

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 23/11/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

ÉLEN ALMEIDA PEDREIRA DE SOUSA

**AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E DA SEDAÇÃO DA
ADMINISTRAÇÃO DE MIDAZOLAM ASSOCIADO OU NÃO A
INFUSÃO CONTÍNUA DE REMIFENTANIL EM COELHOS**

Araçatuba

2024

ÉLEN ALMEIDA PEDREIRA DE SOUSA

**AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E DA SEDAÇÃO DA
ADMINISTRAÇÃO DE MIDAZOLAM ASSOCIADO OU NÃO A
INFUSÃO CONTÍNUA DE REMIFENTANIL EM COELHOS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos

Araçatuba

2024

D467a

de Sousa, Élen Almeida Pedreira

Avaliação cardiorrespiratória e da sedação da administração de Midazolam associado ou não a infusão contínua de Remifentanil em coelhos / Élen Almeida Pedreira de Sousa. -- , 2024

54 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba,

Orientador: Paulo Sérgio Patto dos Santos

1. Hemodinâmica. 2. Hemogasometria. 3. Opioides. 4. Sedação. 5. Lagomorfos. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE ÉLEN ALMEIDA PEDREIRA DE SOUSA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL, DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA.

Aos 22 dias do mês de novembro do ano de 2024, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de ÉLEN ALMEIDA PEDREIRA DE SOUSA, intitulada **Avaliação cardiorrespiratória e da sedação da administração de midazolam associado ou não a infusão de remifentanil em coelhos**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Associado PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP, Prof. Ass. Dr. WAGNER LUIS FERREIRA (Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP, Prof. Ass. Dr. IGOR LUIZ SALARDANI SENHORELLO (Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP, Prof. Adjunto GUILHERME SCHIESS CARDOSO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Clínicas Veterinárias / Centro de Ciências Agrárias - UEL, Dra. PRISCILA ANDREA COSTA DOS SANTOS BATISTA (Participação Presencial) do(a) Doutora em Cirurgia Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Câmpus de Jaboticabal/Unesp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Associado PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS



AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico) pelo apoio fornecido para realização desta pesquisa.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”

À Faculdade de Medicina Veterinária (FMVA) da Unesp por fornecer estrutura e equipe capacitada e disposta a orientar e auxiliar no desenvolvimento desta pesquisa.

Ao meu orientador, Professor Doutor Paulo Sérgio Patto dos Santos, pela paciência e por me proporcionar tanto aprendizado durante o Mestrado e o Doutorado. Além da profissão, foi o equilíbrio quando necessário e o impulso quando foi preciso.

A todos que contribuíram de forma direta ou indireta para tornar possível a execução e finalização do meu Doutorado. Cada etapa foi vencida, mesmo com tantos desafios, e agradeço quem subiu cada degrau comigo.

A Deus, meu refúgio e minha fortaleza, a quem eu busco e em quem eu descanso. Cada sonho que o Senhor coloca em meu coração, também fornece o que é preciso para realizar!

Dedico essa Tese de Doutorado ao meu orientador,
Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos,
como agradecimento por todo incentivo, paciência, por tudo que me
ensinou ao longo desses 7 anos de orientação (entre Mestrado e
Doutorado) para que eu realizasse, enfim, o meu sonho hoje.

*“Consagre ao Senhor tudo o que você faz,
e os seus planos serão bem-sucedidos.”*

(Provérbios 16:3)

SOUSA, E. A. P. AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E DA SEDAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE MIDAZOLAM ASSOCIADO OU NÃO A INFUSÃO CONTÍNUA DE REMIFENTANIL EM COELHOS. 2024. 54f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

RESUMO

Para o atendimento de coelhos, animais pouco tolerantes a manipulação, se faz necessário a administração de fármacos que reduzam os riscos inerentes ao estresse, agregando segurança e bem-estar a esses pacientes. No intuito de verificar os efeitos cardiorrespiratórios e sedativos da associação do Midazolam ao Remifentanil nessa espécie, foram utilizados 8 coelhos machos, jovens, não castrados, da raça Nova Zelândia. Cada animal foi submetido a dois tratamentos com intervalo mínimo de 7 dias: no GR - Grupo Remifentanil (12 µg/kg/hora) e GF - Grupo Fisiológico (NaCl 0,9%). Os animais foram pré-medicados com Midazolam (1mg/kg) pela via intramuscular e após 20 minutos foram estabelecidos acessos venoso e arterial. As variáveis de interesse foram obtidas antes da administração do Remifentanil ou Cloreto de Sódio 0,9% (MB) e 30, 60 e 90 minutos após o início da infusão contínua (M30, M60 e M90, respectivamente). A infusão contínua foi iniciada após a coleta dos dados do MB, sendo administrada por meio de bomba de seringa. Não houve diferença estatística nas variáveis IC, FEj, Fec, PAS, PAD, PAM, DC, pH, HCO₃, PaO₂ e IO. A FC, *f* e PaCO₂ e grau de sedação apresentaram diferença significativa entre os grupos GF e GR no M30, M60 e M90. Sendo que para FC e *f* também foi observada diferença no MB do GR com relação aos demais momentos. Já a TR apresentou diferença entre grupos no MB, M30, M60 e M90. Os resultados obtidos permitem concluir que a associação do Midazolam a infusão contínua do Remifentanil, na taxa de 12µg/kg/hora não influencia negativamente a hemodinâmica e ventilação em coelhos. Além disso, o Remifentanil potencializa a ação sedativa do Midazolam, promovendo sedação intensa quando utilizados de forma associada.

Palavras-chave: Hemodinâmica; Hemogasometria; Opioides; Sedação; Lagomorfos.

SOUSA, E. A. P. **CARDIORESPIRATORY AND SEDATION EVALUATION OF MIDAZOLAM ADMINISTRATION WITH OR WITHOUT CONTINUOUS INFUSION OF REMIFENTANIL IN RABBITS.** 2024. 54f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

ABSTRACT

To care for rabbits, animals that are poorly tolerant of handling, it is necessary to administer drugs that reduce the risks inherent to stress, adding safety and well-being to these patients. In order to verify the cardiorespiratory and sedative effects of the combination of Midazolam and Remifentanil in this species, 8 young, uncastrated male New Zealand rabbits were used. Each animal was subjected to two treatments with a minimum interval of 7 days: in the GR - Remifentanil Group (12 µg/kg/hour) and GF - Physiological Group (NaCl 0.9%). The animals were pre-medicated with Midazolam (1mg/kg) intramuscularly and after 20 minutes venous and arterial accesses were established. The variables of interest were obtained before the administration of Remifentanil or 0.9% Sodium Chloride (MB) and 30, 60 and 90 minutes after the start of the continuous infusion (M30, M60 and M90, respectively). The continuous infusion was started after the MB data collection, being administered by means of a syringe pump. There was no statistical difference in the variables IC, FE_j, Fec, SBP, DBP, MAP, CO, pH, HCO₃, PaO₂ and IO. The HR, f and PaCO₂ and degree of sedation showed significant differences between the GF and GR groups at M30, M60 and M90. For HR and f, a difference was also observed in the MB of the GR in relation to the other moments. On the other hand, the RT showed differences between the groups at MB, M30, M60 and M90. The results obtained allow us to conclude that the association of Midazolam with continuous infusion of Remifentanil, at a rate of 12 µg/kg/hour, does not negatively influence hemodynamics and ventilation in rabbits. In addition, Remifentanil potentiates the sedative action of Midazolam, promoting intense sedation when used in association.

Keywords: Hemodynamics; Hemogasometry; Opioids; Sedation; Lagomorphs.

LISTA DE ABREVIATURAS

CEUA - Comitê de ética no uso de animais

CO₂ – Gás carbônico

f - Frequência respiratória

FC - Frequência cardíaca

Fe – Fração de encurtamento

Fej – Fração de ejeção

FiO₂ - Fração inspirada de oxigênio

GF - Grupo Fisiológico

GR - Grupo Remifentanil

HCO₃ – Bicarbonato

IM - Intramuscular

IC – Índice cardíaco

IO – Índice de oxigenação

IV - Intravenoso

M30 – Momento de coleta de dados, 30 minutos após início da infusão contínua

M60 – Momento de coleta de dados, 60 minutos após início da infusão contínua

M90 – Momento de coleta de dados, 90 minutos após início da infusão contínua

MB – Momento basal

NaCl 0,9% - Solução fisiológica

O₂ – Oxigênio

PaCO₂ – Pressão parcial de CO₂ no sangue arterial

PAD - Pressão arterial diastólica

PAM - Pressão arterial média

PaO₂ – Pressão parcial de O₂ no sangue arterial

PAS - Pressão arterial sistólica

pH – Potencial hidrogeniônico

SC - Subcutâneo

TC - Temperatura corpórea

μ – mi

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 Remifentanil	21
2.2 Midazolam.....	22
3 MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 Animais.....	22
3.2 Preparo dos animais.....	24
3.3 Protocolo experimental.....	25
3.3.1 Variáveis	26
3.4 Análise Estatística.....	28
4 RESULTADOS	29
4.1 Variáveis cardiovasculares.....	29
4.1.1 Frequência cardíaca (FC)	29
4.1.2 Pressão arterial sistólica (PAS)	31
4.1.3 Pressão arterial diastólica (PAD)	31
4.1.4 Pressão arterial média (PAM)	32
4.1.5 Índice cardíaco (IC)	32
4.1.6 Fração de ejeção (Fej).....	33
4.1.7 Fração de encurtamento (Fe).....	33
4.2 Variáveis ventilatórias e hemogasométricas	34
4.2.1 Frequência respiratória (f).....	34

4.2.2 Potencial hidrogeniônico (pH)	36
4.2.3 Pressão parcial de CO ₂ no sangue arterial (PaCO ₂).....	36
4.2.4 Pressão parcial de O ₂ no sangue arterial (PaO ₂)	38
4.2.5 Bicarbonato (HCO ₃)	38
4.2.6 Temperatura Retal (TC)	39
4.2.7 Índice de oxigenação (IO)	40
4.3 Sedação	41
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS	47
ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA.....	54

1 INTRODUÇÃO

Os coelhos são animais pouco tolerantes a manipulação, ficando facilmente estressados (Wenger, 2012). Muitas vezes, se faz necessário o manejo desses animais tanto em ambiente ambulatorial como cirúrgico e, frente a esse comportamento, esses podem dar coices e são submetidos a riscos de lesões como fraturas e complicações intrínsecas ao estresse nesta espécie como a hipomotilidade intestinal e parada cardiorrespiratória (Heard, 1993; Mader, 1997; Brodbelt et al., 2008; Oglesbee BL & Jenkins, 2012). Desta forma, visando reduzir os riscos relacionados ao atendimento de coelhos, é necessário familiaridade com métodos seguros de contenção, tanto físicos como químicos (borkowski & Karas, 1999).

A espécie leporina é amplamente utilizada como modelo experimental, por sua semelhança com a espécie humana (Silva et al., 2011). Além disso, tem sido observado um crescimento na criação desses animais como pet nos últimos anos (Valentim et al., 2018). Consequentemente, há um aumento na demanda de atendimento por esses animais. Por isso, é fundamental o estudo sobre métodos que evidenciem segurança a esses pacientes (AVMA, 2017).

A neuroleptoanalgesia consiste na associação de fármacos sedativos e analgésicos, sendo indicada para reduzir os riscos inerentes ao estresse de manipulação, oferecendo ao paciente uma tranquilização adequada com a utilização de fármacos que atuam de forma sinérgica. Portanto, doses menores de cada fármaco podem ser utilizadas proporcionando um resultado eficaz e com menores riscos de efeitos adversos provenientes de cada fármaco (Muir & Hubbel, 2001; Grubb et al., 2020). Esta associação proporciona mais segurança para procedimentos como ultrassonografia, ecocardiografia, radiografias, coletas de sangue, entre outros (Muir & Hubbel, 2001).

A taxa de mortalidade em coelhos relacionada a anestesia, ao redor de 1,39%, é relativamente alta quando comparada ao riscos anestésicos em cães e gatos (Brodbelt et al. 2008). Dessa forma, torna-se necessário encontrar fármacos que proporcionem protocolos seguros que minimizem as complicações anestésicas (Bellini et al. 2014; Santangelo et al. 2016a). De acordo com Brodbelt et al. (2008), 50% dos

óbitos relacionados a anestesia ocorre nas primeiras 3 horas após a finalização do procedimento. Portanto, deve-se adotar condutas que envolvam protocolos de contenção química que proporcionem uma rápida recuperação.

O Remifentanil é um opioide sintético de ação ultra-curta amplamente utilizado na anestesiologia como parte de protocolos em anestesia balanceada ou para sedação em ambientes ambulatoriais (Beers & Camporesi, 2004; Komatsu et al., 2007). Este fármaco pode produzir os efeitos cardiorrespiratórios comuns a todos os opioides. Entretanto, com a sua rápida eliminação, que é independente da duração da infusão, a duração desses efeitos adversos é reduzida (Garip et al., 2007).

O Midazolam é um benzodiazepínico que pode ser administrado em coelhos pelas vias intramuscular, intravenosa ou intranasal (Hedenqvist et al., 2014; Santangelo et al., 2016b; Knutson et al., 2022). É um fármaco amplamente utilizado nesta espécie por promover notável tranquilização associada de miorelaxamento, com alterações cardiovasculares e respiratórias mínimas (Portnoy & Hustead, 1992).

A associação do Midazolam ao Remifentanil é utilizada para neuroleptoanalgesia, sendo observada a potencialização do efeito tranquilizante quando comparado ao uso destes fármacos de forma isolada. Entretanto, o sinergismo também ocorre com o efeito depressor sobre o sistema respiratório (Avramov et al., 1996; Ganzberg, Pape & Beck, 2002; Esen et al., 2005). A depressão respiratória observada é dependente da dose e a importância clínica deve ser avaliada em cada caso, para indicar a necessidade de possíveis condutas visando promover segurança do procedimento para o paciente (Garip et al., 2007).

As hipóteses aventadas foram as seguintes:

1. A infusão contínua de Remifentanil potencializará a tranquilização promovida pelo Midazolam;
2. O uso do Midazolam isoladamente promoverá estabilidade cardiorrespiratória maior do que associado ao Remifentanil.

REFERÊNCIAS

- Araújo Neto, J. P.; Crespo, A. S.; Araújo, M. L. Ventilação mecânica: alterações fisiológicas, indicações e parâmetros de ajuste. *Rev Bras Anesthesiol*, Rio de Janeiro, v. 46, n. 3, p. 187-98, mai./jun. 1996.
- AVMA. In: AVMA pet ownership and demographics sourcebook. Schaumburg, IL: American Veterinary Medical Association; 2017.
- Avramov, M. N., Smith, I., & White, P. F. (1996). Interactions between midazolam and remifentanil during monitored anesthesia care. *Anesthesiology*, 85(6), 1283-1289.
- Barzago, M. M., Bortolotti, A., Omarini, D., Aramayona, J. J., & Bonati, M. (1992). Monitoring of blood gas parameters and acid-base balance of pregnant and non-pregnant rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in routine experimental conditions. *Laboratory animals*, 26(2), 73-79.
- Bayındır, S., Gökmen, N., Erbayraktar, S., Küçükgülçü, S., Yılmaz, O., Şahin, Ö., ... & Sağıroğlu, E. (2015). Cardioprotective Effects of Remifentanil in a Sympathetic Hyperactivity Model in Rabbits. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 43(4), 225.
- Beers, R., & Camporesi, E. (2004). Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS drugs*, 18, 1085-1104.
- Bellini, L., Banzato, T., Contiero, B., & Zotti, A. (2014). Evaluation of sedation and clinical effects of midazolam with ketamine or dexmedetomidine in pet rabbits. *Veterinary Record*, 175(15), 372-372.
- Borkowski, R., & Karas, A. Z. (1999). Sedation and anesthesia of pet rabbits. *Clinical techniques in small animal practice*, 14(1), 44-49.
- Bouillon T, Bruhn J, Roepcke H, Hoeft A. Opioid-induced respiratory depression is associated with increased tidal volume variability. *Eur J Anaesthesiol* 20: 127–133, 2003.
- Brodbelt DC, Blissitt KJ, Hammond RA, Neath PJ, Young LE, Pfeiffer DU, Wood JL. The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Vet Anaesth Analg*. 2008 Sep;35(5):365-73. doi: 10.1111/j.1467-2995.2008.00397.x. Epub 2008 May 5. PMID: 18466167.
- But, A. K., Durmus, M., Toprak, H. I., Ozturk, E., Demirbilek, S., & Ersoy, M. O. (2005). Hemodynamic, hepatorenal, and postoperative effects of desflurane-fentanyl and midazolam-fentanyl anesthesia in coronary artery bypass surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 19(5), 597-602.

Carratu, M. R., & Mitolo-Chieppa, D. (1982). Inhibition of ionic currents in frog node of ranvier treated with naloxone. *Br J Pharmacol* 77, 115 – 119.

Carvalho, C. R. R.; Toufen Junior, C.; Franca S. A. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. **J Bras Pneumol**, Rio de Janeiro, v. 33, suppl. 2, p. S54-S70, 2007.

Casati A, Albertin A, Danelli G, et al. Implementing sevoflurane anesthesia with small doses opioid for upper abdominal surgery. Postoperative respiratory function after either remifentanyl or fentanyl. *Minerva Anestesiologica* 2001;67: 621–8

Cortopassi et al. Complicações da anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. cap. 33, p. 347-61.

Cosola, C., Albrizio, M., Guaricci, A. C., De Salvia, M. A., Zarrilli, A., Sciorsci, R. L., & Minoia, R. (2006). OPIOID AGONIST/ANTAGONIST EFFECT OF NALOXONE IN. *Journal of physiology and pharmacology*, 57(3), 439-449.

Daqing, M.A., Chakrabarti, M.K., Whitwan, J.G., 1999. The combined effects of sevoflurane and remifentanyl on central respiratory activity and nociceptive cardiovascular responses in anesthetized rabbits. *Anesthesia & Analgesia*, v. 89, n. 2, p. 453-461.

Dias, S. A., Kelly de Jesus, N., de Freitas Cunha, A. L., Simões, B. M. T., Moreira, C. S. S., Ramos, E. F., ... & de Albuquerque, T. P. (2023). Hipercapnia permissiva em neonatologia na prevenção da displasia broncopulmonar: revisão sistemática. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 5(2), 153-161.

Donnelly, T.M. Rabbits: basic anatomy, physiology, and husbandry. In: K.E. Quesenberry and J.W. Carpenter (Eds). **Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery**. (2nd ed). (pp.136-146). Missouri: Elsevier. 2004.

Douma, M. R., Stienstra, R., Middeldorp, J. M., Arbous, M. S., & Dahan, A. (2015). Differences in maternal temperature during labour with remifentanyl patient-controlled analgesia or epidural analgesia: a randomised controlled trial. *International journal of obstetric anesthesia*, 24(4), 313-322.

Esen, E., Üstün, Y., Balcioğlu, Y. O., & Alparslan, Z. N. (2005). Evaluation of patient-controlled remifentanyl application in third molar surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 63(4), 457-463.

Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci* 7: 232–242, 2006.

Flecknell, P. A. et al. Laboratory animals. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. cap. 30, p. 765-84.

Fonseca, N. M., Goldenberg, S., Gomes, P. D. O., & Lima, C. A. D. P. (1996). Anestesia em coelhos. *Acta cir. bras*, 82-104.

Frazier, D. T., Ohta, M., & Narahashi, T. (1973). Nature of the morphine receptor present in the squid axon. *Proc Soc Exp Biol Med* 142, 1209 – 1214.

Garip, H., Gürkan, Y., Toker, K., & Göker, K. (2007). A comparison of midazolam and midazolam with remifentanil for patient-controlled sedation during operations on third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(3), 212-216.

Ganzberg, S., Pape, R. A., & Beck, F. M. (2002). Remifentanil for use during conscious sedation in outpatient oral surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 60(3), 244-250.

Giannico, A. T., Garcia, D. A. A., Lima, L., de Lara, F. A., Ponczek, C. A. C., Shaw, G. C., Montiani-Ferreira, F. & Froes, T. R. (2015). Determination of normal echocardiographic, electrocardiographic, and radiographic cardiac parameters in the conscious New Zealand white rabbit. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 24(2), 223-234.

Grint, N. J., & Murison, P. J. (2008). A comparison of ketamine–midazolam and ketamine–medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 35(2), 113-121.

Grubb, T. et al. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.56, n.2, p.1-24, 2020.

Haskins, S. C. Monitoring anesthetized patients. In: Tranquilli, W. J.; Thurmon, J. C.; Grimm, K. A. **Lumb & Jones's Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. cap. 19, p. 533-58.

Hayashida, M., Fukunaga, A., & Hanaoka, K. (2003). Detection of acute tolerance to the analgesic and nonanalgesic effects of remifentanil infusion in a rabbit model. *Anesthesia & Analgesia*, 97(5), 1347-1352.

Hayashida, M., Fukunaga, A., Fukuda, K. I., Sakurai, S., Mamiya, H., Ichinohe, T., ... & Hanaoka, K. (2006). The characteristics of intravenous adenosine-induced antinociception in a rabbit model of acute nociceptive pain: a comparative study with remifentanil. *Anesthesia & Analgesia*, 103(4), 1004-1010.

Heard D J" Principles and techniques of anesthesia and analgesia for exotic practice. In: Quesenberry KE, Hillyer EV, (eds). *Vet Chn North Am Small Anlm Pract, Exotic Pet Medicine I*, Vol. 23 Philadelphia, PA Saunders, 1993, pp 1301-1327

Hedenqvist, P., Edner, A., & Jensen-Waern, M. (2014). Anaesthesia in medetomidine premedicated New Zealand White rabbits: a comparison between intravenous sufentanil–midazolam and isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery. *Laboratory animals*, 48(2), 155-163.

Hogue CW Jr, Bowdle TA, O'Leary C, *et al.* A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 279–85.

Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, Fleisher LA. A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *Journal of Clinical Anesthesia* 2002;14: 494–9.

Knutson, K. A., Petritz, O. A., Thomson, A. E., & Balko, J. A. (2022). Intramuscular Alfalone–Butorphanol–Midazolam Compared with Ketamine–Butorphanol–Midazolam in New Zealand White Rabbits. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 61(5), 475-481.

Komatsu, R., Turan, A. M., Orhan-Sungur, M., McGuire, J., Radke, O. C., & Apfel, C. (2007). Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*, 62(12), 1266-1280.

KuKanich, B., KuKanich, K., Tzic, A. D. C., & Anderson, E. E. (2024). Correlation of opioid antinociception and hypothermia in dogs—An animal welfare refinement. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 47(2), 73-79.

Kupietzky, A., & Houpt, M. I. (1993). Midazolam: a review of its use for conscious sedation in children. *Pediatric dentistry*, 15, 237-237.

Kurzová, A., Málek, J., Hess, L., Jaček, M., & Slíva, J. (2019). Non-traditional administration of remifentanyl in an experimental setting. *Physiological research*, 68, S97-S103.

Leino K, Mildh L, Lertola K, Seppala T, Kirvela O. Time course of changes in breathing pattern in morphine- and oxycodone-induced respiratory depression [see Comment]. *Anaesthesia* 54: 835– 840, 1999.

Longley, L. **Anesthesia of exotic pets**. United Kingdom: Elsevier. 2008.

Mader DR: Basic approach to veterinary care. In. Hillyer EV, Quesenberry KE, (eds). *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia, PA: Saunders, 1997 pp 160-168

Marques, A. E. G. W.; Marques, M. G.; Silveira, B. C. R.; Oliveira, S. P.; Ferraz, I. G.; Ventricci, A. B. G.; Silva, N. C.; Nagata, W. B.; Floriano, B. P.; Ferreira, W. L.; et al. Lidocaine administered at a continuous rate infusion does not impair left ventricular systolic and diastolic function of healthy rabbits sedated with midazolam. **VETERINARY AND ANIMAL SCIENCE**, v. 10, DEC 2020.

Martin, W. R. (1984). Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 35, 285 – 323.

Massoco, C., & Palermo-Neto, J. (2003). Effects of midazolam on equine innate immune response: a flow cytometric study. *Veterinary immunology and immunopathology*, 95(1-2), 11-19.

Mellen NM, Janczewski WA, Bocchiaro CM, Feldman JL. Opioid-induced quantal slowing reveals dual networks for respiratory rhythm generation. *Neuron* 37: 821– 826, 2003.

Miller RD. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia, Pa.; Edinburgh: Elsevier Saunders; 2009.

Mitsis, G. D., Governo, R. J., Rogers, R., & Pattinson, K. T. (2009). The effect of remifentanil on respiratory variability, evaluated with dynamic modeling. *Journal of Applied Physiology*, 106(4), 1038-1049.

Muir III, W. W.; Hubbel, J. A. E. Procedimentos Anestésicos em Animais de Estimação Exóticos. In: MUIR III, W. W.; et al. **Manual de Anestesia Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 3ed, 2001, p. 312-318.

Nishizawa, S., Ichinohe, T., & Kaneko, Y. (2012). Tissue blood flow reductions induced by remifentanil in rabbits and the effect of naloxone and phentolamine on these changes. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 70(4), 797-802.

Noseir, R. K., Ficke, D. J., Kundu, A., Arain, S. R., & Ebert, T. J. (2003). Sympathetic and vascular consequences from remifentanil in humans. *Anesthesia & Analgesia*, 96(6), 1645-1650.

Oglesbee BL, Jenkins JR. Gastrointestinal Diseases. Ferrets, Rabbits, and Rodents. 2012:193–204. doi: 10.1016/B978-1-4160-6621-7.00015-4. Epub 2011 Dec 5. PMID: PMC7152107.

Ozawa, S., Cenani, A., & Lv, D. S. M. G. (2023). Treatment of pain in rabbits. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 26(1), 201-227.

Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996; 52: 417–27 Portnoy LG, Hustead DR. Pharmacokinetics of butorphanoltartrate in rabbits. *Am J Vet Res*. 1992;53(4):541–3.

Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth* 100:747–758, 2008.

Piva, J. P., Garcia, P. C., Carvalho, P. R., & Luchese, S. (1997). Síndrome do desconforto (angústia) respiratório agudo (SDRA/SARA). *Piva J, Carvalho P, García P. Terapia Intensiva en Pediatría. 4ta. Río de Janeiro: MEDSI editora Médica e Científica*, 176-94.

Pugsley, M. K., Penz, W. P., & Walker, M. J. A. (1993). Cardiovascular actions of U-50,488H and related kappa agonists. *Cardiovasc Drug Rev* 11, 151 – 164.

Pugsley, M. K. (2002). The diverse molecular mechanisms responsible for the actions of opioids on the cardiovascular system. *Pharmacology & therapeutics*, 93(1), 51-75.

Quail, A. W., Cottee, D. B., Johnstone, J. M., & White, S. W. (2016). The Effects of Remifentanil on the Cardiorespiratory Responses to Severe Arterial Hypoxia in the Rabbit. *The FASEB Journal*, 30, 758-2.

Rebuglio, R.; Rebuglio, G.M.; Rebuglio, R. M. Anestesia para cirurgias videolaparoscópicas de grande porte. In: Cavalcanti, I. L.; Cantinho, F. A. F.; Assad, A. **Medicina Perioperatória**. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006. cap. 93, p.825-836.

Reves, J. D., Fragen, R. J., Vinik, H. R., & Greenblatt, D. J. (1985). Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 62(3), 310-324.

aSantangelo, B., Micieli, F., Mozzillo, T., Reynaud, F., Marino, F., Auletta, L., & Vesce, G. (2016). Transnasal administration of a combination of dexmedetomidine, midazolam and butorphanol produces deep sedation in New Zealand White rabbits. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 43(2), 209-214.

bSantangelo, B., Micieli, F., Marino, F., Reynaud, F., Cassandro, P., Carfora, A., ... & Vesce, G. (2016). Plasma concentrations and sedative effects of a dexmedetomidine, midazolam, and butorphanol combination after transnasal administration in healthy rabbits. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 39(4), 408-411.

Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, *et al*. A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 307–17.

Shinohara, K., Aono, H., Unruh, G. K., Kindscher, J. D., & Goto, H. (2000). Suppressive effects of remifentanil on hemodynamics in baro-denervated rabbits. *Canadian Journal of Anesthesia*, 47, 361-366.

Silva E.F., Borboleta L.R., Telles T.C., *et al*. EcoDopplercardiografia em coelhos: uso de midazolam e midazolam associado à cetamina. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2011;63(6):1399-1404.

Suckow, M. A.; Douglas, F. A. The Laboratory Rabbit. Important Biological Features. *Veterinary Care*. p . 1-8, 1996. Tranquilli, WJ, Thurmon JC, Grimm, KA & Lumb, WV (2013) *Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia veterinária* (4a. ed.). Roca, Brasil.

Valentim, J. K., Machado, L. C., Lopes, V. L., Paula, K. D., Bittencourt, T. M., Rodrigues, R. F. M., ... & Dallago, G. M. (2018). Perfil dos criadores de coelho PET no Brasil. *Revista Brasileira de Cunicultura*, 13(1), 27-45.

Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, *et al*. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 348–53.

Wei, W., Fuhong, T., Xinjing, Z., & Guixia, J. (2012). Effect of remifentanil on toll-like receptor 4, NF-κB and IL-6 in rabbit myocardial ischemia/reperfusion model. *Journal of Medical Colleges of PLA*, 27(3), 134-142.

Welzing, L., Oberthuer, A., Junghaenel, S., Harnischmacher, U., Stützer, H., & Roth, B. (2012). Remifentanil/midazolam versus fentanyl/midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: a randomized controlled trial. *Intensive care medicine*, 38, 1017-1024.

Wenger, S. Anesthesia and Analgesia in Rabbits and Rodents. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v.21, n.1, p.7-16, 2012.

Yamamoto, e. Y. Noções básicas de equilíbrio ácido-básico – hemogasometria e eletrólitos. In: SANTOS, M. M.; FRAGATA, F. S. Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais – Bases para o atendimento hospitalar. São Paulo: Roca, 2008. cap. 8, p. 105-14.

Yang, Y., Guo, Q. L., Fu, D., Wu, H., & Dai, R. P. (2012). Induction of remifentanil bybradycardia and hypotension through distinct biochemical mechanisms. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(38), 2729-2734.