são recrutados de forma proporcional ao diafragma.⁽¹³⁾ Na quarta tentativa, tanto o coeficiente de correlação mais alto entre diafragma e a pressão das vias aéreas (Tabela 2), quanto a consolidação da energia dos sinais da EMGs em frequências baixas sugerem atividade muscular próxima à observada em condições normais,⁽¹¹⁾ ou seja, o diafragma se recuperou para tornar-se o principal músculo respiratório, sem necessidade de recrutamento de músculos respiratórios acessórios.

Este relato de caso introduz o uso de novas variáveis com base na EMGs para superar as limitações do uso apenas de variáveis respiratórias, segundo a ativação não apenas do diafragma, mas também de outros músculos. São achados interessantes deste estudo a observação de que o aumento progressivo no coeficiente de correlação entre a pressão das vias aéreas e o diafragma se relacionou com o engajamento apropriado do principal músculo respiratório e com ventilação espontânea desde o primeiro até o quarto teste de desmame. A tendência oposta ocorre com os músculos acessórios, que diminuem sua participação na respiração espontânea.

CONCLUSÃO

Os índices convencionais do ventilador mecânico não fornecem informações robustas e claras para o controle apropriado de pacientes com envenenamento agudo por organofosforados. Como resultado, os procedimentos de extubação usualmente são realizados em um momento em que o paciente ainda necessita de suporte ventilatório exógeno. O relato clínico aqui apresentado introduz uma abordagem alternativa para estimar o momento adequado da extubação destes pacientes. Propomos coletar dados referentes à ativação muscular com uso de eletromiografia de superfície e análise simples do sinal, para determinar a ocasião apropriada para iniciar as manobras de extubação.

Os principais índices a serem recuperados dos dados incluem a proporção entre a energia nas frequências alta

e baixa e os coeficientes de correlação entre a atividade muscular e a pressão das vias aéreas, que darão uma ideia da condição dos músculos, de forma contrastante com os índices tradicionais que são particularmente sensíveis às modificações nas condições da mecânica respiratória. O objetivo final de coletar e processar este novo conjunto de índices é proporcionar ao médico protocolos robustos para lidar com pacientes na unidade de terapia intensiva com complexos bloqueios musculares.

AGRADECIMENTOS

Este estudo teve suporte parcial da *Universidad de Antioquia*, Colômbia, com a bolsa número CODI-PRG13-2-08, e do *Hospital Universitario San Vicente Fundación* em Medellín, Colômbia (Acta 001-2014).

ABSTRACT

This study aimed to explore the usefulness of measuring respiratory muscle activity in mechanically ventilated patients suffering from acute organophosphate poisoning, with a view towards providing complementary information to determine the best time to suspend ventilatory support. Surface electromyography in respiratory muscles (diaphragm, external intercostal and sternocleidomastoid muscles) was recorded in a young man affected by self-poisoning with an unknown amount of parathion to determine the muscle activity level during several weaning attempts from mechanical ventilation. The energy distribution of each surface electromyography signal

frequency, the synchronization between machine and patient and between muscles, acetylcholinesterase enzyme activity, and work of breathing and rapid shallow breathing indices were calculated in each weaning attempt. The work of breathing and rapid shallow breathing indices were not correlated with the failure/success of the weaning attempt. The diaphragm gradually increased its engagement with ventilation, achieving a maximal response that correlated with successful weaning and maximal acetylcholinesterase enzyme activity; in contrast, the activity of accessory respiratory muscles showed an opposite trend.

Keywords: Pesticides; Toxic actions; Ventilator weaning; Electromyography; Respiratory muscles; Case reports

REFERÊNCIAS

- Idrovo AJ. Intoxicaciones masivas con plaguicidas en Colombia. *Biomédica*. 1999;19(1):67-76.
- Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
- Moon J, Chun B, Lee S. Variable response of cholinesterase activities following human exposure to different types of organophosphates. *Hum Exp Toxicol*. 2015;34(7):698-706.
- Barbas CS, Ísola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Parte I. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(2):89-121.
- Doorduyn J, van der Hoeven JG, Heunks LM. The differential diagnosis for failure to wean from mechanical ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(2):150-7.
- Thille AW, Cortés-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(1):57-64.
- Dres M, Schmidt M, Ferre A, Mayaux J, Similowski T, Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):2017-25.
- Grubić Z, Sketelj J, Klinar B, Brzin M. Recovery of acetylcholinesterase in the diaphragm, brain, and plasma of the rat after irreversible inhibition by soman: a study of cytochemical localization and molecular forms of the enzyme in the motor end plate. *J Neurochem*. 1981;37(4):909-16.
- Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. In: Pinsky MR, Brochard L, Mancebo J, editors. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Physiological Notes - Technical Notes - Seminal Studies in Intensive Care*. 3rd ed. New York: Springer; 2012. p. 11-4.
- Karthika M, Al Enezi FA, Pillai LV, Arabi YM. Rapid shallow breathing index. *Ann Thorac Med*. 2016;11(3):167-76.
- Mañanas MA, Jané R, Fiz JA, Morera J, Caminal P. Study of myographic signals from sternomastoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2000;47(5):674-81.
- Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2006;358(13):1327-35.
- Parthasarathy S, Jubran A, Laghi F, Tobin MJ. Sternomastoid, rib cage, and expiratory muscle activity during weaning failure. *J Appl Physiol*. 2007;103(1):140-7.