

Ventilação Mecânica, Desmame Ventilatório e Qualidade do Sono em UTI: Revisão Sistemática

Mechanical Ventilation, Ventilatory Weaning and Sleep Quality in ICU: Systematic Review

Ventilación Mecánica, Residuos Ventiladores y Calidad del Sueño em UTI: Revisión Sistemática

Bruna Antoniassi Marchezini¹; Maria Laura Fernandes Gaigher²; Izabela Moreira Bomfim³; Alana Kock Ferregueti Costa⁴

1.Fisioterapeuta pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Residente Multiprofissional em Cardiologia pelo Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV)/ Vila Velha-ES, Brasil.

2.Fisioterapeuta pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Residente Multiprofissional em Cardiologia pelo Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV)/ Vila Velha-ES, Brasil.

3.Fisioterapeuta pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Residente Multiprofissional em Cardiologia pelo Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV)/ Vila Velha-ES, Brasil.

4.Fisioterapeuta pela Universidade de Vila Velha (UVV). Especialista em Cardiologia pelo programa de Residência Multiprofissional de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo / Fisioterapeuta contratada do Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV), Vila Velha-ES, Brasil.

Resumo

Introdução. As anormalidades do sono durante a internação em unidade de terapia intensiva são bem estabelecidas. Pacientes críticos apresentam deterioração do sono. A ventilação mecânica também pode causar interrupção do sono nesta população, causando a redução das fases restauradoras do sono. Acredita-se que as assincronias paciente-ventilador são responsáveis pela deterioração da qualidade do sono, gerando apneias centrais e despertares. Estratégias não farmacológicas para a melhoria da qualidade do sono nesta população incluem ajustes ventilatórios bem como do próprio modo ventilatório. **Objetivo.** avaliar as estratégias não farmacológicas, que propiciem uma melhor qualidade de sono em pacientes críticos. **Método.** Foram utilizadas as bases de dados: Pubmed, Lilacs e Medline. **Resultados.** Nove ensaios clínicos foram selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão, publicados entre 2007 a 2017. **Conclusão.** A monitorização do sono na UTI é dispendiosa e trabalhosa. Os distúrbios do sono trazem prejuízos fisiológicos importantes, a seleção do modo ventilatório e ajuste pormenorizado personalizado dos parâmetros ventilatórios utilizados durante o período de sono são essenciais para melhora do sono. Os novos modos ventilatórios como NAVA e PAV+ auxiliam nesses ajustes. Além disso a adequação do ambiente também é uma estratégia não farmacológica a ser considerada.

Unitermos. Ventilação mecânica; polissonografia; qualidade do sono; cuidados críticos

Abstract

Introduction. Abnormalities of sleep during intensive care unit stay are well established. Critical patients present with sleep deterioration. Mechanical ventilation can also cause sleep disruption in this population, causing the reduction of sleep restorative phases. It is believed that patient-ventilator asynchronies are responsible for the deterioration of sleep quality, generating central apneas and awakenings. Non-pharmacological strategies for improving sleep quality in this population include ventilatory adjustments as well as the ventilatory mode itself. **Objective.** to evaluate non-pharmacological strategies that provide better sleep quality in critically ill patients. **Methods.** The databases were Pubmed, Lilacs, and Medline. **Results.** Nine clinical trials were selected according to the inclusion and exclusion criteria published between 2007 and 2017. **Conclusion.** Sleep monitoring in the ICU is expensive and toilsful.

Sleep disturbances causes important physiological disorders, and choosing the right ventilatory mode and detailed personalized adjustment of the ventilatory parameters are essential for improving sleep quality. New ventilation modes such as NAVA and PAV + could help with this improvements. In addition, the adequacy of the environment is also a non-pharmacological strategy to be considered.

Keywords. Mechanical ventilation; Polysomnography; Sleep quality; critical care

RESUMEN

Introducción. las anomalías del sueño durante el ingreso a la unidad de cuidados intensivos están bien establecidas. Los pacientes críticos tienen deterioro del sueño. La ventilación mecánica también puede causar trastornos del sueño en esta población, lo que provoca una reducción en las fases restaurativas del sueño. Se cree que los asíncronos del paciente-ventilador son responsables del deterioro de la calidad del sueño, generando apnea central y despertar. Las estrategias no farmacológicas para mejorar la calidad del sueño en esta población incluyen ajustes ventilatorios, así como el propio modo ventilatorio. **Objetivo.** evaluar las estrategias no farmacológicas que proporcionan una mejor calidad del sueño en pacientes críticos. **Método.** Se utilizaron las siguientes bases de datos: Pubmed, Lilacs y Medline. **Resultados.** Se seleccionaron nueve ensayos clínicos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, publicados entre 2007 y 2017. **Conclusiones.** la monitorización del sueño en la UCI es costosa y laboriosa. Las alteraciones del sueño traen importantes alteraciones fisiológicas, la selección del modo de ventilación y el ajuste detallado personalizado de los parámetros de ventilación utilizados durante el sueño son esenciales para la mejora del sueño. Nuevos modos de ventilación como NAVA y PAV + ayudan con estos ajustes. Además, la idoneidad ambiental también es una estrategia no farmacológica a tener en cuenta.

Palabras clave: ventilación mecánica; polisomnografía; calidad del sueño; cuidados críticos

Trabalho realizado no Hospital Evangélico de Vila Velha, Vila Velha-ES, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 03/01/2020

Aceito em: 12/03/2020

Endereço para correspondência: Alana KF Costa. Av. Saturnino Rangel, 3302, Vila Velha-ES, Brasil.
E-mail: alanakock@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As anormalidades do sono durante a internação em unidade de terapia intensiva (UTI) são conhecidas há décadas¹. Pacientes gravemente doentes apresentam as fases do sono desorganizadas, e de má qualidade. Em ambiente hospitalar estes pacientes precisam enfrentar inúmeros obstáculos ao sono, como por exemplo, as características da própria doença, os fatores estressores presentes no ambiente, a movimentação da equipe, e as intervenções realizadas durante o período da noite²⁻⁴.

Estudos prévios demonstraram que a ventilação mecânica também pode causar interrupção do sono em pacientes críticos, apesar dos mecanismos responsáveis por essa interrupção ainda não serem totalmente definidos^{4,5}.

Indivíduos mecanicamente ventilados apresentam um predomínio do estágio N1 da fase de movimento não rápido dos olhos (NREM), redução significativa da fase N3 do NREM e da fase de Movimento Rápido dos Olhos (REM). O que configura que o paciente permanece uma menor quantidade de tempo no estágio onde ocorre o sono reparador^{5,4}. Estes pacientes apresentam um padrão polissonográfico alterado, onde não estão presentes as fases típicas do sono, dando lugar a um fenômeno chamado "vigília patológica"³. Alguns autores afirmam que as assincronias paciente-ventilador são responsáveis por um grau de deterioração da qualidade do sono, gerando apneias centrais e fragmentação⁶. Para melhorar esta interação, novos modos ventilatórios foram propostos e sua influência na qualidade do sono são pouco estudadas.

Um sono de má qualidade e não restaurador em ambiente de terapia intensiva pode gerar uma série de consequências ao indivíduo como: depressão, ansiedade, redução do limiar de dor, disfunção cognitiva, redução de resistência da musculatura respiratória, redução da sensibilidade á hipóxia e hipercapnia, aumento do tônus simpático, aumento de interleucinas 6 e proteínas C-reativa, aumento do metabolismo, e redução da imunidade⁷⁻¹¹.

Neste contexto estratégias não farmacológicas para a melhoria da qualidade do sono em pacientes de terapia intensiva incluem ajustes ventilatórios bem como do próprio modo ventilatório, que ofereçam um sono restaurador. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi avaliar as estratégias não farmacológicas, com foco nos ajustes ventilatórios, que propiciem uma melhor qualidade de sono em pacientes críticos mecanicamente ventilados.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática, onde foi realizada a busca nas bases de dados Pubmed, Lilacs, e Medline, utilizando-se os descritores "*Mechanical ventilation*", "*Polysomnography*", "*Sleep quality*", "*critical care*", pesquisados isoladamente e em cruzamento, no período de setembro de 2018 a janeiro de 2019, e limitando-se apenas aos artigos escritos em língua inglesa. Além disso, para complementar, foi realizada uma busca manual nas referências dos artigos selecionados para análise. Foram incluídos todos os artigos que estivessem disponíveis na íntegra com livre acesso, publicados no período de 2007 a 2017, versando sobre a temática proposta. Foram excluídos os artigos levantados nas bases de dados com o uso dos descritores propostos, mas que versam sobre temática diferente do tema proposto, além dos artigos repetidos e as revisões.

RESULTADOS

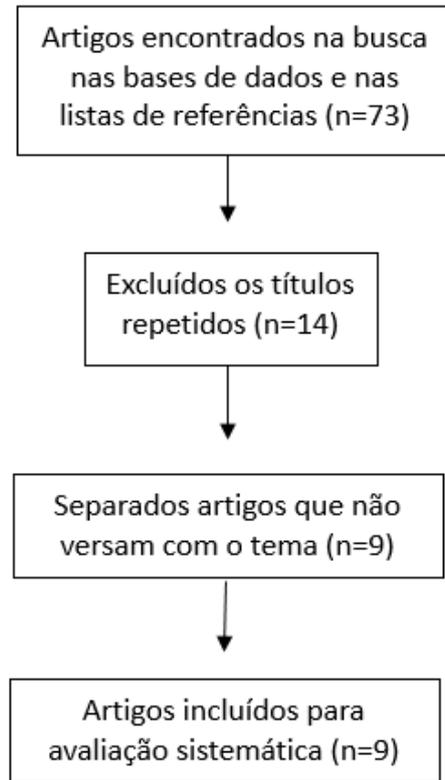
Um total de 76 artigos foram encontrados nas bases de dados selecionadas. Na pré-avaliação dos títulos e resumos, foram selecionados para análise 6 artigos. Depois da busca manual nas referências destes 6 artigos, foram incluídos mais 3 para análise aprofundada. Os demais artigos foram excluídos, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Cinco artigos^{5,6,12-14} eram estudos cruzados comparativos e prospectivos e os demais 4 artigos^{2,15-17} eram estudos cruzados randomizados. O processo detalhado para aquisição dos estudos encontra-se na Figura 1. Um total de 146 indivíduos foram estudados, e as suas características estão descritas na Tabela 1. O detalhamento dos artigos se encontra na Tabela 2.

DISCUSSÃO

A redução da duração das fases restauradoras do sono, ou até mesmo abolição dessas fases, o aumento exacerbado do número de fragmentações do sono e vigília patológica são achados recorrentes nos estudos sobre qualidade do sono em pacientes mecanicamente ventilados¹⁸⁻²¹. Um estudo recente, demonstrou que o tempo de desmame ventilatório de pacientes que já apresentam desmame difícil, pode ser ainda maior naqueles que apresentam padrões de sono atípico²².

Figura 1. Processo de seleção dos estudos



Além disso, a privação do sono pode levar a alterações na resposta ventilatória ao aumento do CO₂ e à hipóxia, além de reduzir a resistência da musculatura respiratória, que também é uma causa de falha no desmame ventilatório prolongando o tempo de ventilação mecânica^{10,23}.

Pacientes traqueostomizados que se encontravam em processo de desmame ventilatório, foram comparados quanto a qualidade do sono em respiração espontânea com suplementação de O₂ e em ventilação mecânica em modo Ventilação com pressão de suporte (PSV)¹⁵. Observaram que permanecer períodos em ventilação mecânica a noite não interferiu no processo de desmame, e não foi observado diferença na qualidade do sono entre a ventilação mecânica

Tabela 1. Perfil dos pacientes estudados.

Estudo	Pacientes	Sexo	Média de idade	Motivo da ventilação mecânica
Alexopoulou et al., 2013²	14 pacientes não sedados	9 homens 4 mulheres	72 anos	Infecção pulmonar/ Exacerbação da DPOC
Cabello et al., 2008⁵	15 pacientes não sedados	11 homens 4 mulheres	70 anos	Insuficiência cardíaca/ EAP
Delisle et al., 2011⁶	14 pacientes não sedados	8 homens 6 mulheres	64 anos	Insuficiência respiratória aguda
Andréjak et al., 2013¹²	26 pacientes não sedados	22 homens 4 mulheres	67 anos	Infecção pulmonar/ Exacerbação da DPOC
Alexopoulou et al., 2007¹³	17 pacientes, sedados e não sedados.	11 homens 6 mulheres	64 anos	Insuficiência cardíaca/ Sepsis
Toublanc et al., 2007¹⁴	20 pacientes não sedados.	15 homens 5 mulheres	65 anos	Infecção pulmonar/ Exacerbação da DPOC
Roche-Campo et al., 2013¹⁵	15 pacientes traqueostomizados em desmame, não sedados.	*	68 anos	*
Kondili et al., 2012¹⁶	12 pacientes em VM.	6 homens 6 mulheres	73 anos	*
Bosma et al., 2007¹⁷	13 pacientes não sedados	10 homens 3 mulheres	63 anos	Pneumonia

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica. *: informação não relatada no artigo. EAP: Edema agudo pulmonar

e a ventilação espontânea¹⁵. Neste estudo não foram encontrados despertares secundários a apneias centrais em modo PSV¹⁵, diferindo de outros estudos que demonstraram que pacientes ventilados neste modo apresentaram um número elevado de apneias centrais, culminando em um maior número de despertares, em comparação a pacientes ventilados em modo ventilação por pressão controlada (PCV)⁴. Uma das causas de apneias centrais pode ser o uso inadequado de elevadas pressões de suporte além da demanda do paciente, promovendo aumento do volume

Tabela 2. Detalhamento dos artigos incluídos

Autor	Método
Alexopoulou et al., 2013²	Avaliaram assincronias e qualidade do sono em pacientes ventilados por PAV x PSV
Cabello et al., 2008⁵	Comparou a influência de 3 modos ventilatórios – PCV, PSV e Smartcare®
Delisle et al. 2011⁶	Compararam o NAVA x PSV na arquitetura do sono.
Andréjak et al., 2013¹²	Avaliaram o efeito da PSV (PS=6cmH20) x PCV no sono, com foco no repouso muscular.
Alexopoulou et al., 2007¹³	Avaliaram se as oclusões inspiratórias realizadas na PAV+ influenciam na qualidade do sono. Compararam dois grupos: PAV+ e PSV.
Toublanc, et al., 2007¹⁴	Avaliaram o impacto do PCV x PSV com baixa pressão inspiratória na qualidade do sono.
Roche-Campo et al., 2013¹⁵	Avaliaram o papel da VM no sono de pacientes em desmame de TQT, alternando VM e ventilação espontânea.
Kondili et al., 2012¹⁶	Avaliaram o efeito do propofol na qualidade do sono de pacientes em VM.
Bosma et al. 2007¹⁷	Avaliaram as assincornias e etiologia da fragmentação do sono, comparando PAV+ x PSV.

PAV+: ventilação assistida proporcional plus. PSV: ventilação por pressão de suporte. PS: pressão de suporte. NREM: movimento não rápido dos olhos. REM: Movimento Rápido dos Olhos. VM: ventilação mecânica. TQT: traqueostomia. NAVA: Neurally adjusted ventilatory assist.

minuto, reduzindo o nível de CO₂ na corrente sanguínea, levando a hipoventilação que cursa com apneia²⁴.

Visando o descanso muscular pré-extubação, analisaram a alternância entre os modos PCV e PSV durante a noite, e demonstraram que no período “PCV” a qualidade de sono foi significativamente melhor do que quando em “PSV”. Avaliaram também se a alternância para o modo PCV no período noturno atrasaria o desmame ventilatório, o que não se mostrou realidade, sendo todos os pacientes extubados na manhã seguinte ao protocolo. Concluíram então que períodos em PCV levam a descanso da

musculatura respiratória, podendo então auxiliar na redução do tempo de desmame ventilatório¹². Corroborando com outro estudo, que também demonstrou a melhora da qualidade do sono em modo PCV⁴.

Questiona-se também, a influência do modo ventilatório na consolidação do sono em pacientes graves. Avaliaram pacientes intubados, sendo submetidos a períodos de ventilação PCV, períodos de PSV e períodos de PSV acrescido de um espaço morto para tentar reduzir o número de apneias centrais. Perceberam que apenas 36% dos pacientes estudados alcançaram a fase REM do sono, e a eficácia maior do sono foi percebida quando em modo PCV e PSV+ adição do espaço morto. O volume minuto, o volume corrente e a variação do nível de CO₂ expirado foi maior em PSV do que em PCV, e houve mais despertares em modo PSV do que quando na presença do espaço morto. Concluíram então que o modo PCV promove um sono mais eficaz, com menos despertares em comparação ao modo PSV, e que a adição do espaço morto foi capaz de reduzir o número de despertares pela redução do nível médio de CO₂ expirado, corrigindo a hipocapnia reduzindo a incidência de apneias centrais⁴.

Estudo avaliou a qualidade do sono em pacientes não sedados utilizando a polissonografia e um questionário de autopercepção, comparando-os aos modos PCV e PSV com baixas pressões de suporte, visando a adequação do volume minuto afim de reduzir as apneias centrais. Todos os pacientes que realizaram o estudo conseguiram ser extubados na manhã seguinte, mostrando mais uma vez que

períodos em modo PCV não foram capazes de atrasar o desmame da ventilação mecânica, além disso a qualidade do sono em ambas as avaliações se apresentou melhor quando em modo PCV¹⁴.

A fim de facilitar o desmame ventilatório, promovendo o descanso muscular, algumas UTIs utilizam sedativos durante a noite. Avaliaram o efeito da utilização do Propofol na qualidade do sono de pacientes mecanicamente ventilados sob modos assisto-controlados, e perceberam que o Propofol se apresentou como fator de risco direto para a apresentação de delirium, e promoveu a abolição, em quase todos os pacientes, da fase REM do sono. Concluiu-se então que o uso do Propofol para descanso da musculatura respiratória e melhora da qualidade do sono previamente ao desmame ventilatório não é seguro¹⁶.

Pode-se afirmar que, protocolos de sedação para pacientes em ventilação mecânica ainda precisam ser estudados. Deve-se levar em consideração os fatores ambientais como luminosidade, ruídos e movimentação da equipe e assincronias paciente-ventilador, antes da intervenção farmacológica ser escolhida²⁵. Quando esta se faz necessária, é preciso avaliar as necessidades deste paciente pois no geral as medicações sedativas promovem alterações no ciclo circadiano e geram riscos para desenvolvimento de delirium^{26,27}.

Com o advento dos novos modos ventilatórios, tem-se estudado sobre a influência destes na melhora da qualidade do sono. Ao avaliar essa interação paciente-ventilador em 14

pacientes ventilados em modo PAV+ e PSV submetidos a polissonografia, observaram que todos os pacientes apresentaram arquitetura anormal do sono, 50% do tempo total de sono ocorreu durante o dia², mostrando inversão no ciclo circadiano observado anteriormente por outros autores^{28,29}. Também foi demonstrado que pacientes ventilados em modo PSV apresentaram um número maior de assincronias do que os ventilados em PAV+, demonstrando que a PAV+ é capaz de melhorar a assincronia paciente ventilador, porém essa melhora não teve efeito significativo na qualidade do sono.

As assincronias podem não ser um dos principais determinantes da má qualidade do sono². Entretanto, alguns autores avaliaram o papel da interação paciente-ventilador na etiologia da interrupção do sono, comparando os modos PSV e PAV+, obtiveram melhora da qualidade do sono e redução do número de fragmentações em PAV+, e a duração do sono foi semelhante nos dois modos. A pressão gerada pelo paciente para disparar o ventilador, e a pressão fornecida pelo ventilador, irão influenciar na qualidade do sono independentemente do modo ventilatório utilizado¹⁷.

Embora a PAV+ promova uma melhor interação paciente-ventilador, pelo aumento da capacidade do ventilador de suprir a demanda do paciente, o ajuste adequado da pressão de suporte conforme o esforço do paciente pode auxiliar a melhora dessa interação, melhorando a qualidade do sono. Avaliou-se as micro-oclusões inspiratórias realizadas pelo modo PAV+, para

mensuração da mecânica respiratória; e sua interferência na qualidade do sono¹³. Os resultados mostraram melhora na eficiência e qualidade do sono quando comparado ao modo PSV, porém foi observado que em altas pressões ambos os modos ventilatórios podem proporcionar fragmentações do sono. Contudo, as micro-oclusões não tiveram influência na qualidade do sono^{13,17}.

Ao comparar o uso do NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*) e o PSV, avaliaram o efeito do excesso de assistência, caracterizado por pressões de suporte elevadas em relação a necessidade do paciente, na qualidade do sono. Esse excesso de assistência não ocorreu no modo NAVA, justamente pela sua característica de disparo neural este modo foi capaz de eliminar os esforços ineficazes, reduzindo os despertares, apresentando maior tempo de sono REM, promovendo então uma melhor qualidade de sono frente ao uso do PSV⁶.

Ao comparar a influência de três modos ventilatórios e assincronias na qualidade do sono, utilizando SmartCare®/PS, PSV e PCV, perceberam que 14% das fragmentações do sono durante o período de estudo foram relacionadas ao aumento de ruídos no ambiente⁵. O ruído é um dos vários fatores perturbadores do sono em pacientes em UTIs, sendo a conversa da equipe e os alarmes dos equipamentos utilizados neste ambiente, considerados os ruídos mais perturbadores ao sono^{30,31}. Apesar de haver contradição entre alguns autores sobre a importância do ruído na qualidade do sono, sabe-se que as estratégias para

minimizar esses ruídos são bem vindas quando tentamos proporcionar uma melhor qualidade de sono³².

Contudo, outros achados não obtiveram diferenças na eficiência e arquitetura do sono nos diferentes modos, contrapondo os achados anteriormente citados, levantando a necessidade de ajustes finos nos parâmetros ventilatórios, evitando a super-assistência que pode gerar apneias centrais e levar a fragmentação do sono⁵. É necessário que os parâmetros ventilatórios, e principalmente a pressão de suporte, sejam ajustados de forma personalizada levando em consideração que os ajustes realizados durante a vigília podem ser excessivos durante o sono quando há uma redução da demanda ventilatória³³.

CONCLUSÕES

Os distúrbios do sono presentes na maioria dos pacientes em ventilação mecânica trazem prejuízos fisiológicos importantes, como a falha do desmame ventilatório, delirium, distúrbios psicológicos pós-internação, aumento do tempo de internação hospitalar, e consequentemente aumento dos custos.

Realizar a mudança do modo ventilatório de espontâneo para assisto-controlado durante o período da noite não se mostrou capaz de atrasar o desmame ventilatório, pelo contrário, evitou fadiga da musculatura respiratória, melhorou a qualidade e eficácia do sono e reduziu níveis de ansiedade.

Mais importante do que mudança do modo ventilatório é o ajuste pormenorizado e personalizado dos parâmetros ventilatórios utilizados durante o período de sono. Sabe-se que altas pressões inspiratórias podem culminar em apneias centrais gerando despertares e fragmentação do sono. Esses ajustes ventilatórios se fazem mais eficazes nos novos modos ventilatórios como o PAV+ e o NAVA por suas características de avaliação da mecânica ventilatória que auxiliam no disparo da ventilação. A redução das assincronias ventilatórias pode auxiliar na redução da fragmentação do sono, e é sabido que estes, cada um com suas características, são capazes de eliminar os esforços ineficazes e reduzir o trabalho ventilatório.

O melhor método para monitorar o sono na UTI ainda não é bem estabelecido, além disso essa monitorização é dispendiosa e trabalhosa. As adequações ambientais junto aos ajustes ventilatórios auxiliam na promoção da qualidade do sono, permitindo descanso da musculatura respiratória, reduzindo o número de assincronias paciente-ventilador, podendo facilitar o desmame ventilatório, reduzindo o tempo de internação e evitando os efeitos deletérios da privação do sono. Portanto, além dos ajustes da ventilação mecânica, promover um ambiente adequado, com conscientização da equipe, melhora dos níveis de luminosidade e ruídos, auxilia no desenvolvimento de um sono mais restaurador.

Vale ressaltar que são necessários novos estudos que avaliem estratégias de adequação do ambiente para melhorar a qualidade do sono, além de comparações entre

novos modos ventilatórios com adequação personalizada de volumes.

REFERÊNCIAS

1. Aurell, J, Emqvist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J* 1985;290:1029-32. <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6474.1029>
2. Alexopoulou C, Kondili E, Plataki M, Georgopoulos D. Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2013;39:1040-7. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2850-y>
3. Cooper AB, Gabor JY, Hanly PJ. Sleep in the critically ill patient. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:153-64. <https://doi.org/10.1055/s-2001-13829>
4. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1423-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.200209-999OC>
5. Cabello B, Thille AW, Drouot X, Galia F, Mancebo J, d'Ortho MP, *et al.* Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med* 2008;36:1749-55. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181743f41>
6. Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, Tétrault JP, Arsenault P. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care* 2011;1:42. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-42>
7. Boesen HC, Andersen JH, Bendtsen AO, Jennum PJ. Sleep and delirium in unsedated patients in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:59-68. <https://doi.org/10.1111/aas.12582>
8. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep* 2007;30:1145-52. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.9.1145>
9. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol* 2005;25:117-29. <https://doi.org/10.1055/s-2005-867080>
10. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:984-6. <https://doi.org/10.1164/arrd.1983.128.6.984>
11. Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J* 1996;10:643-53. <https://doi.org/10.1096/fasebj.10.5.8621064>

12. Andréjak C, Monconduit J, Rose D, Toublanc B, Mayeux I, Rodenstein D, *et al.* Does using pressure-controlled ventilation to rest respiratory muscles improve sleep in ICU patients? *Respir Med* 2013;107:534-41. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.12.012>
13. Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, Klimathianaki M, Prinianakis G, Georgopoulos D. Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1139-47. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0630-2>
14. Toublanc B, Rose D, Glérant JC, Francois G, Mayeux I, Rodenstein D, *et al.* Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1148-54. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0659-2>
15. Roche-Campo F, Thille AW, Drouot X, Galia F, Margarit L, Córdoba-Izquierdo A, *et al.* Comparison of sleep quality with mechanical versus spontaneous ventilation during weaning of critically ill tracheostomized patients. *Crit Care Med* 2013;41:1637-64. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318287f569>
16. Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, Georgopoulos D. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med* 2012;38:1640-6. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2623-z>
17. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A, *et al.* Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med* 2007;35:1048-54. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2623-z>
18. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:451-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.9912128>
19. Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D, Frankel H, Gentilello LM. Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: are our patients sleeping? *J Trauma* 2007;63:1210-4. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31815b83d7>
20. Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, Cabello B, Galia F, Margarit L, *et al.* A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Med* 2012;13:7-14. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.07.012>
21. Watson PL, Pandharipande P, Gehlbach BK, Thompson JL, Shintani AK, Dittus BS, *et al.* Atypical sleep in ventilated patients: empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria. *Crit Care Med* 2013;41:1958-67. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a3f75>
22. Thille AW, Reynaud F, Marie D, Barrau S, Rousseau L, Rault C, *et al.* Impact of sleep alterations on weaning duration in mechanically ventilated patients: a prospective study. *Eur Respir J* 2018;51:1702465. <https://doi.org/10.1183/13993003.02465-2017>

23. Chen HI, Tang YR. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:907-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.4.907>
24. Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 1998;85:1929-40. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.5.1929>
25. Weinhouse GL, Watson PL. Sedation and Sleep Disturbances in the ICU. *Crit Care Clin* 2009;25:539-49. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.04.003>
26. Andersen JH, Boesen HC, Skovgaard Olsen K. Sleep in the intensive care unit measured by polysomnography. *Minerva Anestesiol* 2013;79:804-15. <https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/DoMild%252FyALTG8iFVSyqpVjBEN2pxmeXZnf0PnQqC%252BjsSZdfDmeVjJb0X54mgr7zKW0%252FYHHDnhzv%252FtZowynAqOw%253D%253D/R02Y2013N07A0804.pdf>
27. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini S, Bolaki M, *et al.* Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2014;121:801-7. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000361>
28. Gehlbach BK, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Poston J, Pohlman M, *et al.* Temporal disorganization of circadian rhythmicity and sleep-wake regulation in mechanically ventilated patients receiving continuous intravenous sedation. *Sleep* 2012;35:1105-14. <https://doi.org/10.5665/sleep.1998>
29. Telias I, Wilcox ME. Sleep and Circadian Rhythm in Critical Illness. *Crit Care* 2019;23:82. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2366-0>
30. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Crit Care* 2013;17:R46. <https://doi.org/10.1186/cc12565>
31. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, *et al.* Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:708-15. <https://doi.org/10.1164/rccm.2201090>
32. Xie H, Kang J, Mills GH. Clinical review: The impact of noise on patients' sleep and the effectiveness of noise reduction strategies in intensive care units. *Crit Care* 2009;13:208. <https://doi.org/10.1186/cc7154>
33. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1251-60. <https://doi.org/10.1164/rccm.2110041>