

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA DE GEL TERMOSENSÍVEL A BASE DE LIDOCAÍNA E PRILOCAÍNA PARA ANESTESIA PERIODONTAL

PHYSICOCHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL ANALYSES OF LIDOCAINE AND PRILOCAINE THERMOSETTING GEL FOR PERIODONTAL ANESTHESIA

José Laufer Neto¹
Jocélia Lago Jansen²
Paulo Vítor Farago³
Fábio André dos Santos⁴

RESUMO

A anestesia não-invasiva, com a aplicação de gel anestésico no interior da bolsa periodontal, surge como alternativa no tratamento periodontal. O presente trabalho tem como objetivo avaliar e discutir as características físico-químicas e microbiológicas do gel anestésico termosensível, formulado com lidocaína (25 mg/g) e prilocaína (25 mg/g) (gel-teste), destinado ao uso bucal. Foram realizados testes, em triplicata, para a determinação do pH, da densidade e da consistência do gel-teste, bem como, à avaliação do crescimento bacteriano e fúngico. Essas análises foram, igualmente, conduzidas para o gel-base, contendo apenas os copolímeros em bloco de oxietileno e de oxipropileno. Os resultados para o gel-teste mostraram, em média, pH de 7,71 e densidade de 1,01949 g/mL, além de apontar o aumento na consistência, em decorrência da elevação de temperatura. Não foram observados crescimento bacteriano e fúngico. Esses dados físico-químicos e microbiológicos indicam a conformidade da formulação-teste com a aplicação na cavidade bucal e asseguram a eficiência e a segurança do gel termosensível ao uso indicado.

Descritores: Lidocaína, prilocaína, gel termosensível, tratamento periodontal.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal ou periodontite é uma inflamação localizada na bolsa periodontal, causada por infecção bacteriana e que pode resultar na perda dentária¹.

Para controlar ou eliminar a doença periodontal, são necessárias repetidas sessões de instrumentação subgingival que, segundo Pihlstrom *et al.*², destaca-se como o procedimento clínico de maior frequência e mais indicado no tratamento dessa patologia. Cerca de 40% dessas intervenções³ envolvem, necessariamente, a aplicação de algum tipo de anestésico local, com o objetivo de controlar a sensibilidade dolorosa⁴.

Entre os métodos para o controle da dor, durante os procedimentos de instrumentação periodontal, são utilizadas, usualmente, as anestésias infiltrativas ou

¹Mestre em Odontologia (Clínica Integrada) pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), ²Professora Adjunta do Departamento de Ciências Farmacêuticas, ³Professor Assistente do Departamento de Ciências Farmacêuticas e ⁴Professor Adjunto do Departamento de Odontologia da UEPG.

de bloqueio regional^{3,5-7}. Como anestésicos empregados nesses casos, destacam-se os fármacos do tipo amida (lidocaína e prilocaína)⁸ e os anestésicos do tipo éster (procaína e propoxicaína)⁹.

Os anestésicos locais são fármacos que bloqueiam reversivelmente a condução do impulso nervoso, entre os quais, aqueles envolvidos com estímulos nociceptivos, promovendo anestesia local com intensidade que, muitas vezes, permite a dispensa do uso de anestésicos gerais⁹⁻¹².

Sintetizada no ano de 1943 pelo farmacêutico sueco Löfgren, a lidocaína (Figura 1), cinco anos mais tarde, foi o primeiro anestésico local do tipo amida a ser comercializado^{9,11,13,14}. Sua introdução na prática clínica transformou a Odontologia, substituindo a procaína, único anestésico local utilizado pela comunidade odontológica para o controle da dor até aquele momento⁹. Comparada à procaína, a lidocaína tem um início de ação significativamente mais rápido, produzindo anestesia mais profunda, com maior duração e potência. Além disso, segundo Malamed⁹, Vasconcelos *et al.*¹⁴ e Araújo e Amaral¹⁰, a alergia a anestésicos locais do tipo amida é praticamente inexistente, sendo essa sua principal vantagem clínica.

A prilocaína (Figura 2) foi desenvolvida em 1953 por Löfgren e Tegnér, porém só foi descrita em 1960 e comercializada em 1965, após aprovação da agência americana *Foods and Drugs Administration* (FDA)^{9,13,14}.

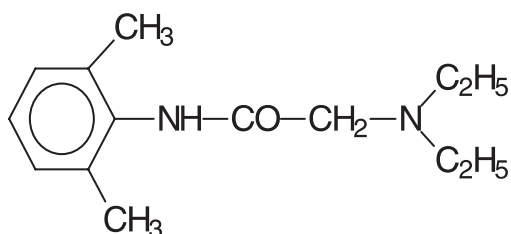


Figura 1. Estrutura química da lidocaína

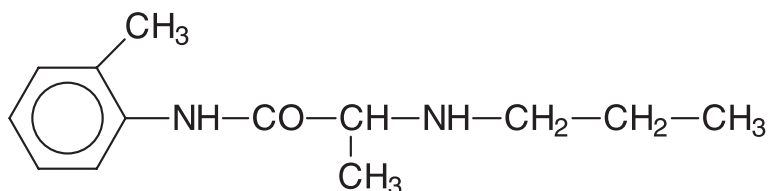


Figura 2. Estrutura química da prilocaína

Geralmente, esses agentes anestésicos são encontrados na forma de sal (cloridrato) para a anestesia injetável no controle da dor em Odontologia. Porém, o medo

e a ansiedade sentidos pelo paciente frente à presença física de agulhas e seringas, além dos efeitos inconvenientes gerados depois da aplicação dos sais anestésicos, suscitam a necessidade em se desenvolver técnicas que sejam de mais rápida ação, indolor e de simples aplicação, para providenciar ao paciente maior conforto e permitir ao profissional maior facilidade durante a realização desses procedimentos. Recentemente, o uso de adesivos impregnados com lidocaína encontrou aplicabilidade no tratamento da dor neuropática¹⁵ e para o controle da dor durante procedimentos não-cirúrgicos para o tratamento da doença periodontal⁴. Na forma de bases (livres), a lidocaína e a prilocaína, tornam-se uma mistura eutética, que incorporada em gel termosensível, tem sido usada para a realização de anestésias não-invasivas, principalmente nas técnicas não-cirúrgicas de controle da doença periodontal^{6,7,16,17}.

Considerando que as tecnologias de liberação modificada de fármacos, como por exemplo, a aplicação tópica de gel termosensível dentro das bolsas periodontais, oferece numerosas vantagens, comparados às formas farmacêuticas convencionais (anestesia injetável), que incluem o aumento da eficiência, a redução da toxicidade e o aumento da adesão e conveniência do paciente^{18,19}, o presente trabalho tem como objetivo avaliar e discutir as características físico-químicas e microbiológicas do gel anestésico termosensível, formulado com lidocaína (25 mg/g) e prilocaína (25 mg/g) e destinado ao uso bucal.

MATERIAL E MÉTODOS

Preparação das formulações

As formulações foram desenvolvidas no Laboratório de Farmacotécnica do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UEPG, utilizando técnicas de desinfecção e anti-sepsia preconizadas à manipulação farmacêutica por Pelczar Jr.²⁰, Thompson²¹ e Brasil²².

Inicialmente, promoveu-se a preparação do gel contendo os copolímeros em bloco de oxietileno (OE) e de oxipropileno (OP), Lutrol® F 68 (OE₇₉OP₂₈OE₇₉, BASF®, São Paulo, Brasil) e Lutrol® F 127 (OE₉₉OP₆₅OE₉₉, BASF®, São Paulo, Brasil), utilizando a formulação indicada no Quadro 1 e de acordo com a técnica preconizada pela literatura^{23,24}. De forma sintética, os polímeros foram solvatados e o conservante foi dissolvido em água destilada previamente gelada. A formulação foi mantida sob refrigeração (4-8 °C) até a obtenção de um sistema transparente.

Em seguida, procedeu-se a incorporação da lidocaína base (Nortec® Química, Rio de Janeiro, Brasil) e

da prilocaína base (Nortec Química[®], Rio de Janeiro, Brasil) ao gel de Lutrol[®] F 68 e Lutrol[®] 127, após trituração dos anestésicos locais e formação da mistura eutética, de acordo com a fórmula apresentada no Quadro 2 e com as recomendações estabelecidas por Ferreira ²⁵. Por fim, realizou-se a correção de pH, colocando-se, gota-a-gota, q.s. do ácido clorídrico P.A. (Vetec Química Fina[®], Rio de Janeiro, Brasil).

Quadro 1. Formulação do gel-base contendo os polímeros Lutrol[®] 127 e Lutrol[®] F 68

Lutrol [®] 127 (OE ₉₉ OP ₆₅ OE ₉₉)	15,5 g
Lutrol [®] F 68 (OE ₇₉ OP ₂₈ OE ₇₉)	5,5 g
Sorbato de potássio	0,2 g
Água destilada previamente gelada q.s.p.	100,0 mL

Quadro 2. Formulação do gel-teste contendo lidocaína base e prilocaína base

	100 g
Lidocaína base	2,5 g
Prilocaína base	2,5 g
Ácido clorídrico P.A.	q.s. pH = 7,8
Gel-base de Lutrol [®] 127 e Lutrol [®] F 68 q.s.p.	100,0 g

As formulações, contendo apenas os copolímeros em bloco (gel-base) e após a incorporação dos fármacos (gel-teste), foram acondicionadas em frasco de vidro, hermeticamente tampados, e conservadas sob refrigeração (4-8 °C), para o desenvolvimento do controle de qualidade.

Controle de qualidade

Após a etapa de manipulação, procedeu-se o controle de qualidade das formulações, baseando-se em parâmetros físico-químicos e microbiológicos.

Os valores do pH foram obtidos, em triplicata, com um potenciômetro digital DMPH-2 (Digimed[®], São Paulo, Brasil) previamente calibrado, conforme descrito nos métodos gerais da Farmacopéia Brasileira 4^ª Edição²⁶. As análises de pH foram realizadas para o gel-base e para o gel-teste, imediatamente após a manipulação e repetidas depois de três meses.

A determinação da densidade relativa foi feita utilizando-se o método do picnômetro, em triplicata, segundo a Farmacopéia Brasileira 4^ª. Edição²⁶. Para tanto,

foi utilizado um picnômetro com capacidade total de 25 ml, água destilada como líquido de referência e temperatura constante de 20 °C para o ensaio.

A consistência das formulações foi estabelecida através do escoamento entre duas placas de vidro, baseando-se no método descrito por Panzeri et al.²⁷ e por Prista e Alves²⁸. A massa de 1,00 g do gel-teste foi depositada sobre uma placa de vidro. Outra placa de vidro, de massa aferida de 761,75 g, foi depositada de forma paralela e sobre a primeira. Após 5 minutos, realizou-se a mensuração do diâmetro do halo resultante da aplicação da força, com régua graduada em centímetros. Não se mediu a espessura. A determinação foi executada em triplicada, para diferentes temperaturas de 22, 30, 37 e 40 °C. Igualmente, promoveu-se a determinação da consistência do gel-base.

O estudo microbiológico foi desenvolvido utilizando o kit Newplus I (Newprov®, Pinhais, Brasil), comumente empregado para o controle microbiológico de medicamentos e cosméticos²⁹.

O gel-teste (1,00 g) foi transferido, com o auxílio de espátula plástica estéril, para o caldo Letheen (9,00 mL), que contém lecitina e polissorbato 80 na composição, para inativar o sistema conservante. Em seguida, com pipeta esterilizada, pegou-se 1,00 mL da solução e colocou-se nos meios Ágar Letheen (meio altamente nutritivo, contendo agentes neutralizantes da atividade bactericida de compostos quaternários de amônio), Ágar Mac Conkey (Ágar seletivo e diferencial, que inibe o crescimento de bactérias Gram positivas, possibilitando assim, um melhor desenvolvimento das bactérias Gram negativas, especialmente as enterobactérias) e Ágar Sabouraud dextrose (meio utilizado para o isolamento de fungos, sejam eles leveduriformes ou não). O mesmo procedimento foi desenvolvido para o gel-base.

As placas contendo os meios Ágar Letheen e Ágar Mac Conkey foram incubadas em estufa com temperatura de 37±2 °C, por 24 e 48 horas. As placas com o meio Ágar Sabouraud dextrose foram mantidas na temperatura ambiente por 10 dias. Após os períodos determinados, promoveu-se a avaliação do crescimento bacteriano e fúngico, conforme as indicações do fabricante.

RESULTADOS

O Quadro 3 resume os resultados encontrados no teste físico-químico de pH, desenvolvido para o gel-teste e para o gel-base. Observou-se que a formulação do gel-base revelou um pH médio (n=3) de 6,63 que, após a

incorporação dos anestésicos locais, elevou o pH para 8,64 (valor médio). A utilização do ácido clorídrico (q.s.) permitiu a estabilização do pH em 7,80. Após três meses de ensaio, o pH médio (n=3) determinado para o gel-teste foi de 7,71 e, para o gel-base, manteve-se em 6,63.

Com relação à densidade, nas condições avaliadas, a formulação do gel-teste apresentou um valor médio (n=3) de 1,01949 g/mL e a do gel-base, de 1,01623 g/mL.

O Quadro 4 mostra os resultados obtidos nos ensaios de consistência para as formulações em estudo, nas diferentes temperaturas analisadas. Foi verificado que o gel-teste indicou valores médios (n=3) de 6,65; 3,37; 3,30 e 3,17 cm, respectivamente para as temperaturas de 22; 30; 37 e 40 °C. O gel-base apresentou médias (n=3) de 10,58; 3,20; 3,27 e 3,20 cm, para as respectivas temperaturas de 22; 30; 37 e 40 °C.

Quadro 3 . Análises físico-químicas de pH* para o gel-teste e para o gel-base

	pH
Gel-teste contendo lidocaína e prilocaína sem correção de pH	8,64
Gel-teste contendo lidocaína e prilocaína após a correção de pH	7,80
Gel-teste contendo lidocaína e prilocaína após 3 meses da base	7,71
Gel base de Lutrol® 127 e Lutrol® F 68 sem correção de pH	6,63
Gel base de Lutrol® 127 e Lutrol® F 68 após 3 meses da manipulação	6,63

* valor médio (n=3)

Quadro 4. Análises de consistência* para o gel-teste e para o gel-base, em diferentes temperaturas

	22 °C	30 °C	37 °C	40 °C
Gel-teste contendo lidocaína e prilocaína	6,65	3,37	3,30	3,17
Gel-base de Lutrol® 127 e Lutrol® F 68	10,58	3,20	3,27	3,20

* valor médio (n=3), em cm

Sobre os estudos microbiológicos, em nenhum dos meios de cultura utilizados observou-se crescimento bacteriano ou fúngico, tanto para o gel-teste quanto para o gel-base, após os períodos delimitados pelo fabricante para averiguação dos resultados.

Os copolímeros em bloco de óxido de etileno e de óxido de propileno (PEO-PPO-PEO), também conhecidos como poloxamers, têm sido freqüentemente estudados em aplicações farmacêuticas, como excipientes para a liberação de fármacos na região oral, parenteral, retal, ocular e tópica, em função da baixa toxicidade e disponibilidade comercial³⁰.

Ao uso oral, destaca-se o trabalho reportado por Esposito *et al.*³¹, que empregou um gel termosensível de poloxamer 407 (Lutrol® 127) como excipiente para a liberação de tetraciclina nas bolsas periodontais.

O estudo realizado por Donaldson *et al.*⁶ referenda a utilização do gel termosensível, a base de poloxamer e contendo os fármacos lidocaína e prilocaína, para a anestesia dentro das bolsas periodontais. Os escores obtidos, por meio da utilização da escala visual analógica para análise de dor, mostraram uma maior efetividade para o gel testado, quando comparado com o grupo placebo, considerando a redução da sensibilidade dolorosa durante o procedimento de raspagem.

A padronização das características físico-químicas e microbiológicas é extremamente importante para assegurar o efeito terapêutico adequado do medicamento^{32,33}. Uma contaminação microbiana da forma farmacêutica pode, inclusive, levar a um agravamento da patologia em tratamento¹⁹.

Nas formulações orais, o parâmetro de pH é de elevada relevância. Para preparações aplicadas na mucosa bucal, indica-se um pH variando entre 5,5 e 10,0³⁴. Valores de pH abaixo de 5,5 podem provocar lesões ulcerativas e injúrias em contato com a mucosa bucal, além de possibilitar uma desestruturação da hidroxiapatita, que forma o esmalte e a dentina, favorecendo a formação de cáries. Já quando se utilizam preparações com valores de pH superiores a 10,0, em contato com a mucosa bucal, podem ocorrer graves irritações no epitélio bucal. Isso justifica a necessidade da correção de pH empregada para o gel, reduzindo o pH para um valor de 7,80.

Além disso, um pH alto faz com que a lidocaína (pK_a 7,86) e a prilocaína (pK_a 7,89)³⁰ estejam menos ionizadas em água, atuando como solutos hidrofóbicos (lipofílicos), de maior absorção pela mucosa. Por outro lado, um produto com pH excessivamente baixo (menor que 5,5) faz com que os fármacos fiquem positivamente carregados, possibilitando que essas substâncias se comportem como tensoativos catiônicos solúveis em água, mas dificultando a absorção através da mucosa bucal.

O pH também influencia na geleificação da forma farmacêutica. Em pH mais elevado, próximo e acima do pK_a dos fármacos, pode ser verificado que o ponto de geleificação diminui com o aumento da concentração de lidocaína e de prilocaína presentes. A origem desse efeito é a presença de componentes hidrofóbicos que induzem a formação de micelas e causa um intumescimento micelar³⁵. Em pH 5,0, por outro lado, o comportamento oposto é observado, ou seja, a temperatura de geleificação aumenta, com o incremento na concentração das substâncias farmacologicamente ativas. Esse aspecto é bem interessante e pode indicar que os fármacos, nas suas formas ionizadas em função do pH, interagem com a porção PEO hidrofílica do polímero, de uma maneira similar à encontrada para tensoativos catiônicos de cadeia pequena. Pela introdução de cargas na cadeia polimérica, a solvência do polímero aumenta eficientemente³⁶, resultando em um incremento na temperatura necessária à geleificação.

Essas observações são compatíveis com os resultados apresentados por estudos prévios sobre os efeitos dos componentes hidrofóbicos na formação do gel de copolímeros em bloco de PEO-PPO-PEO. Por exemplo, Malmsten and Lindman³⁷ investigaram o processo de geleificação do Lutrol® F127 e descobriram que o *t*-butilbenzeno diminui a temperatura de geleificação para esse polímero. De maneira análoga, Gilbert *et al.*³⁸ observaram que o ácido benzóico e os ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico causam um decréscimo na temperatura de geleificação dos blocos do copolímero e que, quanto mais hidrofóbico é o soluto, maior será este efeito na temperatura de geleificação.

De acordo com a literatura³⁰, a escolha de um pH próximo a 7,8 para um gel anestésico contendo polímeros termosensíveis possibilita um sistema com um ponto de geleificação entre a temperatura ambiente e a temperatura corporal, disponibilizando uma taxa de liberação inicial alta, tornando o gel adequado para o uso como anestésico bucal.

Com relação ao estudo de estabilidade, não foram observadas alterações significativas de pH para o gel-teste (7,71) e para o gel-base (7,63), após três meses da manipulação, assegurando a manutenção das propriedades necessárias ao uso indicado.

A respeito da densidade, observou-se que a incorporação da lidocaína e da prilocaína, na concentração total de 50 mg/g, não resultou em alteração considerável à densidade da formulação do gel-teste em relação ao gel-base, mantendo-se em valores próximos a

1,0 g/mL. Esses resultados para o gel-teste, que apresentou densidade média de 1,01623 g/mL, estabelecem uma relação importante quando do uso clínico, pois permitem a correlação entre a massa e o volume do gel presente, garantindo a dose adequada.

O ensaio de consistência, baseado no método de Panseri *et al.*²⁷, fornece a medida do escoamento das formulações estudadas entre duas placas de vidro, sendo indicativo da viscosidade dessas formas farmacêuticas. Assim, quanto maior o diâmetro do halo formado, maior o escoamento e menor a viscosidade da preparação em estudo.

Analisando-se os valores apresentados no Quadro 4 para o gel-teste e para o gel-base, observou-se que a consistência (em cm) das formulações aumenta com a elevação da temperatura, sobretudo quando se compara a temperatura ambiente (22 °C) com as temperaturas mais altas (30, 37 e 40 °C). Esses dados estão de acordo com os achados de Scherlund, Malmsten, Brodin³⁹, os quais afirmam que o uso dos copolímeros em bloco (PEO-PPO-PEO), como excipientes termosensíveis para géis, permite a formação de fluidos de baixa viscosidade na temperatura ambiente e géis elásticos rígidos na temperatura corporal. Essa característica é extremamente relevante ao uso em anestesia local, pois possibilita que a forma farmacêutica se mantenha no interior da bolsa periodontal, permitindo um maior contato das substâncias farmacologicamente ativas com o tecido inflamado e levando a ação adequada nos receptores nociceptivos.

Outro aspecto interessante, é que o aumento da consistência do gel termosensível, em contato com a temperatura corporal, pode atuar como uma barreira na difusão do(s) fármaco(s) através da matriz polimérica, resultando na liberação modificada dos mesmos. Porém, essa afirmação deve ser considerada com cautela, uma vez que Miyazaki *et al.*⁴⁰ revelam que quanto mais alta a temperatura, maior é a liberação do fármaco da estrutura do gel, indicando que a liberação do ativo através da estrutura polimérica do excipiente é um processo dependente da energia, resultante do incremento da temperatura.

Os valores para a consistência média de ambos os géis, nas temperaturas de 30, 37 e 40° C, podem ser considerados semelhantes. Porém, na temperatura ambiente (22 °C), a consistência do gel-teste apresentou um valor superior à consistência do gel-base.

Isso pode ser explicado, baseando-se nos estudos de Scherlund *et al.*³⁰ e Scherlund, Malmsten, Brodin³⁹, os quais observaram que a geleificação do Lutrol® 127 é

influenciada pela presença de ativos, como a lidocaína e a prilocaína. A incorporação desses fármacos permitiu a formação de micelas oligoméricas, mesmo em temperaturas abaixo de 25 °C, fato que promoveu o incremento na viscosidade.

De acordo com a literatura³⁰, outro fator que influencia na viscosidade do gel é a concentração de Lutrol® 127 e Lutrol® F 68 presente no sistema, pois quanto maior a concentração de Lutrol® 127, menor será o ponto de geleificação, assim como, quanto maior a concentração de Lutrol® F 68, maior o ponto de geleificação.

Em relação ao controle de qualidade microbiológico de produtos não-estéreis, nos quais admite-se a presença de carga microbiana limitada, o objetivo imediato dessa análise é comprovar a ausência de microrganismos patogênicos e determinar o número de microrganismos viáveis, em função da utilização do produto, por exemplo, para o uso oral. Deve-se ressaltar que carga microbiana elevada pode comprometer a estabilidade do produto, conseqüentemente, pode haver perda da eficácia terapêutica, por degradação do princípio farmacologicamente ativo ou por alteração de parâmetro físico fundamental para a sua atividade, como é o caso do pH³².

Com relação aos resultados microbiológicos, verificados para o gel-teste e para o gel-base, não foram observados o crescimento fúngico e o bacteriano, encontrando-se, portanto, em conformidade com a legislação⁴¹, que estabelece que produtos tópicos têm, como limites de aceitação, em termos de microrganismos aeróbios viáveis totais, não mais que 10³ UFC/g ou mL, sendo o limite máximo de 5 x 10³ UFC/g ou mL e ausência de *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* e coliformes totais e fecais. Esses achados revelam a eficiência do conservante empregado, quando da manipulação das formulações.

CONCLUSÃO

As análises físico-químicas, aliadas ao estudo microbiológico, indicam a conformidade da formulação-teste com a aplicação na cavidade bucal e asseguram a eficiência e a segurança do gel termosensível destinado ao uso periodontal.

ABSTRACT

The non-invasive anesthesia, with the application of an anesthetic gel into the periodontal pocket, appears as an alternative in the periodontal treatment. The aim of this study was to analyze and to discuss the physicochemical and microbiological properties of a lidocaine (25 mg/g) and prilocaine (25 mg/g) thermosetting gel (test-gel) for oral use. The pH, density and consistence, as well as the microorganisms' growth evaluation were determined for the test-gel. All tests were done in triplicate, and compared with the standard-gel composed of ethylene oxide-propylene oxide block copolymers. In average, the results showed a pH of 7.71 and a density of 1.01949 g/mL for the test-gel. Also, an increase on the consistency due to changes of the test temperature was demonstrated. No microorganisms' growth was observed. These physicochemical and microbiological data confirm the test-formulation compatibility for oral application, and ensure the efficiency and safety of this thermosetting gel for the indicated use.

Key words: lidocaine, prilocaine, thermosetting gel, periodontal procedures.

REFERÊNCIAS

1. Kelly HM, Deasy PB, Ziaka E, Claffey N. Formulation and preliminary in vivo dog studies of a novel drug delivery system for the treatment of periodontitis. *Int J Pharm* 2004; 274: 167-173.
2. Pihlstrom BL, Hargreaves KM, Bouwsma OJ, Myers WR, Goodale MB, Doyle MJ. Pain after periodontal scaling and root planing. *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 801-807.
3. Jeffcoat MK, Geurs NC, Magnusson I. Intrapocket anesthesia for scaling and root planing: results of a double blind multicenter trial using lidocaine prilocaine dental gel. *J Periodontol* 2001; 72: 895-900.
4. Perry DA, Gansky SA, Loomer PM. Effectiveness of a transmucosal lidocaine delivery system for local anaesthesia during scaling and root planning. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 590-594.
5. Friskopp J, Nilsson M, Isacson G. The anesthetic onset and duration of a new lidocaine/prilocaine gel intra-pocket anesthetic (Oraqix) for periodontal scaling/root planning. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 453-458.
6. Donaldson D., Gelskey SC, Landry RG, Matthews DC, Sandhu HS. A placebo-controlled multi-centred evaluation of an anesthetic gel (Oraqix®) for periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 171-175.
7. Magnusson I, Jeffcoat MK, Donaldson D, Otterbom IL, Henriksson J. Quantification and analysis of pain in nonsurgical scaling and/or root planing. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 1747-1754.
8. Shin SC, Cho CW, Yang KH. Development of lidocaine gels for enhanced local anesthetic action. *Int J Pharm* 2004; 287: 73-78.
9. Malamed SF. Manual de anestesia local. Rio de Janeiro: Elsevier Ed., 2005.
10. Araújo LMT, Amaral JLG. Allergy to lidocaine: case report. *Rev Bras Anestesiologia* 2004; 54: 672-676.
11. Pipa Vallejo A, Garcia-Pola Vallejo MJ. Local anesthetics in dentistry. *Med Oral patol Oral Cir Bucal* 2004; 9: 438-443.
12. Regatieri FLF. Intoxicação por anestésicos locais. disponível em: <<http://www.anestesiologia.com.br/artigos.php?itm=57>>. acesso em: 22 ago. 2005.
13. Roberts DH, Sowray JH. Analgesia local em Odontologia. São Paulo: Livraria Santos Ed., 1995.
14. Vasconcellos RJH, Nogueira RVB, Leal AKR, Oliveira CTV, Bezerra JGB. Alterações sistêmicas decorrentes do uso da lidocaína e prilocaína na prática odontológica. *Rev Cir Traumat Buço-Maxilo-Facial* 2002; 1: 13-19.
15. Devers A, Galer BS. Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open-label study. *Clin J Pain* 2000; 16: 205-208.
16. Meechan JG, Thomason JM. A comparison of 2 topical anesthetics on the discomfort of intraligamentary injections: a double-blind, split-mouth volunteer clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 362-365.

17. van Steenberghe D, Bercy P, De Boever J *et al.* Patient evaluation of a novel non-injectable anesthetic gel : a multicenter crossover study comparing the gel to infiltration anesthesia during scaling and root planing. *J Periodontol* 2004; 75: 1471-1478.
18. Kumar MNVR. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2000; 3: 234-258.
19. Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, 2005.
20. Pelczar Jr. MJ, Chan ECS, Krieg NR. Microbiologia: conceitos e aplicações. 2 ed. Rio de Janeiro: Makron Books, 1996, vol. II.
21. Thompson JE. A practical guide to contemporary pharmacy practice. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº. 33. Brasília: Anvisa, 2000.
23. Schmolka IR. BWC surfactants in gel cosmetics. *Cosmetics Toiletries* 1977; 92: 77-79.
24. Fonseca SC, Ferreira AO. Novidades magistrais: compêndio de atualização em matérias-primas. São Paulo: (sn), 2004.
25. Ferreira AO. Guia prático da farmácia magistral. 2 ed. Juiz de Fora: (sn), 2002.
26. Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira. Farmacopéia Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
27. Panzeri H, Lara EHG, Siéssere F, Marchetti RM. Avaliação de dentífrícios: primeira parte - consistência, densidade, pH, vida útil e perda de água. *Odont Mod* 1978; 4: 4-10.
28. Prista LN, Alves AA. Tecnologia farmacêutica e farmácia galênica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1967.
29. Pinto TJA, Kaneko TM, Ohara MT. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. São Paulo: Atheneu, 2000.
30. Scherlund M, Malmsten M, Holmqvist P, Brodin A. Thermosetting microemulsions and mixed micellar solutions as drug delivery systems for periodontal anesthesia. *Int J Pharm* 2000; 194: 103-116.
31. Esposito E, Carotta V, Scabbia A *et al.* Comparative analysis of tetracycline-containing dental gels: Poloxamer- and monoglyceride-based formulations. *Int J Pharm* 1996; 142: 9-23.
32. Andrade FRO, Souza AA, Arantes MCB, De Paula JR, Bara MTF. Análise microbiológica de matérias-primas e formulações farmacêuticas magistrais. *Rev Eletr Farm* 2005; 2: 38-44.
33. Guedes LC. Controle de qualidade na indústria farmacêutica. Rio de Janeiro: Manuais CNI, 1987.
34. Appel G, Reus M. Formulações aplicadas à Odontologia. São Paulo: RCN Ed., 2003.
35. Alexandridis P, Hatton TA. Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block-copolymer' surfactants in aqueous solutions and interfaces - thermodynamics, structure, dynamics and modeling. *Colloids Surf.* 1995; 96: 1-46.
36. Goddard ED, Ananthapadmanabhan KP. Interaction of surfactants with polymers and proteins. Boca Raton: CRC Press, 1993.
37. Malmsten M, Lindman B. Self-assembly in aqueous: copolymer solutions. *Macromolecules* 1992; 25: 5440-5445.
38. Gilbert JC, Washington C, Davies MC, Hadgraft J. The behaviour of Pluronic F127 in aqueous solution studied using fluorescent probes. *Int J Pharm* 1987; 40: 93-99.
39. Scherlund M, Malmsten M, Brodin A. Stabilization of a thermosetting emulsion system using ionic and nonionic surfactants. *Int J Pharm* 1998; 173: 103-116.
40. Miyazaki S, Takeuchi S, Yokouchi C, Takada M. Gels as a vehicle for topical administration of anticancer agents. *Chem Pharm Bull* 1984; 32: 4205-4208.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº. 481: Controle de qualidade microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Brasília: Anvisa, 1999.