

Artigo

**Agentes de Contraste para Imagem por Ressonância Magnética:
Uma Revisão**

Gonçalves, M. A; Ramalho, C. T.*

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (4), 1511-1524. Data de publicação na Web: 5 de julho de 2017<http://rvq.sbq.org.br>**Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: A Review**

Abstract: The Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a noninvasive technique based on the magnetic properties of the ^1H atoms. Currently, about 30% of MRI exams use paramagnetic compounds, which are defined as contrast agents (CAs), able to reduce the relaxation times (T_1 and T_2) of hydrogen atoms from water molecules. In this review, we show the main compounds employed as CAs. Among these, Gd^{3+} complexes are frequently used, but problems related to their high toxicity and relaxivities, promoting the development of new ACs, such as iron oxides, hybrid compounds as well as Mn^{2+} and Ni^{2+} complexes, which are less toxic and more effective.

Keywords: Contrast agents; MRI; paramagnetic compounds.

Resumo

A Imagem por Ressonância Magnética (IRM) é uma técnica não invasiva baseada nas propriedades magnéticas dos átomos de ^1H . Atualmente, cerca de 30% dos exames de IRM utilizam compostos paramagnéticos capazes de reduzir os tempos de relaxação (T_1 e T_2) dos átomos de hidrogênio a partir das moléculas de água, que são definidos como agentes de contrastes (ACs). Nesta revisão, mostramos os principais compostos utilizados como ACs. Entre eles, complexo de Gd^{3+} são frequentemente utilizados, mas os problemas relacionados com a sua elevada toxicidade e relaxatividade, promoveu o desenvolvimento de novos ACs, tais como óxidos de ferro, compostos híbridos, bem como complexos de Mn^{2+} e Ni^{2+} que são menos tóxicos e mais eficazes.

Palavras-chave: Agentes de contraste; IRM; compostos paramagnéticos.

* Universidade Federal de Lavras, Departamento de Química, CEP 37200-000, Lavras-MG, Brasil.

 teo@dqi.ufla.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20170087](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170087)

Agentes de Contraste para Imagem por Ressonância Magnética: Uma Revisão

Mateus A. Gonçalves, Teodorico C. Ramalho*

Universidade Federal de Lavras, Departamento de Química, CEP 37200-000, Lavras-MG, Brasil.

* teo@dqi.ufla.br

Recebido em 1 de agosto de 2016. Aceito para publicação em 5 de julho de 2017

1. Introdução

2. Agentes de Contraste

- 2.1. Agentes de Contraste baseados em complexos de gadolínio
- 2.2. Óxidos de ferro como agentes de contraste
- 2.3. Complexos de Manganês
- 2.4. Complexos de Níquel, um agentes de contraste menos convencional
- 2.5. Materiais híbridos

3. Conclusões

1. Introdução

Esta revisão tem como objetivo explorar os principais compostos usados como agentes de contraste (ACs) e mostrar suas respectivas aplicabilidades, tais como sondas para Imagem por Ressonância Magnética (IRM). A IRM é uma técnica baseada nos princípios da Ressonância Magnética Nuclear (RMN), em que as imagens são geradas através da codificação do sinal de RMN, especialmente os sinais vindos dos núcleos de hidrogênio.¹ Atualmente, a IRM é um método de diagnóstico por imagem estabelecido na prática clínica. Dada a alta capacidade de diferenciar tecidos, o espectro de aplicações se estende a todas as partes do corpo humano, explorando aspectos anatômicos e funcionais,² a primeira visualização do corpo humano através da IRM ocorreu em 1977³.

Essa técnica de diagnóstico é não invasiva e baseada nas propriedades magnéticas dos núcleos de ^1H , pois, a elevada concentração de água existente em sistemas biológicos faz com que estes sejam os átomos mais abundantes no corpo humano². Nesta revisão vamos focar apenas no sinal de IRM dos hidrogênios das moléculas de água (maior quantidade no tecido do corpo), porém, é importante mencionar que os átomos de hidrogênio presentes em proteínas, açúcares e gorduras também influenciam o sinal de IRM.⁴

Nas últimas décadas, a IRM surgiu como uma poderosa ferramenta de diagnóstico que utiliza os tempos de relaxação longitudinal (T_1) e transversal (T_2) dos hidrogênios da água para obter imagens dos tecidos. O valor de T_1 está relacionado ao tempo de retorno da magnetização para o eixo longitudinal e é influenciada pela interação dos spins com a

rede (ambiente). Já o valor de T_2 faz referência à redução da magnetização no plano transversal e é influenciada pela interação spin-spin (dipolo-dipolo),² existe também uma defasagem dos momentos magnéticos, aumentando ainda mais a relaxação no plano transversal e acelerando o decaimento do sinal de indução livre, assim, temos um outro tempo de relaxação definido como T_2^* ,⁵ estas inhomogeneidades podem ter origem nas próprias diferenças de composição dos tecidos do corpo, como também em imperfeições na fabricação e ajustes do magneto. A ressonância magnética funcional irá explorar as alterações no tempo T_2^* . As equações 1 e 2 mostram os tempos de relaxação. O tempo de relaxação longitudinal (T_1) depende do spin eletrônico total do íon metálico (S), dos fatores eletrônicos do elétron livre e do núcleo (g_e e g_N , respectivamente), do magnéton de Borh

$$R_1 = \frac{1}{T_1} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g_e^2 \beta^2 g_N^2 \beta_N^2}{\hbar^2 r^6} + \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\frac{2\tau_e}{1+(\omega_I \tau_e)^2} \right] \quad \text{Equação 1}$$

$$R_2 = \frac{1}{T_2} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g_e^2 \beta^2 g_N^2 \beta_N^2}{\hbar^2 r^6} + \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\tau_C + \frac{\tau_C}{1+(\omega_S \tau_e)^2} \right] \quad \text{Equação 2}$$

Pela equação 1 e 2, a constante de acoplamento hiperfino (A) é a variável mais sensível. Os parâmetros de A descrevem as interações dos elétrons desemparelhados com núcleos magnéticos. Essas interações

e nuclear (β e β_N , respectivamente), da constante de acoplamento hiperfino (A), da distância entre o próton e o íon metálico (r), da frequência de Larmor, ω_I , (que se refere à taxa de precessão do momento magnético do próton em torno do campo magnético externo) e do tempo de correlação, τ_e , que caracteriza o tempo de correlação rotacional interno das moléculas. Para o tempo de relaxação transversal (T_2), ω_S é a frequência de Larmor para o elétron girar e τ_C é o tempo de correlação caracterizado pela taxa de variação das interações dos íons entre o metal e os hidrogênios vizinhos, é o tempo de correlação rotacional total da molécula, τ_C depende da correlação rotacional dos íons paramagnéticos (solvatado ou sob a forma de quelato). As outras constantes da equação 2 já foram mencionadas acima.

são caracterizadas pelo acoplamento isotrópico, representado pelo Contato de Fermi (FC), e estão relacionados com as densidades de spin dos núcleos, representados pela equação 3.^{6,7}

$$A_{iso} = \frac{4\pi}{3} \beta_e \beta_N g_e g_N \langle S_Z \rangle^{-1} \rho_N^{\alpha-\beta} \quad \text{Equação 3}$$

em que β_e é o magnéton de Bohr, β_N é o magnéton nuclear, g_e fator eletrônico do elétron livre (valor igual a 2,00231931), g_N valor do núcleo, $\langle S_Z \rangle$ valor esperado da componente z do spin eletrônico global e $\rho_N^{\alpha-\beta}$ densidade de rotação na posição do núcleo N.⁷

O ganho de massa dos elétrons internos em átomos mais pesados fazem com que

seus orbitais internos se contraem expandindo assim seus orbitais de valência (orbitais d e f), fazendo com que estes tenham uma energia e sejam mais reativos. Entretanto, para elementos pesados, esses efeitos podem influenciar significativamente muitas propriedades físicas e químicas, então para levar em consideração essa correção, efeitos relativísticos são utilizados.⁸ Historicamente, os efeitos relativísticos na

mecânica quântica tiveram seus primeiros passos com Schrödinger por meio da teoria da relatividade proposta por Einstein em 1905,^{9,10} a teoria foi melhorada em 1928 por Dirac.¹¹ Sabe-se que os efeitos relativísticos se tornam mais aparentes na medida em que a velocidade das partículas se aproxima da velocidade da luz, o que ocorre com os elétrons mais internos em átomos pesados. Assim, os efeitos relativísticos são importantes para os orbitais mais próximos ao núcleo, que irá, por sua vez, induzir

efeitos indiretos sobre orbitais de valência. Além disso, uma vez que os efeitos relativísticos melhoram a descrição dos orbitais *s* e orbitais *p*, eles também dilatam significativamente os orbitais de valência *d* e *f*.⁸ Portanto, os efeitos relativísticos são importantes para átomos com um volume atômico grande.

Para os cálculos sem efeitos relativísticos, a constante de acoplamento hiperfino é dada por duas contribuições, como mostra a Equação 4.¹²

$$A = A_{iso} + A_{SD} \quad \text{Equação 4}$$

Em que A_{iso} representa o contato isotrópico e o A_{SD} representa o contato anisotrópico. Pela Equação 4, a parte isotrópica pode ser determinada em ensaios realizados em fase gasosa e em solução, como já mostrado na equação 3, que é determinado pelo Contato de Fermi (FC). Os componentes anisotrópicos só são significativos em amostras ordenadas em que as moléculas são orientadas pelo campo

externo estático, portanto, geralmente, o contato anisotrópico é igual a zero. Assim, pode-se representar a Equação 4 de forma mais simples, $A_{iso}=A_{FC}$. Além da contribuição de Contato de Fermi, para os efeitos relativísticos, se faz necessário considerar a rotação spin-órbita introduzida a um prazo adicional conhecido como "pseudocontato" (PC). Essa contribuição é mostrada na Equação 5.^{12,13}

$$A_{iso} = A_{FC} + A_{PC} \quad \text{Equação 5}$$

Na maioria dos exames de IRM apenas com a relaxação natural dos hidrogênios da água não é possível obter imagens claras dos tecidos.¹⁴ Assim, para se ter imagens mais claras é necessário o uso de Agentes de Contraste (ACs), que são compostos paramagnéticos capazes de diminuir os tempos de relaxação T_1 e T_2 dos hidrogênios da água presentes nos tecidos, atualmente, cerca de 30% dos exames de IRM incluem o uso de ACs.¹⁵⁻¹⁷ O uso dos ACs é de suma importância para uma melhor visualização das imagens de IRM. Para um uso eficiente, esses ACs precisam ser compostos paramagnéticos, ter uma baixa toxicidade, rápida e completa excreção após o exame médico e uma elevada

relaxação.^{18,19} Para se ter uma elevada relaxação é necessário seguir alguns parâmetros (Figura 1) como número de moléculas de água na esfera interna de coordenação (q), aumento da velocidade de permuta entre moléculas de água diretamente coordenadas ao metal (τ_M), tempo de relaxação do metal (τ_S) e diminuição da velocidade molecular do agente de contraste (τ_R). Mantendo esses parâmetros, pode-se promover suficientemente estabilidade termodinâmica.⁷ Atualmente, os ACs mais utilizados são os complexos de Gd^{3+} , óxidos de Fe^{2+} e complexos de Mn^{2+} . Nos próximos tópicos vamos discutir um pouco de cada um desses materiais.

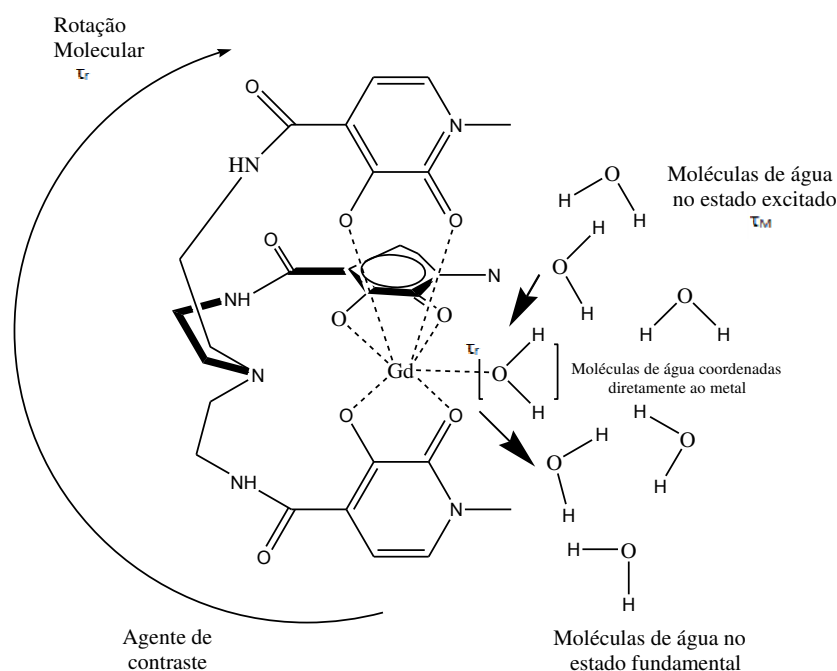


Figura 1. Parâmetros que influenciam a relaxação das moléculas de água

2. Agentes de Contraste

2.1. Agentes de Contraste baseados em complexos de gadolínio

O gadolínio (Gd) é um metal de transição interno pertencente a família dos lantanídeos.²⁰ Desde os relatos iniciais, o Gd tornou-se o centro metálico mais utilizado para a produção de ACs.²¹ Os sete elétrons desemparelhados do Gd combinados com um tempo de relaxação relativamente longo, torna este lantanídeo um AC eficaz.⁹ O Gd vem sendo utilizado como AC desde o final da década de 1980, esses ACs alteram tanto o tempo de relaxação T_1 como o T_2 , porém estudos mostram que são mais eficazes em T_1 .^{16,22,26} Até o ano de 1987, apenas 30

artigos poderiam ser encontrados na literatura relatando o uso do Gd como agente de contraste, 10 anos mais tarde já era possível encontrar mais de 600 referências a cada ano. O gadolínio só tem um estado de oxidação disponível em potenciais acessíveis biologicamente (Gd^{3+}).¹¹ O íon Gd^{3+} , quando livre na circulação, é bastante tóxico com meia-vida biológica de algumas semanas.²³ Assim, para diminuir sua toxicidade, o Gd^{3+} é complexado com ligantes quelatos reduzindo sua meia-vida no organismo por volta de 1,5 hora. O íon Gd^{3+} , quando complexado a uma molécula, tem sua farmacocinética alterada, acelerando sua depuração e, portanto, reduzindo acentuadamente a sua toxicidade relativa.^{23,27-30} A Figura 2 mostra os ligantes mais utilizados nos complexos de Gd^{3+} .

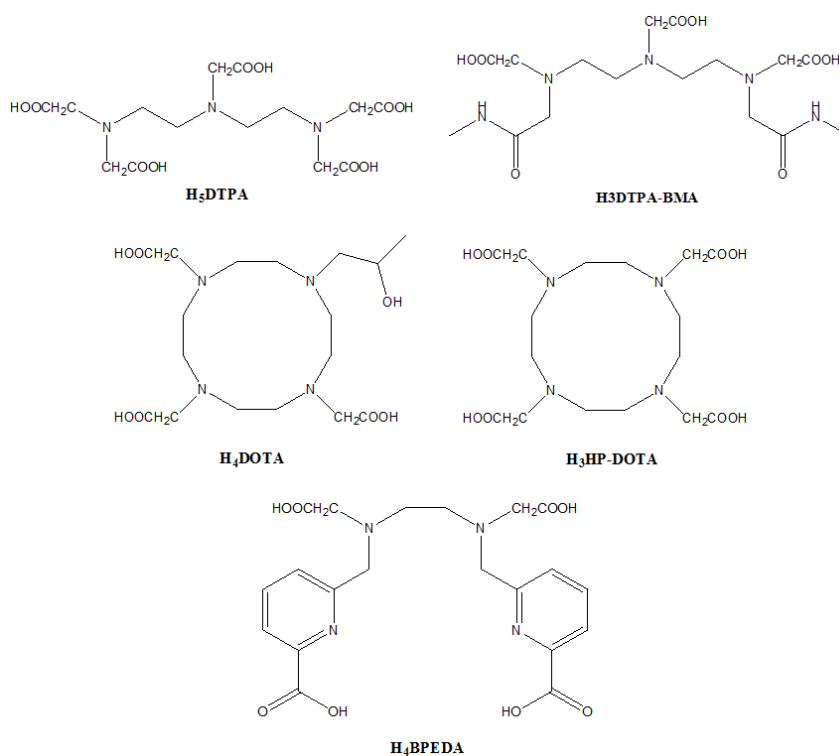


Figura 2. Ligantes mais utilizados nos complexos de Gd³⁺ 17

Os ACs baseados em complexos de Gd³⁺ mais utilizados atualmente são Gd-DTPA e Gd-DOTA. O Gd-DTPA (Figura 2) foi o primeiro complexo a ser utilizado como AC oral negativo, é muito utilizado em exames para o tratamento gastrointestinal^{31,32}. O complexo Gd-DOTA é o AC mais utilizado devido a sua alta estabilidade, esse composto reduz o tempo de relaxação T_1 (e até certo ponto dos tempos de relaxação T_2 e T_2^*), é frequentemente utilizado durante a visualização de lesões intracranianas com vascularização anormal ou anomalias na barreira hematoencefálica.^{17,,33,34}

2.2. Óxidos de ferro como agentes de contraste

O Ferro (Fe) é um elemento químico de número atômico 26 e massa atômica 56 u. Este metal de transição é encontrado no grupo 8 (VIII B) da tabela periódica. É o quarto elemento mais abundante da crosta terrestre (aproximadamente 5%).³⁵ Esse metal já é utilizado há milhares de anos, os

primeiros indícios do uso do ferro aconteceram em torno de 4000 a 3500 a.C.¹⁷. O Ferro é encontrado também nos minerais, como óxido de ferro. Os principais óxidos de ferro comumente encontrados na natureza são: a hematita (Fe₂O₃), a magnetita (Fe₃O₄), goethita (α -Fe₂O₃).^{35,36,37}

As nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (do inglês SPIONs- *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles*) são de considerável interesse na nanociência e nanotecnologia devido às suas dimensões em nanoescala, natureza não tóxica e propriedades magnéticas superiores.³⁸⁻⁴¹ Uma nanopartícula pode ser definida como uma partícula que tem pelo menos 1 nm de dimensão e não mais que 100 nm. No que diz respeito às nanopartículas, as propriedades magnéticas e outras propriedades físicas estão dependentes do seu tamanho. Os SPIONs têm despertado, atualmente, um grande interesse nas pesquisas como ACs,^{42,43} mas a ideia de usar essas nanopartículas com propriedades magnéticas surgiu nos anos 70.⁴¹ Suas principais características são redução do tempo de relaxação T_2 e T_2^* ,

excelentes propriedades magnéticas, biocompatibilidade e biodegradabilidade.

Os SPIONs atuam principalmente para alterar os valores de T_2 dos hidrogênio da água do tecido.^{44,45} O acoplamento dipolar entre os momentos magnéticos dos hidrogênios da água e os momentos magnéticos das partículas causam uma defasagem eficiente na rotação e na relaxação em T_2 levando a uma diminuição da intensidade do sinal. O contraste proporcionado por SPIONs em T_2 é denominada realce do contraste negativo, assim, áreas com alta concentrações de SPIONs aparecem escuras nas imagens de IRM.⁴² É importante mencionar também, que recentes estudos mostram que os SPIONs modificados com moléculas de anticorpos podem se acumular especificamente num tumor e garantir seu diagnóstico antecipado, assim, esses SPIONs podem ser utilizadas como biomoléculas alvos em tecidos específicos.⁴⁶ Dentre os óxidos de ferro mais utilizados como ACs, podemos citar a magnetita,^{25,42} entretanto mais recentemente estudos vêm sendo realizados também com a ferroxita (δ -FeOOH).^{26,44}

A magnetita (Fe_3O_4) é um mineral ferrimagnético que contém ferro em dois estados de oxidação, Fe^{2+} e Fe^{3+} . A cela unitária é composta por 56 átomos: 32 ânions de O^{2-} , 16 cátions de Fe^{3+} e 8 cátions de Fe^{2+} . Sua fórmula química é Fe_3O_4 , porém, é definida mais apropriadamente como $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$.⁴⁷ Esse material pode ser usado

como catalisador para síntese da amônia,⁴⁸ por ser um material ferromagnético e não tóxico para os seres humanos, a magnetita é também muito utilizada para a medicina como por exemplo, AC para IRM.⁴⁹

A maghemita (γ - Fe_2O_3) é um mineral ferrimagnético e possui a mesma estrutura da magnetita. Maghemita é formado pelo intemperismo ou oxidação de baixa temperatura dos espinélio contendo ferro ferroso, comumente magnetita.⁵⁰ A maghemita possui uma alta estabilidade química e um baixo custo, assim, esse material tem uma vasta aplicação: uma delas é como pigmento magnético no suporte de gravação eletrônica, desde 1940.⁵¹ Uma outra aplicação desse material é em biomedicina, pois são biocompatíveis e não tóxico para os seres humanos.⁵²

Recentemente, outra importante fase de óxido de ferro magnético que vem se destacando na literatura é o δ -FeOOH, um polimorfo de vários oxidróxidos de ferro de estruturas de coordenação e cristológicas conhecidas, baseadas em um empacotamento hexagonal, semelhante ao da hematita (α - Fe_2O_3), formado por octaedros de coordenação Fe-O.⁵³ Estudos mostram que a face 100 da magnetita e do δ -FeOOH possui um subdomínio quiral, assim, as moléculas de água do organismo interagem preferencialmente na face 100 desses óxidos, a Figura 3a e 3b mostra a célula unitária do Fe_3O_4 e do δ -FeOOH, respectivamente.

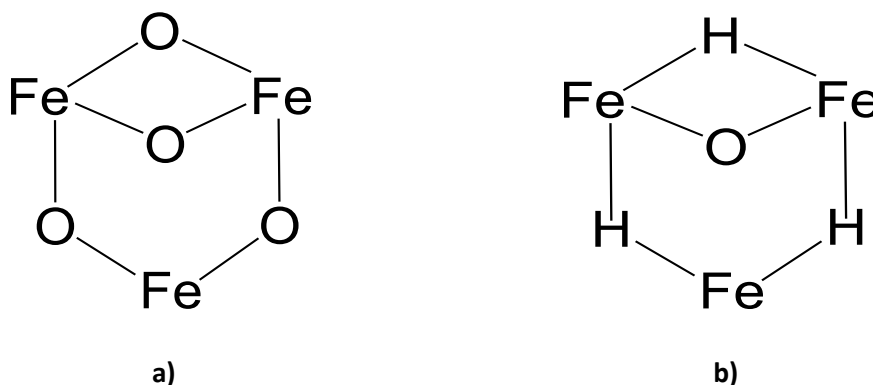


Figura 3. Célula unitária da a) Fe_3O_4 , e do b) δ -FeOOH

Complexos de Manganês

O manganês (Mn) possui número atômico 25 e massa atômica 54,93 u, na temperatura ambiente está no estado sólido.^{54,55} Situa-se no grupo 7 (7B) da tabela periódica, sendo um metal de transição externa.⁵⁶ O metal apresenta uma cor prata cinzenta, é duro e quebradiço. Seus estados de oxidação mais comuns são +2, +3, +4, +6 e +7, o Mn é um átomo paramagnético possuindo cinco elétrons desemparelhados.⁵⁶ Atualmente, os complexos de Mn^{2+} estão sendo muito estudados para substituir os ACs clássicos baseados em Gd^{3+} , uma vez que os complexos de Mn^{2+} são menos tóxicos para o organismo, alteram o tempo de relaxação T_1 dos hidrogênios da água.⁵⁷ Dentre os complexos de Mn^{2+} utilizados como ACs, podemos citar o complexo $[MnH_3buea(OH)]^{-2}$

(Figura 4). De fato, os complexos de Mn^{2+} com ligantes com a terminação oxo e hidroxó podem simular uma variedade de metaloproteínas.⁵⁸ Os complexos com aplicação médica fornecem uma visão sobre os efeitos de protonação das espécies metal-oxo sem a complexidade introduzida pela proximidade da estrutura proteica, como por exemplo o ligante $([H_3buea]^{3-})$ que tem ambas as formas monoméricas $Mn-OH$ e $Mn-OXO$ com vários estados de oxidação, porém a estrutura mais estável em solução é o complexo $[MnH_3buea(OH)]^{-2}$, que possui estado de oxidação +2. Estudos mostram⁵⁸ que esse complexo pode ser um promissor AC, pois quando em contato com o organismo, ele consegue diminuir significativamente o tempo de relaxação dos átomos de 1H das moléculas de água.⁵⁹

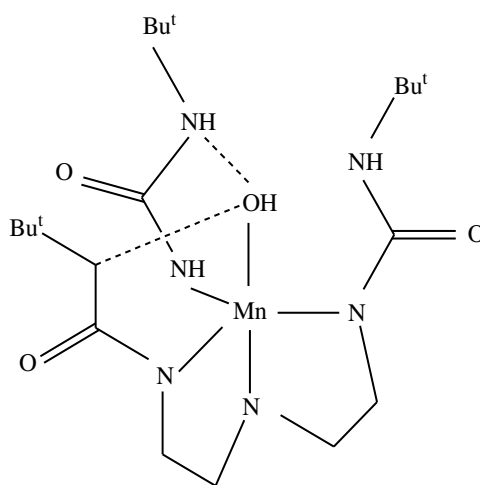


Figura 4. Estrutura do complexo $[MnH_3buea(OH)]^{-2}$

2.4. Complexos de Níquel: agentes de contraste menos convencional

O Níquel (Ni) possui número atômico 28 e massa atômica 58,7 u, e é sólido a temperatura ambiente. Elemento de transição situado no grupo 10 (8 B) da tabela periódica. A temperatura ambiente, é um metal paramagnético, seus estados de oxidação mais comuns são 0, +1, +2 e +3.⁶⁰

Além dos ACs já mencionados, existe uma série de ACs menos convencional baseada em complexos de Ni^{2+} , que está sendo desenvolvida e estudada. Os complexos de Ni^{2+} podem encurtar o tempo de relaxação T_1 dos hidrogênios da água, desta forma, podem ser usados como promissores ACs,⁶¹ alguns complexos de Ni^{2+} já estudados com ACs estão apresentadas na Figura 5.

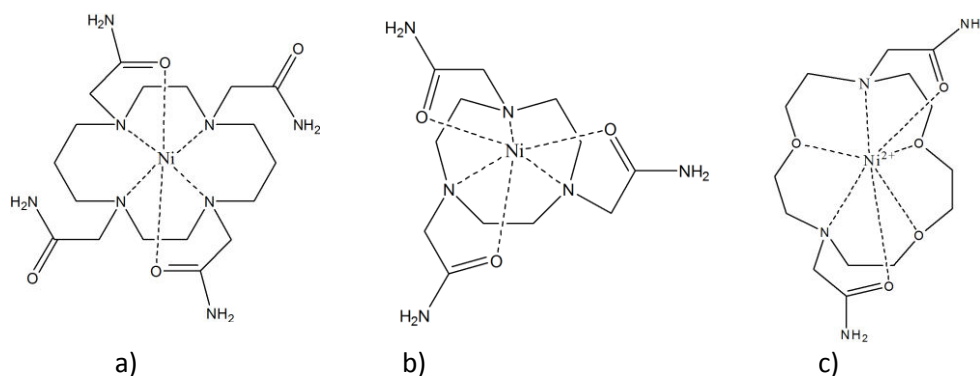


Figura 5. Estrutura dos complexos de Ni²⁺

O composto **5a** forma um complexo hexacoordenado com uma geometria antiprisma trigonal torcida. O composto **5b** também forma um complexo hexacoordenado, como por exemplo, o ligante tetracarboxilato (análogo ao ligante do complexo **5b** apresenta quatro grupos amina ligados diretamente ao metal e dois grupos amida. O composto **5c** forma um complexo heptacoordenado com uma geometria bipirâmide pentagonal com os átomos de oxigênio e dois átomos nitrogênio ligados diretamente ao metal formando um macrociclo.⁶² Esses complexos possuem uma alta estabilidade termodinâmica e são capazes de diminuir o tempo de relaxação T_1 dos átomos de ¹H das moléculas de água presentes no organismo. Recentes estudos também apontam complexos de Co, Re e ⁹⁹Tc como promissores ACs.⁶³

Nanopartículas de magnetita revestida com Ni²⁺ (Ni-Fe₂O₄) foram estudadas para serem utilizadas como ACs em IRM, elas são capazes de alterar os tempos de relaxação T_1 e T_2 . Verificou-se que a relaxividade T_1 para a solução aquosa das nanopartículas revestida com Ni²⁺ foi ligeiramente maior do que a de um agente de contraste de Gd-DTPA-BMA comercial.^{23,63} A relaxividade em T_2 , no entanto, foi quase o dobro do agente de contraste comercial Gd-DTPA-BMA. A experimentação animal, também demonstrou que as nanopartículas de Ni-Fe₂O₄ são adequadas para utilização como ACs (T_1 ou T_2) em IRM.⁶³⁻⁶⁵ Além desses

compostos, alguns estudos apontam materiais híbridos como promissores sondas espectroscópicas.^{66,67}

2.5. Materiais híbridos.

As mais recentes tecnologias requerem materiais com combinação de propriedades que não são encontradas nos materiais convencionais.⁶⁸⁻⁷⁰ Esses materiais são chamados de materiais híbridos, são mais comuns tendo uma parte orgânica e uma parte inorgânica (chamados de híbridos orgânicos-inorgânicos). Os materiais híbridos constituem uma alternativa para a produção de novos materiais multifuncionais, com uma larga faixa de aplicações.^{68,71} Normalmente, as características desejadas não são encontradas em um único constituinte e a combinação adequada dos componentes tem levado à formação de materiais que apresentam propriedades complementares, que não são encontradas em uma única substância.^{68,71} Dentre das diversas aplicações desses materiais híbridos, podemos citar o uso deles como ACs, os estudos ainda são muito recentes, mas já mostram serem promissores.⁶⁷ Os materiais híbridos são capazes de alterar ambos os tempos de relaxação (T_1 e T_2). Recentemente, partículas de polímero de coordenação em nanoescala (CPPs) surgiram como uma alternativa para fornecer novas oportunidades para a engenharia de sistemas

multifuncionais, os CPPs exibem altas cargas, alta biocompatibilidade, baixa toxicidade e oferecem a possibilidade de incluir funções adicionais.⁷¹ Assim, a capacidade de incorporar diversas metais úteis para a IRM permite construir novos ACs para exames de imagem laboratoriais. Nanopartículas de polímeros de coordenação Fe^{3+} à base de catecol (CPP-Fe) tem atuado como ACs ponderadas em T_1 para IRM.⁷⁰ Essas novas nanopartículas de Fe^{3+} podem atuar como matrizes funcionais para encapsular

nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPIONs) durante o processo de precipitação de polimerização. Essa combinação resulta na formação de um material híbrido (SPION@CPP-Fe), Figura 6, capaz de atuar em T_1 e T_2 , respectivamente. Esse material apresenta boas respostas ao serem estudados como ACs para IRM, os resultados mostram serem bastante promissores, comparados inclusive com os complexos de Gd^{3+} .⁷¹

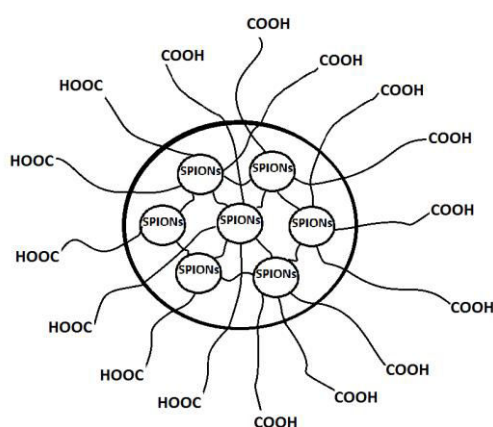


Figura 6. Híbrido SPION@CPP-Fe

3. Conclusões

Atualmente, novos compostos capazes de atuar como ACs são umas das pesquisas mais intensas e na área da medicina. Os ACs mais utilizados, atualmente, são complexos de Gd^{3+} , capazes de alterar os tempos de relaxação T_1 e T_2 , e apesar de serem bastante eficazes a sua alta toxicidade e relaxatividade fazem com que novos estudos surjam para substituir esses ACs clássicos por outros compostos mais eficientes e menos tóxicos ao organismo.

Neste sentido, os SPIONs são capazes de atuar como ACs, estudos mostram que são eficientes e capazes de alterar o tempo de relaxação T_2 dos hidrogênios da água e não são tóxicos para o organismo. Dentre os SPIONs, os mais utilizados são a magnetita

(Fe_3O_4) e a ferroxita ($\delta\text{-FeOOH}$). Além dos SPIONs, complexos de Mn^{2+} , Ni^{2+} e compostos híbridos, são bastante estudados como novos ACs, ambos alteram o tempo de relaxação T_1 dos hidrogênios da água. No Brasil, esses ACs não clássicos ou ainda não foram introduzidos ou têm seu uso muito restrito, devido ao alto custo.

Referências Bibliográficas

¹ Gerald, C. F. G. C.; Laurent, S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast media & molecular imaging* **2009**, *4*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

² Mazzola, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional *Magnetic*

- resonance : principles of image formation and applications in functional imaging. *Revista Brasileira de Física Médica* **2009**, *3*, 117.
- ³ Newquist, H. *The Human Body: The Story of How We Protect, Repair, and Make Ourselves Stronger (Smithsonian: Invention & Impact)*. Hardcover, 2015.
- ⁴ Maniam, S.; Szklaruk, J. Magnetic resonance imaging: Review of imaging techniques and overview of liver imaging Santhi. *World Journal of Radiology* **2010**, *2*, 309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵ Chavhan, G. B.; Babyn, P. S.; Thomas, B.; Shroff, M. M.; Haacke, E. M. Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications1. *RadioGraphics* **2009**, *29*, 1433. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶ Oliveira, I. S.; Guimarães, A. P.; *Introdução as Interações Hiperfinas em Ions Livres*, 2000, 22, 353.
- ⁷ Kaupp, M.; Bühl, M.; Malkin, V. G. *Calculation of NMR and EPR Parameters: Theory and Applications*. 2004. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Lewars, E. G.; *Computational Chemistry*, 2011.
- ⁹ Gordon, W. Der Compton effekt nach der Schrödingerschen Theorie. *Zeitschrift für Physik* **1926**, *40*, 117.
- ¹⁰ Balasubramanian, K.; *Relativistic effects in chemistry – Part A*. 1997.
- ¹¹ Dirac, P. A. M. The Quantum Theory of the Electron (Part II). *Proceedings of the Royal Society of London* **1928**, *118*, 351. [[CrossRef](#)]
- ¹² Hedega, E. D.; Kongsted, J.; Sauer, S. P. A.; Validating and Analyzing EPR Hyper fine Coupling Constants with Density Functional Theory. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2013**, *9*, 2380 [[CrossRef](#)]
- ¹³ Almeida, K. J. Optical and Magnetic Properties of Copper (II) compounds, 2007. [[Link](#)]
- ¹⁴ Bačić, G.; Pavićević, A. Peyrot, F. In vivo evaluation of different alterations of redox status by studying pharmacokinetics of nitroxides using magnetic resonance techniques. *Redox Biology* **2016**, *8*, 226. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Umut, E.; Pineider, F.; Arosio, P.; Sangregorio, C.; Corti, M.; Tabak, F.; Lascialfari, A.; Ghigna, P. Magnetic, optical and relaxometric properties of organically coated gold–magnetite (Au–Fe₃O₄) hybrid nanoparticles for potential use in biomedical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2012**, *324*, 2373. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. Gadolinium (III) Chelates as MRI Contrast Agents : Structure , Dynamics , and Applications. *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 2293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Zazyev, O. V.; Helm, L. Gadolinium (III) ion in liquid water: structure, dynamics, and magnetic interactions from first principles. *The Journal of Chemical Physics* **2007**, *127*, 084506. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Ferreira, C. S. D. O.; *Tese de Doutorado*, Universidade do Porto, 2001. [[Link](#)]
- ¹⁹ Raymond, K. N.; Pierre, V. C.; Raymond K. Next Generation, High Relaxivity Gadolinium MRI Agents. *Bioconjugate Chemistry* **2005**, *3*, 16. [[CrossRef](#)]
- ²⁰ Lasoroski, A.; Vuilleumier, R.; Pollet, R. Hyperfine interactions in a gadolinium-based MRI contrast agent: high-frequency modulations from ab initio simulations. *The Journal of Chemical Physics* **2013**, *139*, 104115. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Estelrich, J.; Sánchez-Martín, M. J.; Busquets, M. A. Nanoparticles in magnetic resonance imaging : from simple to dual contrast agents. *International Journal of Nanomedicine* **2015**, *10*, 1727. [[CrossRef](#)]
- ²² Werner, E. J.; Datta, A.; Jocher, C. J.; Raymond, K. N. High-relaxivity MRI contrast agents: where coordination chemistry meets medical imaging. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2008**, *47*, 8568. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Nogueira-barbosa, H.; Muglia, V. F; Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. *Radiologia Brasileira*, **2008**, *41*, 263.
- ²⁴ Zhang, Y. Synergistic Effect of Human Serum Albumin and Fullerene on Gd-DO3A for Tumor-Targeting Imaging. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2016**, *8*, 11246. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Gonçalves, M. A.; Peixoto, F. C.; da Cunha, E. F. F.; Ramalho, T. C. Dynamics, NMR

- parameters and hyperfine coupling constants of the Fe₃O₄(100)–water interface: Implications for MRI probes. *Chemical Physics Letters* **2014**, *609*, 88. [[CrossRef](#)]
- ²⁶ Gonçalves, M. A.; da Cunha, E. F. F.; Peixoto, F. C.; Ramalho, T. C. Probing thermal and solvent effects on hyperfine interactions and spin relaxation rate of δ-FeOOH(100) and [MnH₃buea(OH)]₂–: Toward new MRI probes. *Computational and Theoretical Chemistry* **2015**, *1069*, 96. [[CrossRef](#)]
- ²⁷ Martins, T. S.; Isolani, P. C. Terras raras: aplicações industriais e biológicas. *Química Nova* **2005**, *28*, 111. [[CrossRef](#)]
- ²⁸ Li, Y.; Yang, Z.; Wang, B.; Liu, Z.; Li, S. Gd-complex labeled magnetite nanoparticles as fluorescent and targeted magnetic resonance imaging contrast agent. *Materials Letters* **2013**, *98*, 34. [[CrossRef](#)]
- ²⁹ Ahmad, M. W.; Xu, W.; Kim, S. J.; Baeck, J. S.; Chang, Y.; Bae, J. E.; Chae, K. S.; Park, J. A.; Kim, T. J.; Lee, G. H. Potential dual imaging nanoparticle: Gd₂O₃ nanoparticle. *Scientific Reports* **2015**, *5*, 8549. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Flament, J.; Geffroy, F.; Medina, C.; Robic, C.; Mayer, J. F.; Mériaux, S.; Valette, J.; Robert, P.; Port, M.; Le Bihan, D.; Lethimonnier, F.; Boumezbear, F. In vivo CEST MR imaging of U87 mice brain tumor angiogenesis using targeted LipoCEST contrast agent at 7 T. *Magnetic Resonance in Medicine* **2013**, *69*, 179. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³¹ Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Helm, L.; Platas-Iglesias, C. Hyperfine coupling constants on inner-sphere water molecules of Gd(III)-based MRI contrast agents. *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 3640. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³² Duarte, J. A.; Alegre, A. P.; Furtado, C. A. M. Use of pineapple juice with gadopentetate dimeglumine as a negative oral contrast for magnetic resonance cholangiopancreatography: a multicentric study. *Abdominal Imaging* **2011**, *37*, 447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Boros, E.; Polasek, M.; Zhang, Z.; Caravan, P. Gd(DOTA)–: a single amino acid Gd-complex as a modular tool for high relaxivity MR contrast agent development. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 19858. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁴ Strijkers, G. J.; Mulder, W. J. M.; Tilborg, G. A. F.; Van, T.; Nicolay, K. MRI Contrast Agents: Current Status and Future Perspectives. **2007**, *7*, 291. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁵ Al-Abadleh, H. A. Review of the bulk and surface chemistry of iron in atmospherically relevant systems containing humic-like substances. *RSC Advances* **2015**, *5*, 45785. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Molar, M. Fe 208. *Química Nova na Escola* **2010**, *32*, 2008.
- ³⁷ Oliveira, L. C. A.; Fabris, J. D.; Pereira, M. C. Óxidos de ferro e suas aplicações em processos catalíticos: uma revisão. *Química Nova* **2013**, *36*, 123. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ Tsai, Z.-T.; Wang, J.-F.; Kuo, H.-Y.; Shen, C.-R.; Wang, J.-J.; Yen, T.-C. In situ preparation of high relaxivity iron oxide nanoparticles by coating with chitosan: A potential MRI contrast agent useful for cell tracking. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2010**, *322*, 208. [[CrossRef](#)]
- ³⁹ Rojas, J. M.; Sanz-Ortega, L.; Mulens-Arias, V.; Gutiérrez, L.; Pérez-Yagüe, S.; Barber, D. F. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle uptake alters M2 macrophage phenotype, iron metabolism, migration and invasion. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* **2016**, *12*, 1127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Ahmad, T.; Bae, H.; Iqbal, Y.; Rhee, I.; Hong, S.; Chang, Y.; Lee, J.; Sohn, D. Chitosan-coated nickel-ferrite nanoparticles as contrast agents in magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **2015**, *381*, 151. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Hocaoglu, I.; Asik, D.; Ulusoy, G.; Grandfils C.; Ojea-Jimenez, I.; Rossi, F.; Kiraz, A.; Doğan, N.; Acar, H. Y. Cyto/hemocompatible magnetic hybrid nanoparticles (Ag₂S–Fe₃O₄) with luminescence in the near-infrared region as promising theranostic materials. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2015**, *133*, 198. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Stephen, Z. R.; Kievit, F. M.; Zhang, M. Magnetite Nanoparticles for Medical MR Imaging. *National Institutes of Health* **2012**, *14*, 330. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Fratila, R. M.; Rivera-Fernández, S.; De, J.

- M.; Rivera-fernández, S.; Rivera-fernández, S. Shape matters: synthesis and biomedical applications of high aspect ratio magnetic nanomaterials. *Nanoscale* **2015**, *18*, 8233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Khosroshahi, M. E.; Rezvani, H. A.; Keshvari, H.; Bonakdar, S.; Tajabadi, M. Evaluation of cell viability and T2 relaxivity of fluorescein conjugated SPION-PAMAM third generation nanodendrimers for bioimaging. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications* **2016**, *62*, 544. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Burtea, C.; Laurent S.; Vander, Elst L.; Muller, R. N. Contrast Agents: Magnetic Resonance. *Molecular Imaging I* **2008**, *185*, 165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Han, L.; Zhou, X. Synthesis and characterization of liposomes nano-composite-particles with hydrophobic magnetite as a MRI probe. *Applied Surface Science* **2016**, *376*, 252. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁷ Augustus, G.; Ribeiro, P. As Propriedades Magnéticas da Matéria: um Primeiro Contato. *Revista Brasileira de Ensino de Física* **2000**, *22*, 299.
- ⁴⁸ Appl, M. in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA), 2011. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁹ Xu, F.; Cheng, C.; Chen, D. X.; Gu, H. Magnetite Nanocrystal Clusters with Ultra-High Sensitivity in Magnetic Resonance Imaging. *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 336. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁰ Hanesch, M. Raman spectroscopy of iron oxides and (oxy)hydroxides at low laser power and possible applications in environmental magnetic studies. *Geophysical Journal International* **2009**, *177*, 941. [[CrossRef](#)]
- ⁵¹ Litter, M. I.; Blesa, M. A. Photodissolution of iron oxides. IV. A comparative study on the photodissolution of hematite, magnetite, and maghemite in EDTA media. *Canadian Journal of Chemistry* **1992**, *70*, 2502. [[CrossRef](#)]
- ⁵² Pankhurst, Q. A.; Connolly, J.; Jones, S. K.; Dobson, J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics* **2003**, *36*, R167. [[CrossRef](#)]
- ⁵³ Simpson, A. W. Some superparamagnetic properties of fine particles δ -FeOOH. *Journal of Applied Physics* **1962**, *33*, 1203.
- ⁵⁴ Koretsky, A. P.; Silva, A. C. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *NMR in biomedicine* **2004**, *17*, 527. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁵ Haribabu, V.; Farook, A. S.; Goswami, N.; Murugesan, R.; Girigoswami, A. Optimized Mn-doped iron oxide nanoparticles entrapped in dendrimer for dual contrasting role in MRI. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* **2016**, *104*, 817. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁶ Abreu, S. F. Ferro e metais da indústria do aço. *Recursos Minerais do Brasil* **1973**, *2*, 451.
- ⁵⁷ Jin, M.; Li, W.; Spillane, D. E. M.; Gerald, G. F. G. C.; Williams, G. R.; Bligh, S. W. A. Hydroxy double salts intercalated with Mn(II) complexes as potential contrast agents. *Solid State Sciences* **2016**, *53*, 9. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁸ Lee, Y. C.; Chen, D. Y.; Dodd, S. J.; Bouraoud, N.; Koretsky, A. P.; Krishnan, K. M. The Use of Silica Coated MnO Nanoparticles to Control MRI Relaxivity in Response to Specific Physiological Changes. *Biomaterials* **2012**, *33*, 3560. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Gupta, R.; Borovik, A. S. Monomeric Mn(III/II) and Fe(III/II) Complexes with Terminal Hydroxo and Oxo Ligands: Probing Reactivity via O-H Bond Dissociation Energies. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 13234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁰ Gupta, R.; Taguchi, T.; Borovik, A. S.; Hendrich, M. P. Characterization of Monomeric Mn(II/III/IV)-hydroxo complexes from X- and Q-band dual mode electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy. *Inorganic Chemistry* **2013**, *52*, 12568. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶¹ Carnes, M.; Buccella, D.; Chen, J. Y.; Ramirez, A. P.; Turro, N. J.; Nuckolls, C.; Steigerwald, M. A Stable Tetraalkyl Complex of Nickel(IV). *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶² Olatunde, A. O.; Dorazio, S. J.; Sperryak, J. A.; Morrow, J. R. The NiCEST approach: nickel(II) paraCEST MRI contrast agents. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 18503. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁶³ Jackson, G. E.; Byrne, M. J.; Blekkenhorst, G.; Hendry, A. J. Chromium - cage complex as contrast agent in MR imaging - Biodistribution studies of the [57 Co]cobalt analogue. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part B. Nuclear Medicine and Biology* **1991**, *18*, 855. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁴ Accardo, A.; Tesauro, D.; Aloj, L.; Pedone, C.; Morelli, G. Supramolecular aggregates containing lipophilic Gd(III) complexes as contrast agents in MRI. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 2193. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁵ Ahmad, T.; Rhee, I.; Hong, S.; Chang, Y.; Lee, J. Ni-Fe₂O₄ Nanoparticles as Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **2011**, *11*, 5645. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁶ Gao, D.; Zhang, P.; Liu, C.; Chen, C.; Gao, G.; Wu, Y.; Sheng, Z.; Song, L.; Cai, L. Compact chelator-free Ni-integrated CuS nanoparticles with tunable near-infrared absorption and enhanced relaxivity for in vivo dual-modal photoacoustic/MR imaging. *Nanoscale* **2015**, *7*, 17631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁷ Zuo, L.; Wei, W.; Morris, M.; Wei, J.; Gorbounov, M.; Wei, C. New Technology and Clinical Applications of Nanomedicine. *Medical Clinics of North America* **2007**, *91*, 845. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁸ José, N. M.; Sanchez, L. A.; Prado, A. Materiais híbridos orgânico-inorgânicos: preparação e algumas aplicações. *Química Nova* **2005**, *28*, 281. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁹ Hsu, B. Y. W.; Ng, M.; Zhang, Y.; Wong, S. Y.; Bhakoo, K.; Li, X.; Wang, J. A Hybrid Silica Nanoreactor Framework for Encapsulation of Hollow Manganese Oxide Nanoparticles of Superior T₁ Magnetic Resonance Relaxivity. *Advanced Functional Materials* **2015**, *33*, 5269. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁰ Esteves, A. C. C.; Barros-timmons, A.; Trindade, T. Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégias de síntese de materiais híbridos. *Química Nova* **2004**, *27*, 798. [[CrossRef](#)]
- ⁷¹ Borges, M.; Yu, S.; Laromaine, A., Roig, A.; Suárez-García, S.; Lorenzo, J.; Ruiz-Molina, D.; Novio, F. D Dual T₁/T₂ MRI contrast agent based on hybrid SPION@coordination polymer nanoparticles. *RSC Advances* **2015**, *5*, 86779. [[CrossRef](#)]