



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# O efeito de palonosetron sobre o movimento de retração induzido por rocurônio



Ki-Bum Park<sup>a</sup>, Younghoon Jeon<sup>b</sup>, Junggu Yi<sup>c</sup>, Ji-hyun Kim<sup>c</sup>,  
Seung-Yeon Chung<sup>c</sup> e Kyung-Hwa Kwak<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Keimyong University, School of Medicine, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Daegu, República da Coreia

<sup>b</sup> Kyungpook National University, School of Dentistry, Department of Anesthesiology, Daegu, República da Coreia

<sup>c</sup> Kyungpook National University, School of Medicine, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Daegu, República da Coreia

Recebido em 6 de fevereiro de 2015; aceito em 14 de abril de 2016

Disponível na Internet em 29 de dezembro de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Palonosetron;  
Rocurônio;  
Injeção;  
Dor;  
Reflexo de retirada

### Resumo

**Justificativa:** Rocurônio provoca dor e reflexo de retirada durante a indução da anestesia. Neste estudo, avaliamos se palonosetron tem efeito analgésico para reduzir esse movimento induzido por rocurônio.

**Métodos:** Cento e vinte pacientes foram randomicamente designados para um de três grupos para receber solução salina, lidocaína (20 mg) ou palonosetron (0.075 mg), com aplicação de torniquete dois minutos antes da administração intravenosa de tiopental sódico (5 mg.kg<sup>-1</sup>). Após a perda de consciência, rocurônio (0.6 mg.kg<sup>-1</sup>) foi injetado e o reflexo de retirada foi avaliado com o uso de uma escala de quatro pontos, de modo duplo-cego.

**Resultados:** A incidência global do reflexo de retirada induzido por rocurônio foi de 50% para lidocaína ( $p=0,038$ ), 38% para palonosetron ( $p=0,006$ ), em comparação com 75% para solução salina. A incidência de dor ausente ou leve foi significativamente menor nos grupos lidocaína e palonosetron (85% e 92%, respectivamente) que no grupo solução salina (58%). Porém, não houve diferença significativa no reflexo de retirada entre os grupos lidocaína e palonosetron. Não houve movimento grave com palonosetron.

**Conclusão:** O pré-tratamento com palonosetron com oclusão venosa pode atenuar o reflexo de retirada induzido por rocurônio de modo tão eficaz como o uso de lidocaína. Sugeriu-se que a ação periférica de palonosetron foi eficaz para reduzir o reflexo de retirada induzido por rocurônio.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [kwakkh@knu.ac.kr](mailto:kwakkh@knu.ac.kr) (K.-H. Kwak).

**KEYWORDS**

Palonosetron;  
Rocuronium;  
Injection;  
Pain;  
Withdrawal  
movement

**The effect of palonosetron on rocuronium-induced withdrawal movement****Abstract**

*Background:* Rocuronium causes pain and withdrawal movement during induction of anesthesia. In this study, palonosetron was investigated to have analgesic effect on the reduction of rocuronium-induced withdrawal movement.

*Methods:* 120 patients were randomly assigned to one of three groups to receive either saline, lidocaine 20 mg, or palonosetron 0.075 mg with a tourniquet applied two minutes before thiopental sodium (5 mg.kg<sup>-1</sup>) was given intravenously. After loss of consciousness, rocuronium (0.6 mg.kg<sup>-1</sup>) was injected and the withdrawal movement was estimated by 4-point scale in a double-blind manner.

*Results:* The overall incidence of rocuronium withdrawal movement was 50% with lidocaine ( $p=0.038$ ), 38% with palonosetron ( $p=0.006$ ) compared with 75% for saline. The incidence of no pain to mild pain was significantly lower in the lidocaine and palonosetron groups (85% and 92% respectively) than in the saline group (58%). However, there was no significant difference in withdrawal movement between the lidocaine and palonosetron groups. There was no severe movement with palonosetron.

*Conclusion:* Pretreatment of palonosetron with venous occlusion may attenuate rocuronium-induced withdrawal movement as effective as the use of lidocaine. It suggested that peripheral action of palonosetron was effective to reduce rocuronium-induced withdrawal movement.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

Rocurônio é um relaxante muscular comumente usado que tem ação de início rápido e duração intermediária. Porém, a injeção de rocurônio provoca reflexos de retirada, cuja incidência é de 50%-80%.<sup>1,2</sup> O mecanismo exato da dor provocada pela injeção de rocurônio ainda não foi estabelecido, mas, em casos raros, pode causar complicações graves, como a pneumonia por aspiração.<sup>3</sup>

Serotonina exógena (5-hidroxitriptamina, 5-HT) induziu migração de neutrófilos e provocou inflamação e nocicepção.<sup>4</sup> Além disso, prostaglandinas e dopaminas contribuem para a dor evocada por 5-HT.<sup>5</sup> Pré-tratamentos com antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> em administração subcutânea ou intratecal reduziram de forma significativa a alodínia mecânica e hiperalgesia secundária induzidas por formalina a 1% em ratos. Esses achados sugerem que os receptores, periférico e espinal, de 5-HT<sub>3</sub> desempenham um papel durante o desenvolvimento da dor.<sup>6</sup> Por outro lado, ondansetrona, antagonista do receptor de 5-hidroxitriptamina-3 (5-HT<sub>3</sub>), tem efeito anestésico local 15 vezes mais potente do que o de lidocaína.<sup>7</sup> Isso mostra que os antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> têm efeito analgésico por meio de ação central ou periférica. Pré-tratamentos com ondansetrona, lidocaína ou fentanil antes da injeção de rocurônio têm sido usados para diminuir a dor induzida pela injeção de rocurônio, mas seus efeitos foram limitados para eliminar a dor.<sup>2</sup> Palonosetrona, antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, atualmente usada como antiemético, foi descrita como um agente mais potente em NVPO<sup>8</sup> e com maior afinidade pelo receptor de 5-HT<sub>3</sub> entre os antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>.<sup>9</sup> Uma dose de 0,075 mg de palonosetrona é mais eficaz do que 8 mg de ondansetrona para prevenir a incidência de NVPO.<sup>10</sup>

Portanto, palonosetrona pode ter efeito analgésico por atuar sobre os receptores periféricos de 5-HT<sub>3</sub> ou pela propriedade analgésica local. Para atenuar os reflexos de retirada provocados pela injeção de rocurônio, fizemos este estudo para avaliar a eficácia da administração prévia de lidocaína e palonosetrona, com a aplicação de torniquete, no reflexo de retração provocado por rocurônio em cirurgia laparoscópica.

**Métodos**

Foram recrutados 120 pacientes entre 20 e 70 anos, estado físico I ou II, de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), agendados para cirurgia laparoscópica sob anestesia geral para este estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado. Os pacientes que receberam quaisquer analgésicos antes da cirurgia ou com história médica de arritmia cardíaca ou doença arterial coronariana, ou aqueles que apresentaram reação de hipersensibilidade a anestésicos locais ou palonosetrona, foram excluídos. Termos de consentimento informado assinados foram obtidos após uma descrição detalhada do estudo, o qual foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional de nossa instituição médica.

Os pacientes foram randomicamente alocados em três grupos, de acordo com os medicamentos em estudo: grupo salina ( $n=40$ ) recebeu apenas solução salina normal; grupo lidocaína ( $n=40$ ) recebeu 20 mg de lidocaína; grupo palonosetrona ( $n=40$ ) recebeu 0,075 mg de palonosetrona. O volume total de cada injeção foi de até 3 mL, com a solução salina normal preparada por um anestesiologista independente e os investigadores cegos para a identidade do medicamento.

Nenhum medicamento foi administrado antes da cirurgia. Na chegada à sala de cirurgia, uma cânula intravenosa de calibre 20G foi colocada no dorso da mão não dominante e solução de Ringer foi infundida a  $100\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ . Pressão arterial não invasiva, oxímetro de pulso e eletrocardiograma foram monitorados. Após a aplicação de um torniquete de borracha na parte superior do braço para ocluir a drenagem venosa, um medicamento preparado foi administrado por um investigador, cegado para o conteúdo do medicamento. Dois minutos após a injeção do fármaco, o torniquete foi liberado e  $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de tiopental sódico a 2,5% foram administrados por 10-15 segundos. Após 20 segundos, o anestesologista verificou a inconsciência pela resposta verbal e perda do reflexo ciliar. Após a perda de consciência, rocurônio a 1% ( $0,6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) foi injetado por 5 segundos e os reflexos de retirada foram classificados pelo investigador, de acordo com a seguinte escala: 1 = sem dor (sem resposta); 2 = dor leve (movimento apenas do pulso); 3 = dor moderada (movimento que envolvia apenas o braço com o cotovelo ou ombro); 4 = dor intensa (resposta generalizada ou movimento em mais de uma extremidade).

Nossa estimativa do tamanho da amostra teve como base um estudo piloto anterior. A incidência de reflexo de retração ocorreu em 80% dos pacientes após a administração de rocurônio;<sup>11,12</sup> portanto, o tamanho da amostra necessário para detectar uma redução de 30% foi de 37 pacientes em cada um dos três grupos, com um poder de 0,8 e  $\alpha = 0,05$ . Considerando a possibilidade de casos de desistência, o tamanho da amostra foi aumentado para 40 pacientes por grupo. As análises foram feitas com o programa estatístico SPSS 18.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL). A análise de variância (Anova) foi usada para a avaliação dos dados demográficos e os valores foram expressos em média  $\pm$  DP (desvio padrão). A incidência de reflexos de retirada foi analisada com os testes  $\chi^2$  e exato de Fisher. Um valor de  $p < 0,05$  com a correção de Bonferroni foi considerado como estatisticamente significativo.

## Resultados

Todos os 120 pacientes completaram o estudo. Não houve diferença significativa entre os três grupos quanto aos dados demográficos (tabela 1).

O grau e a incidência de reflexo de retração em cada grupo são apresentados na tabela 2. A incidência global de reflexo de retração induzido por rocurônio foi de 50% com lidocaína ( $p = 0,038$ ) e 38% com palonosetrona ( $p = 0,006$ ), em comparação com 75% com solução salina. Houve uma incidência significativamente menor de movimentos de

**Tabela 1** Dados demográficos

Grupos	Salina	Lidocaína	Palonosetrona
Idade	46,08 $\pm$ 13,30	45,72 $\pm$ 14,08	46,33 $\pm$ 10,96
Sexo	14/26	9/31	12/28
Peso	63,92 $\pm$ 11,91	61,8 $\pm$ 10,48	61,45 $\pm$ 11,09
ASA I/II	26/13	22/18	21/19

Todos os valores são expressos em média  $\pm$  DP.

abstinência em pacientes que receberam a lidocaína e palonosetrona em comparação com solução salina. Enquanto a incidência de dor ausente ou leve foi significativamente mais elevada nos grupos lidocaína (85%,  $p = 0,007$ ) e palonosetrona (92%,  $p = 0,001$ ) do que no grupo solução salina (58%), o movimento intenso de retração foi significativamente mais elevado no grupo solução salina do que nos grupos lidocaína ( $p = 0,0017$ ) e palonosetrona ( $p = 0,0003$ ). Nenhum dos pacientes do grupo palonosetrona apresentou dor intensa. Contudo, não houve diferença significativa na incidência de reflexo de retração entre lidocaína e palonosetrona.

Não houve complicações como pápula, inflamação, hematoma ou dor no local da injeção durante 24 horas (h) de pós-operatório.

## Discussão

Este estudo demonstrou que palonosetrona, um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> que é geralmente usado para prevenir NVPO, reduziu o reflexo de retração induzido por rocurônio de 72% no grupo solução salina para 42% no grupo palonosetrona. A ausência de dor ou dor leve associada ao reflexo de retração induzido por rocurônio foi significativamente maior nos grupos palonosetrona e lidocaína do que no grupo salina. Nenhum paciente do grupo palonosetrona apresentou movimento intenso de retração induzido por rocurônio.

O mecanismo exato da dor induzida por rocurônio não foi estabelecido. O pH baixo ou a osmolaridade de rocurônio pode ter associação com a causa da dor,<sup>13,14</sup> mas há alguns relatos de que tanto a osmolaridade quanto o pH não são as principais causas da dor induzida pela injeção de rocurônio.<sup>15,16</sup> Outro mecanismo pode estar envolvido na ativação de nociceptores pela cascata de quininas, que é semelhante ao mecanismo da dor evocada por propofol.<sup>17</sup> A dor característica da injeção de rocurônio é descrita pelos pacientes como uma sensação de ardor de curta duração,<sup>18</sup> o que provoca o reflexo de retração durante a injeção de rocurônio.<sup>16</sup> Em um estudo *in vivo*, a estimulação intradérmica com altas concentrações de rocurônio revelou

**Tabela 2** Incidência e escore da intensidade do reflexo de retirada

Grupo	Escore de reflexo de retração				Incidência global
	1 – sem dor	2 – dor leve	3 – dor moderada	4 – dor intensa	
Salina	11 (28%)	12 (30%)	6 (15%)	11 (27%)	29 (75%)
Lidocaína	20 (50%) <sup>a</sup>	14 (35%)	5 (13%)	1 (2%) <sup>a</sup>	20 (50%)
Palonosetrona	23 (58%) <sup>a</sup>	14 (35%)	3 (7%)	0 (0%) <sup>a</sup>	17 (38%)

Valores expressos em número de pacientes (porcentagem).

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  comparado com o grupo salina.

aumentos significativos da liberação de histamina e triptase e levou à descarga de fibras-C durante 20-40 segundos.<sup>19</sup> Portanto, rocurônio estimula diretamente as fibras-C.

Vários métodos foram propostos para a prevenção da dor induzida por rocurônio. Cetamina, lidocaína, opioides e acetaminofeno<sup>12,20-22</sup> foram usados como pré-tratamento para reduzir a dor. O pré-tratamento com 30-50 mg de lidocaína com a aplicação de torniquete foi mais eficaz do que o pré-tratamento com outros medicamentos, como ondansetrona, fentanil, remifentanil e acetaminofeno.<sup>2,11,22</sup>

Ondansetrona, usada como antiemético, é um antagonista do receptor de 5-hidroxitriptamina-3 que age como um anestésico local, bloqueia os canais de sódio nos neurônios cerebrais de ratos. De acordo com esse relato, ondansetrona é 15 vezes mais potente do que lidocaína como anestésico local.<sup>7</sup> Ondansetrona atua como um agonista do receptor- $\mu$  opioide.<sup>23</sup> 5-HT causou dor após a injeção em patas traseiras de ratos. Além disso, 5-HT causou um aumento da atividade de neutrófilos, liberação local de prostaglandinas e dopamina. A liberação de dopamina contribui para a nocicepção mediada por 5-HT.<sup>5</sup> Zeltz et al.<sup>24</sup> relataram que o receptor de 5-HT<sub>3</sub> é expresso não apenas pelas fibras aferentes primárias, mas também pelas fibras finamente mielinizadas e fibras-C. Além disso, a serotonina contribui para o desenvolvimento da dor por ativação de aferentes periféricos de pequeno calibre e liberação de peptídeos pró-inflamatórios como a substância P. Em seres humanos, a injeção de 5-HT no músculo masseter provoca dor e alodínia/hiperalgesia.<sup>25</sup> Portanto, os antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, incluindo ondansetrona e palonosetrona, podem ter propriedades analgésicas e atuar como antagonistas periféricos do receptor de 5-HT, bloqueadores dos canais de sódio ou agonistas de opioides.

Em geral, 4 mg de ondansetrona são administrados com oclusão venosa para reduzir a dor causada pela injeção de rocurônio ou propofol.<sup>2,26</sup> Isso sugeriu que a ação periférica de ondansetrona reduziu o reflexo de retração provocado por rocurônio. Cho et al.<sup>27</sup> relataram que a administração sistêmica de palonosetrona reduziu o reflexo de retração provocado por rocurônio. Porém, a injeção intravenosa de palonosetrona sem oclusão venosa não pode revelar o local exato de ação tanto periférico quanto central. Em nosso estudo, palonosetrona foi administrada com a aplicação de torniquete e apresentou não apenas um efeito analgésico significativo, na comparação com solução salina, mas também um efeito semelhante ao de lidocaína (20 mg) sobre o reflexo de retração provocado por rocurônio. Portanto, mostramos que palonosetrona reduz o reflexo de retração provocado por rocurônio, com oclusão venosa via ação periférica.

Palonosetrona tem uma meia-vida longa em comparação com outros 5-HT<sub>3</sub><sup>28</sup> e geralmente é injetada antes da indução anestésica para prevenir a incidência precoce e tardia de NVPO.<sup>29</sup> Portanto, o pré-tratamento com palonosetrona antes da indução tem significância para a prevenção de NVPO e para a redução dos reflexos de retirada provocados por rocurônio.

A limitação de nossa pesquisa é que não conseguimos identificar o mecanismo analgésico exato de palonosetrona pelo receptor periférico de 5-HT<sub>3</sub>, canal de sódio ou receptor- $\mu$  de opioide. Pesquisas adicionais serão

necessárias para determinar os tipos de receptores envolvidos na redução dos reflexos de retirada provocados por rocurônio.

Em conclusão, demonstramos que palonosetrona é um analgésico eficaz para reduzir o reflexo de retração causado pela injeção de rocurônio, semelhante a uma pequena dose de lidocaína com aplicação de torniquete.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Ahmad N, Choy CY, Aris EA, et al. Preventing the withdrawal response associated with rocuronium injection: a comparison of fentanyl with lidocaine. *Anesth Analg.* 2005;100:987-90.
- Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, et al. The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg.* 2002;94:1517-20.
- Lui J, Huang S, Yang C, et al. Rocuronium-induced generalized spontaneous movements cause pulmonary aspiration. *Chang Gung Med J.* 2002;25:617-20.
- Sufka KJ, Schomburg FM, Giordano J. Receptor mediation of 5-HT-induced inflammation and nociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992;41:53-6.
- Tambeli CH, Oliveira MC, Clemente JT, et al. A novel mechanism involved in 5-hydroxytryptamine-induced nociception: the indirect activation of primary afferents. *Neuroscience.* 2006;141:1517-24.
- Bravo-Hernández M, Cervantes-Durán C, Pineda-Farias JB, et al. Role of peripheral and spinal 5-HT<sub>3</sub> receptors in development and maintenance of formalin-induced long-term secondary allodynia and hyperalgesia. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;101:246-57.
- Ye JH, Mui WC, Ren J, Hunt TE, et al. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. *Anesth Analg.* 1997;85:1116-21.
- Kim SH, Hong JY, Kim WO, et al. Palonosetron has superior prophylactic antiemetic efficacy compared with ondansetron or ramosetron in high-risk patients undergoing laparoscopic surgery: a prospective, randomized, double-blinded study. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64:517-23.
- Stoltz R, Cyong JC, Shah A, et al. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in U.S. and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:520-31.
- Park S, Cho E. A randomized, double-blind trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopic surgery. *J Int Med Res.* 2011;39:399-407.
- Ertugrul F. A comparison of the efficacies of different pre-treatment drugs in resolving the injection pain of rocuronium. *J Int Med Res.* 2006;34:665-70.
- Shevchenko Y, Jocsos JC, McRae VA, et al. The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. *Anesth Analg.* 1999;88:746-8.
- Klement W, Arndt J. Pain on IV injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth.* 1991;66:189-95.
- Lockey D, Coleman P. Pain during injection of rocuronium bromide. *Anaesthesia.* 1995;50:474.

15. Tuncali B, Karci A, Tuncali BE, et al. Dilution of rocuronium to 0.5 mg/mL with 0.9% NaCl eliminates the pain during intravenous injection in awake patients. *Anesth Analg*. 2004;99:740–3 (table of contents).
16. Borgeat A, Kwiatkowski D. Spontaneous movements associated with rocuronium: is pain on injection the cause? *Br J Anaesth*. 1997;79:382–3.
17. Scott R, Saunders D, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia*. 1988;43:492–4.
18. Cheong K, Wong W. Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth*. 2000;84:106–7.
19. Blunk J, Seifert F, Schmelz M, et al. Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. *Eur J Anaesthesiol (EJA)*. 2003;20:245–53.
20. Akkaya T, Toygar P, Bedirli N, et al. Effects of pretreatment with lidocaine or ketamine on injection pain and withdrawal movements of rocuronium. *Turk J Med Sci*. 2008;38:577–82.
21. Kim JY, Kwak HJ, Kim JY, et al. Prevention of rocuronium-induced withdrawal movement in children: a comparison of remifentanyl with alfentanil. *Pediatric Anesthesia*. 2008;18:245–50.
22. Jeon Y, Baek SU, Park SS, et al. Effect of pretreatment with acetaminophen on withdrawal movements associated with injection of rocuronium: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Korean J Anesthesiol*. 2010;59:13–6.
23. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs*. 1998;55:173–89.
24. Zeitz KP, Guy N, Malmberg AB, et al. The 5-HT<sub>3</sub> subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. *J Neurosci*. 2002;22:1010–9.
25. Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Pain and allodynia/hyperalgesia induced by intramuscular injection of serotonin in patients with fibromyalgia and healthy individuals. *Pain*. 2000;85:31–9.
26. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia*. 2001;56:902–5.
27. Cho K, Lee SH, Lee W, et al. Effect of pretreatment with palonosetron on withdrawal movement associated with rocuronium injection. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66:23–7.
28. Muchatuta NA, Paech MJ. Management of postoperative nausea and vomiting: focus on palonosetron. *Ther Clin Risk Manage*. 2009;5:21.
29. Kovac AL, Eberhart L, Kotarski J, et al. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anesth Analg*. 2008;107:439–44.