

A importância de complexos com lantanídeos para o diagnóstico por ressonância magnética nuclear

The importance of lanthanide complexes for magnetic nuclear resonance diagnostic

Octavio A. C. Antunes¹, James L. Wardel² & Luiz C. F. Pimentel³

RESUMO – Complexos com lantanídeos, em especial com gadolínio, têm sido utilizados como ferramenta diagnóstica em exames para ressonância magnética nuclear e demonstrado sua importância para a análise de células doentes. Por apresentar alto valor comercial, a busca por novos ligantes capazes de ser cada vez mais específicos para determinados órgãos, indica ser uma área de grande interesse.

PALAVRAS-CHAVE – Lantanídeos; MRI; ferramenta diagnóstica.

SUMMARY – Complexes with lanthanides, in special the gadolinium, have been used as not invasive diagnostic tool in nuclear magnetic resonance examinations and its importance to sick cells analysis. With commercial value, the search for these compounds and more specific ligands capable to be able to organs target is increasing and creates a great interest in the area.

KEYWORDS – Lanthanides; MRI; diagnostic tools.

INTRODUÇÃO

História e química dos lantanídeos

Os lantanídeos encontram-se no 6º período entre os blocos *s* e *d* na tabela periódica; são também conhecidos como *elementos das terras raras* (Shriver, 2003). A IUPAC recomenda que esta denominação seja utilizada quando se incluem aos lantanídeos, o lantânio (La), lutécio (Lu), ítrio (Y) e o escândio (Sc). Os lantanídeos não são tão raros como se pensava, pois os metais menos abundantes deste grupo, o túlio (Tm) e o lutécio (Lu), apresentam maior quantidade do que alguns metais como o bismuto e a prata (Lee, 1999). Somando-se às reservas mundiais de seus minérios chegamos a mais de 84×10^6 toneladas, que podem ser exploradas por aproximadamente 2.300 anos, considerando-se o consumo atual (Cotton *et al.*, 1999).

Por constituírem uma família que apresenta propriedades físicas e químicas semelhantes, que exige um trabalho imenso para separá-los para a obtenção de espécies relativamente puras, esse grupo de elementos foi pouco explorado durante anos. Somente em 1907 todos os *elementos das terras raras* naturais haviam sido descobertos (Martins & Isolani, 2005).

Até 1950, a separação de lantanídeos puros dependia de tediosas e múltiplas cristalizações ou precipitações ineficientes que dificultavam a pesquisa das propriedades químicas dos elementos de forma individual.

Após a década de 50, período em que métodos de troca iônica foram aplicados com sucesso na separação individual dos lantanídeos (Spedding *et al.*, 1947; Vichery, 1952), muito se conheceu a respeito do seu comportamento químico, como por exemplo, o estado trivalente predominante e alguns estados de divalência e tetravalência, assim como, uma maior compreensão de suas ligações. Após essa fase inicial e 20 anos depois do sucesso na separação dos lantanídeos, essa química de coordenação tem se expandido e sido mais compreendida. O uso de condições anidras e o aparecimento de uma grande variedade de ligantes contribuíram para o aumento da química de compostos nitrogenados e oxigenados, assim como a utilização de fósforo e enxofre como doadores, além da descoberta de organolantanídeos reativos (Wilkinson *et al.*, 1987).

Dos estados de oxidação possíveis para os lantanídeos, o mais estável, termodinamicamente, é o trivalente, Ln(III). Os orbitais *4f* semipreenchidos do estado trivalente encontram-se protegidos do ambiente químico devido a sua maior proximidade do núcleo e à blindagem realizada pelos elétrons dos orbitais *5s* e *5p*, que apresentam maior extensão radial do que os elétrons *4f*. Este fato explica muito da sua química de coordenação, pois, devido à proteção dos elétrons dos orbitais *4f*, há um envolvimento pequeno desses orbitais com os orbitais dos ligantes, dando um alto caráter iônico a seus compostos (Lee, 1999). Esse fato também explica

Recebido em 13/9/2007

¹Professor titular do Depto. de Química Inorgânica, Inst. de Química, UFRJ, Centro de Tecnologia, B. A. 21949-900 - Rio de Janeiro/RJ, Brasil - Tel. Lab (0xx21) 2562-7248

²Professor visitante do Depto. de Química Inorgânica, Inst. de Química, UFRJ, Centro de Tecnologia, B. A. 21949-900 - Rio de Janeiro/RJ, Brasil

³Instituto de Radioproteção e Dosimetria/CNEN, Barra da Tijuca, 22643-970 - Rio de Janeiro - RJ, Brasil
Tel. (0xx21) 2173-2781

a forma fina e pouco intensa das transições *f-f* comparado às largas bandas e mais intensas dos complexos de transição *d* (Gerloch, 1994).

O raio iônico de Ln (III) varia de 1,06 até 0,85Å ao longo da série dos lantanídeos e esta diminuição é devida ao aumento da carga nuclear blindada imperfeitamente pelos elétrons 4*f*. Assim, é observada uma mudança na química dos íons lantanídeos, ocorrendo variações ao longo da série tanto em termos estruturais, como em relação ao número de coordenação (Wilkinson *et al.*, 1987). O aumento do raio iônico, de modo geral, aumenta o número de coordenação dos compostos com lantanídeos. Números de coordenação de nove a seis são obtidos usualmente quando se têm ligantes não impedidos estericamente, não quelantes ou polidentados que possam exibir repulsão ligante-ligante (Bagnall, 1972). A coordenação não é governada por considerações no nível do aumento da co-valência ou da força do campo cristalino que é observada nos metais de transição *d* em geometrias regulares (como quadrado plano ou octaédrico): dependem da razão do raio cátion/ânion (Wilkinson *et al.*, 1987).

A complexação dos íons lantanídeos é um fenômeno completamente diferente dos metais de transição *d*, e em geral, espécies obtidas para um tipo de íon não podem ser comparadas para outro tipo. Os complexos de lantanídeos se assemelham mais aos obtidos com íons alcalinos terrosos do que com outros tipos de cátions; essa semelhança encontra-se em tamanho e tipo de camada de valência, principalmente ao íon Ln (II), havendo uma pequena modificação pela diferença de carga para o íon mais comum Ln (III) (Bagnall, 1972).

O diagnóstico não invasivo e os agentes de contraste para imagem por ressonância magnética nuclear - MRI

A primeira utilização das propriedades paramagnéticas de alguns metais ocorreu em fins da década de 40, onde Bloch e colaboradores utilizaram o nitrato de ferro (III) para aumentar as taxas de relaxação dos prótons da água (Bloch *et al.* 1948). No final da década de 70, graças ao pioneirismo de Lauterbur (1973), houve o aumento da pesquisa na área de RMN por vários pesquisadores voltados para a imagem aplicada para a utilização em seres humanos (Hinshaw *et al.*, 1977; Andrew *et al.*, 1977; Damadian *et al.*, 1977).

A primeira imagem de RMN em um ser humano utilizando um agente paramagnético de imagem, neste caso, foi utilizado o cloreto de ferro (III) por via oral sendo realizada por Young *et al.* (1981) para a visualização do trato gastrointestinal.

A introdução dos lantanídeos como agentes de imagem ocorreu pela utilização de um complexo conhecido como [Gd (DTPA) (H₂O)]²⁻ que foi utilizado por Carr *et al.* (1984) na detecção de tumores cerebrais através de administração intravenosa.

Atualmente, uma área em intensa atividade encontra-se na síntese de complexos utilizando lantanídeos com o objetivo de atuarem como agentes de contraste para exame por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) devido a seu comportamento paramagnético peculiar (Chatterton *et al.*, 2005).

O princípio do exame por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) se baseia no fato da capacidade do hidrogênio produzir sinal de RMN e de estar majoritariamente presente nas substâncias comuns do corpo humano, como água e gorduras, por exemplo, (Hornak, 1996).

Os agentes de contraste são substâncias paramagnéticas que alteram os tempos de relaxação dos prótons da água dos tecidos onde se localizam e podem ser detectados com facilidade (Young *et al.*, 1981). Uma substância paramagnética administrada ao corpo altera a intensidade de imagem de RMN indiretamente, diminuindo os tempos de relaxação da água dos tecidos (Lauffer, 1987). Entre os requisitos para que um determinado composto possa apresentar o comportamento de um agente MRI é de apresentar baixa toxicidade, rápida excreção após sua administração, boa solubilidade em água e baixo potencial osmótico de soluções usadas clinicamente. Dentre as substâncias paramagnéticas mais utilizadas para este fim, pode-se destacar compostos baseados em Fe(III), Mn(II), Gd(III), Yb(III) e Dy (III) - sendo o gadolínio o mais importante deles. Devido à presença no corpo de alguns destes metais, estes são considerados menos tóxicos [Fé (III) e Mn (II)] (Thunus & Lejeune, 1999). Apesar deste fato, Misselwitz *et al.* (1995) demonstraram que, mesmo traços desses elementos, podem apresentar efeitos tóxicos quando há mudança na administração da absorção do meio enteral por parenteral. A fim de se reduzir a toxicidade dos íons metálicos tem-se considerado o estudo das ligações co-valentes, do efeito quelato, do acoplamento a proteínas e aminoácidos ou polímeros, da inclusão em dextrinas, lipossomas ou células e a dissociação de sais (Thunus & Lejeune, 1999).

Em geral, o aumento do contraste é obtido devido às diferenças apresentadas por órgãos ou tecidos em sua afinidade pelo agente de contraste, como por exemplo, de um modo geral, a grande maioria de tumores, por apresentar maior afinidade por gadolínio do que os tecidos adjacentes, sendo possível sua distinção e visualização (Kumar & Tweedle, 1993).

A administração de um agente de imagem é realizada através de uma dose intravenosa de 0,1 - 0,3mmol.kg⁻¹ (Kumar & Tweedle, 1993) que se faz necessária para a obtenção do aumento do contraste. Esta imagem depende de muitos fatores, como, o ajuste da relaxação para selecionar a seqüência de pulsos ótima para diferenciar o brilho dos tecidos de interesse (Brant-Zawadzki *et al.*, 1984; Bradley *et al.*, 1984).

Agentes de contraste baseados em Gd(III)

Devido às características magnéticas peculiares dos íons dos lantanídeos Ln(III), estes apresentam grande importância em técnicas de RMN com fins biomédicos (Peters *et al.*, 1996).

O estudo para a produção de agentes químicos baseados em lantanídeos que pudessem melhorar indiretamente a utilização da técnica não invasiva de RMN começou em 1983; os protótipos de complexos basearam-se no íon Gd (III) e utilizaram ligantes conhecidos como DTPA (dietilenotriaminopentacetato), DOTA (1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)1,4,7,10-tetraazaciclododecano) e, posteriormente, DO3A [(1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano)] (Dischino *et al.*, 1991), mostrados na **Figura 1**.

Os compostos com o íon gadolínio Gd (III) são os mais estudados, mais importantes e utilizados para este fim, visto o grande número de publicações sobre o assunto. Entre os fatores que levaram a esse interesse estão seu orbital semi-preenchido *f* e seu estado eletrônico fundamental *S* que apresenta um grande momento

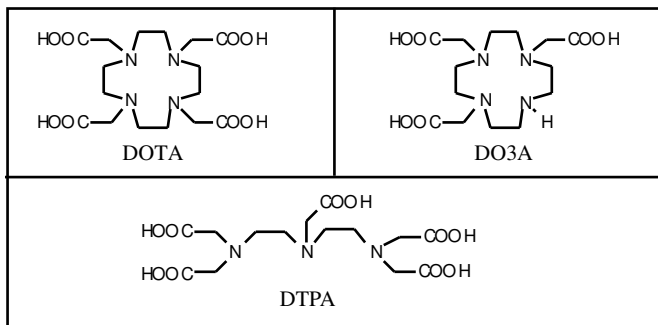


FIG. 1 - Estrutura dos ligantes DOTA, DO3A e DTPA.

magnético com um longo tempo de relaxação do spin do elétron ($H''1 \times 10^{-9}s$ - ideal para aplicações de imagem por MRI) (Aime *et al.*, 1998). Cabe destacar, além disso, que o gadolínio só tem um estado de oxidação disponível em potenciais acessíveis biologicamente, o que é uma vantagem, assumindo-se que o metabolismo pela oxidação ou redução tem tendência para produzir baixa tolerância *in vivo* (Martins & Isolani, 2005). Entre os lantanídeos, o íon gadolínio [Gd(III)] é o único que tem sido utilizado clinicamente em exames não-invasivos. Outros lantanídeos têm sido estudados para este fim como o íon disprósio Dy (III).

Reimer *et al.* (2004), variando a dose de um complexo de gadolínio (GdDTPA), obtiveram maior contraste e brilho, seguido da visualização de metástases no fígado. A comparação realizada por Cloft *et al.* (1996) demonstrou a vantagem da utilização de compostos de gadolínio para obtenção de imagem vascular frente aos métodos tradicionais para o exame de angiografia. Koyanagi *et al.* (1999) localizaram tumores na coluna de alguns pacientes após a injeção de GdDTPA. Russell *et al.* (1987) obtiveram imagens de edemas com altos sinais no cérebro após pré-infusão de GdDTPA, que intensificou o sinal, alterando o diagnóstico feito por outro observador.

Os complexos de gadolínio utilizados para exames por MRI podem ser divididos em três grupos, a saber:

- Complexos hidrofílicos e iônicos;
- Complexos hidrofílicos e não-iônicos;
- Complexos lipofílicos e iônicos.

De forma geral, os três grupos têm, em comum, pelo menos uma molécula de água ligada ao metal, sendo importante no processo de alteração da relaxação dos prótons (T_1 e/ou T_2) nas moléculas de água próximas do centro paramagnético.

Processos T_1 e T_2

Um núcleo em seu estado de mais alta energia, excitado, pode perder esta energia para o ambiente retornando ao estado fundamental. Este processo pode ser através da transferência de energia do núcleo no estado excitado para as moléculas mais próximas (processo spin-rede ou de relaxação longitudinal) e a eficiência dessa transferência é determinada pela constante de tempo T_1 . Outro mecanismo envolve a transferência de energia de um núcleo para outro (processo spin-spin ou de relaxação transversa) sendo a eficiência desta determinada através da constante de tempo T_2 , porém não há perda de energia neste caso, mas sim, o espalhamento da energia entre os núcleos causando perda de sinal e alargamento do pico de absorção (Silverstein *et al.*, 1994).

Ambos os processos ocorrem simultaneamente com

a restrição de que T_2 é sempre menor ou igual a T_1 (Hornak, 1996).

O aumento do contraste no organismo é obtido pela variação de T_1 e T_2 nos tecidos e esses valores são modificados devido à alteração do número de campos magnéticos flutuantes próximos do núcleo paramagnético. Íons metálicos paramagnéticos criam muitos campos oscilantes através do ambiente de moléculas de água (Hornak, 1996).

A relaxação nos prótons da água, causada pela presença do quelato do metal paramagnético, consiste de dois componentes: a relaxação da esfera interna e da esfera externa. Com uma radiofrequência fixa da relaxação da esfera interna, T_1 e T_2 ($fr_{1,2}$) são representados em função do número de moléculas de água coordenadas na esfera interna (w), o momento magnético efetivo (μ_{eff}), a distância internuclear entre o centro paramagnético e o próton da água (r) e o tempo de correlação (T_c) (Equação 1). O tempo de correlação representa o tempo de correlação rotacional (T_r), o tempo de relaxação do spin do elétron (T_s) e o tempo de correlação da troca de moléculas de água na esfera interna (T_m) (Equação 2) (Figura 2) (Thunus & Lejeune, 1999).

$$fr_{1,2} = \frac{w \cdot \mu_{eff}^2 \cdot T_c}{r^6} \quad \text{Equação 1}$$

$$1/T_c = 1/T_r + 1/T_s + 1/T_m \quad \text{Equação 2}$$

Pode-se destacar a ilustração a respeito da troca de moléculas de água em um complexo de gadolínio na Figura 2.

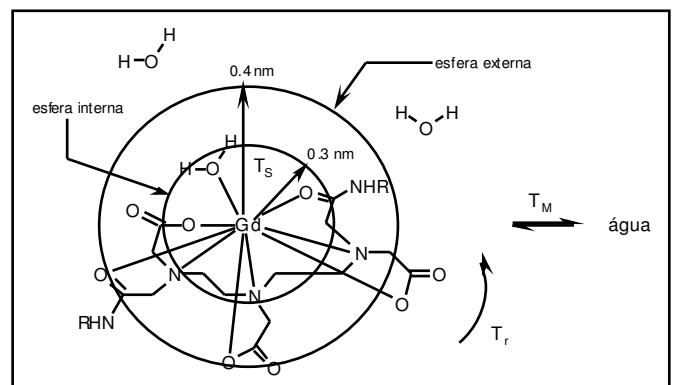


FIG. 2 - Esquema da interação entre um complexo de gadolínio e moléculas de água resultando na relaxação dos prótons da água.

CONCLUSÕES

A busca de novos ligantes para formação de complexos têm sido de grande interesse para a área biomédica. O desenvolvimento de complexos com lantanídeos, em especial, com a utilização do gadolínio como metal com fins de imagem, envolve outras áreas além da química, como a radiologia e a física médica. A interação entre essas áreas e, até mesmo, dentro da química, seja no desenvolvimento de novos ligantes através de modelagem, seja na bioinorgânica devem tornar-se cada vez maior a fim de se entender as bases quantitativas da relaxação e produzir ligantes cada vez mais estáveis e que possam ser cada vez mais específicos a determinadas áreas do organismo.

REFERÊNCIAS

1. Aime, S.; Botta, M.; Fasano, M.; Terreno E.; Lanthanide (III) chelates for NMR biomedical applications. *Chem. Soc. Rev.* 1998(27): 19-29.
2. Andrew, E. R.; Bottomley, P. A.; Hinshaw, W. S.; Holland, G. N.; Moore, W. S.; Simaraj, C. NMR images by the multiple sensitive point method: application to larger biological systems. *Phys. Med. Biol.* 1977(22): 971-974.
3. Bagnall, K. W. Inorganic chemistry lanthanides and actinides, 1st Ed, series one, v. 7, MTP international review of science, 1972, 275-298.
4. Bloch, F.; Hansen, W. W.; Packard, M.. The nuclear induction experiment *Phys. Rev.* 1948(70): 474-485.
5. Bradley, W. G.; Waluch, V.; Yardley, R. A.; Wycoff, R. R.; Comparison of CT and MR in 400 patients with suspected disease of the brain and cervical spinal cord. *Radiol.* 1984(152): 695-702.
6. Brant-Zawadzki, M.; Norman, N. D.; Newton, T. H.; Kelly, W. M.; Kjos, B.; Mills C. M.; Dillon, W.; Sobel, D.; Crooks, L. E.; Magnetic resonance of the brain: the optimal screening technique. *Radiol.* 1984(152): 71-77.
7. Carr, D. H.; Brown, J.; Bydder, G. M.; Weinmann, H. -J.; Speck, U.; Thomas, D. J.; Young, I. R. Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumours *Lancet* 1984(323): 484-486.
8. Chatterton, N.; Gateau, C.; Mazzanti, M.; Pécaut, J.; Borel, A.; Helm, L.; Merbach, A. The effect of pyridinecarboxylate chelating groups on the stability and electronic relaxation of gadolinium complexes. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2005: 1128-1135.
9. Cloft, H. J.; Murphy, K. J.; Prince, M. R.; Brungerg, J. A. 3D Gadolinium-enhanced MR Angiography of the carotid arteries. *Magn. Reson. Imaging* 1996(6): 593-600.
10. Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Murillo, C. A.; Bochmann, M. *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th ed., Wiley-Interscience Publication, 1999, 1108-1115.
11. Damadian, R.; Goldsmith, M.; Minkoff, L. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiol. Chem. Phys.* 1977(9): 97-100.
12. Dischino, D. D.; Delaney, E. J.; Emswiler, J. E.; Gaughan, G. T.; Prasad, J. S.; Srivastava, S. K.; Tweedle, M. F. Synthesis of nonionic gadolinium chelates useful as contrast agents for magnetic resonance imaging. 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-10-substituted-1,4,7,10-tetraazacyclododecanes and their corresponding gadolinium chelates. *Inorg. Chem.* (Washington, DC, U. S.) 1991(30): 1265-1269.
13. Gerloch, M.; Constable, E. C. *Transition metal chemistry. The valence shell in d-block chemistry*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1994, 197-205.
14. Hinshaw, W. S.; Bottomley, P. A.; Holland, G. N. Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance. *Nature* (London, U.K.) 1977(270): 722-723.
15. Hornak, J. P The basics of MRI. Capturado em 10 dez. 2006. On-line. Disponível na internet <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri>.
16. Koyanagi, I.; Iwasaki, Y.; Hida, K.; Sawamura, Y.; Abe, H.; Miyasaka, K. Diagnosis of spinal cord ependymoma and astrocytic tumours with magnetic resonance imaging. *J. Clin. Neuroscience* 1999(6): 128-132.
17. Kumar, K.; Tweedle, M. F. Macrocyclic polyaminocarboxylate complexes of lanthanides as magnetic resonance imaging contrast agents. *Pure & Appl. Chem.* 1993(65): 515-520.
18. Lauffer, R. B. Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. *Chem. Rev.* (Washington, D.C., U. S.) 1987(87): 901-927.
19. Lauterbur, P. C. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* (London, U. K.) 1973(242): 190-191.
20. Lee, J. D. *Química inorgânica não tão concisa*, Edgard Blücher Ltda., 1999, cap. 29.
21. Martins, T.S.; Isolani, P.C. Terras raras: aplicações industriais e biológicas. *Quím. Nova* 2005(28): 111-117.
22. Misselwitz, B.; Mühlen, A.; Weinmann, H.-J. A toxicologic risk for using manganese complexes? A literature survey of existing data through several medical specialties. *Invest. Radiol.* 1995(30): 611-620.
23. Peters, J. A.; Huskens, J.; Raber, D. J. Lanthanide induced shifts and relaxation rate enhancements. *Prog. NMR Spectrosc.* 1996(28): 283-350.
24. Reimer, P.; Schneider, G.; Schima, W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur. Radiol.* 2004(14): 559-578.
25. Russell, E. J.; Geremia, G. K.; Johnson, C. E.; Huckman, M. S.; Ramsey, R. G.; Washburn-Bleck, J.; Turner, D. A.; Norusis, M. Multiple cerebral metastases: detectability with Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiol.* 1987(165): 609-617.
26. Shriver, D. F.; Atkins, P.W. *Química Inorgânica*, 3^a ed., Bookman, 2003, 351-354.
27. Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*, 5^a ed., Guanabara-Koogan, 1994, 85-119.
28. Spedding, F. H.; Voight, A. F.; Gladrow, E. M.; Sleight, N. R. The separation of rare earths by ion exchange. I. Cerium and Yttrium. *J. Am. Chem. Soc.* 1947(69): 2777-2781.
29. Thunus, L.; Lejeune, R. Overview of transition metal and lanthanide complexes as diagnostic tools. *Coord. Chem. Rev.* 1999(184): 125-155.
30. Vichery, R. C. Separation of the lanthanides by ion exchange. A comparison of eluants. *J. Chem. Soc.* 1952: 4357-4363.
31. Wilkinson, G.; Gillard, R. D.; McCleverty, J. A. *Comprehensive coordination chemistry*, Pergamon Press, 1st ed., São Paulo, 1987, 1068.
32. Young, I. R.; Clarke, G. J.; Bailes, D. R.; Pennock, J. M.; Doyle, F. H.; Bydder, G. M. Enhancement of relaxation rate with paramagnetic contrast agents in NMR imaging. *J. Comput. Tomogr.* 1981(5): 543-547.