

## Investigação Original

# Avaliação da dor pós-operatória com administração de midazolam em exodontias de terceiros molares inclusos mandibulares



Paula Carolina de Souza Chandretti<sup>a</sup>, Yuri de Lima Medeiros<sup>b,\*</sup>, Eduardo Machado Vilela<sup>b</sup>,  
Neuza Maria Souza Picorelli Assis<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Associação Brasileira de Odontologia, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

<sup>b</sup> Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 29 de março de 2020

Aceite a 24 de outubro de 2020

On-line a 16 de novembro de 2020

#### Palavras-chave:

Cirurgia oral

Dor pós-operatória

Escala visual analógica

Midazolam

Terceiro molar

### R E S U M O

**Objetivos:** Avaliar a utilização do midazolam, administrado no pré-operatório de exodontias de terceiros molares inclusos mandibulares, na redução da dor pós-operatória e nas alterações de pressão arterial e frequência cardíaca.

**Métodos:** Estudo clínico, prospetivo e randomizado. Foi utilizada amostra de 14 pacientes, de ambos os géneros, com idade entre 15 e 27 anos, e indicação para exodontia de terceiro molar inferior incluso. Foram divididos em dois grupos: Grupo Midazolam (n=7), que recebeu midazolam (15 mg, via oral, 1 h antes da cirurgia) e Grupo Controle (n=7), que não recebeu a droga. Foi investigado a possível diminuição do limiar de dor através de uma Escala Visual Analógica, além das características de hipotensão e bradicardia causadas pelo midazolam, em diferentes períodos de tempo.

**Resultados:** Houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,01$ ) entre o limiar de dor entre os dois grupos, pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Enquanto, as alterações de pressão arterial e frequência cardíaca não foram estatisticamente significativas ( $p>0,05$ ), comparando os dois grupos.

**Conclusões:** A administração do midazolam não foi efetiva na redução de dor pós-operatória de exodontia de terceiros molares inclusos mandibulares. Além disso, a pressão arterial e a frequência cardíaca não tiveram alterações significativas pela administração do medicamento. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2020;61(3):135-140)

© 2020 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Publicado por SPEMD. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor correspondente.

Correio eletrónico: [yuri11medeiros@gmail.com](mailto:yuri11medeiros@gmail.com) (Yuri de Lima Medeiros).

<http://doi.org/10.24873/j.rpemd.2020.11.714>

1646-2890/© 2020 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Published by SPEMD.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Evaluation of postoperative pain with midazolam administration in extractions of impacted mandibular third molars

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Oral surgery  
Postoperative pain  
Visual analog scale  
Midazolam  
Third molar

**Objectives:** To evaluate the impact of administering midazolam preoperatively on postoperative pain reduction and blood pressure and heart rate changes in extractions of impacted mandibular third molars.

**Methods:** This clinical, prospective randomized study included a sample of 14 patients of both genders, aged between 15 and 27 years old, who were indicated for extraction of impacted mandibular third molars. They were divided into two groups: the Midazolam Group (n=7), who received midazolam (15 mg, orally, 1 h before surgery), and the Control Group (n=7), who did not. The possible decrease in pain threshold was investigated based on a visual analog scale. The characteristics of hypotension and bradycardia caused by midazolam were also evaluated in different periods of time.

**Results:** The non-parametric Mann-Whitney test revealed a statistically significant difference (p=0.01) between the two groups' pain threshold. On the other hand, the blood pressure and heart rate changes were not statistically significantly different (p>0.05) between the two groups.

**Conclusions:** Midazolam administration was not effective in reducing postoperative pain from the extraction of lower third molars. In addition, blood pressure and heart rate did not change significantly due to medication administration. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2020;61(3):135-140)

© 2020 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Published by SPEMD. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A sedação consciente é utilizada em Medicina dentária e consiste em um estado de depressão medicamentoso, efetivo no controle da ansiedade, na qual o paciente é capaz de respirar e de responder à estimulação física e comando verbal.<sup>1,2</sup> Pode ser obtida por meios farmacológicos e não-farmacológicos. O uso de fármacos deve ser considerado quando a iatrosedação não for suficiente para condicionamento do paciente. Deste modo, procedimentos mais invasivos ou de longa duração, podem requerer o uso de sedação por meios farmacológicos, mesmo no caso de pacientes cooperantes.<sup>3</sup>

Introduzidos há 30 anos na terapêutica medicamentosa, os benzodiazepínicos têm sido a medicação mais prescrita no mundo e atualmente são as drogas de primeira escolha para o controle da ansiedade, devido a sua eficácia e segurança clínica.<sup>1,4</sup> Dentre os benzodiazepínicos, o midazolam, sintetizado em 1975 e inicialmente empregado como hipnótico, apresenta as características farmacológicas que o tornaram o medicamento de escolha para a sedação clínica, tais como: rápido início de ação, semivida curta e duração da sedação adequada.<sup>3</sup> Seus efeitos ansiolíticos, hipnóticos e amnésicos estão entre os objetivos principais a serem alcançados com sua utilização, sem produzir significativas instabilidades cardiorrespiratórias.<sup>5,6</sup>

A dor tem sido definida, segundo a *American Pain Society*, como uma desagradável experiência sensorial e emocional associada a um dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal dano.<sup>7</sup> O pós-operatório de exodontias de tercei-

ros molares é um dos modelos mais representativos da dor pós-operatória aguda e tem sido usado com sucesso nos últimos anos para avaliar a eficácia analgésica de diferentes drogas antálgicas.<sup>8,9</sup>

O médico dentista deve ser capaz de proporcionar um pós-operatório com um desconforto mínimo. Logo, o alívio eficaz da dor pós-operatória é essencial para os pacientes cirúrgicos.<sup>10</sup> Complicações e experiências dolorosas no pós-operatório podem resultar em falta de confiança ou mudança de profissional por parte dos pacientes, gerando desdobramentos em termos de percepções dos familiares e amigos do paciente.<sup>8,11</sup>

Apesar do midazolam ser usado largamente no tratamento da ansiedade, existem poucos trabalhos que relatam a influência deste medicamento na morbidade pós-operatória de exodontias dos terceiros molares inclusos mandibulares. O objetivo do presente estudo foi avaliar a utilização do midazolam, administrado no pré-operatório de exodontias de terceiros molares inclusos mandibulares, na redução da dor pós-operatória e nas alterações de Pressão Arterial (PA) e Frequência Cardíaca (FC).

## Material e Métodos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

A pesquisa constituiu em um estudo clínico, prospectivo e randomizado, aplicado em uma amostra de 14 pacientes, de

ambos os gêneros, com idade entre 15 e 27 anos, e indicação para exodontia de terceiro molar inferior incluso. Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A seleção dos pacientes foi realizada através da classificação de Winter<sup>12</sup> e Pell e Gregory<sup>13</sup> para terceiros molares inclusos, e para isso foram analisadas radiografias periapicais ou panorâmicas, necessárias a cada caso. Foram incluídos os dentes inclusos verticais, mesioangulados e horizontais, enquadrados nas posições Classe 1 ou 2 e A ou B. Além disso, os pacientes deveriam obedecer a alguns critérios: ausência de doenças sistêmicas ou alterações locorregionais; ausência de histórico de hipersensibilidade ou contra-indicações médicas aos medicamentos utilizados.

Estes pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos. No Grupo Midazolam (GM), os indivíduos (n=7) receberam o midazolam (15 mg, via oral, 1 h antes da cirurgia), enquanto que no Grupo Controle (GC), os indivíduos (n=7) não receberam a droga. Em ambos grupos foram administrados: amoxicilina (2 comprimidos de 875 mg) e prednisona (20 mg), 1 h antes do procedimento; anestesia local utilizando lidocaina 2% com adrenalina 1:100000, no peroperatório; e paracetamol (750 mg) após o fim da cirurgia, 1 comprimido de 6 em 6 horas, se necessário. Além disso, todos os pacientes realizaram bochecho com clorexidina 0,12%, previamente ao procedimento cirúrgico.

Após terminada a sensação da anestesia, foram entregues aos pacientes um questionário formulado pelos pesquisadores responsáveis relativo à sensibilidade dolorosa do paciente após a exodontia. Este questionário constou de um instrumento de avaliação unidimensional da dor, verificando a intensidade da mesma. Utilizou-se a Escala Visual Analógica (EVA), por essa

ser de fácil aplicabilidade e adequar-se ao nível de compreensão do paciente. Os pacientes foram instruídos a assinalarem a intensidade da sensação dolorosa em um ponto dessa escala, sendo que os scores poderiam variar de 0 (zero) a 10 (dez).

Além disso, a FC e a PA foram aferidas sete dias antes da cirurgia (T1), uma hora antes da cirurgia (T2), no início da cirurgia (T3) e no término da cirurgia (T4) em todos os 14 pacientes. Todas as aferições foram executadas pelo mesmo pesquisador, devidamente calibrado, utilizando o mesmo instrumento.

Ao final de cada cirurgia, uma tabela contendo três colunas (data, hora e analgésico) foi entregue aos pacientes, que estavam orientados a anotarem a data, a hora e o analgésico usado em caso de dor, depois de passado o efeito da anestesia local, administrada durante a cirurgia.

Assim, ao término de todas as cirurgias foram realizadas avaliações do efeito da droga midazolam sobre a dor aguda, logo depois de terminada a sensação da anestesia, no pós-operatório, além da averiguação das características de hipotensão e bradicardia do midazolam, em diferentes períodos de tempo. Os resultados obtidos pelo grau de dor após as cirurgias foram submetidos à análise estatística pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney, e as alterações de FC e PA pela análise de variância ( $\alpha=0,05$ ).

## Resultados

Dentre os 14 pacientes inseridos no estudo, 1 foi excluído da análise estatística para avaliação da dor pós-operatória, pois apresentou quadro de alveolite. Assim, para a avaliação da

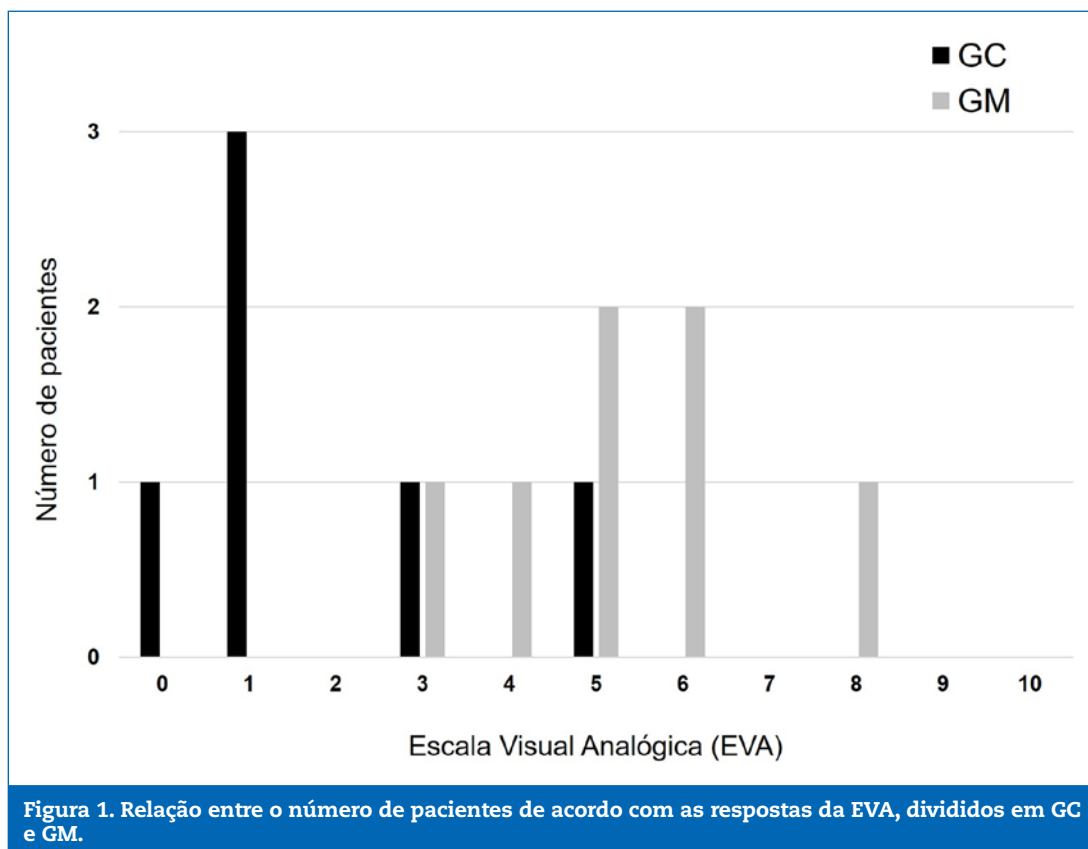


Figura 1. Relação entre o número de pacientes de acordo com as respostas da EVA, divididos em GC e GM.

dor pós-operatória, os dados foram obtidos a partir de 13 pacientes, sendo GC (n=6) e GM (n=7). Não houve alteração na amostra para análise dos sinais vitais.

Dentre os participantes do GC, de acordo com a classificação de Winter<sup>12</sup> e Pell e Gregory<sup>13</sup> para terceiros molares inclusos, cinco pacientes apresentaram terceiros molares classificados em posição horizontal e classe I-A e dois em posição mesioangulado e classe II-A. Enquanto que, no grupo GM, três pacientes apresentaram terceiros molares classificados em posição horizontal e classe II-A, dois em posição mesioangulado e classe II-B e dois em posição vertical e classe II-B. Após o término das exodontias e da sensação anestésica, os pacientes de ambos os grupos responderam à escala EVA. Os resultados estão apresentados na [Figura 1](#). Pelo teste não paramé-

trico de Mann-Whitney, houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,0124$ ) entre os dois grupos quanto à avaliação da dor pós-operatória, sendo que a média das respostas EVA para GC foi de 1,83, enquanto que para GM foi de 5,29.

A PA ([Tabela 1 e 2](#)) e a FC ([Tabela 3](#)) não apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p>0,05$ ) entre os diferentes grupos, nos quatro tempos pré-determinados, pela análise de variância.

## Discussão

A exodontia dos terceiros molares impactados é um procedimento traumático e rotineiro em Medicina dentária. Por

**Tabela 1. Valores da pressão arterial sistólica em T1, T2, T3 e T4.**

PAS <sup>a</sup>	Grupo Controle (n=7)				Grupo Midazolam (n=7)			
	Max <sup>b</sup>	Min <sup>c</sup>	Média	Mediana	Max <sup>b</sup>	Min <sup>c</sup>	Média	Mediana
T1	120	110	112,85	110	120	110	118,57	120
T2	120	110	110	110	150	110	118,7	110
T3	120	100	107,14	100	140	110	118,57	120
T4	120	100	110	110	160	110	125,71	120

<sup>a</sup> PAS – Pressão Arterial Sistólica (mmHg)

<sup>b</sup> Max – Valor máximo

<sup>v</sup> Min – Valor mínimo

**Tabela 2. Valores da pressão arterial diastólica em T1, T2, T3 e T4.**

PAD <sup>a</sup>	Grupo Controle (n=7)				Grupo Midazolam (n=7)			
	Max <sup>b</sup>	Min <sup>c</sup>	Média	Mediana	Max <sup>b</sup>	Min <sup>c</sup>	Média	Mediana
T1	80	70	72,85	70	80	60	75,71	80
T2	90	60	72,85	70	80	60	70	70
T3	80	70	72,85	70	80	70	77,14	80
T4	80	70	75,71	80	90	70	78,57	80

<sup>a</sup> PAD – Pressão Arterial Diastólica (mmHg)

<sup>b</sup> Max – Valor máximo

<sup>c</sup> Min – Valor mínimo

**Tabela 3. Valores da frequência cardíaca em T1, T2, T3 e T4.**

FC <sup>a</sup>	Grupo Controle (n=7)				Grupo Midazolam (n=7)			
	Max <sup>b</sup>	Min <sup>c</sup>	Média	Mediana	Max <sup>b</sup>	Min <sup>c</sup>	Média	Mediana
T1	89	60	66,42	60	80	60	62,85	60
T2	96	60	76,57	80	84	68	74,71	72
T3	112	55	78,14	76	96	60	72,57	64
T4	110	60	81,14	76	84	60	70,85	72

<sup>a</sup> FC – Frequência Cardíaca (bpm/min)

<sup>b</sup> Max – Valor máximo

<sup>c</sup> Min – Valor mínimo

tratar-se de uma região altamente vascularizada, uma série de alterações funcionais e estruturais são esperadas, entre elas, a liberação de exsudato e edema, trismo e dores subsequentes.<sup>14</sup>

De acordo com Lin, Wu e Yi,<sup>15</sup> apesar dos avanços notáveis na Medicina dentária, o medo e a ansiedade continuam a ser impedimentos significativos nesta profissão, especialmente devido às cirurgias. A maioria dos procedimentos médico dentários pode, felizmente, ser empreendida com o auxílio da sedação. Dentre os métodos farmacológicos de sedação consciente em Medicina dentária, os mais comuns são os que utilizam os benzodiazepínicos por via oral. A vantagem da técnica é que não há necessidade de aquisição do equipamento e acessórios que exijam um investimento considerável por parte do profissional,<sup>3,5</sup> por isso, foi o método eleito para metodologia deste trabalho.

Acredita-se que o midazolam poderia influenciar na nocicepção. Contudo essa característica demonstra-se questionável, dependendo da via e método de administração da droga.<sup>16</sup> Não foi observado um consenso entre os estudos a respeito desses fatores. Dentre os artigos que utilizaram o medicamento por via oral, Azoubel et al.<sup>17</sup> optaram por 15mg, enquanto que Gupta, Sharma e Dhiman<sup>18</sup> usaram 0,25 mg/kg, ambos 45 minutos antes do procedimento. Dentre os que utilizaram midazolam intravenoso, Göktay et al.<sup>19</sup> e Garip et al.<sup>20</sup> utilizaram 0,03 mg/kg, Ustün et al.<sup>21</sup> utilizaram 0,04 mg/kg, enquanto Ong, Seymour e Tan<sup>16</sup> utilizaram 0,09 mg/kg, todos imediatamente antes da exodontia. Nosso estudo optou pela administração oral de 15 mg de midazolam, 1 h antes da exodontia. Nós observamos que o tempo ótimo de sedação ocorreu próximo a 20 minutos de após a administração. Neste período, o paciente encontrava-se relaxado, sonolento e respondia a estímulos externos.

Apesar dos benzodiazepínicos terem efeitos sedativos mediados pelos receptores do ácido gama-aminobutírico, os efeitos cardiovasculares parecem ocorrer por outros mecanismos. É de conhecimento que o midazolam possui efeito depressor da resposta simpática, que determina hipotensão e maior incidência de bradicardia. Contudo, tal como nossa pesquisa, outros estudos<sup>17,19,20,22,23</sup> não relataram diferenças significativas referente aos sinais vitais quando utilizado o midazolam. Todavia, Ustün et al.<sup>21</sup> relataram que as médias da FC e da PA foram significativamente menores no grupo na qual foi administrada a medicação.

O midazolam destaca-se por gerar um quadro de ansiólise e redução de vômitos no pós-operatório. Porém, podem ocorrer efeitos indesejáveis representados por casos de depressão respiratória ou na atividade muscular faríngea<sup>24</sup> e quadro de alucinação.<sup>5</sup> Em nosso estudo, observou-se no GM um paciente com alucinação e três pacientes não responsivos aos comandos verbais, como o comando de permanência da abertura bucal e controle dos movimentos da língua. Embora dificultasse a cirurgia, em nenhum caso houve a impossibilidade de terminá-la. Entretanto, o comportamento em geral foi melhor no GM que no GC, possivelmente devido à redução da ansiedade.<sup>25</sup>

Os pacientes que recebem anti-inflamatório no pré-operatório relatam menores índices de dor que o grupo controle em cirurgias de terceiro molar.<sup>26</sup> Embora alguns estudos

optem pelo uso de anti-inflamatórios não-esteroidais,<sup>17,27</sup> com finalidade de obter analgesia pré-operatória, há evidências de que os anti-inflamatórios esteroidais se mostram superiores para tal efeito.<sup>29-30</sup> No presente estudo, o anti-inflamatório Prednisona foi administrado, o que talvez poderia ter influenciado na classificação de dor pós-operatória.

A EVA é utilizada para avaliação da subjetividade de dor e satisfação dos pacientes, obtendo boa sensibilidade, compondo avaliações qualitativas, numéricas e de faces.<sup>7-9,18,21,23,27</sup> Contudo, por se tratar de uma questão subjetiva, a dor torna-se difícil de ser avaliada. Além disso, o nível socioeconômico e a escolaridade dos pacientes podem ter influenciado no entendimento da escala utilizada.<sup>7,8</sup> Portanto, esses fatores podem ter atuado diretamente nos resultados da pesquisa, gerando avaliação equivocada da dor.

No presente estudo, o midazolam, administrado no pré-operatório, não foi capaz de reduzir os níveis de dor no pós-operatório de exodontias de terceiros molares mandibulares, quando comparado ao GC. Opondo-se a Ong, Seymour e Tan<sup>16</sup> que obtiveram sucesso na redução da percepção dolorosa no pós-operatório, talvez porque seus efeitos ansiolíticos possam ter reduzido o componente emocional na dor.

Dentre as limitações deste estudo, podemos citar a amostra reduzida de pacientes. Portanto, sugere-se que futuros estudos nesta área aumentem a amostra, além de avaliarem também a influência do anti-inflamatório no alívio da dor nos grupos GC e GM, para que seja excluída a suposta possibilidade de interferências nos resultados de scores de dor.

---

## Conclusões

A administração do midazolam não foi efetiva na redução de dor pós-operatória de exodontia de terceiros molares inclusos mandibulares. Além disso, a FC e a PA não tiveram alterações significativas pela administração do medicamento.

---

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos da comissão de investigação clínica e ética relevante e de acordo com os do Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsinquia).

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca do acesso aos dados de pacientes e sua publicação.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência está na posse deste documento.

---

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.



## REFERÊNCIAS

1. Sebastiani FR, Dym H, Wolf J. Oral Sedation in the Dental Office. *Dent Clin North Am.* 2016;60:295-307.
2. Fiorillo L. Conscious Sedation in Dentistry. *Medicina (Kaunas).* 2019;55:778-80.
3. Corcuera-Flores JR, Silvestre-Rangil J, Cutando-Soriano A, López-Jiménez J. Current methods of sedation in dental patients – a systematic review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:e579-86.
4. Kapur A, Kapur V. Conscious Sedation in Dentistry. *Ann Maxillofac Surg.* 2018;8:320-3.
5. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;182:335-60.
6. Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:CD009491.
7. Fadaizadeh L, Emami H, Samii K. Comparison of visual analogue scale and faces rating scale in measuring acute postoperative pain. *Arch Iran Med.* 2009;12:73-5.
8. Comfort MB, Tse AS, Tsang AC, McGrath C. A study of the comparative efficacy of three common analgesics in the control of pain after third molar surgery under local anaesthesia. *Aust Dent J.* 2002;47:327-30.
9. Gaya MVO, Capilla MV, Mateos RG. Relación de las variables del paciente y de la intervención con el dolor y la inflamación postoperatorios en la exodoncia de los terceros molares. *Med Oral.* 2002;7:360-9.
10. Cho H, Lynham AJ, Hsu E. Postoperative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: review of the current evidence. *Aust Dent J.* 2017;62:412-9.
11. Tarazona B, Tarazona-Álvarez P, Peñarrocha-Oltra D, Rojo-Moreno J, Peñarrocha-Diago M. Anxiety before extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20:246-50.
12. Winter GB. Principles of exodontia as applied to the impacted third molars: a complete treatise on the which clinical diagnosis and radiographics interpretation. 1st ed. St Louis: American medical books; 1926.
13. Pell GJ, Gregory GT. Impacted third molars: classification and modified technique for removal. *Dent Digest.* 1933;39:330-8.
14. Laureano Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13:E129-32.
15. Lin CS, Wu SY, Yi CA. Association between Anxiety and Pain in Dental Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res.* 2017;96:153-62.
16. Ong CK, Seymour RA, Tan JM. Sedation with midazolam leads to reduced pain after dental surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:1289-93.
17. Azoubel MCF, Hoshi R, Costa AL, Azoubel E. Efeitos de amnésia e sedação do maleato de midazolam via oral em cirurgias de terceiros molares. *Rev de Clín Pesq Odontol.* 2004;1:17-22.
18. Gupta R, Sharma K, Dhiman UK. Effect of a combination of oral midazolam and low-dose ketamine on anxiety, pain, swelling, and comfort during and after surgical extractions of mandibular third molars. *Indian J Dent Res.* 2012;23:295-6.
19. Göktay O, Satılmış T, Garip H, Gönül O, Göker K. A comparison of the effects of midazolam/fentanyl and midazolam/tramadol for conscious intravenous sedation during third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:1594-9.
20. Garip H, Gürkan Y, Tokar K, Göker K. A comparison of midazolam and midazolam with remifentanyl for patient-controlled sedation during operations on third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45:212-6.
21. Ustün Y, Gündüz M, Erdoğan O, Benlidayi ME. Dexmedetomidine versus midazolam in outpatient third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1353-8.
22. Dhuvad JM, Kshisagar RA, Dhuvad MM. Comparative Evaluation of Vital Parameters During Third Molar Surgery Under Local Anaesthesia with and without Sedative Agents. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:ZC57-60.
23. Jerjes W, Jerjes WK, Swinson B, Kumar S, Leeson R, Wood PJ, Kattan M, Hopper C. Midazolam in the reduction of surgical stress: a randomized clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:564-70.
24. Gonzalez Castro LN, Mehta JH, Braynov JB, Mullen GJ. Quantification of respiratory depression during pre-operative administration of midazolam using a non-invasive respiratory volume monitor. *PLoS One.* 2017;12:e0172750.
25. Chen Q, Wang L, Ge L, Gao Y, Wang H. The anxiolytic effect of midazolam in third molar extraction: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10:e0121410.
26. Isirdia-Espinoza MA, Bologna-Molina RE, Hernández-Miramontes YA, Zapata-Morales JR, Alonso-Castro AJ, Martínez-Morales F, et al. Pharmacological Control of Complications Following to Third Molar Removal: Evidence Based on A Meta-Analysis. *Drug Res (Stuttg).* 2019;69:5-11.
27. Monaco G, Daprile G, Tavernese L, Corinaldesi G, Marchetti C. Mandibular third molar removal in young patients: an evaluation of 2 different flap designs. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:15-21.
28. de Sousa Santos JA, da Silva LC, de Santana Santos T, Menezes Júnior LR, de Assunção Oliveira AC, Brandão JR. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40:694-700.
29. Simone JL, Jorge WA, Horliana AC, Canaval TG, Tortamano IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res.* 2013;27:266-71.
30. Varvara G, Bernardi S, Cutilli T, Bianchi S, Sinjari B, Piattelli M. Anti-inflammatory steroid use in impacted third molar surgery: a systematic review. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31:1095-9.