

Uma Revisão da Teoria do Funcional de Densidade (TFD): Métodos e Aplicação em Agentes de Contraste

Mateus A. Gonçalves & Willian M. S. Borges

O presente trabalho apresenta uma revisão sobre a Teoria do Funcional da Densidade (TFD), considerado um dos métodos mais importantes para a química computacional. Abordando de forma geral as funções de base e os funcionais de troca e correlação. Como aplicação do método, será apresentado novos agentes de contraste (AC) em ressonância magnética de imagem (RMI), como por exemplo, os óxidos de ferro, que tem como característica baixa toxicidade para o organismo e demonstram excelentes tempos de relaxação (T_1 e T_2).

Palavras-chave: *química computacional; RMI.*

The present work shows a literature review about one of the most important methods for computational chemistry, the Density Functional Theory (DFT). Thus, we generally approach the base functions and the exchange and correlation functions. As application of the method, we show some new contrast agents (CA) in Magnetic Resonance Imaging (MRI), as for example, the iron oxides, which are not toxic to the body and has shown excellent relaxation times (T_1 and T_2).

Keywords: *computational chemistry; MRI;*

Introdução

A química computacional consegue prever de maneira satisfatória propriedades moleculares e a natureza da ligação química. Uma linha de estudo da química computacional tem se fundamentado na mecânica quântica, que teve seu início com a equação de Schrödinger (1926), na qual determina que a função de onda quântica de um sistema contém todas as informações necessárias para determinar o estado de um sistema. Porém, esta equação possui solução analítica apenas para o átomo de hidrogênio (átomo mais simples existente), assim, para outros sistemas são necessárias algumas aproximações¹.

Seguindo essa linha, Thomas (1927) e Fermi (1927) desenvolveram uma aproximação baseada somente na densidade eletrônica, este modelo é o precursor da moderna Teoria do Funcional de Densidade (TFD) (DFT – Density Functional Theory). A TFD emergiu como uma alternativa aos tradicionais métodos *ab initio* e semi-empíricos no estudo de propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares. A grande vantagem da TFD sobre os tradicionais métodos *ab initio* (por exemplo, Hartree-Fock ou pós-Hartree-Fock) está no ganho em velocidade computacional e espaço em memória. Esse método é utilizado para cálculos de otimização de estruturas e propriedades espectroscópicas, tais como, ultravioleta, fotoeletrônica, ressonância magnética nuclear (RMN) e ressonância paramagnética eletrônica (RPE). O método é capaz de descrever sistemas moleculares relativamente grandes com eficiência e custo computacional relativamente baixo, comparado aos métodos *ab initio*. Isso acontece, pois a TFD utiliza a densidade eletrônica (em vez da função de onda), e a integral para a repulsão de coulomb necessita ser feita somente sobre a densidade eletrônica que é uma função tridimensional, como N^3 , em que N é o número de funções de base. Para os métodos *ab initio* é necessário utilizar uma função tridimensional para cada elétron do sistema, pois o método calcula a função de onda para cada elétron e não para o sistema como um todo¹⁻³. Com isso, observamos que a TFD possui como entidade básica a densidade eletrônica ($\rho(r)$), que descreve a distribuição de cargas presentes em uma determinada molécula. Essa teoria foi formulada por

Khon e Sham (KS) em 1965, e é fundamentada em dois teoremas, apresentados a seguir: I- A função de onda do estado fundamental e daí todas as propriedades deste estado são funcionais da densidade eletrônica, $\rho(r)$. Desse modo, a densidade eletrônica de um sistema irá determinar o potencial externo $v(r)$ e o número de elétrons N e, portanto, o próprio Hamiltoniano do sistema.

II- A energia do estado fundamental de um sistema multieletrônico sob um dado potencial externo $v(r)$, pode ser escrito como.

$$E_v[\rho(r)] = \int v(r)\rho(r)dr + F[\rho] \quad (1)$$

em que F é denominado funcional universal de ρ , que independe do potencial externo $v(r)$. Substituindo-se a função densidade exata deste estado por uma outra função aproximada $\tilde{\rho}$, E_v aumenta, assim:

$$\tilde{E} = \tilde{E}[\tilde{\rho}] = \int v(r)\tilde{\rho}(r)d(r) + F[\tilde{\rho}] \geq E_0 = E[\rho] \quad (2)$$

Desse modo, a energia total do sistema no método TFD é obtida utilizando a resolução da equação de Schrödinger independente do tempo que permite determinar a estrutura do estado fundamental de um sistema de muitos elétrons e núcleos. A equação 3, mostra de maneira simplificada e equação de Schrödinger.

$$\hat{H}\phi = E\phi \quad (3)$$

A resolução exata dessa equação apresenta um nível de complexidade muito elevado, tendo solução analítica apenas para o átomo de hidrogênio. Assim, para os demais átomos são necessárias aproximações para viabilizar o seu emprego². Uma das aproximações mais importantes é a de Born-Oppenheimer, essa aproximação é uma divisão do hamiltoniano do sistema, separando o movimento nuclear do movimento eletrônico. Dessa forma, como a massa nuclear é várias vezes maior que a massa dos elétrons, o núcleo do átomo é congelado e considera-se apenas o movimento dos elétrons. Assim, a equação de Schrödinger é resolvida apenas para os elétrons descritos por uma

função de onda puramente eletrônica na presença de um potencial produzido pelos núcleos que assumem posições fixas no espaço^{2,4}.

O método TFD mostra-se capaz de gerar resultados possibilitando a compreensão de sistemas com muitos átomos, mostrando-se extremamente eficiente, porém, o método depende da escolha de uma adequada função de base e apropriados funcionais. Assim, o objetivo do presente trabalho, é realizar uma revisão sobre o método TFD aplicado a agentes de contraste em RMI.

Materiais e Métodos

Foi realizada um amplo estudo utilizando buscas no banco de dados Web of Science, foi utilizado as seguintes palavras para a pesquisa: *Computational Chemistry, Density Functional Theory, Contrast Agents and MRI*. A partir dos resultados, foram selecionados os principais artigos para a confecção da artigo do revisão.

FUNÇÕES DE BASE

Os orbitais atômico resultam como solução à equação de Schrödinger quando aplicada a um átomo, assim, um orbital atômico pode ser caracterizado como uma função de onda para um elétron no átomo. Quando utilizamos aproximações para obtermos a função de onda no átomo, este termo é substituído por função de base. Dessa forma, as funções de base são combinações lineares usadas para criar os orbitais moleculares. Existem dois tipos de funções de base usadas em cálculos de estrutura eletrônica: orbitais atômicos do tipo Slater (STOs) e os orbitais atômicos do tipo gaussiana (GTOs). As funções do tipo Slater foram as primeiras funções de base criadas, elas possuem características importantes pois estão associadas a representações de orbitais hidrogenoides, a equação 4 a seguir mostra a forma das funções do tipo STOs^{1,4}.

$$X_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{n-1}e^{\zeta r} \quad (4)$$

Onde N é uma constante de normalização, são as funções harmônicas esféricas usuais e $\zeta = \frac{Z-W}{n}$ é uma constante. O termo Z-W representa a carga nuclear efetiva, onde W é uma constante de blindagem. Embora a parte exponencial das STOs represente bem a dependência da distância entre núcleo e elétron para o átomo de hidrogênio, elas não têm nenhum nó radial, estes são introduzidos fazendo-se combinações lineares de STOs⁴. As funções de base do tipo gaussianas (GTOs) foram criadas por Boys (1950) como uma alternativa ao uso das STOs, pelo fato de suas integrais serem mais facilmente resolvidas. As GTOs podem ser escritas em termos de coordenadas polares mostrado na equação 5⁴.

$$X_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{2(n-1)-l}e^{\zeta r^2} \quad (5)$$

Devido à eficiência computacional o uso das GTOs são largamente utilizadas como funções de base nos cálculos de estrutura eletrônica⁴. Assim, observamos pelas equações 4 e 5 que as funções de base do tipo STOs segue um comportamento exponencial $x = r$ enquanto as funções GTOs segue um comportamento exponencial $x = r^2$. A Figura 1 mostra o comportamento de ex das funções STOs e GTOs.

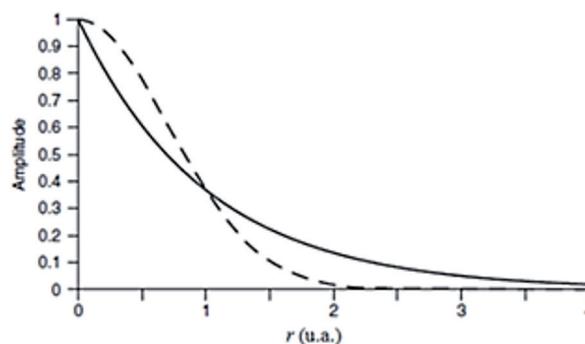


Figura 1: Comportamento de e^x , em que $x = r$ (linha sólida, STO) e $x = r^2$ (linha tracejada, GTO).

Em uma ligação química, quando as ligações são formadas em moléculas, os orbitais atômicos são distorcidos (ou polarizados) pelos átomos adjacentes. Para considerar este fator, algumas funções de base possuem o valor do número quântico l (número quântico

azimutal, que representa a forma dos orbitais) maiores que os considerados na teoria elementar. Por exemplo, na formação da ligação química, o orbital *s* do átomo de hidrogênio passa a ter contribuição do orbital *p*, e os orbitais *p* de átomos maiores, como o Li, passam a ter contribuição dos orbitais *d*, e assim por diante. Essas funções são chamadas de funções de polarização. Estas funções são requisitadas usando a notação (*) ou (d, p), as quais são sinônimas. Dessa forma, para uma descrição mais exata de ânions, complexos fracamente ligados, estados excitados, e todos os sistemas moleculares onde há elétrons fracamente ligados com expansão da nuvem eletrônica, há a necessidade de utilizar as funções difusas. A inclusão das funções difusas é indicada pelo símbolo (+), significando que elas foram adicionadas nos orbitais *s* e *p* dos átomos pesados, e o símbolo (++) significa que funções difusas foram adicionadas nos orbitais *s* dos átomos de hidrogênio. A Tabela 1 mostra exemplos de algumas funções de base muito utilizados no método TFD^{5,6}.

Tabela 1: Exemplos de funções de base e seus modos de descrição dos orbitais atômicos.

Base	Modo de descrição dos orbitais atômicos
STO-3G	1 função de base com 3 funções primitivas por orbital
STO-3G*	1 função de base com 6 funções primitivas polarizantes por orbital
3-21G	1 função de base com 3 funções primitivas por orbital
6-31G	2 funções de base, uma com 3 funções primitivas e uma com 1 função primitiva
6-31++G(d, p)	Base 6-31G com funções difusas (++) e de polarização nos orbitais (d e p)
6-311++G(d, p)	3 funções de base: uma com 3 funções primitivas e duas com 1 função primitiva. Uso de funções difusa e de polarização

FUNCIONAIS TFD

Os funcionais na química computacional estão relacionados com o hamiltoniano na equação de

Schrödinger. São a maior fonte de erro no método TFD, principalmente na natureza aproximada da energia de troca e de correlação. Por isso, numerosos esquemas têm sido desenvolvidos para obter formas aproximadas do funcional para esta energia, sendo que atualmente ainda há esforços na busca por funcionais mais precisos para aplicação em áreas específicas, como para sólidos e complexos [6]. Como exemplo, houve a formulação de funcionais como LDA (Local Density Approximation); GGA (Generalized Gradient Approximation); dentre outros. As funcionais mPWPW91, B3LYP, MPW1K, PBE1PBE, BLYP, BP91, e PBE, foram desenvolvidos para cálculos TFD^{5,7}.

Pode-se destacar o funcional B3LYP, que é atualmente um dos funcionais de TFD mais utilizado e citado na literatura^{5,8,9}, ele é considerado um funcional híbrido, ou seja, na sua formulação ele possui funcionais GGA de troca e correlação e que inclui uma contribuição vinda do método de Hartree Fock. O funcional B3LYP foi desenvolvido por Becke (indicado pela letra B), e é um termo de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr (sigla LYP) possuindo três parâmetros empíricos escolhidos para otimizar sua performance (indicado pelo número 3)⁵. Na seção seguinte, será apresentado de maneira simplificada o formalismo do funcional de troca e correlação (XC).

FUNCIONAL DE TROCA E CORRELAÇÃO (XC)

Os cálculos de estrutura eletrônica, envolvem a resolução de uma série de equações consideravelmente simples que permitem substituir uma função de onda de um sistema composto de muitas partículas correlacionadas por funções de onda de partículas que não interagem entre si. Contudo, o método KS possui uma complexidade para estabelecer com exatidão a forma do funcional de troca e correlação eletrônica. Desta forma, para a realização de cálculos de estrutura eletrônica, algumas aproximações são propostas na tentativa de se obter o funcional, que melhor atenda às necessidades do sistema a ser estudado¹⁰.

Pode-se destacar as aproximação de densidade local (LDA) e a aproximação generalizada de gradiente (GGA) ou de gradiente corrigido. A LDA pode ser representada de acordo com a equação 6.

$$E_{XC}[n] = \int d\mathbf{r}^3 n(\mathbf{r}) \xi_{XC}(n(\mathbf{r})) \quad (6)$$

Em que E_{XC} é a energia de troca e correlação por partícula em uma densidade de elétron $n(\mathbf{r})$. Com o objetivo de obter uma melhor descrição de sistemas reais faz-se o uso da aproximação GGA (Gradiente Generalizado). Assim, a GGA é um outro tipo de funcional de troca e correlação. O funcional GGA é uma melhoria aplicada aos funcionais LDA e LSDA, e foi uma implementação do gradiente de densidade, $n^\alpha(\mathbf{r})$ e $n^\beta(\mathbf{r})$ está representada de acordo com a equação 7^{10, 11}.

$$E_{XC}[n^\alpha, n^\beta] = \int d^3r \xi_X^{GGA}(n^\alpha(\mathbf{r}), n^\beta(\mathbf{r}), \nabla n^\alpha(\mathbf{r}), \nabla n^\beta(\mathbf{r})) \quad (7)$$

Um funcional bastante utilizado em GGA é o PBE que foi desenvolvido por Perdew, Burke e Ernzerhof. Os resultados obtidos com a aproximação PBE mostram que ela melhora as energias de ligação quando aplicado em moléculas, bem como as de atomização, quando comparados com os resultados usando a LDA¹¹.

APLICAÇÕES DA TFD EM AGENTES DE CONTRASTE

O método TFD abrange milhares de sistemas, atualmente, centenas de artigos tem sido publicado anualmente explorando a aplicabilidade do método TFD. Dessa forma pode-se destacar os estudos de propriedades como: energia total eletrônica, barreiras rotacionais de energia, ligação química, estudo de estrutura envolvendo constante de acoplamento hiperfino etc³. A partir do exposto, será abordado a constante de acoplamento hiperfino aplicado no desenvolvimento de novos Agentes de Contraste (AC) para a Ressonância Magnética de Imagem (RMI). Atualmente, tem se estudado muitos AC em RMI, sendo utilizados nos complexos a base de Gd^{3+} . Porém, o gadolínio é um metal muito tóxico para o organismo humano (mesmo em baixas concentrações), dessa forma ACs a base de óxido de ferro suje como uma alternativa, apresentando baixa toxicidade e possuem tempo de relaxação (T_1 e T_2) alto, o que fazem desses compostos promissores agentes de contrastes para RMI.

INTERAÇÕES HIPERFINAS

A RMI é 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. As equações 1 e 2 mostram os tempos de relaxação. A equação 8 representa o tempo de relaxação longitudinal (T_1), assim, 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 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 para o próton girar (ωI) e do tempo de correlação (τ_c), que caracteriza o tempo de correlação rotacional interno das moléculas. A equação 9, por sua vez, representa o tempo de relaxação transversal (T_2), é a frequência de Larmor para o elétron girar e 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), as outras constantes da equação 2 já foram mencionadas acima¹³⁻¹⁵.

$$R_1 = \frac{1}{T_1} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g_e^2\beta^2g_N^2\beta_N^2}{h^2r^6} + \left(\frac{A}{h}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\frac{2\tau_c}{1+(\omega_I\tau_c)^2}\right] \quad (8)$$

$$R_2 = \frac{1}{T_2} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g_e^2\beta^2g_N^2\beta_N^2}{h^2r^6} + \left(\frac{A}{h}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\tau_c + \frac{\tau_c}{1+(\omega_S\tau_c)^2}\right] \quad (9)$$

Pela equação 8 e 9, pode-se destacar a constante de acoplamento hiperfino (A) pois é a variável mais sensível, um foco maior será dado a esse parâmetro, que pode ser obtido por meio da Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE).

A RPE é uma técnica utilizada em sistemas que tem pelo menos um elétron desemparelhado. A existência de no mínimo um elétron desemparelhado é crucial na análise de RPE, porém, como as moléculas mais estáveis existem em estado singleto (tendo todos os elétrons emparelhados) a aplicabilidade da técnica de RPE é reduzida. Esta limitação pode ser vista como vantagem, uma vez que permite o estudo de moléculas específicas¹⁶. A análise de RPE consiste em contribuições dos tensores eletrônico g e da constante de acoplamento hiperfino (A). Nesta revisão iremos focar nos

parâmetros da constante de acoplamento hiperfino e na sua influencia dos valores dos tempos de relaxação. A constante de acoplamento hiperfino pode ser separada em isotrópica (HFCC ou A_{iso}) e três constantes de acoplamento anisotrópicas (A_{SD}), A_{xx} , A_{yy} e A_{zz} , em que $A_{xx} + A_{yy} + A_{zz} = 0$ ¹⁵.

As interações hiperfinas podem ser:

- 1 - Uma interação de contato que é isotrópica (A_{iso}) e que é originada do deslocamento do elétron desemparelhado sobre o núcleo;
- 2 - Uma interação dipolar entre spins do elétron e dos núcleos, que é direcional e, portanto, anisotrópica (A_{SD});

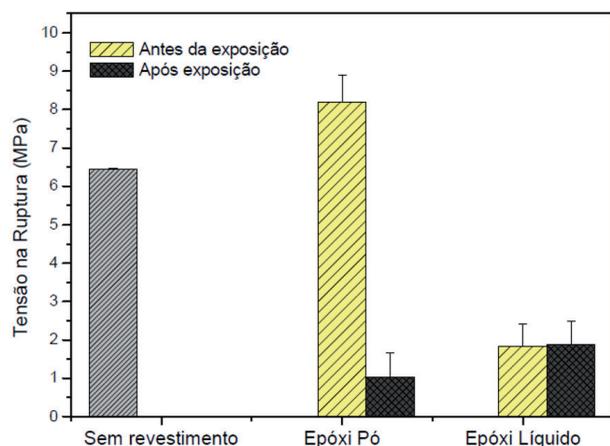


Figura 2: Espectro de RPE mostrando a magnitude do acoplamento hiperfino isotrópico

A constante de acoplamento hiperfino é dependente basicamente da interação isotrópica (A_{iso}). A constante de acoplamento hiperfino de um núcleo está diretamente relacionada ao espaçamento da linha espectral e, nos casos mais simples, é essencialmente esse espaçamento propriamente dito (esse espaçamento é medido em MHz). Na Figura 2, foi apresentado um espectro de RPE, que pode destacar-se a constante de acoplamento hiperfino (A), que é a diferença entre os dois picos registrados. O método TFD é adequado para os cálculos da constante de acoplamento hiperfino, pois oferece resultados com alta precisão e custo

computacional relativamente baixo, porém, deve-se tomar cuidado na escolha das funções de base e dos funcionais^{14, 16}.

AGENTES DE CONTRASTES

É possível obter naturalmente uma imagem de RMI apenas definindo o contraste da imagem a partir das diferenças na abundância natural e mobilidade da água nos vários tecidos do corpo. No entanto, a resolução da imagem, muitas vezes, não é suficientemente satisfatória e, para melhorar essa situação, são utilizados os chamados agentes de contraste (AC)¹⁷⁻¹⁹. Como já mencionamos, atualmente, os AC mais utilizados são os compostos coordenado com Gd^{3+} . Os complexos mais utilizados são Gd-DTPA e Gd-DOTA. O Gd-DTPA foi o primeiro complexo a ser utilizado como AC oral negativo, é muito utilizado em exames para o tratamento gastrointestinal. Porém, apesar desses AC serem muito eficazes eles são tóxicos para o organismo, mesmo em pequenas concentrações. Assim, muitos estudos tem focado no desenvolvimento de novos AC menos tóxicos e eficazes, podemos destacar os óxidos de ferro (SPIONs)²⁰⁻²². Os SPIONs conseguem alterar os valores de T_2 dos hidrogênio da água do tecido. 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 RMI. Estudos recentes tem mostrado que os SPIONs modificados com moléculas de anticorpos podem se acumular especificamente num tumor e garantir seu diagnóstico antecipado, atuando como moléculas alvo em tecidos específicos. A magnetita é o oxido de ferro que tem se destacado mais como AC, entretanto, muitos estudos vêm sendo realizados também com Ferroxita – $FeOOH$ (um polimorfo de vários oxidróxidos de ferro de estruturas de coordenação e cristalográficas conhecidas). O δ - $FeOOH$ tem muitas características interessantes entre elas podem-se citar: (i) estrutura de bandas eletrônicas com band gap na região do visível, usado na radiação solar e (ii) propriedades magnéticas, que possibilitam a remoção do meio reacional, com uso de um imã. O δ - $FeOOH$ é muito utilizado como fotocatalisador para a produção de hidrogênio molecular H_2 [23]. A figura 3 mostra a célula unitária da magnetita (Figura 3a) e da ferroxita (Figura 3b).

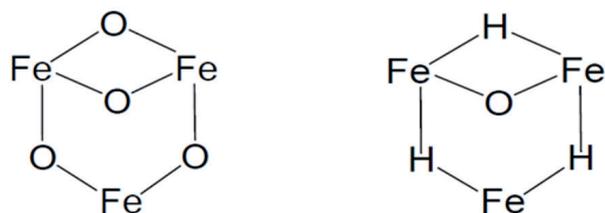


Figura 3: Célula unitária da a) Fe_3O_4 , e b) FeOOH

Considerações Finais

A Teoria do Funcional de Densidade aparece nos prelúdios da química computacional. É uma teoria muito importante, pois, consegue obter resultados satisfatórios com um custo computacional não muito alto, comparada aos tradicionais cálculos ab initio (por exemplo, método de Hartree–Fock). Desse modo, existem milhares de aplicações da TFD, que aborda sistemas com compostos sólidos e complexos de proteínas. Foi apresentado nesse trabalho, uma aplicação da TFD nas constantes hiperfinas, mostramos que é a variável mais sensível nos tempos de relaxação T_1 e T_2 , e que de fato influencia diretamente na escolha dos agentes de contrastes.

Ainda é importante destacar que os AC mais utilizados, atualmente, são os complexos de Gd^{3+} , porém, a sua alta toxicidade tem feito que grandes esforços sejam realizados em busca de novos AC menos tóxicos e eficazes, podendo destacar os óxidos de ferro.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES e a Universidade Federal de Lavras.

Referências

- Cramer CJ, Truhlar DG. Density functional theory for transition metals and transition metal chemistry, *Physical Chemistry Chemical Physics*. **2009**; 11(46):10757–10816. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/B907148B>.
- Alcácer L. Introdução a química quântica. Lisboa, **2007**, 304p.
- Morgon NH, Custodio R. Teoria do Funcional de Densidade, *Química Nova*. **1994**; 18(1):44–55.
- Jensen F. Introduction to computational chemistry. 2. ed. New York: John Wiley, **2007**.
- Pereira AM. Estudo ab-initio e DFT das nitrosaminas, **2008**. Universidade Federal da Paraíba.
- Khalaf PI, Ortolan AO. Apostila de práticas de química computacional, Trabalho de conclusão de curso, UFTPR, Pato Branco, PR, Brasil.
- Atkins P, Friedma NR. Molecular Quantum Mechanics. 4th editio ed. New York: Oxford, University Press Inc., **2005**.
- Musso F, Ugliengo P, Sodupe, M. Do H-bond features of silica surfaces affect the H_2O and NH_3 adsorption? Insights from periodic B3LYP calculations, *The journal of physical chemistry. A*. **2011**; 115(41), 11221–11228, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp203988j>.
- Nazarparvar E, Zahedi M, Klein, E. Density Functional Theory (B3LYP) Study of Substituent Effects on O–H Bond Dissociation Enthalpies of trans-Resveratrol Derivatives and the Role of Intramolecular. *The Journal of Organic Chemistry*. 2012; 77:10093–10104. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo301612a>
- Perdew JP, Burke K, Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Physical Review Letters*. **1996**; 77(18):3865–3868. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>
- Pedroza AC. Teoria do Funcional da Densidade uma possível solução para o problema de muitos elétrons da Mecânica Quântica, *Physicae Organum*. **2016**; 2(1):1-14, 2016.
- Geraldes CF, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast media & molecular imaging*. **2009**; 4(1):1-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/cm.265>.
- Mazzola AA. Ressonância magnética : princípios de formação da imagem e aplicações em imagem *Revista Brasileira de Física Médica*. 2009; 3(1): 117-129, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.29384/rbfm.2009.v3.n1.p117-129>
- Gonçalves, MA, Ramalho, TC. Agentes de Contraste para Imagem por Ressonância Magnética: Uma Revisão, *Revista Virtual de Química*. **2017**; 9(4): 1511-1524. DOI: <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20170087>.
- Kaupf M, Bühl M, Malkin, VG. Calculation of NMR and EPR Parameters: Theory and Applications. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- Frecus NB. Theoretical studies of EPR parameters of spin-labels in complex environments, Tese de D.Sc. University of Constant, Bucharest, Roménia, **2013**.

17. Carvalho RFS. Nanopartículas como potenciais agentes de contraste para imagem de ressonância magnética: caracterização físico-química de polioxometalatos (POMs) contendo íons lantanídeos (III) e suas nanopartículas revestidas de sílica. Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, **2011**.
18. Bower DV, Richter JK, von Tengg-Kobligh H, Hendrik MD, Heverhagen, JT, Runge VM. Gadolinium-Based MRI Contrast Agents Induce Mitochondrial Toxicity and Cell Death in Human Neurons, and Toxicity Increases With Reduced Kinetic Stability of the Agent, *Investigative Radiology*, **2019**; 54, 453-563. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000567>.
19. Cabella C, Crich SG, Corpillo D, Barge A, Ghirelli C, Bruno E, et al. labeling with Gd(III) chelates: only high thermodynamic stabilities prevent the cells acting as 'sponges' of Gd³⁺ ions. *Contrast Media & Molecular Imaging*, **2016**; 1,23–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cmmi.88>.
20. Bjørnerud A, Vatnehol SAS, Larsson C, Due-Tønnessen P, Hol PK, Groote IR. Signal enhancement of the dentate nucleus at unenhanced MR imaging after very high cumulative doses of the macrocyclic gadolinium-based contrast agent gadobutrol: an observational study. *Radiology*, **2017**; 285:434–444, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017170391>.
21. Nogueira-barbosa H, Muglia VF. Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. *Radiologia Brasileira*. **2008**; 41(4): 263-267, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S010039842008000400013>
22. Gonçalves MA, Peixoto FC, da Cunha EFF, Ramalho TC. Dynamics, NMR parameters and hyperfine coupling constants of the Fe₃O₄(100)–water interface: Implications for MRI probes. *Chemical Physics Letters*. **2014**; 609:88-92, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2014.06.030>
23. Rocha TS, Nascimento ES, da Silva EC, Oliveira HS, Garcia EM, Oliveira LCA, *et al.* Enhanced photocatalytic hydrogen generation from water by Ni(OH)₂ loaded on Ni-doped δ-FeOOH nanoparticles obtained by one-step synthesis. *Royal Society of Chemistry*. **2013**; 3: 20308-20314. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C3RA43561J>

Mateus A. Gonçalves* & Willian M. S. Borges

Universidade Federal de Lavras (UFLA)
Laboratório de Química Computacional

*E-mail: mateus.a.g@hotmail.com