

# Xenônio: Farmacologia e Uso Clínico \*

## Xenon: Pharmacology and Clinical Use

Florentino Fernandes Mendes, TSA<sup>1</sup>; Marcos Emanuel Wortmann Gomes<sup>2</sup>

### RESUMO

Mendes FF, Gomes MEW - Xenônio: Farmacologia e Uso Clínico

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O Xenônio é um gás incolor, inodoro, inerte, não irritante, não poluente, não explosivo, estável, com baixo coeficiente de solubilidade e com propriedades anestésicas. O objetivo desta revisão é mostrar alguns aspectos farmacológicos e o emprego clínico do xenônio em anestesia.

**CONTEÚDO:** O xenônio é um gás extremamente raro. Possui CAM de 0,63 a 0,71, CAM-acordado de  $0,32 \pm 5\%$  e coeficiente de solubilidade sangue-gás de 0,14, resultando em indução anestésica rápida, agradável e bem tolerada, assim como recuperação 2 a 3 vezes mais rápida do que outros agentes. Possui efeitos analgésicos benéficos e mínimos efeitos cardiovasculares. Pode aumentar a resistência pulmonar e ocasionar o efeito do 2º gás, porém menos importante do que o N<sub>2</sub>O. Determina um aumento do fluxo cerebral, pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral. O xenônio pode prevenir a estimulação da medula supra-renal.

**CONCLUSÕES:** As propriedades anestésicas do xenônio lhe conferem vantagens consideráveis em relação a outros agentes inalatórios para a utilização em anestesia. Entretanto, seu alto custo de produção torna-o proibitivo em relação às outras técnicas existentes. Estudos estão sendo realizados a fim de desenvolver um método mais econômico para utilização deste agente.

**Unitermos:** ANESTÉSICOS, Gasoso: xenônio

### SUMMARY

Mendes FF, Gomes MEW - Xenon: Pharmacology and Clinical Use

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Xenon is a colorless, odorless, inert, non-irritating, non-pollutant, non-explosive, stable gas with low solubility coefficient and anesthetic properties. This review aimed at describing some pharmacological aspects and the clinical use of xenon in anesthesia.

**CONTENTS:** Xenon is an extremely rare gas with MAC of 0.63 to 0.71, MAC-awaken of  $0.32 \pm 5\%$  and solubility coefficient of 0.14, providing fast, pleasant and well tolerated anesthetic induction, as well as 2 to 3 times faster recovery as compared to other agents. It has beneficial analgesic and minimal cardiovascular effects. Xenon may increase pulmonary resistance and produce the second gas effect, although not as important as N<sub>2</sub>O. It increases brain flow, intra-cranial pressure and cerebral perfusion pressure. Xenon is able to prevent adrenal gland stimulation.

**CONCLUSIONS:** Xenon anesthetic properties grant it considerable advantages over other inhalational agents used in anesthesia. However, its high production costs make it prohibitive as compared to other existing techniques. New studies are being conducted with the aim of developing a more cost-effective method for using this gas.

**Key Words:** ANESTHETICS, Gaseous: xenon

### INTRODUÇÃO

O Xenônio é um gás incolor, inodoro, inerte, não irritante, não poluente, não explosivo, estável, com baixo coeficiente de solubilidade e com propriedades anestésicas<sup>1</sup>. Em 1946, Lawrence e col. estudaram os efeitos da mistura de oxigênio e de xenônio no camundongo<sup>2</sup>. Em 1950, Stuart Cullen e Erwin Gross utilizaram o xenônio em dois pacientes<sup>3</sup>. Em 1965, Eger e col. estabeleceram a concentração alveolar mínima (CAM) do xenônio<sup>4</sup>.

O xenônio é um gás extremamente raro do grupo O da tabela periódica (gás nobre), isolado em 1898 pelos químicos britânicos William Ramsay e Morris Travels<sup>5</sup>.

O xenônio natural é uma mistura de nove isótopos estáveis, dos quais os mais abundantes são: Xe 129 (26,44%), Xe 131 (21,18%), Xe 132 (26,89%) e Xe 134 (10,44%). A meia vida do Xe 129 é de 17 milhões de anos, sendo utilizado para determinar a idade de meteoros e meteoritos. É encontrado em pequenos traços na atmosfera terrestre na concentração de 0,0000086% ou uma parte em 10.000.000 por volume de ar seco. A terra contém 2000 vezes menos xenônio do que outros planetas do sistema solar. Uma sala com 50 m<sup>3</sup> contém somente 4 ml de xenônio<sup>6</sup>. Seu peso molecular é de 131, com uma densidade quatro vezes maior do que a do ar. Pode ser manufaturado através de destilação fracionada do ar líquido, e apresenta um grau de pureza de 99,995%. A fabricação mundial de xenônio é estimada em seis milhões de litros por ano<sup>6</sup>, sendo um milhão utilizado em Medicina, a metade em anestesia. Estima-se um crescimento da produção de xenônio para dez milhões de litros por ano.

O xenônio é utilizado na fabricação de lâmpadas como as do estroboscópio, para flash de fotografias e pode ser um meio de propulsão para viagens espaciais de longa distância. Em Medicina, radioisótopos do xenônio são empregados para medir ventilação, em tomografia computadorizada, e para determinar o fluxo sanguíneo para os órgãos<sup>1</sup>.

\* Recebido do (Received from) Serviço de Anestesiologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS

1. Anestesiologista, Mestre em Farmacologia pela FFFCMPA, Chefe do Serviço de Anestesiologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA)

2. ME<sub>2</sub> Serviço de Anestesiologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA)

Endereço para Correspondência (Correspondence to)

Dr. Marcos Emanuel Wortmann Gomes

Rua Carazinho 662/202 Petrópolis

90460-190 Porto Alegre, RS

E-mail: mewgomes@hotmail.com

Apresentado (Submitted) em 31 de agosto de 2002

Aceito (Accepted) para publicação em 18 de dezembro de 2002

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

O objetivo desta revisão é mostrar alguns aspectos farmacológicos e o emprego clínico do xenônio em anestesia.

### CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA E SOLUBILIDADE

O xenônio tem uma concentração alveolar mínima (CAM) de 0,63<sup>7,8</sup> a 0,71<sup>1</sup>, indicando maior potência quando comparado com o óxido nitroso (CAM de 1,04). A CAM acordado, definida como a concentração em que metade dos pacientes abrem os olhos em resposta ao comando verbal, é de 0,32 ± 5%<sup>9</sup>. Ao contrário de outros anestésicos, o xenônio tem efeito mínimo no receptor GABA-A e, semelhantemente a cetamina, é um potente inibidor do receptor NMDA<sup>9</sup>.

A interação do xenônio com o isoflurano ou com o sevoflurano é aditiva, quando medida pela CAM acordado, em contraste com a do N<sub>2</sub>O, que apresenta um efeito infra-aditivo<sup>10</sup>. Semelhante aos demais agentes anestésicos, existe variação da CAM inter-espécies<sup>11</sup>.

O coeficiente de solubilidade sangue-gás do xenônio é de 0,14, significativamente menor do que todos os agentes inalatórios usados em clínica<sup>12</sup>. Coeficiente menor (0,11) foi encontrado por outros investigadores<sup>13</sup>.

### INDUÇÃO E RECUPERAÇÃO ANESTÉSICAS

Quando a velocidade e a qualidade da indução inalatória, obtida com o xenônio, foi comparada com o sevoflurano, encontrou-se uma indução mais rápida e tranqüila com o uso do xenônio<sup>14,15</sup>. A recuperação da anestesia com xenônio é duas a três vezes mais rápida do que a obtida com a mistura de óxido nitroso e isoflurano ou óxido nitroso e sevoflurano em doses CAM equivalentes, o que é condizente com seu baixo coeficiente de solubilidade<sup>1</sup>. Este efeito parece ser independente do tempo de duração da anestesia<sup>16</sup>. O xenônio é um gás inodoro e considerado limpo de efeitos ambientais. Seu baixo coeficiente de solubilidade deveria propiciar a indução mais rápida que todos os anestésicos inalatórios conhecidos<sup>8</sup>. A indução inalatória com xenônio é agradável e bem tolerada pelos pacientes<sup>17</sup>. Quando comparado com o sevoflurano, em doses CAM equivalentes, o tempo médio de indução foi significativamente menor com o xenônio, com maior estabilidade cardiovascular<sup>8</sup>. A pré-oxigenação é necessária para eliminar o nitrogênio dos pulmões, do sistema respiratório e, parcialmente, do organismo<sup>18</sup>. A indução pode ser feita com máscara facial, mas esta não é recomendada, devido à grande quantidade de xenônio perdida e também porque a desnitrogenação não é ótima. Acontece também aumento da perda de xenônio para o ambiente com o uso de máscara laríngea<sup>19</sup>.

O baixo coeficiente de partição sangue-gás permite prever uma rápida recuperação da anestesia. Em ensaio clínico aleatório e encoberto, utilizaram-se doses CAM equivalentes de xenônio, de óxido nitroso e isoflurano e de óxido nitroso e sevoflurano. A recuperação no grupo xenônio foi duas a três vezes mais rápida<sup>20</sup>, independentemente do tempo de duração da anestesia<sup>21</sup>.

A baixa concentração encontrada ao término da anestesia não reflete os estoques corporais do anestésico. Ao final da anestesia, pequenas quantidades de xenônio são eliminadas por um longo período de tempo, devido ao acúmulo que se verifica nos tecidos com baixa perfusão<sup>21</sup>. Depois de um consumo de 8 e 14 litros, após 88 e 209 minutos de anestesia, respectivamente, somente 1,5 a 2 litros estavam presentes no circuito e dois litros, ou menos, foram eliminados durante os primeiros quinze minutos. Fuga do sistema, e estoques corporais remanescentes, provavelmente contribuíram para esta diferença<sup>22</sup>. Após duas horas de eliminação, 22% do xenônio permaneciam no organismo. Destes, 12% foram medidos no interior do intestino e 6% no tecido adiposo da região cervical, indicando que a cinética de eliminação, após duas horas, permanece sendo influenciada pelas constantes de tempo do intestino e do tecido adiposo<sup>21</sup>. O xenônio que retorna lentamente dos estoques corporais pode contribuir para diminuir as necessidades analgésicas pós-operatórias.

### EFEITOS ANALGÉSICOS

Em doses de 0,3 CAM o efeito do xenônio é comparável ao do óxido nitroso. O limiar de dor, medido pelo algômetro de calor radiante, aumenta significativamente, mas não é diferente entre os dois agentes. Analoxona não tem efeito no aumento do limiar da dor, o que sugere que o efeito analgésico do xenônio não é mediado por receptor opióide<sup>23</sup>. O mesmo ocorre com antagonistas alfa-<sub>2</sub><sup>1</sup>. Estudo mostra que ao administrar-se 1,3 CAM de anestésico geral inalatório, considerando que os valores de CAM do xenônio, do óxido nitroso e do sevoflurano são aditivos (1,3 CAM de sevoflurano *versus* 0,7 CAM de xenônio + 0,6 CAM de sevoflurano *versus* 1 CAM de xenônio + 0,3 CAM de sevoflurano *versus* 0,7 CAM de óxido nitroso + 0,6 CAM de sevoflurano), verificou-se que a pressão arterial e a frequência cardíaca, medidas antes da indução da anestesia assim como antes e um minuto após a incisão, apresentaram alterações significativas no grupo 1,3 CAM de sevoflurano, quando comparado com os outros três grupos, o que sugere que o xenônio e o óxido nitroso têm efeitos analgésicos<sup>24</sup>. Em estudo prospectivo, aleatório e encoberto, verificou-se potência analgésica 1,5 vezes maior do xenônio quando comparado com o óxido nitroso<sup>25</sup>. Outros estudos têm confirmado a maior potência analgésica do xenônio<sup>26,27</sup>. Durante anestésias com xenônio a 70%, as necessidades do uso de fentanil diminuem. Após a incisão, somente 20% dos pacientes necessitaram fentanil para manter a pressão arterial dentro de limites de variação de 20% dos valores basais, verificados antes da incisão<sup>8</sup>.

### EFEITOS CARDIOVASCULARES

Durante estimulação cirúrgica, o xenônio apresenta mínimos efeitos cardiovasculares e preserva a contratilidade miocárdica<sup>8</sup>. Usando-se ecocardiografia bidimensional, verificou-se que a performance do ventrículo esquerdo não é afetada<sup>28</sup>. O xenônio não sensibiliza o miocárdio aos efeitos

das catecolaminas<sup>6</sup>. Durante anestesia com xenônio, o débito cardíaco não se altera ou aumenta<sup>21</sup>.

Em pacientes hígidos, a estabilidade hemodinâmica é mantida sem qualquer efeito adverso, e o xenônio pode ser utilizado em condições em que a estabilidade cardiovascular precisa ser mantida, como no tamponamento cardíaco<sup>29</sup>.

#### EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Devido a sua alta densidade e viscosidade, o xenônio pode aumentar a resistência pulmonar<sup>1</sup>. Quando administrado juntamente com um anestésico volátil, a alta captação do xenônio no alvéolo leva ao efeito de concentração e ao efeito do segundo gás. Devido à baixa solubilidade, a significância desses efeitos durante a captação do xenônio é menos importante do que daqueles encontrados com o uso de óxido nitroso. É conhecido que uma abrupta interrupção da liberação do óxido nitroso pode levar a uma alta quantidade de óxido nitroso retornando aos pulmões. Isto pode produzir uma mistura hipóxica no alvéolo. O xenônio tem efeitos similares, mas menos intensos do que os encontrados com o uso de óxido nitroso<sup>21</sup>. O efeito clínico na vasculatura pulmonar é mínimo<sup>29</sup> e o xenônio preserva a transmissão neuromuscular e não afeta a contratilidade diafrágica<sup>30</sup>.

#### EFEITOS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Após quinze minutos do início da anestesia com xenônio ocorre um aumento do fluxo sanguíneo cerebral<sup>28</sup>. Em voluntários, expostos a diferentes concentrações de xenônio, encontrou-se, na maioria dos casos, aumento do fluxo medido na artéria cerebral média, por ultra-sonografia. Contudo, ocorreu redução do fluxo em alguns casos, o que sugere diferentes respostas das estruturas piaais. O aumento do fluxo acompanhou-se de diminuição da pulsatilidade na onda do Doppler, sugerindo que o xenônio causa vasodilatação nos pequenos vasos de resistência<sup>31</sup>.

Alterações eletroencefalográficas similares às encontradas com o óxido nitroso são vistas com o xenônio<sup>1</sup>, sendo que o xenônio não suprime completamente a atividade elétrica cerebral<sup>9</sup>.

O xenônio é usado na investigação de pacientes com trauma craniano por tomografia computadorizada. Em estudo realizado em 13 pacientes, no terceiro dia após trauma craniano grave (Glasgow 7 ou menos), verificou-se os efeitos do xenônio a 33%, em normocarbina, na pressão intracraniana (PIC) e na pressão de perfusão cerebral (PPC). Aumentos na PIC e na PPC foram verificados em quase todos os pacientes<sup>32</sup>. Ainda que esses achados tenham sido encontrados utilizando-se concentrações sub-anestésicas, o xenônio não deve ser utilizado em anestesia de pacientes com aumento da PIC, até que outros estudos confirmem a sua segurança<sup>1</sup>.

O xenônio é um bom hipnótico e suprime a latência média dos potenciais auditivos evocados semelhantemente aos anestésicos voláteis<sup>33</sup>. A potência hipnótica também é suportada pela CAM-acordado de 0,32 e pela razão CAM-acorda-

do/CAM de 0,45. Por outro lado, o Índice Bispectral (BIS) pode não ser válido para anestésicos sem propriedades GABA<sub>A</sub><sup>9</sup>, pois valores de BIS menores que 50 não garantem hipnose adequada durante anestesia com xenônio<sup>34</sup>. Quando o xenônio é utilizado, outras modalidades para monitorizar a hipnose são necessárias.

#### DIFUSÃO PARA ESPAÇOS GASOSOS FECHADOS

Asolubilidade do xenônio é um quarto da solubilidade do óxido nitroso e dez vezes a do nitrogênio. Com o óxido nitroso ocorre difusão do anestésico para dentro de espaços contendo gás, o que resulta em aumento do volume ou da pressão daquele espaço. Teoricamente, a concentração anestésica máxima em um espaço gasoso fechado é igual à concentração alveolar do anestésico. Com a baixa solubilidade do xenônio, a velocidade de difusão é lenta, quando comparada com a do óxido nitroso<sup>21</sup>. Em modelo animal, a quantidade de gás difundida para o interior do segmento isolado de intestino foi significativamente menor com o xenônio, quando comparado com o N<sub>2</sub>O, porém maior do que o controle<sup>19</sup>. Utilizando segmento de intestino delgado ocluído, o xenônio não aumentou a pressão intra-luminal nem alterou a perfusão tecidual, ao contrário do que ocorreu com o N<sub>2</sub>O<sup>35</sup>.

#### RESPOSTA NEURO-HUMORAL

A resposta neuro-humoral da anestesia com xenônio foi estudada em pacientes que receberam óxido nitroso e xenônio a 70% com oxigênio. As concentrações de norepinefrina aumentaram em ambos os grupos, mas não houve aumento plasmático de epinefrina durante a administração de xenônio. Isto sugere que, durante o estresse, o xenônio pode prevenir a estimulação da medula supra-renal, mas não a atividade simpática neuronal central. Adicionalmente, o xenônio causa um pequeno aumento do hormônio do crescimento. As concentrações de cortisol permanecem inalteradas, ao contrário do que ocorre com o óxido nitroso<sup>36</sup>. A função plaquetária não é alterada pelo xenônio<sup>37</sup>.

#### HIPERTERMIA MALIGNA

Em modelo animal para hipertermia maligna, não foram observadas alterações hemodinâmicas e metabólicas durante exposição ao xenônio<sup>38</sup>.

#### NÁUSEAS E VÔMITOS

A incidência de náuseas e vômitos com o uso de xenônio não tem sido investigada. Dois estudos relataram ausência de náuseas em pacientes que receberam concentrações de xenônio de 25% a 35%, durante um curto período de tempo<sup>39,40</sup>. Um estudo objetivando verificar as propriedades analgésicas do xenônio a 45% foi interrompido devido à alta incidência de náuseas e vômitos<sup>25</sup>.

## CONSUMO E CUSTOS

O custo da introdução de um novo agente depende de vários fatores: desenvolvimento e pesquisa; potência e solubilidade; modo de aplicação; uso de baixos fluxos e circuitos fechados; necessidade de novos vaporizadores ou conversão dos existentes; desenvolvimento de novos monitores e máquinas anestésicas<sup>41</sup>.

A anestesia com xenônio é limitada pelo alto custo de produção através da destilação fracional do ar atmosférico: 1 litro de xenônio custa U\$ 10.80<sup>1</sup>, podendo aumentar se houver necessidade de importação. O alto custo torna o seu uso proibitivo em relação às alternativas existentes. Um método mais econômico de produção precisa ser desenvolvido, além de alternativas para diminuir o consumo, ou para reaproveitamento do gás. Saito e col.<sup>40</sup> descreveram um método para liberar xenônio, através de uma seringa, dentro de um circuito anestésico contendo oxigênio, o que reduz a perda do gás. Métodos para o reaproveitamento e purificação do xenônio para reutilização também foram desenvolvidos<sup>1</sup>. Uma área de possível desenvolvimento pode ser um absorvedor de nitrogênio para minimizar custos, uma vez que a desnitrogenação contribui significativamente para retardar o desenvolvimento de uma concentração equilibrada de xenônio<sup>41</sup>.

A única técnica economicamente aceitável para aplicação do xenônio com propósitos anestésicos é o uso de sistemas fechados de anestesia<sup>6</sup>. Se o xenônio é administrado via um sistema fechado, após completa desnitrogenação, uma fração inspirada de 60% a 70% determina um consumo de 6 litros na primeira hora e de 9 a 15 litros nas primeiras duas horas de administração<sup>6</sup>. Se a produção mundial de xenônio fosse utilizada exclusivamente para fins anestésicos, seria possível realizar somente 400.000 anestésias por ano<sup>6</sup>. Reciclagem do gás utilizado em anestesia é um meio de garantir quantidades suficientes de xenônio para o uso de rotina. Com os dispositivos existentes hoje, aproximadamente 70% a 90% do xenônio liberado dentro do sistema anestésico pode ser recuperado, com um grau de pureza de 90% (oxigênio e nitrogênio constituem-se nas principais impurezas)<sup>6</sup>. Em modelo animal, utilizando sistema fechado automatizado, demonstrou-se que o volume de xenônio utilizado para a realização de duas horas de anestesia foi de 7,9 litros; enquanto que para quatro horas de administração o volume consumido foi de 13,11 litros. Mais da metade do xenônio utilizado em duas horas de administração foi gasto nos primeiros trinta minutos<sup>42</sup>. A quantidade de xenônio necessária para encher o circuito de anestesia depende do volume do circuito e do modo de enchimento<sup>21</sup>. Durante anestesia com circuito fechado, o nitrogênio e outros gases liberados pelo paciente acumulam-se dentro do circuito anestésico. Especialmente durante a anestesia com xenônio, devido à alta

CAM, a diluição resultante não é desejável. O acúmulo de gás exalado pode ser diminuído por cuidadosa desnitrogenação, antes de fechar o circuito. Contudo lavagens intermitentes são necessárias, para poder manter as concentrações de xenônio e de oxigênio nos níveis necessários. Mais de 50% do custo com o xenônio resulta das lavagens<sup>21,24</sup>.

## MÉTODOS PARA REDUZIR CUSTOS

Métodos para reduzir custos incluem decréscimo do consumo, reciclagem do xenônio e redução dos custos de fabricação. O consumo pode ser diminuído através de cuidadosa desnitrogenação antes de iniciar a administração do xenônio, do enchimento do circuito de anestesia e do uso de circuitos fechados de anestesia. A desnitrogenação cuidadosa, antes de fechar o circuito, previne o acúmulo lento de gases estranhos, como o nitrogênio, e reduz a necessidade de lavagem do circuito anestésico, com perda de grande quantidade de gás anestésico. Está em investigação um novo método para remover dióxido de carbono e nitrogênio do circuito anestésico, o que elimina a necessidade da lavagem<sup>21</sup>. O enchimento do circuito anestésico com xenônio antes de conectá-lo ao paciente acelera a indução e reduz a necessidade de aplicar altas taxas de fluxo durante a fase de indução.

O sistema fechado de anestesia oferece o caminho mais eficiente para administrar anestésico inalatório, porque a quantidade de anestésico liberada no sistema respiratório se aproxima da quantidade captada pelo paciente<sup>21</sup>.

A reciclagem é o maior caminho para reduzir o custo da anestesia com xenônio. Teoricamente, o gás eliminado pelo paciente, o gás eliminado via saída de exaustão e o gás que permanece na máquina de anestesia após a desconexão podem ser reciclados. Na prática, estas duas últimas fontes são as mais importantes. Constituem a maior porção do consumo total, e, após uma fase inicial de quinze minutos, a eliminação diminui drasticamente, sendo que o xenônio que permanece no organismo não pode ser reciclado por causa da rápida recuperação<sup>21</sup>. O dispositivo de reciclagem ideal deveria ser pequeno, silencioso, de fácil manuseio, eficiente e econômico.

Grande parte do custo para manufaturar xenônio decorre da energia gasta para processar 400.000 kg de oxigênio, aproximadamente 500.000 W-h/1, e produzir 5,5 litros de xenônio. Por esta razão, a redução do custo de manufatura do xenônio parece improvável<sup>21</sup>.

As propriedades anestésicas do xenônio lhe conferem vantagens consideráveis em relação a outros agentes inalatórios para a utilização em anestesia. Entretanto, seu alto custo de produção torna-o proibitivo em relação às outras técnicas existentes. Estudos estão sendo realizados a fim de desenvolver um método mais econômico para utilização deste agente.

## ***Xenon: Pharmacology and Clinical Use***

Florentino Fernandes Mendes, TSA, M.D.; Marcos Emanuel Wortmann Gomes, M.D.

### INTRODUCTION

Xenon is a colorless, odorless, inert, non-irritating, non-pollutant, non-explosive, stable gas with low solubility coefficient and anesthetic properties<sup>1</sup>.

In 1946, Lawrence et al. have studied the mixture of oxygen and xenon in mice<sup>2</sup>. In 1950, Stuart Cullen and Erwin Gross have used xenon in two patients<sup>3</sup>. In 1965, Eger et al. have established xenon's minimum alveolar concentration (MAC)<sup>4</sup>.

Xenon is an extremely rare gas of the periodic table group 0 (noble gas) isolated in 1898 by British chemists William Ramsay and Morris Travels<sup>5</sup>.

Natural xenon is a mixture of nine stable isotopes, of which the most abundant are: Xe 129 (26.44%), Xe 131 (21.18%), Xe 132 (26.89%) and Xe 134 (10.44%). Xe 129 half-life is 17 million years, and is used to determine the age of meteors and meteorites. It is found in minor traces in the atmosphere in the concentration of 0.0000086%, or 1 part per 10,000,000 of dry air volume. Earth contains 2000 times less xenon than other solar system planets. A room with 50 m<sup>3</sup> has only 4 ml xenon<sup>6</sup>. Its molecular weight is 131, with a density 4 times higher than the air. It may be manufactured by liquid air fractionated distillation and is 99.995% pure. World xenon production is estimated in 6 million liters/year<sup>6</sup>, being 1 million used in Medicine, and half of it in anesthesia. Xenon production is estimated to grow to 10 million liters/year.

Xenon is used to produce light bulbs such as the stroboscopic bulb for photo flash and may be a propulsion means for long distance space trips. In Medicine, xenon radioisotopes are used to measure ventilation, in CT scans, and to determine blood flow to organs<sup>1</sup>.

This review aimed at describing some pharmacological aspects and the clinical use of xenon in anesthesia.

### MINIMUM ALVEOLAR CONCENTRATION AND SOLUBILITY

Xenon has a minimum alveolar concentration (MAC) of 0.63<sup>7,8</sup> to 0.71<sup>1</sup>, indicating higher potency as compared to nitrous oxide (MAC of 1.04). MAC-awaken, defined as the concentration when half the patients open their eyes in response to verbal commands, is  $0.32 \pm 5\%$ <sup>9</sup>. As opposed to other anesthetics, xenon has minor effects on the GABA<sub>A</sub> receptor and, similar to ketamine, is a potent NMDA receptor inhibitor<sup>9</sup>. Xenon interaction with isoflurane or sevoflurane is additive when measured by MAC-awaken, in contrast to N<sub>2</sub>O which has an infra-additive effect<sup>10</sup>. Similar to other anesthetic agents, there is an interspecies MAC variation<sup>11</sup>. Xenon blood gas solubility coefficient is 0.14, significantly lower than all other inhalational agents used in the clinic<sup>12</sup>. An even lower coefficient (0.11) was found by other investigators<sup>13</sup>.

### ANESTHETIC INDUCTION AND RECOVERY

When xenon inhalational induction rate and quality were compared to sevoflurane, a faster and more relaxed induction was observed with xenon<sup>14,15</sup>. Anesthetic recovery with xenon is 2 to 3 times faster than with the mixture of nitrous oxide and isoflurane or nitrous oxide and sevoflurane in equivalent MAC doses, which is in line with its low solubility coefficient<sup>1</sup>. This effect seems to be independent of anesthesia duration<sup>16</sup>. Xenon is an odorless gas considered free from environmental effects. Its low solubility coefficient should provide a faster induction than all other known inhalational agents<sup>8</sup>. Inhalational induction with xenon is pleasant and well tolerated by patients<sup>17</sup>. As compared to sevoflurane in equivalent MAC doses, mean induction time was significantly lower with xenon, with higher cardiovascular stability<sup>8</sup>. Pre-oxygenation is needed to eliminate nitrogen from the lungs, respiratory system and, partially, from the body<sup>18</sup>. Anesthesia may be induced by facial mask, but it is not recommended due to the high amount of xenon loss and also because nitrogen excretion is not optimal. There is also an increased xenon loss to the environment with the use of laryngeal mask<sup>19</sup>.

A low blood-gas partition coefficient allows for fast anesthetic recovery. In a randomized blind study, equivalent xenon, nitrous oxide and sevoflurane doses were used. Xenon group recovery was two to three times faster<sup>20</sup>, regardless of anesthesia duration<sup>21</sup>.

Low concentrations found at anesthesia completion do not reflect body anesthetic reserves. At the end of anesthesia, low xenon amounts are excreted for a long period, due to the build up in tissues with low perfusion<sup>21</sup>. After a consumption of 8 and 14 liters and after 88 and 209 minutes of anesthesia, respectively, only 1.5 to 2 liters were present in the circuit and two liters, or less, were excreted during the first 15 minutes. System leak and remaining body reserves may have probably contributed to this difference<sup>22</sup>. After two hours of excretion, 22% xenon remained in the body. From these, 12% were measured in the intestine and 6% in cervical fatty tissue, indicating that excretion kinetics after two hours remains influenced by intestine and fatty tissue time constants<sup>21</sup>. Xenon slowly returning from body reserves may contribute to decrease postoperative analgesic needs.

### ANALGESIC EFFECTS

At 0.3 MAC xenon effects are comparable to nitrous oxide. Pain threshold measured by radiant heat algometer significantly increases, but is not different between both agents. Naloxone does not increase pain threshold, suggesting that xenon's analgesic effect is not mediated by opioid receptors<sup>23</sup>. The same is true for  $\alpha_2$  antagonists<sup>1</sup>. A study has shown that when 1.3 MAC of inhalational general anesthesia is administered, considering that xenon, nitrous oxide and sevoflurane MAC values are additive (1.3 MAC sevoflurane versus 0.7 MAC xenon + 0.6 MAC sevoflurane versus 1 MAC xenon + 0.3 MAC sevoflurane versus 0.7 MAC nitrous oxide + 0.6 MAC sevoflurane), blood pressure and heart rate measured

before anesthetic induction and before and one minute after incision, had significant changes in the 1.3 MAC sevoflurane group as compared to other groups, suggesting that xenon and nitrous oxide have analgesic effects<sup>24</sup>. A prospective, randomized blind study has shown xenon analgesic potency 1.5 times higher as compared to nitrous oxide<sup>25</sup>. Other studies have confirmed higher xenon analgesic potency<sup>26,27</sup>. During anesthesia with 70% xenon there is a decreased need for fentanyl. After incision, only 20% of patients needed fentanyl to maintain blood pressure within 20% of baseline values observed before incision<sup>8</sup>.

### CARDIOVASCULAR EFFECTS

During surgical stimulation, xenon has minor cardiovascular effects and preserves myocardial contractility<sup>8</sup>. Bidimensional echocardiography has shown that left ventricular performance is not affected<sup>28</sup>. Xenon does not sensitize the myocardium to catecholamine effects<sup>6</sup>. During anesthesia with xenon, cardiac output is not changed or increased<sup>21</sup>. In healthy patients, hemodynamic stability is maintained without adverse effects and xenon may be administered in conditions when cardiovascular stability has to be maintained, such as cardiac buffering<sup>29</sup>.

### RESPIRATORY EFFECTS

Due to its high density and viscosity, xenon may increase pulmonary resistance<sup>1</sup>. When administered together with a volatile anesthetic, high xenon alveolar uptake leads to concentration and second gas effects. Due to its low solubility, the significance of such effects during xenon uptake is less important than those found with nitrous oxide. It is known that an abrupt nitrous oxide withdrawal may lead to high nitrous oxide amounts returning to the lungs. This may produce an alveolar hypoxic mixture. Xenon has similar effects, but less intense as compared to nitrous oxide<sup>21</sup>. Clinical effects on pulmonary vessels are minor<sup>29</sup> and xenon preserves neuromuscular transmission not affecting diaphragm contractility<sup>30</sup>.

### CENTRAL NERVOUS SYSTEM EFFECTS

Fifteen minutes after beginning of xenon anesthesia there is an increase in brain blood flow<sup>28</sup>. In volunteers exposed to different xenon concentrations there was, in most cases, increase in flow measured in the medium cerebral artery by ultrasound. There was, however, flow decrease in some cases, suggesting different pial structures response. Increased flow was followed by Doppler wave pulsatility decrease, suggesting that xenon leads to small resistance vessels vasodilatation<sup>31</sup>.

EEG changes similar to those found with nitrous oxide are seen with xenon<sup>1</sup>, but xenon does not totally suppress brain electric activity<sup>9</sup>.

Xenon is used in CT investigations of skull trauma patients. In a study involving 13 patients, in the third day after severe skull

trauma (Glasgow 7 or -), 33% xenon effects were observed, in normocarbica, in intracranial pressure (ICP) and brain perfusion pressure (BPP). Increases in ICP and BPP were observed in almost all patients<sup>32</sup>. Although these findings were observed using sub-anesthetic concentrations, xenon should not be used in patients with increased ICP, until further studies confirm its safety<sup>1</sup>.

Xenon is a good hypnotic and suppresses mean onset of auditory evoked potentials similarly to volatile anesthetics<sup>33</sup>. Hypnotic potency is also supported by MAC-awaken of 0.32 and by MAC-awaken/MAC 0.45 ratio. On the other hand, Bispectral Index (BIS) may not be valid for anesthetics without GABA<sub>A</sub> properties<sup>9</sup> because BIS values below 50 do not assure adequate hypnosis during xenon anesthesia<sup>34</sup>. In those cases, other hypnosis monitoring modalities are needed.

### SPREAD TO CLOSED GASEOUS SPACES

Xenon solubility is ¼ of nitrous oxide solubility and ten times that of nitrogen. Nitrous oxide causes anesthetic spread to spaces with air, resulting in increased volume or pressure of such space. In theory, maximum anesthetic concentration in a closed gaseous space is equal to anesthetic alveolar concentration. Due to its low solubility, xenon spread rate is slow as compared to nitrous oxide<sup>21</sup>. In an animal model, the amount of gas spread to an isolated intestine segment was significantly lower with xenon as compared to nitrous oxide, however higher as compared to controls<sup>19</sup>. Using an occluded small intestine segment, xenon has neither increased intraluminal pressure nor changed tissue perfusion, as opposed to nitrous oxide<sup>35</sup>.

### NEUROHUMORAL RESPONSE

Neurohumoral response of xenon anesthesia has been studied in patients receiving nitrous oxide and 70% xenon with oxygen. Norepinephrine concentrations increased in both groups but there has been no plasma epinephrine increase during xenon administration. This suggests that, during stress, xenon may prevent adrenal gland medulla stimulation but not central neuronal sympathetic activity. In addition, xenon causes a slight growth hormone increase. Cortisol concentrations remain unchanged as opposed to nitrous oxide<sup>36</sup>. Platelet function is not changed by xenon<sup>37</sup>.

### MALIGNANT HYPERTHERMIA

In an animal model for malignant hyperthermia there were no hemodynamic and metabolic changes during exposure to xenon<sup>38</sup>.

### NAUSEA AND VOMITING

The incidence of nausea and vomiting with xenon has not been investigated. Two studies have reported the absence of nausea in patients receiving 25% to 35% xenon concentra-

tions for a short period<sup>39,40</sup>. A study aimed at verifying 45% xenon analgesic properties was interrupted due to the high incidence of nausea and vomiting<sup>25</sup>.

### CONSUMPTION AND COSTS

Costs to introduce a new agent depend on several factors: research and development; potency and solubility; application route; use of low flows and closed circuits; need for new vaporizers or conversion of existing equipment; development of new monitors and anesthesia machines<sup>41</sup>.

Xenon anesthesia is limited by the high cost of production through fractional distillation of atmospheric air: 1 liter xenon costs US\$ 10.80<sup>1</sup>, and may increase if there is the need to import. The high cost makes its use prohibitive as compared to existing alternatives. A more cost-effective production method has to be developed, in addition to alternatives to decrease consumption or to reuse the gas. Saito et al.<sup>40</sup> have described a method to release xenon through a syringe within an anesthetic circuit containing oxygen, thus decreasing gas loss. Methods to reuse and purify xenon were also developed<sup>1</sup>. A potential development area could be a nitrogen absorber to minimize costs, since de-nitrogenation significantly contributes to delay the development of balanced xenon concentrations<sup>41</sup>.

The only economically acceptable technique is the use of closed anesthesia systems<sup>6</sup>. If xenon is administered through a closed system after total de-nitrogenation, 60% to 70% inspired fraction determines 6-liter consumption in the first hour and 9 to 15 liters in the first two hours<sup>6</sup>. If world xenon production would exclusively be used for anesthetic purposes, only 400 thousand annual anesthesia's would be possible<sup>6</sup>. Anesthetic gases recycling is a means to assure enough xenon for routine use. With existing devices, approximately 70% to 90% xenon released in the anesthetic system may be recovered with 90% purity (oxygen and nitrogen are major impurities)<sup>6</sup>. In an animal model using automated closed system, it was shown that the volume of xenon used for 2 hours of anesthesia was 7.9 liters, while for 4 hours the volume was 13.11 liters. More than half the xenon used in 2 hours of administration was used during the first 30 minutes<sup>42</sup>. Xenon amount needed to fill the anesthetic circuit depends on circuit volume and filling mode<sup>21</sup>. During closed system anesthesia, nitrogen and other gases released by patients are accumulated within the anesthetic circuit. Especially during xenon anesthesia, resulting dilution is undesirable due to high MAC. The build up of exhaled gases may be decreased by a careful de-nitrogenation before closing the circuit. However, intermittent washings are needed to maintain xenon and oxygen concentrations within adequate levels. More than 50% of xenon costs result from washings<sup>21,24</sup>.

### COST-REDUCING METHODS

Cost-reducing methods include decreased consumption, xenon recycling and lower production costs. Consumption may be decreased by careful denitrogenation before starting xe-

non administration, by anesthetic circuit filling and the use of closed anesthetic circuits. Careful denitrogenation before closing the circuit prevents the slow build-up of foreign gases, such as nitrogen, and decreases the need for anesthetic circuit washing, with the loss of large amounts of the anesthetic gas. A new method is being investigated to remove carbon dioxide and nitrogen from the anesthetic circuit, thus eliminating the need for washing<sup>21</sup>. Anesthetic circuit filling with xenon before connecting it to the patient speeds up induction and decreases the need for high flow rates during induction.

The closed anesthetic system is the most effective way to administer inhalational anesthetics because the amount of anesthetic released to the respiratory system is close to patient's intake<sup>21</sup>.

Recycling is the best way to decrease xenon anesthesia costs. In theory, gas eliminated by the patient, gas eliminated by the exhaustion outlet and gas remaining in the anesthesia machine after disconnection may be recycled. In practice, the two latter are the most important sources. They represent the larger portion of total consumption and, after an initial 15-minute period, excretion dramatically decreases and xenon remaining in the body cannot be recycled due to its fast recovery<sup>21</sup>. Ideal recycling device should be small, silent, easy to use, efficient and economic.

Most part of xenon production costs are a function of the energy spent to process 400 thousand kg oxygen, approximately 500 thousand W-h/1 to produce 5.5 liters xenon. For this reason, xenon production costs decrease seems unlikely<sup>21</sup>.

Xenon anesthetic properties grant it considerable advantages as compared to other inhalational agents used in anesthesia. However, its high production costs make it prohibitive as compared to other existing techniques. Studies are being carried out to develop a more cost-effective method for the use of such agent.

### REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Talat A - Xenon anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*, 2001;39:1-14.
02. Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA et al - Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review values for solubility's of gases in water and oils. *J Physiol*, 1946;105:197-204.
03. Cullen SC, Gross EG - The anesthetic properties of xenon in animals and humans beings, with additional observations on krypton. *Science*, 1951;113:580-582.
04. Eger EI, Brandstater B, Saidman LJ et al - Equipotent alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, diethyl ether, fluroxene, cyclopropane, xenon and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology*, 1965;26:771-777.
05. Gwinn RP, Norton PB, McHenry R - *The New Encyclopedia Britannica*, 15<sup>th</sup> Ed, Chicago; Micropaedia, 1992;12:796-797.
06. Lynch C, Baum J, Tenbrinck R et al - Xenon anesthesia. *Anesthesiology*, 2000;92:865-870.
07. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y et al - Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology*, 2001;94:611-614.

08. Nakata Y, Goto T, Morita S - Clinical pharmacology of xenon. *Int Anesthesiol Clin*, 2001;39:63-75.
09. Goto T, Nakata Y, Morita S - How does xenon produce anesthesia? A perspective from electrophysiological studies. *Int Anesthesiol Clin*, 2001;39:85-94.
10. Goto T, Nakata Y, Ishiguro Y et al - Minimum alveolar concentration-awake of xenon alone and in combination with isoflurane or sevoflurane. *Anesthesiology*, 2000;93:1188-1193.
11. Whitehurst SL, Nemoto EM et al - MAC of xenon and halothane in rhesus monkeys. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1994;6:275-279.
12. Steward A, Allott PR, Cowles AL et al - Solubility coefficients for inhaled anesthetics for water, oil and biological media. *Br J Anesth*, 1973;45:282-293.
13. Goto T, Suwa K, Uezono S et al - The blood/gas partition coefficient of xenon may lower than generally accepted. *Br J Anesth*, 1998;80:255-256.
14. Nakata Y, Goto T, Ichinose F et al - Comparison of inhalational induction's with xenon and sevoflurane. *Anesthesiology*, 1997;87:(Suppl3A):314.
15. Nakata Y, Goto T, Morita S - Comparison of inhalation induction's with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:1157-1161.
16. Goto T, Saito H, Ichinose F et al - Emergence times from xenon anesthesia are independent of the duration of anesthesia. *Br J Anesth*, 1997;79:595-599.
17. Burov NE, Dzhabarov DA, Ostapchenko DA - clinical stages and subjective sensations in xenon anesthesia. *Anesthesiol Reanimatol*, 1993;1:7-11.
18. Tenbrink R, Hahn MR, Gültona I et al - The first clinical experiences with xenon. *Int Anesthesiol Clin*, 2001;39:29-42.
19. Reinelt H, Schirmer U, Marx T et al - Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel. *Anesthesiology*, 2001;94:475-477.
20. Goto T, Saito H, Shinkai M et al - Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology*, 1997;86:1273-1278.
21. Hanne P, Marx T, Musati S et al - Xenon: uptake and costs. *Int Anesthesiol Clin*, 2001;39:43-61.
22. Luttrupp HH, Thomasson R, Dahm S et al - Clinical experience with minimal flow anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994;38:121-125.
23. Yagi M, Mashimo T, Kawaguchi T et al - Analgesic and hypnotic effects of sub anesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide. *Br J Anesth*, 1995;74:670-673.
24. Nakata Y, Goto T, Morita S - Effect of xenon on haemodynamic responses to skin incision in humans. *Anesthesiology*, 1999;90:406-410.
25. Petersen-Felix S, Luginbühl M, Schinider T et al - Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *Br J Anesth*, 1998;81:742-745.
26. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W et al - Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalation anesthetic. *Lancet*, 1990;335:1413-1415.
27. Schraag S, Schreiber MN, Flaschar J et al - Effective concentration 50 for propofol with 70% xenon vs 70% nitrous oxide. *Br J Anesth*, 1998;80:(Suppl):A470.
28. Luttrupp H-H, Romner B, Perhag L et al - Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anesthesia. *Anesthesia*, 1993;48:1045-1049.
29. Yoshiki I - Cardiovascular effects of xenon. *Int Anesthesiol Clin*, 2001;39:77-84.
30. Yoshitaka F - Respiratory effects of xenon. *Int Anesthesiol Clin*, 2001;39:95-103.
31. Giller CA, Purdy P, Lindstrom WW - Effects of inhaled stable xenon on cerebral blood flow velocity. *AJNR*, 1990;11:177-182.
32. Plougmann J, Astrup J, Peterson J et al - Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury. *J Neurosurg*, 1994;81:822-828.
33. Goto T, Nakata Y, Saito H et al - The mid latency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Survey of Anesthesiology*, 2002;46:52-53.
34. Goto T, Nakata Y, Saito H et al - Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2000;85:359-363.
35. Reinelt H, Marx T, Schirmer U et al - Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel during mechanical ileus. *Anesthesiology*, 2002;96:512-513.
36. Boomsma F, Ruprecht J, Manin't Veld AJ et al - Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anesthesia. *Anesthesia*, 1990;45:273-278.
37. de Rossi L, Horn N, Baumert JH et al - Xenon does not affect human platelet function in vitro. *Anesth Analg*, 2001;635-640.
38. Foreda G, Pazhur RJ, Baur C et al - Xenon does not trigger MH in MH-susceptible pigs. *Br J Anesth*, 1998;80:(Suppl):A306.
39. Lorens M, Holl K, Nemati N et al. - Effects of 33% stable xenon/O<sub>2</sub> mixture on somatosensory evoked potentials. *Neurol Res*, 1991;13:133-135.
40. Saito H, Saito M, Goto T et al - Priming of anesthesia circuit with xenon for closed circuit anesthesia. *Artif Organs*, 1997;21:70-72.
41. Eger EI - New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 1994;80:906-922.
42. Dingley J, Findlay GP, Foëx BA et al - A closed xenon anesthesia delivery system. *Anesthesiology*, 2001;94:173-176.

## RESUMEN

Mendes FF, Gomes MEW - Xenón: Farmacología y Uso Clínico

**JUSTIFICATIVAS Y OBJETIVOS:** *El Xenón es un gas incoloro, inodoro, inerte, no irritante, no ensucia la atmósfera, no explosivo, estable, con bajo coeficiente de solubilidad y con propiedades anestésicas. El objetivo de esta revisión es mostrar algunos aspectos farmacológicos y el empleo clínico del xenón en anestesia.*

**CONTENIDO:** *El xenón es un gas extremadamente raro. Posee CAM de 0,63 a 0,71, CAM-despierto de 0,32 ± 5% y coeficiente de solubilidad sangre-gas de 0,14, resultando en inducción anestésica rápida, agradable y bien tolerada, así como la recuperación es 2 a 3 veces más rápida que otros agentes. Posee efectos analgésicos benéficos y mínimos efectos cardiovasculares. Puede aumentar la resistencia pulmonar y ocasionar el efecto del 2º gas, no obstante, menos importante de que el N<sub>2</sub>O. Determina un aumento del flujo cerebral, presión intracraniana y presión de perfusión cerebral. El xenón puede prevenir la estimulación de la médula supra-renal.*

**CONCLUSIONES:** *Las propiedades anestésicas del xenón le otorgan ventajas considerables en relación a otros agentes inhalatorios para la utilización en anestesia. Entretanto, su alto costo de producción lo hace prohibitivo en relación a las otras técnicas existentes. Estudios están siendo realizados con la finalidad de desarrollar un método más económico para la utilización de este agente.*