



Teoria do Funcional de Densidade (TFD): Uma Aplicação em Agentes de Contraste

Density Functional Theory (DFT): An Application in Contrast Agents

Teoría del Funcional de la Densidad (DFT): una aplicación en agentes de contraste

Mateus Aquino Gonçalves¹, William Miguel Borges da Silva¹

¹Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil..

RESUMO

Introdução: A química computacional é uma ferramenta importante no estudo de propriedades microscópicas. Assim, podemos destacar a Teoria do Funcional de Densidade (TFD) que é considerado um método muito importante da química computacional.

Métodos: Esse artigo mostra as principais características da TFD e suas aplicações em agentes de contraste.

Resultados: Os agentes de contraste têm como característica serem paramagnéticos. Estes compostos podem ser classificados de acordo com o grau de mudança na intensidade do sinal, ou do brilho na imagem de ressonância.

Conclusão: A TFD é um método presente na química computacional muito importante, esse método consegue obter resultados satisfatórios com um custo computacional relativamente baixo.

Palavras-chave: Química Computacional; Agentes de Contrastes; Câncer

ABSTRACT

Introduction: Computational chemistry is an important tool in the study of microscopic properties. Thus, we can highlight the Density Functional Theory (DFT) which is considered a very important method of computational chemistry.

Methods: This article shows the main characteristics of PDT and its applications in contrast agents. **Results:** Contrast agents are characterized by being paramagnetic. These compounds can be classified according to the degree of change in signal intensity or brightness in the resonance image.

Conclusion: PDT is a very important method present in computational chemistry, this method can obtain satisfactory results with a relatively low computational cost.

Keywords: Computational Chemistry; Contrast Agents; Cancer

Correspondência:

Mateus Aquino
Gonçalves
Universidade
Federal de Lavras, Lavras,
Minas Gerais, Brasil.

Email:

mateus.a.g@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La química computacional es una herramienta importante en el estudio de las propiedades microscópicas, así podemos destacar la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) que se considera un método muy importante de la química computacional.

Métodos: Este artículo muestra las principales características de la TFD y sus aplicaciones en agentes de contraste.

Resultados: Los agentes de contraste se caracterizan por ser paramagnéticos, estos compuestos se pueden clasificar según el grado de cambio en la intensidad de la señal o brillo en la imagen de resonancia.

Conclusión: La PDT es un método muy importante presente en la química computacional, este método puede obtener resultados satisfactorios con un costo computacional relativamente bajo.

Palabras llave: Química Computacional; agentes de contraste; Cáncer

INTRODUÇÃO

Ao longo das ultimas décadas, a química computacional tem se tornado uma ferramenta valiosa e ocupa posição de destaque entre os regimes tradicionais da teoria e dos experimentos em laboratório. As simulações em computador podem (virtualmente) dispor de acessos a condições extremas que não seriam facilmente reproduzidas em um laboratório convencional. Dessa forma, a química computacional estuda de maneira satisfatória as propriedades moleculares dos compostos, geralmente fundamentada pela mecânica quântica. A mecânica quântica teve seu inicio com a equação de Schrödinger (1926), no intuito de determinar a função de onda quântico de um sistema, essa equação só possui solução analítica para o átomo de hidrogênio, assim, para outros átomos é necessário aproximações (CRAMER, et al., 2009).

Dessa forma, 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 TFT possibilita que sistemas com muitos átomos sejam estudados com baixo custo computacional. A DFT utiliza uma abordagem diferente da utilizada no método de Hartree-Fock; nesta teoria, as equações diferenciais (presentes na formulação de Schrödinger) são substituídas por uma equação integral, em que o funcional (kernel) é desconhecido. Deve-se salientar que o funcional não é local, ou seja, não tem uma dependência simples com as coordenadas espaciais. Em termos gerais, o método DFT pode ser apresentado por dois postulados básicos:

- 1) A função de onda do estado fundamental e todas as propriedades deste estado são funcionais da densidade eletrônica, $\rho(r)$.

2) A energia do estado fundamental de um sistema multieletônico sob um dado potencial externo $v(r)$, pode ser escrito como na equação 1.

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

E_v representa a energia do estado fundamental do Sistema;

$v(r)$ é o potencial externo;

em que $F(\rho)$ é denominado um funcional universal que inclui os termos da energia cinética, o potencial de Coulomb e a energia de troca e correlação em que depende do potencial externo $v(r)$. Considerando um sistema atômico ou molecular com elétrons, o funcional $F(\rho)$ pode ser representado pela soma dos funcionais de energia cinética $T(\rho)$ e de repulsão eletrônica $Vee(\rho)$. Assim, a energia eletrônica total pode ser escrita como na Equação 2 (ALCÁCER, 2007; JENSEN, 2007).

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

Como apresentado, o método TFD obtém a energia do sistema que é dada pela resolução da equação de Schrödinger independente do tempo. A equação 3 mostra de forma simplificada a equação de Schrödinger.

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

MÉTODOS

No presente trabalho foi realizado busca em diversas banco de dados como; google acadêmico, Scopus, Web of Sciense. Para as buscas utilizamos as palavras chaves: DFT, *Computational Chemistry, cancer e etc.* Com resultados obtidos escolhemos os principais artigos para nossa pesquisa

RESULTADOS E DISCUSSÃO

FUNÇÕES DE BASE

A principal tarefa da moderna química quântica (QC) é a geração de soluções aproximadas para a equação de Schrödinger para sistemas moleculares. Essas soluções são efetuadas quase exclusivamente por meio da expansão dos orbitais moleculares em um conjunto de base gaussiana localizada nos núcleos. As funções de base são compostas por orbitais atômicos. Ela aproxima a função de onda como o produto de uma série de funções de onda de um elétron ou orbitais. Geralmente, os grandes conjuntos de base produzem resultados mais precisos, porém, os cálculos serão caros computacionalmente. Há dois tipos de funções de bases comumente utilizadas em cálculos de estrutura eletrônica: funções tipo Slater (STO), inspiradas nos orbitais hidrogenoides e funções tipo gaussiana (GTF), a equação 4 mostra a forma das funções do tipo slater. (CRAMER, et al., 2009).

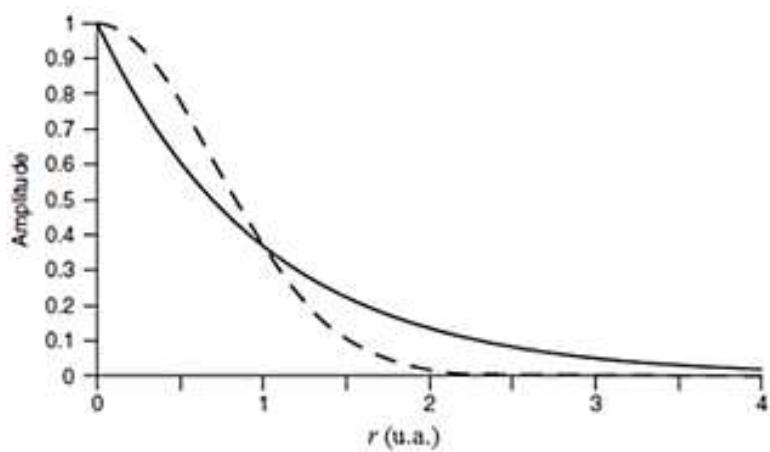
$$X_{\zeta,n,l,m}(\mathbf{r}, \theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{\zeta r} \quad (4)$$

Nesta equação N representa uma constante de normalização, $Y_{l,m}$ 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. Seguindo essa linha, as funções do tipo gaussianas é uma alternativa interessante ao uso das funções Slater, suas integrais são mais fáceis de serem resolvidas. As funções GTO podem ser representadas pela equação 5 (JENSEN, 2007).

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

Como pode-se observar ambas as equações seguem um comportamento exponencial $x = r$ enquanto as funções GTOs seguem um comportamento exponencial $x = r^2$, Figura 1.

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



APLICAÇÕES DA QUÍMICA COMPUTACIONAL EM AGENTES DE CONTRASTE

A química computacional e o método da Teoria do Funcional da Densidade conseguem estudar milhares de sistemas tendo aplicações em diversas áreas. Dessa forma, uma aplicação bastante interessante e explorada é no desenvolvimento de novas moléculas na aplicação de agentes de contrastes (MORGON, 1994). Assim, os agentes de contraste são compostos paramagnéticos capazes de aumentar os tempos de relaxação (T_1 e T_2) das moléculas de água dos tecidos, 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 Ressonância Magnética de Imagem (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 Bohr 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 (ω_l) e do tempo de correlação (τ_e), que caracteriza o tempo de correlação rotacional interno das moléculas. A equação 9, por sua vez, representa 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), as outras constantes da equação 2 já foram mencionadas acima (MAZZOLA, 2009; GONÇALVES et al., 2017; KAUPP, 2004).

$$R_1 = \frac{1}{T_1} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g^2\beta^2g_N^2\beta_N^2}{\hbar^2r^6} + \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\frac{2\tau_e}{1+(\omega_l\tau_e)^2} \right] \quad (8)$$

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

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).

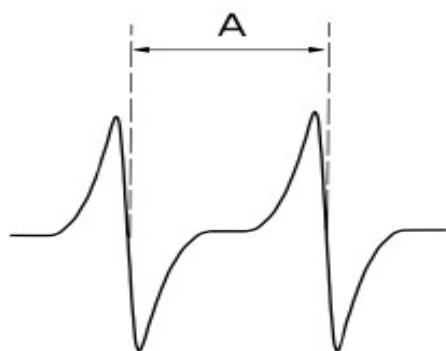
A RPE é uma técnica utilizada em sistemas que tem pelo menos um elétron desemparelhado. A existência de no mínimo um elétron desemparelhado é crucial na análise de RPE, porém, como as moléculas mais estáveis existem em estado singuleto (tendo todos os elétrons emparelhados) a aplicabilidade da técnica de RPE é reduzida. Esta limitação pode ser vista como vantagem, uma vez que permite o estudo de moléculas específicas (FRECUS, 2013). 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 $A_{xx} + A_{yy} + A_{zz} = 0$ (KAUPP, 2004).

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});

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 (FRECUS, 2013).

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



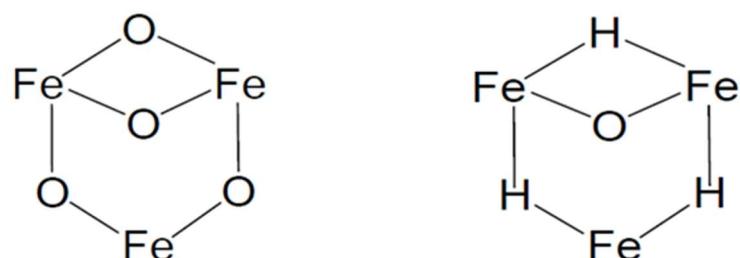
AGENTES DE CONTRASTES

Atualmente, os agentes de contraste mais utilizados são complexos de Lantanídeos (Ln), como, por exemplo, complexos de gadolínio (Gd^{3+}) com diferentes ligantes, como DOTA, DTPA, EDTA, etc. Os lantanídeos paramagnéticos(Ln^{3+}), como o Gd^{3+} , exibem uma rica variedade nas propriedades magnéticas e ópticas decorrentes dos elétrons em 4f. Portanto, podem ser desenvolvidos como agentes de contraste em RMI (KATTEL et al., 2012).

Estes agentes de contrastes têm que conter pelo menos um Gd^{3+} ligado com a água, conferindo, assim, um mecanismo eficiente para o tempo de relaxação longitudinal e transversal ($1/\text{T}_1$ e $1/\text{T}_2$) dos hidrogênios da água. Os íons livres de Gd^{3+} são muito tóxicos, portanto, a sua forma complexada diminui sua toxicidade, tornando, assim, um pré-requisito para a sua utilização. Assim, muitos estudos têm focado no desenvolvimento de novos AC menos tóxicos e eficazes, podemos destacar os óxidos de ferro (SPIONs) (BJORNERUD, 2017; NOGUEIRA-BARBOSA, 2008; GONÇALVES, 2014).

Os SPIONs conseguem alterar os valores de T_2 dos hidrogênios 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 têm 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 óxido de ferro que tem se destacado mais como AC, entretanto, muitos estudos têm sido realizados também com Ferroxita – FeOOH (um polimorfo de vários oxídróxidos de ferro de estruturas de coordenação e cristalográficas conhecidas). O $\delta\text{-FeOOH}$ 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 $\delta\text{-FeOOH}$ é muito utilizado como photocatalisador para a produção de hidrogênio molecular H_2 (ROCHA, 2013). 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



CONCLUSÃO

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

- ALCÁCER L. **Introdução a química quantica**. Lisboa, 2007, 304p.
- ATKINS, P. FRIEDMA, N. R. **Molecular Quantum Mechanics**. 4th editio ed. New York: Oxford, University Press Inc., 2005.
- BJØRNERUD, A. et al. 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**, n.285, p.434–444, 2017.
- BOWER, D,V. et al. 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**, v.54, p.453-563, 2019.
- CABELLA, C. et al. labeling with $Gd^{(III)}$ chelates: only high thermodynamic stabilities prevent the cells acting as 'sponges' of Gd^{3+} ions. **Contrast Media & Molecular Imaging**, v.1,p.23–29, 2016.
- CARVALHO, R. F. S. **Nanopartículas como potenciais agentes de contraste para imagem de ressonância magnética: caracterização físico-química de polioxometalatos (POMs) contendo iões lantanídeos (III) e suas nanopartículas revestidas de sílica**. Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2011.
- CRAMER, C. J, TRUHLAR, D. G. **Density functional theory for transition metals and**

transition metal chemistry, Physical Chemistry Chemical Physics. v.11, n.46, p.0757–10816, 2009.

FRECUS, N. B. **Theoretical studies of EPR parameters of spin-labels in complex environments**, Tese de D.Sc. University of Constant, Bucharest, Roménia, 2013.

GERALDES, C. F.; LAURENT, S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. **Contrast media & molecular imaging**. n.4, v.1, p.1-23, 2009.

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**. v.609, p.88-92, 2014.

GONÇALVES, M. A.; RAMALHO, T. C. Agentes de Contraste para Imagem por Ressonância Magnética: Uma Revisão, **Revista Virtual de Química**. v.9, n.4, p.1511-1524, 2017.

JENSEN F. **Introduction to computational chemistry**. 2. ed. New York: John Wiley, 2007.

KAUPP, M.; BÜHL, M.; MALKIN, V. G. **CALCULATION of NMR and EPR Parameters: Theory and Applications**. Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

KHALAF, P. I.; ORTOLAN, A. O. **Apostila de práticas de química computacional**, Trabalho de conclusão de curso, UFTPR, 2014, Pato Branco, PR, Brasil.

MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em

imagem. **Revista Brasileira de Física Médica**. n.3, v.1, p.117-129, 2009.

MORGON NH, CUSTODIO R. Teoria do Funcional de Densidade, **Química Nova**. v.18, n.1, p.44-55, 1994.

MUSSO F, UGLIENGO P, SODUPE, M. Do H-bond features of silica surfaces affect the H₂O and NH₃ adsorption? Insights from periodic B3LYP calculations, **The journal of physical chemistry**. v.115, n.41, p.11221–11228, 2011.

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**. n.77, p.10093–10104, 2012.

NOGUEIRA-BARBOSA H.; MUGLIA, V. F. Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**. v.41, n.4, p.263-267, 2008.

PEDROZA, A. C. Teoria do Funcional da Densidade uma possível solução para o problema de muitos elétrons da Mecânica Quântica, **Physicae Organum**. v.2, n.1, p.1-14, 2016.

PERDEW JP, BURKE K, ERNZERHOF M. Generalized Gradient Approximation Made Simple.

Physical Review Letters. v.77, n.18, p.3865-3868, 1996.

PEREIRA A.M. **Estudo ab-initio e DFT das nitrosaminas**, 2008. Universidade Federal da Paraíba.

ROCHA T. S. 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**. v.3, p.20308-20314, 2013.