

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA  
SCUOLA "Facoltà di Medicina"  
DIPARTIMENTO DI SPECIALITA' MEDICO - CHIRURGICHE  
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN ANESTESIA, RIANIMAZIONE E  
TERAPIA INTENSIVA  
**Direttore: Prof. ssa Marinella Astuto**

---

Dott.ssa Grasso Simona Antonina

**Utilizzo della "Needle-free jet injection" con  
lidocaina per l'anestesia locale prima della  
puntura lombare**

---

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

---

**Relatore:  
Chiar. Prof.ssa M. Astuto**

---

**ANNO ACCADEMICO 2015-2016**

# **Indice**

## **A. Introduzione**

1. Introduzione alla metodica
2. Storia jet-injection
3. Cenni sull'anestesia spinale

## **B. Parte Sperimentale**

1. Materiali e metodi
2. Analisi statistica dei dati
3. Risultati
4. Discussioni
5. Conclusioni
6. Bibliografia.

# **A-Introduzione**

## **1. Introduzione alla metodica**

Molte procedure invasive comuni nella pratica clinica, quali la venipuntura, la puntura o l'incannulazione arteriosa, la puntura lombare o il posizionamento di un catetere venoso centrale, possono causare dolore o disagio per il paziente. Di conseguenza la procedura può associarsi ad ansia, stress e preoccupazione (1-2).

Il problema di poter attenuare il dolore nelle procedure invasive, è stato un tema piuttosto discusso in ambito pediatrico, soprattutto nei bambini con malattie croniche e che sono soggetti a lunghi periodi di ospedalizzazione e costretti, per monitorare l'evoluzione delle loro patologie o per ricevere il trattamento adeguato, ad esservi sottoposti con rilevante frequenza. Basta pensare a tutti i piccoli pazienti affetti da patologie metaboliche, genetiche o onco-ematologiche.

Il problema è stato analizzato anche per quei bambini che devono essere sottoposti a chirurgia elettiva, in cui la componente ansiosa

nell'affrontare l'evento "intervento chirurgico", è soprattutto legato a queste procedure invasive minori, quali ad esempio la venopuntura.

Sono state studiate diverse strategie come, ad esempio, l'utilizzo di formulazioni topiche di anestetico locale: è infatti comune nella pratica clinica, per attenuare il dolore prima di eseguire tali procedure, applicare formulazioni topiche in crema o gel con bendaggio. (3-6).

Uno studio ha proposto un'applicazione di ghiaccio sul sito della venipuntura per qualche minuto prima della procedura (28) in modo da ottenere una riduzione della sensibilità con la refrigerazione. Oppure è comune far inalare al piccolo paziente protossido d'azoto al 70% per 3 minuti (29) prima di qualunque puntura. Tutte queste tecniche si sono dimostrate utili e sono comuni nella pratica clinica ma hanno dei limiti. L'utilizzo topico di formulazioni anestetiche, affinché queste possano oltrepassare la barriera cutanea, prevede un bendaggio occlusivo per 45/60 minuti prima della procedura; questi tempi possono essere considerati lunghi nella comune pratica clinica. (10-11-12). Anche per soluzioni topiche di nuova generazione a base di lidocaina/tetracaina il tempo

di latenza è di circa 20 minuti (13). L'apposizione della borsa di ghiaccio prevede una minima collaborazione del piccolo paziente e del genitore e per quanto riguarda il protossido, non tutti i bambini tollerano la maschera facciale.

Nel 2008 uno studio analizzava l'utilità di un dispositivo jet-injector needle-free nei pazienti pediatrici: veniva iniettata una polvere di lidocaina su un sito dove successivamente sarebbe stata effettuata la venipuntura. Lo studio ha avuto buoni risultati (30).

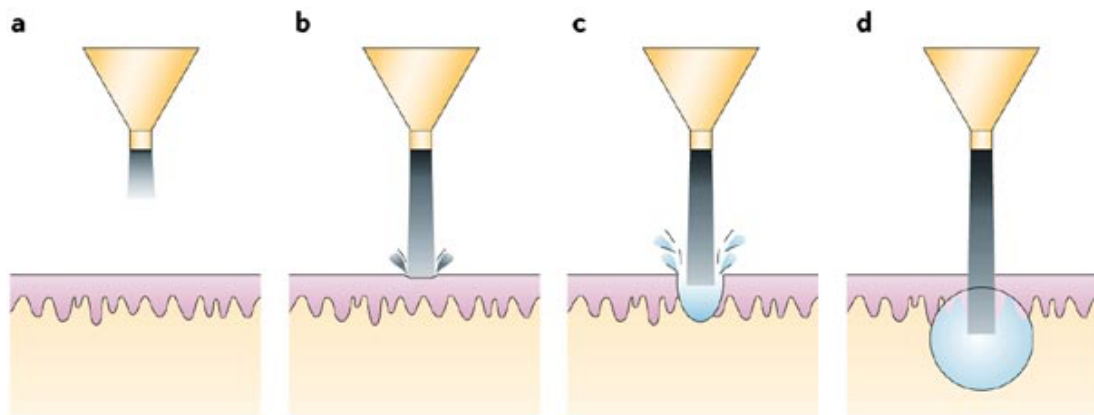
Nel paziente adulto la pratica clinica prevede quasi esclusivamente un'infiltrazione di anestetico locale nella zona interessata dalle procedure più invasive quali puntura dell'arteria apposizione catetere venoso centrale o puntura lombare.

Tuttavia l'infiltrazione di anestetico locale è di per se dolorosa nonostante gli aghi di piccole dimensioni comunemente utilizzati, e causa, inoltre, turgore intradermico oltre che poter innescare fenomeni di vasocostrizione locale. (7-8-9).

In questo studio, è stata comparata l'efficacia di un dispositivo jet-injection needle free, rispetto all'infiltrazione con lidocaina comunemente utilizzata prima della puntura lombare.

## 2. Storia

La tecnologia jet-injection è stata sviluppata negli anni '30 e concepita per i programmi di vaccinazione di massa (14-15). Le jet-injection prive di ago, sfruttando la compressione meccanica di un fluido attraverso un microforo, generano un flusso ad alta pressione, che penetra la cute e si diffonde nel sotto cute. (figura 1).



Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Drug Discovery

Fig. 1

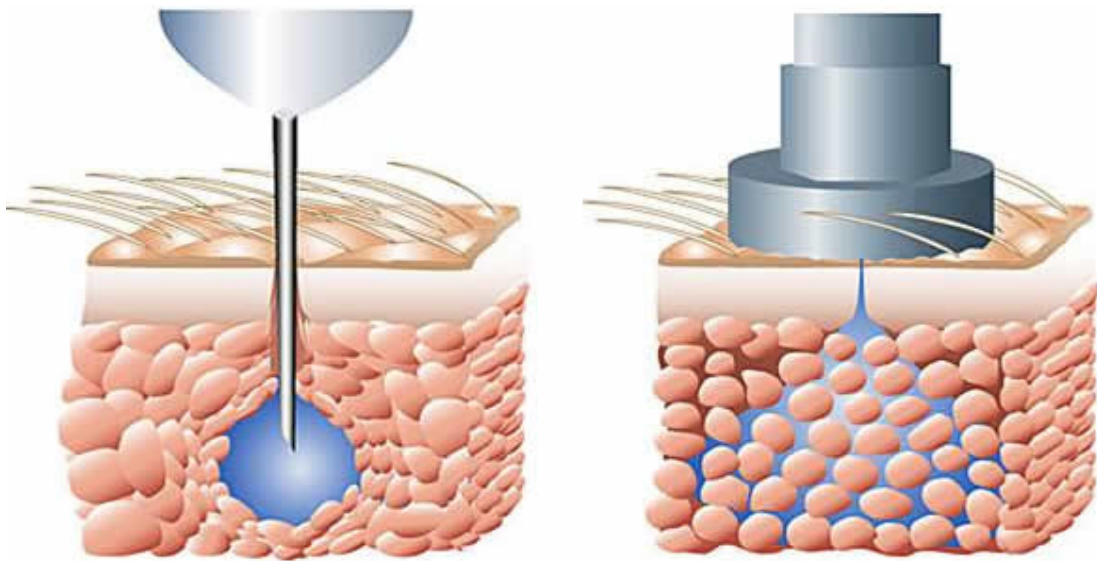
La maggior parte dei dispositivi reperibili in commercio, iniettano un fluido ad una velocità che va da 80 a 100 m/s attraverso un foro che mediamente ha un diametro di 150 $\mu$ m.

I dispositivi che in prima istanza furono usati per le vaccinazioni, erano di tre tipi: a molla, a batteria o a gas.

L'utilizzo a scopo immunologico fu col tempo abbandonato perché non era prevista strumentazione monouso, temendo così contagio e diffusione di patogeni da un paziente all'altro, e perché si temeva che la quantità di vaccino da iniettare con questo sistema non fosse sufficiente o non si diffondesse adeguatamente, compromettendo l'immunizzazione del paziente (16).

Già nel 1971 Bennett aveva cominciato a studiare le caratteristiche di diffusione della metodica jet-injection nei ratti (17). Il liquido iniettato seguiva la legge fisica dei fluidi (figura 2), diffondendosi nei tessuti in base alla resistenza che incontra. Sulle cavie, era riuscito ad infiltrare cute, sottocute e muscolo; il tessuto osseo non veniva penetrato, ma il periostio veniva imbibito. Inoltre il farmaco iniettato, non diffondendo nel tessuto osseo, molto vascolarizzato,

non era assorbito e distribuito a livello sistemico in maniera rilevante.



**Fig.2**

Uno studio del 2002 (19) analizza le caratteristiche di diffusione della tecnologia in base alla velocità impostata dallo strumento e il foro attraverso cui veniva iniettato il farmaco, riuscendo ad individuare quali fossero le caratteristiche migliori di velocità e diametro del foro per una diffusione più favorevole.



Più recentemente il jet-injector è stato utilizzato per infiltrare anestetico locale prima di eseguire la procedura di ago aspirato per i noduli tiroidei: il confronto con l'utilizzo di EMLA (cerotto di lidocaina/prilocaina) ha dimostrato efficacia sovrapponibile ma maneggevolezza maggiore nel primo caso, in quanto il cerotto prevedeva un'applicazione almeno un'ora prima della procedura, difficile da conciliare con la pratica clinica, mentre *Comfort-in*, il dispositivo per la jet-injection, garantiva efficacia immediata, maneggevolezza e praticità nell'eseguire la procedura (18).

L'utilizzo piuttosto diffuso della tecnologia jet injection al giorno d'oggi è quello per l'iniezione sottocutanea di insulina nei pazienti diabetici di tipo I (con notevole vantaggio evitando l'uso giornaliero di aghi e notevole riduzione del dolore), e per l'iniezione sottocutanea di eparina a basso peso molecolare.

Altri utilizzi al giorno d'oggi sono per l'iniezione di anestetico locale nella chirurgia odontoiatrica e per l'iniezione sottocutanea di farmaci utilizzati per la medicina estetica.

Nel 2005 è stato effettuato uno studio che testava l'effettiva efficacia di un dispositivo needle-free jet-injector (ALGRX 3268), che iniettava lidocaina in polvere prima della venipuntura nei bambini

(20). Si è visto come effettivamente, dopo aver atteso 3 minuti dalla somministrazione, vi era una riduzione del dolore durante la procedura rispetto ai bambini che non ricevevano il trattamento.

E' verosimile credere che questi dispositivi di nuova tecnologia, siano un giusto compromesso per la somministrazione di farmaci, assoldando alcune procedure dall'utilizzo dell'ago anche perché sono estremamente maneggevoli da utilizzare.

### 3. Cenni sull' Anestesia Spinale

L'anestesia Spinale subaracnoidea è una metodica di blocco anestesiológico molto diffusa che consente, attraverso un ago specifico, di iniettare nello spazio subaracnoideo (cioè lo spazio tra le meningi dura madre e pia madre) un anestetico che, miscelandosi con il liquido cefalo-rachidiano, porta ad un blocco prevalentemente sensitivo ma anche motorio delle radici nervose che interessano i dermatomeri da T8 a S1. (Fig. 3)

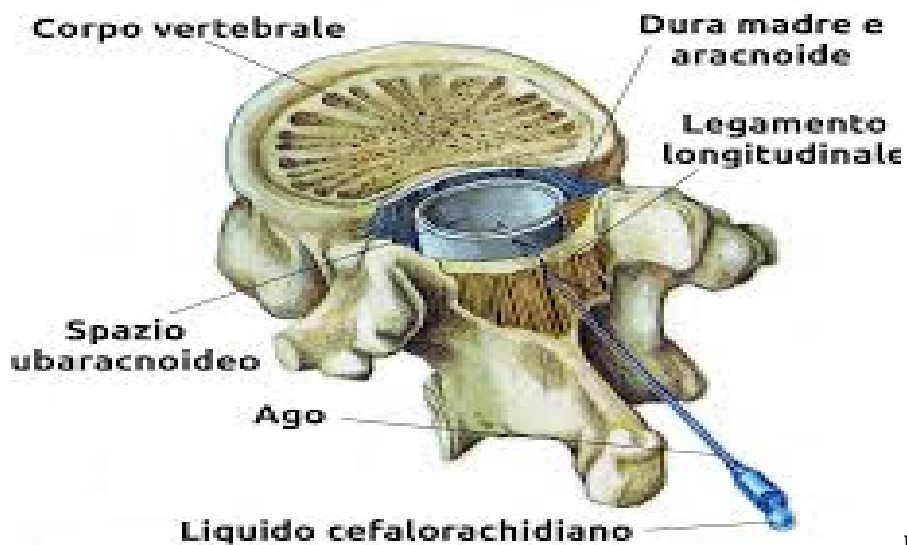


Fig. 3

L'anestesia spinale è una metodica molto diffusa in quanto riduce lo stress chirurgico (21), il sanguinamento post-operatorio e le complicanze tromboemboliche (22-25) e la morbilità e mortalità nei pazienti ad alto rischio operatorio (26-27).

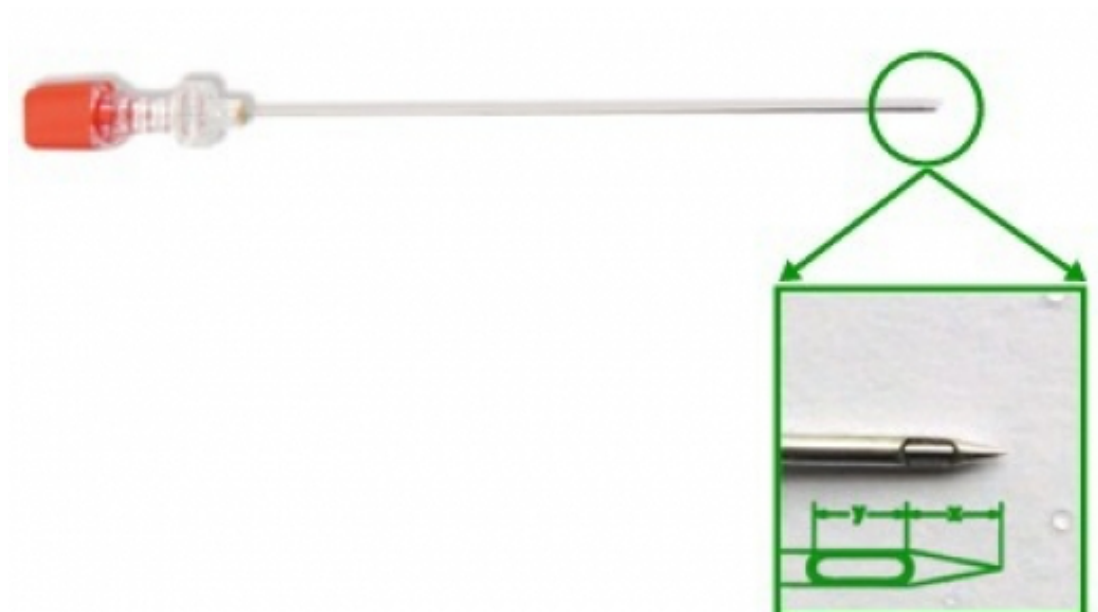
La procedura è piuttosto sicura, le complicanze temibili sono rare e sono principalmente:

- Cefalea (<1:100);
- Paralisi o morte (1:100-110000);
- Non riuscita del blocco (10-15%);
- Parestesia temporanea;
- Lesione permanente dei nervi (1:10000).

I rischi legati alla procedura possono essere relativi al paziente (anomalie spinali, età superiore ai 70 anni, il sesso femminile, l'assunzione di anticoagulanti, anamnesi positiva per coagulopatie) o relativi alla procedura (problemi tecnici, punture ripetute e punture traumatiche).

La procedura si esegue sterilmente. Dopo aver individuato lo spazio intervertebrale (che generalmente è uno di quelli al di sotto della seconda vertebra lombare per evitare di poter ledere il midollo

spinale) si esegue un'infiltrazione di anestetico locale e si procede ad inserire l'ago da spinale che può essere di vari tipi: Quincke, Sprotte, Greene ed il Whitacre; quest'ultimo è quello più utilizzato. (fig.4)



**Fig. 4**

L'ago viene fatto avanzare attraverso cute, tessuto sottocutaneo, legamento sopraspinoso, legamento interspinoso, legamento giallo, spazio epidurale, dura madre ed infine l'aracnoide (fig. 5). A questo punto, sfilando l'anima dell'ago da spinale, vi è la fuoriuscita di liquor che indica il corretto posizionamento dello stesso e consente l'iniezione dell'anestetico locale scelto. Possono essere iniettati degli

adiuvanti oltre agli anestetici locali, quali gli oppioidi per prolungare il blocco neuro-sensoriale.

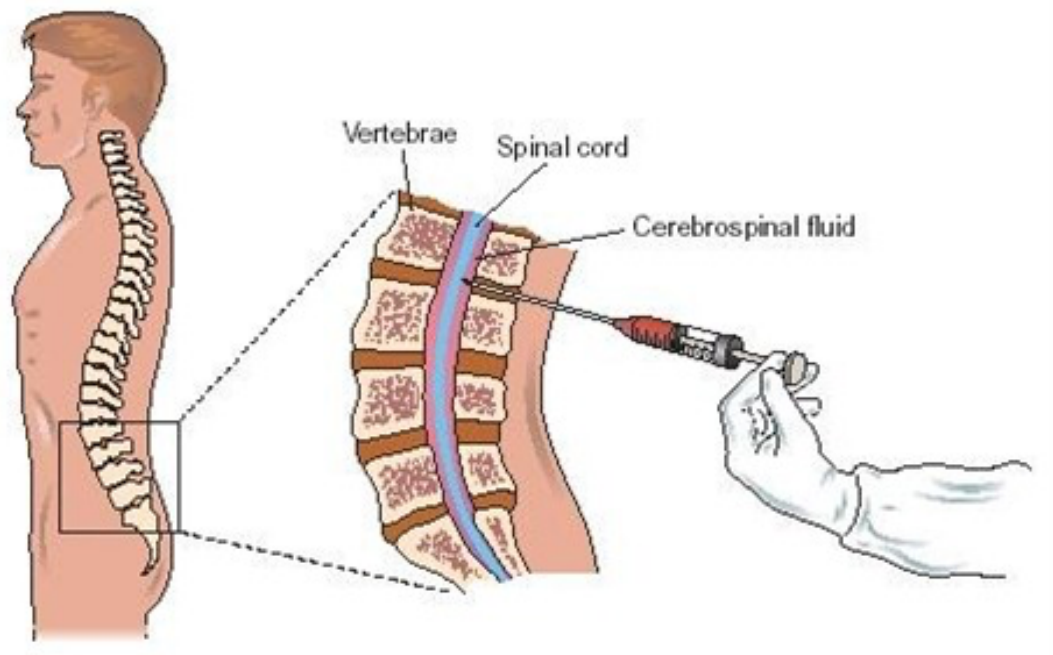


Fig. 5

Gli anestetici locali che sono maggiormente utilizzati nella pratica clinica sono la bupivacaina, la levobupivacaina e la marcaina.

Come adiuvanti della famiglia degli oppioidi si possono utilizzare la morfina, il fentanil o il sulfentanil.

Il passaggio dell'ago da spinale attraverso le strutture precedentemente descritte è causa di discomfort per il paziente e

viene attenuato con l'infiltrazione di lidocaina nel paziente adulto o con l'applicazione di bendaggi occlusivi a base di anestetico locale (prevalentemente lidocaina o lidocaina/prilocaina) nel paziente pediatrico, in cui la puntura lombare viene effettuata anche a scopo diagnostico. Nel neonato, soprattutto ex-pretermine a rischio di apnea post-operatoria, l'anestesia subaracnoidea è la metodica di elezione per gli interventi di durata inferiore a 60 min.

## **B. Parte Sperimentale**

### **1. Materiali e metodi**

L'obiettivo principale di questo studio effettuato, è quello di valutare l'effettiva efficacia di un dispositivo jet-injection needle free nel ridurre il dolore da iniezione dell'ago da spinale durante la procedura. E' stato utilizzato il dispositivo *Comfort-in<sup>tm</sup>* dotato di siringhe monouso sterili con microforo di 0,15mm, che riescono a contenere soluzioni fino a 50 U.I. e che in questo caso sono state riempite con 0,5 ml di lidocaina al 2% . La velocità di iniezione in questo dispositivo è modulabile secondo il quantitativo di farmaco effettivo da iniettare presente nelle microsiringhe e può variare da 80 a 100 m/s. La tecnologia della carica del dispositivo è a molla, e deve essere effettuata per ogni nuova somministrazione. L'ampiezza della carica si stabilisce secondo le U.I. da iniettare.

Lo studio è di tipo prospettico, osservazionale, metodologico, caso-controllo, della durata di 2 mesi circa.



I pazienti sono stati arruolati in base ai seguenti criteri di inclusione stabiliti dal nostro protocollo:

- classe ASA di appartenenza I o II
- età compresa tra 18 e 65 anni
- anamnesi negativa per pregresse punture lombari
- acquisizione consenso informato alla procedura
- assenza di allergie per i farmaci utilizzati
- tipologia di interventi chirurgici in elezione in cui era possibile eseguire un'anestesia spinale quali taglio cesareo, TURP, asportazione varici arti inferiori, interventi sul canale inguinale, biopsie prostatiche, interventi nella regione ano-rettale.

Sono stati esclusi i pazienti che non rispondevano ai requisiti precedentemente descritti o che assumevano ansiolitici o antidepressivi.

Si sono quindi costituiti due gruppi: il gruppo **C** trattato con il dispositivo *Comfort-in<sup>tm</sup>* e il gruppo **L** a cui è stata praticata un'infiltrazione di lidocaina prima di eseguire la puntura lombare.

Durante il colloquio anestesilogico previsto prima dell'intervento chirurgico, i pazienti hanno ricevuto le delucidazioni richieste sui rischi e i benefici della procedura .

Prima di effettuare la puntura lombare con conseguente anestesia subaracnoidea, al gruppo **C** sono stati somministrati, attraverso il dispositivo *Comfort-in*<sup>tm</sup> (figura 6), 0,5 ml lidocaina 2% e al gruppo **L** lo stesso dosaggio di lidocaina attraverso normale siringa dotata di un ago 25 G (figura 7).



**Fig. 6**



**Fig. 7**

Subito dopo aver eseguito la spinale, il paziente è stato sottoposto ad un questionario in cui veniva chiesto un primo valore VAS (Visual Analogic Scale: il paziente riporta su una linea in cui sono presenti valori da 0, nessun dolore, a 10, dolore massimo, la sensazione che ha provato) nel momento in cui è stata somministrata la lidocaina ed un secondo valore VAS al momento in cui è stato introdotto l'ago da spinale, che nella fattispecie era un ago di Whitacre di dimensioni di 24G con introduttore di dimensioni di 20G. (**Figura 8**)

Sono dunque stati analizzati i risultati ottenuti dai questionari somministrati, al fine di capire quanto la tecnologia jet-injection needle-free fosse efficace nell'attenuare il dolore durante l'introduzione dell'ago da spinale e utile nella comune pratica clinica.

# SCHEMA RACCOLTA DATI

La paziente ha eseguito il free needle jet injection? *Si* \_\_\_ *No* \_\_\_

**(TEMPO T<sub>0</sub>)**

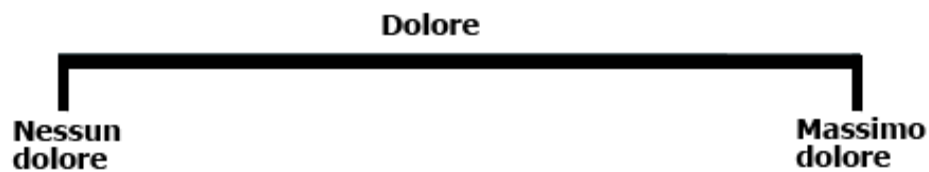
*VALUTAZIONE PARAMETRI BIOLOGICI*

*FREQUENZA CARDIACA:* \_\_\_\_\_ *PRESSIONE ARTERIOSA:* \_\_\_\_\_

**(TEMPO T<sub>1</sub>)**

*FREQUENZA CARDIACA:* \_\_\_\_\_ *PRESSIONE ARTERIOSA:* \_\_\_\_\_

*VALUTAZIONE EFFICACIA MEDIANTE VAS:* \_\_\_\_\_



**(TEMPO T<sub>2</sub>)**

*FREQUENZA CARDIACA:* \_\_\_\_\_ *PRESSIONE ARTERIOSA:* \_\_\_\_\_

*VALUTAZIONE EFFICACIA MEDIANTE VAS:* \_\_\_\_\_



Figura 8.

## **2. Analisi statistica dei dati**

Le variabili continue sono espresse come media  $\pm$  deviazione standard (DS), mentre i parametri dicotomici come frequenze e percentuali. I dati continui sono stati confrontati con il T-test Student non accoppiato, mentre i dati categorici sono stati confrontati con il chi-quadrato o il test di Fisher come appropriato. Il software SPSS 20 (IBM SPSS, Chicago, IL) è stato utilizzato per l'analisi statistica. Un valore di  $P < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

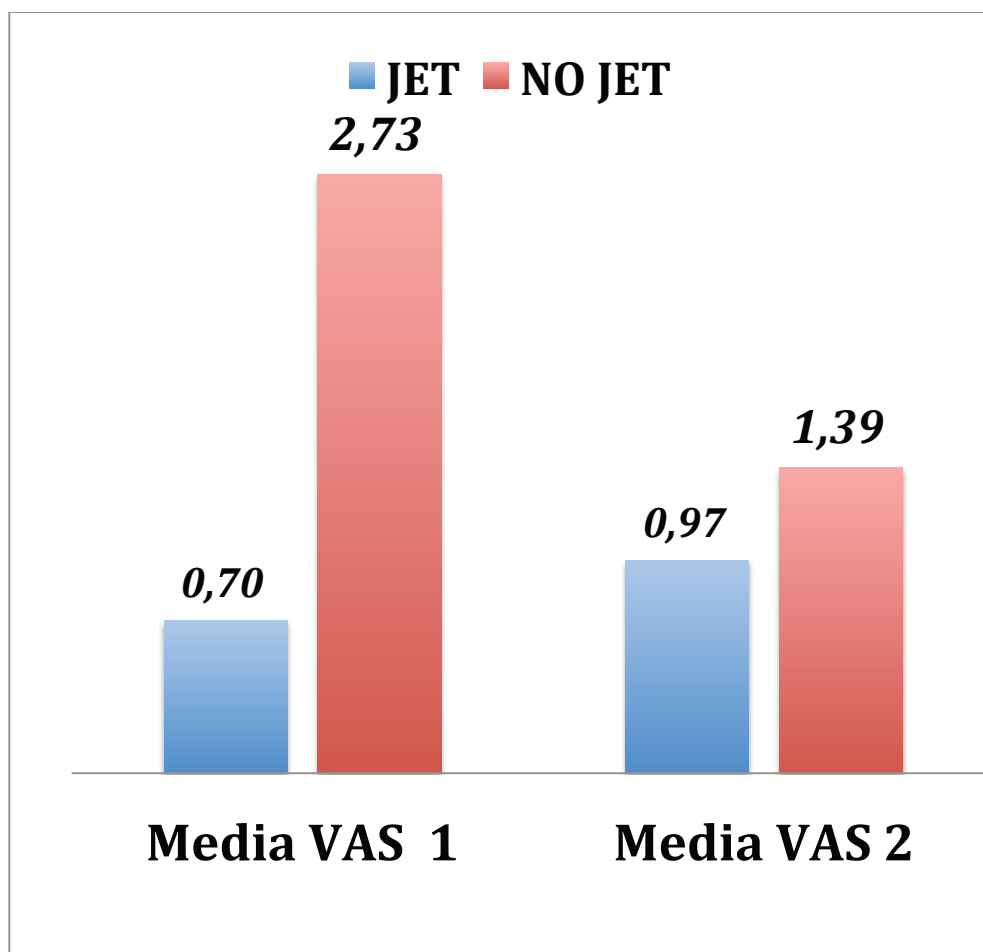
### 3. Risultati

Un totale di 66 pazienti consecutivi è stato arruolato nel nostro studio (età media  $37,94 \pm 14,35$ , 22 uomini, 44 donne) con uguale distribuzione dei due gruppi (33 pazienti nel gruppo **C** e 33 pazienti nel gruppo **L**). Non è stata evidenziata alcuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'età ( $37,73 \pm 12,85$  JET vs  $38,15 \pm 15,90$  No JET,  $p = 0.91$ ) mentre il sesso maschile era maggiormente rappresentato nel gruppo **L** [15 uomini (45.5%) vs 7 (21.2%),  $p = 0.037$ ].

Dopo la somministrazione dell'anestetico cutaneo, la VAS 1 riportata è stata di  $1,71 \pm 2,05$  (media  $\pm$  DS) ed i soggetti sottoposti a JET riferivano un minor dolore rispetto ai soggetti No JET ( $0,70 \pm 1,40$  JET vs  $2,73 \pm 2,11$  No JET,  $p < 0,0001$ ).

Dopo l'esecuzione dell'anestesia spinale, la VAS 2 media corrispondeva al valore di  $1,18 \pm 1,58$  e la percezione del dolore non differiva in maniera significativa tra i due gruppi ( $0,97 \pm 1,43$  JET vs

1,39 ± 1,71 No JET, p=0,28). La Figura 9 sintetizza i valori percepiti del dolore ai vari step secondo le scale VAS.



**Figura 9**

## 4. Discussione

Dai risultati dello studio si è potuto evincere come al tempo  $T_1$  la VAS espressa dai pazienti che hanno ricevuto la jet injection è di 0,70 punti rispetto ai 2,73 punti dei pazienti che hanno ricevuto la classica infiltrazione con ago 25G. Questo si traduce in una notevole riduzione della sintomatologia dolorosa.

Al tempo  $T_2$  la VAS per i pazienti del gruppo **C** è stata di 0,93 , mentre per i pazienti del gruppo **L** è stata di 1,39. Possiamo affermare che la procedura è mediamente rimasta al di sotto di 1 punto della scala VAS per i pazienti del gruppo **C** ed è scesa di poco più di un punto della scala VAS nei pazienti del gruppo **L**. Questo risultato ci conferma come l'anestetico locale sia indispensabile prima di effettuare le procedure.

L'utilizzo del *Comfort-in<sup>tm</sup>* si è dimostrato utile nel ridurre, eliminando quasi del tutto, il dolore legato alla procedura.

Tutti i pazienti del gruppo **C** hanno descritto l'infiltrazione come sensazione di "pizzicotto". Alcuni pazienti sono stati infastiditi dal rumore dello scatto della molla al momento dell'infiltrazione.



Abbiamo notato, tra l'altro come l'infiltrazione di lidocaina con *Confort-in<sup>tm</sup>* non abbia alterato le caratteristiche della consistenza del sottocute, non provocando il classico turgore sottocutaneo che si verifica nella classica infiltrazione e che può contribuire ad uno sfasamento dei piani in direzione dello spazio intervertebrale.

Per contro dobbiamo far notare come, non utilizzando l'ago, alcuni operatori non hanno gradito la mancata "plorazione preliminare" del sottocute e dei legamenti in direzione dello spazio intervertebrale scelto per la puntura lombare.

Un vantaggio che invece abbiamo riscontrato è stato quello di avere una siringa in meno sul campo sterile preparato per effettuare l'anestesia subaracnoidea, evitando la presenza di un altro ago e comunque di un'altra siringa che potrebbe confondere l'operatore, aumentando la sicurezza per il paziente e l'operatore stesso.

Certamente tutti i pazienti presentavano un grado di ansia variabile considerato il dover affrontare un evento stressante quale possa essere un intervento chirurgico, molti dei quali emotivamente coinvolgenti come il taglio cesareo, ma non riteniamo, visti i risultati, che questo possa avere influito sulla percezione del dolore durante l'infiltrazione in entrambi i gruppi.

## **5. Conclusioni**

Possiamo dunque concludere che la tecnologia jet-injection needle free si è rivelata estremamente utile nel ridurre il dolore nell'introduzione da ago da spinale durante la puntura lombare.

Oltre che efficace, la metodica è stata anche pratica e facile da utilizzare.

Nonostante questo sia un approccio poco conosciuto ed utilizzato in altri contesti, riteniamo che la sua introduzione nella pratica clinica, prospettando un utilizzo anche nei pazienti pediatrici che devono essere sottoposti a procedure invasive, possa essere efficace e d'aiuto.

## 6. Bibliografia

1. Ashburn MA. "Burn pain: the management of procedure related pain". J Burn Care Rehabil. 1995;16:365-371.
2. Eidelman A, Weiss JM, Lau J, Carr DB. "Topical anesthetics for dermal instrumentation: a systematic review of randomized, controlled trials". Ann Emerg Med 2005;46:343-51. doi:10.1016/j.annemergmed.2005.01.028.
3. Use of the eutectic mixture of local anesthetics in young children for procedure-related pain. J Pediatr. 1993;122: S30-S35.
4. Gajraj NM, Pennant J, Watcha M. "Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream". Anesth Analg. 1994;78:574-583.
5. Dutta S. "Use of eutectic mixture of local anesthetics in children". Indian J Pediatr. 1999;66:707-715.
6. Fetzer S. "Reducing venipuncture and intravenous insertion pain with eutectic mixture of local anesthetic". Nurs Res. 2002; 51:119-124.

7. Movahedi Af, Rostami S, Salseli M, Keikhaee B, Morandi A, "Effect of local refrigeration prior to venipuncture on pain related response in school age children". *Aust J Adv* 24(2):51-5 2006 Dec-2007 Feb
8. Furuya A, Ito M, Horimoto Y, Sato H, Okuyama K, Ishiyama T, Metsukawa T, "The effective time and concentration of nitrous oxide to reduce venipuncture pain" *J Clin Anesth* 2009 May 21(3):190-3
9. Tadicherla S, Berman B. "Percutaneous dermal drug delivery for local pain control". *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:99-113.
10. Batoz H, Verdonck O, Pellerin C, Roux G, Maurette P. "The analgesic properties of scalp infiltrations with ropivacaine after intracranial tumoral resection". *Anesth Analg* 2009;109:240-4.
11. Wiles MD, Dobson SA, Moppett IK. "The effect of a new topical local anaesthetic delivery system on forearm skin blood flow reactivity". *Anaesthesia* 2010;65:178- 83.
12. Curry SE, Finkel JC. "Use of the Synera patch for local anesthesia before vascular access procedures: a randomized, double-blind, placebo-controlled study". *Pain Med* 2007;8:497-502.

13. Zempsky WT<sup>1</sup>, Bean-Lijewski J, Kauffman RE, Koh JL, Malviya SV, Rose JB, Richards PT, Gennevois DJ. "Needle-free powder lidocaine delivery system provides rapid effective analgesia for venipuncture or cannulation pain in children: randomized, double-blind Comparison of Venipuncture and Venous Cannulation Pain After Fast-Onset Needle-Free Powder Lidocaine or Placebo Treatment trial". *Pediatrics*. 2008 May; 121(5):979-87.
14. Sawyer J, Febbraro S, Masud S, Ashburn MA, Campbell JC. "Heated lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access". *Br J Anaesth* 2009;102:210-15.
15. Arildsson M, Nilsson GE, Stromberg T. "Effects on skin blood flow by provocation during local analgesia". *Microvasc Res* 2000; 59:122-30
16. Arildsson M, Asker CL, Salerud EG, Stromberg T. "Skin capillary appearance and skin microvascular perfusion due to topical application of analgesia cream". *Microvasc Res* 2000;59:14-23.
17. Reis EC, Jacobson RM, Tarbell S, Weniger BG. "Taking the sting

out of shots: control of vaccination-associated pain and adverse reactions". *Pediatr Ann.* 1998;27:375–386.

18. Hingson RA, Davis HS, Rosen M. "The historical development of jet injection and envisioned uses in mass immunization and mass therapy based upon two decades experience". *Mil Med.* 1963;128:516–524.

19. Mitragotri S. "Immunization without needles". *Nat Rev Immunol.* 2005;5:905–916.

20. C.R. Bennett, R. D. Mundell, L.M Monheim "Studies on tissue penetration characteristic of jet injection" *JADA* vol 83 settembre 1971.

21. Joy Schramm, Samir Mitragotri "Transdermal Drug Delivery by Jet Injectors: Energetics of Jet Formation and Penetration" November 2002, Volume 19, Issue 11, pp 1673-1679

22. Gursoy A1, Ertugrul DT, Sahin M, Tutuncu NB, Demirer AN, Demirag NG. "Needle-free delivery of lidocaine for reducing the pain associated with the fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: time-saving and efficacious procedure". *Thyroid.* 2007

Apr;17(4):317-21.

23. Migdal M1, Chudzynska-Pomianowska E, Vause E, Henry E, Lazar J. "Rapid, needle-free delivery of lidocaine for reducing the pain of venipuncture among pediatric subjects." *Pediatrics*. 2005 Apr; 115(4):393-8.

24. 21. Kehlet H, " The stress response to surgery: release mechanism and the modifyng effect of pain relief" *Acta Chir Scand Suppl* 550:22, 1988

25. Modig J, Borg T, Karlstrom G, Maripuu E, Sahlstedt B: "Thromboembolism after total hip replacement: Role of epidural and general anesthesia". *Anesth Analg* 62:174, 1983

26. Thornburn J, Loudon J, Vallance R,:" Spinal and General anesthesia in total hip replacement: Frequency of deep vein thrombosis". *Br J Anaesth* 52:1117 1980

27. Christoferson R, Beattie C et Al: "Perioperative morbidity in patients randomized to epidurale or general anesthesia for lower extremity vascular surgery". *Anesthesiology* 79:422, 1993

28. Rosenfeld B, Beattie C, Christopherson R et al: "The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis". *Anesthesiology* 79:435, 1993
29. Yeager M, Glass D, Neff R, Brinck-Johnsen T: "Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients". *Anesthesiology* 66:729, 1987
30. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC:" the role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg* 238:663, 2003



