

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE ENGENHARIA / INSTITUTO DE CIÊNCIA EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM
COMPUTACIONAL

Alexsandro Pattiele Rosa Guimarães

Modelagem Computacional do Crescimento Cerebral Utilizando a Teoria do
Crescimento Finito

Juiz de Fora

2025

Alexsandro Pattiele Rosa Guimarães

**Modelagem Computacional do Crescimento Cerebral Utilizando a Teoria do
Crescimento Finito**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Martins Rocha

Coorientadora: Profa. Dra. Flávia de Souza Bastos

Juiz de Fora

2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Guimarães, Alexsandro Pattiele Rosa.

Modelagem computacional do crescimento cerebral utilizando a teoria do crescimento finito / Alexsandro Pattiele Rosa Guimarães. -- 2025.

80 f. : il.

Orientador: Bernardo Martins Rocha

Coorientadora: Flávia de Souza Bastos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2025.

1. Modelo biomecânico. 2. Crescimento finito. 3. Girificação. 4. Malformações corticais. 5. Síndrome congênita do Zika. I. Rocha, Bernardo Martins, orient. II. Bastos, Flávia de Souza, coorient. III. Título.

Alexsandro Pattiele Rosa Guimarães

Modelagem Computacional do Crescimento Cerebral Utilizando a Teoria do Crescimento Finito

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional.

Aprovada em 27 de junho de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bernardo Martins Rocha - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dr.^a Flávia de Souza Bastos - Coorientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Joventino de Oliveira Campos

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Estevam Barbosa de Las Casas

Universidade Federal de Minas Gerais

Juiz de Fora, 24/06/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Joventino de Oliveira Campos, Professor(a)**, em 27/06/2025, às 10:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **estevam barbosa de Las Casas, Usuário Externo**, em 27/06/2025, às 12:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flavia de Souza Bastos, Professor(a)**, em 02/07/2025, às 10:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bernardo Martins Rocha, Professor(a)**, em 02/07/2025, às 11:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2466182** e o código CRC **36DC9CB2**.

AGRADECIMENTOS

Sou profundamente grato à minha família, cujo apoio e incentivo sempre foram fundamentais ao longo desta jornada. Em especial, minha gratidão à minha mãe, Sandra Amara Rosa, ao meu irmão, Styvilson Rosa, ao meu sobrinho, Samuel Belini Rosa Campos, e ao meu padrasto, Belini Francisco da Costa, por todo amor, ajuda, motivação e, acima de tudo, paciência. Estendo esse reconhecimento às minhas tias e aos meus irmãos de coração, Gabriel Arcanjo, Guilherme Pablo, Deyvid Eduardo, Thalles Santana e Wilgnner Lopes, cujo encorajamento foi essencial em diferentes momentos do percurso.

Aos meus orientadores, Bernardo Martins Rocha e Flávia Souza de Bastos, agradeço imensamente pela dedicação, pelo conhecimento compartilhado e pela atenção constante ao longo dos anos. A amizade construída durante o processo de orientação foi um pilar importante desta caminhada. Deixo meu agradecimento ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional (PGMC) pelo suporte contínuo, bem como a todos os professores que contribuíram significativamente para a minha formação acadêmica.

Sou grato pelos amigos que fiz no ambiente acadêmico, Eduardo Santos de Oliveira Marques, Giulia Carvalho Fritis, Thiago Estercei Fernandes, Ana Clara Verly e Mayra Urbietta Barbosa, pela parceria, pelo apoio mútuo e por estarem presentes nos momentos mais desafiadores. Da mesma forma, registro meu apreço pelos amigos de fora da universidade, Thiago Augusto, Thalís Barezi e Pedro Ferreira, cuja amizade teve um valor inestimável durante essa trajetória.

Agradeço às agências brasileiras CAPES, CNPq, FINEP, FAPEMIG e à UFJF pelo suporte financeiro. Este trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brasil, Código Financeiro 001, bem como do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por meio dos processos nº 423278/2021-5 e 310722/2021-7.

RESUMO

Os padrões observados no cérebro de mamíferos estão diretamente relacionados às suas funções básicas, de modo que falhas no processo de dobramento cortical podem resultar em distúrbios neurológicos. Esse processo não se restringe a fatores citológicos durante o desenvolvimento embrionário, destacando-se também o papel crucial de aspectos mecânicos. Ademais, desafios clínicos contemporâneos reforçam a relevância dessa investigação, como exemplificado pela microcefalia, uma grave consequência da síndrome congênita associada ao vírus Zika.

Neste contexto, este estudo, fundamentado em pesquisas que buscam elucidar o processo de girificação por meio de modelos biomecânicos, investiga os efeitos de diferentes aspectos mecânicos no dobramento cortical. Busca-se compreender como parâmetros físicos, como a espessura cortical inicial, a rigidez dos tecidos e as taxas diferenciais de crescimento, influenciam a formação dos sulcos e giros cerebrais.

Para isso, desenvolveu-se um modelo computacional, implementado e resolvido numericamente em um ambiente de elementos finitos, baseado na mecânica do contínuo e na teoria do crescimento finito. Essa formulação permite simular os processos de deformação associados ao desenvolvimento cerebral, oferecendo uma ferramenta para a análise de sua morfogênese.

Os resultados obtidos encontram-se em consonância com a literatura, confirmando a influência dos parâmetros mecânicos avaliados na morfogênese cortical. Além disso, o modelo conseguiu reproduzir, de forma qualitativa, os efeitos associados à infecção pelo vírus Zika durante o desenvolvimento fetal.

Palavras-chave: Dobramento cortical. Vírus Zika. Modelo computacional. Mecânica do contínuo. Elementos Finitos. Crescimento finito.

ABSTRACT

The patterns observed in the mammalian brain are directly related to its basic functions, such that failures in the cortical folding process can result in neurological disorders. This process is not exclusively restricted to cytological factors during embryonic development, mechanical aspects also play a crucial role. Furthermore, contemporary clinical challenges reinforce the relevance of this investigation, as exemplified by microcephaly, a severe consequence of the congenital syndrome associated with the Zika virus.

In this context, this study, grounded in research aimed at elucidating the gyrification process through biomechanical models, investigates the effects of different mechanical aspects on cortical folding. The objective is to understand how physical parameters, such as initial cortical thickness, tissue stiffness, and differential growth rates, influence the formation of brain sulci and gyri.

To this end, a computational model was developed, implemented, and numerically solved in a finite element environment, based on continuum mechanics and finite growth theory. This formulation enables the simulation of deformation processes associated with brain development, providing a tool for analyzing its morphogenesis.

The results obtained are consistent with the literature, confirming the influence of the evaluated mechanical parameters on cortical morphogenesis. Additionally, the model was able to qualitatively reproduce the effects associated with Zika virus infection during fetal development.

Keywords: Cortical folding. Zika virus. Computational model. Continuum mechanics. Finite elements. Finite growth.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquematização das principais subdivisões do encéfalo e do sistema nervoso, destacando as principais funções atribuídas a cada região. Adaptado de Filho e Pereira (2015).	21
Figura 2 – Representação anatômica dos principais lobos cerebrais, frontal, parietal, temporal, occipital e a ínsula, com base em suas localizações relativas aos ossos do crânio. Adaptado de Bear et al. (2017).	22
Figura 3 – Distribuição das áreas corticais definidas por Brodmann, associadas a funções sensoriais, motoras e cognitivas específicas. Adaptado de Bear et al. (2017).	23
Figura 4 – Ilustração que apresenta diferentes estágios da evolução embrionária e fetal do sistema nervoso central (SNC) humano, com foco no desenvolvimento do encéfalo. Adaptado de Filho e Pereira (2015).	24
Figura 5 – Esquematização das três configurações do corpo no processo de crescimento finito: configuração inicial sem tensão (Ω_0), configuração intermediária após o crescimento (Ω_1) e configuração final deformada (Ω). Adaptado de Oliveira (2024).	36
Figura 6 – Domínio computacional dividido em córtex e subcórtex, as condições de contorno e a faixa central onde foi inserida a irregularidade para induzir o dobramento.	40
Figura 7 – Ilustração da geometria utilizada nas simulações. À esquerda, destacam-se o semi-eixo maior (a) e o semi-eixo menor (b), com o subcórtex representado em cinza e o córtex em cinza escuro (com espessura t_c). Indica-se também a condição de deslocamento nulo na borda do furo. À direita, apresenta-se um detalhamento do furo elíptico, com destaque para o semi-eixo maior (c) e o semi-eixo menor (d).	41
Figura 8 – (a) Geometria discretizada em uma malha composta por 6195 elementos quadrilaterais bilineares. (b) Geometria discretizada em uma malha composta por 12495 elementos quadrilaterais bilineares.	42
Figura 9 – Cálculo do índice de girificação (IG). Em azul, o contorno da superfície cortical total, incluindo os sulcos. Em vermelho, o contorno da superfície externa visível. Adaptado de Cao et al. (2017).	43
Figura 10 – Exemplo de imagem de ressonância magnética (IRM) fetal com indicação dos parâmetros biométricos cerebrais: diâmetro biparietal (DBP), diâmetro occipitofrontal (DOF) e circunferência cefálica (CC). Adaptado de Oliveira et al. (2021).	44
Figura 11 – Representação esquemática da medida dos parâmetros biométricos (DOF, DBP) a partir da geometria deformada simulada.	44

Figura 12 – Análise de convergência: altura máxima $z_{\text{máx}}$ do corpo deformado em função do tamanho de malha h . Observa-se estabilização dos resultados à medida que h diminui.	47
Figura 13 – Evolução da girificação ao longo do tempo de simulação para uma única espessura cortical inicial ($t_c = 0,1$ cm). Em (a), apresenta-se o mapa de cores da variável de crescimento ϑ em três diferentes instantes da simulação, destacando as regiões cortical e subcortical. Em (b), é exibido o mapa de cores da variável de deformação elástica J^e nos mesmos instantes, também evidenciando a distinção entre as regiões cortical e subcortical.	48
Figura 14 – Comparação entre cinco diferentes espessuras corticais iniciais (t_c) e o tempo de simulação necessário para o início da formação de dobras. Cada imagem corresponde ao instante em que o dobramento é observado para um determinado valor de t_c	49
Figura 15 – Mapas de cores da deformação elástica J^e para seis diferentes valores de espessura cortical t_c	50
Figura 16 – Mapas de cores da variável de crescimento ϑ para seis diferentes valores de espessura cortical t_c , acompanhados dos respectivos comprimentos de onda λ observados em cada caso.	51
Figura 17 – Relação entre a espessura cortical t_c e o comprimento de onda λ . Em (a), constam os resultados obtidos neste estudo, cuja tendência foi representada por uma reta ajustada pelo método dos mínimos quadrados, resultando em um coeficiente angular $m = 9,51$. Em (b), imagem adaptada de Budday et al. (2014b), apresentam-se resultados analíticos e numéricos.	52
Figura 18 – Relação entre a espessura cortical t_c e o índice de girificação (IG). Em (a), resultados obtidos neste estudo. Em (b), imagem adaptada dos resultados de Budday et al. (2014a).	52
Figura 19 – Efeito do furo da malha para diferentes valores dos semi-eixos maior e menor, com espessura cortical $t_c = 0,15$ cm, razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$. Em (a), o semi-eixo maior (a_1) é de 0,74 cm e o semi-eixo menor (b_1) de 0,090 cm. Em (b), o semi-eixo maior (a_2) é de 1,00 cm e o semi-eixo menor (b_2) de 0,34 cm. Em (c), o semi-eixo maior (a_3) é de 1,24 cm e o semi-eixo menor (b_3) de 0,59 cm. Em (d), o semi-eixo maior (a_4) é de 1,74 cm e o semi-eixo menor (b_4) de 1,04 cm.	54

- Figura 20 – Efeito da espessura cortical inicial no padrão de dobramento com razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$. O aumento da espessura (t_c) reduz o número de giros e sulcos, além de aprofundá-los. Em (a), observa-se um número elevado de dobras rasas, caracterizando polimicrogiria. As imagens (b) e (c) apresentam um padrão considerado normal. Em (d), verifica-se uma redução no número de dobras, que se tornam mais espessas, semelhante à paquigiria. Em (e) e (f), há uma drástica diminuição do dobramento, característica da lisencefalia. 55
- Figura 21 – (a) Dobramento cortical com razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e $G_c/G_s = 3,6$ e espessura cortical inicial de $t_c = 0,075$ cm. (b) Imagem de ressonância magnética de um cérebro com polimicrogiria. Adaptado de Barkovich (2010). O caso apresenta múltiplos giros pequenos e sulcos rasos (a), um padrão semelhante ao observado na polimicrogiria (b). 56
- Figura 22 – (a) Dobramento cortical com razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e $G_c/G_s = 3,6$ e espessura cortical inicial de $t_c = 0,30$ cm. (b) Imagem de ressonância magnética de um cérebro com paquigiria. Caso cortesia de Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 8352. O caso apresenta uma redução no número de giros e sulcos, com giros mais longos e espessos (a), um padrão semelhante ao observado na paquigiria (b). 57
- Figura 23 – (a) Dobramento cortical com razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e $G_c/G_s = 3,6$ e espessura cortical inicial de $t_c = 0,75$ cm. (b) Cérebro com lisencefalia tipo I. Adaptado de Sarnat e Curatolo (2008). O caso apresenta uma diminuição drástica no número de giros e sulcos (a), um padrão semelhante ao observado na lisencefalia tipo I (b). 57
- Figura 24 – Efeito da razão de rigidez no padrão de dobramento com espessura cortical inicial $t_c = 0,15$ cm e razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$. Em (a), nota-se uma superfície completamente lisa, característica da lisencefalia. Em (b), há formação de dobras rasas, indicando um padrão semelhante à paquigiria. Em (c) e (d), observa-se um comportamento normal do crescimento cortical. 59
- Figura 25 – (a) Dobramento cortical com espessura cortical inicial $t_c = 0,15$ cm, razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$ e razão de rigidez $E_c/E_s = 1,65$. (b) Imagem de ressonância magnética de um cérebro com paquigiria. Caso cortesia do Dr. Vinay Shah, Radiopaedia.org, rID: 20767. A imagem apresenta giros e sulcos rasos e de difícil diferenciação (a), um padrão semelhante ao observado na paquigiria (b). 60

- Figura 26 – Dobramentos corticais obtidos com razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$ e razão de rigidez $E_c/E_s = 2,00$, para diferentes espessuras corticais iniciais: Em (a) $t_c = 0,075$ cm, apresentando um alto número de giros e sulcos, porém rasos, semelhantes aos descritos na polimicrogiria. Em (b) $t_c = 0,30$ cm, exibindo uma diminuição no número de giros e sulcos, que se tornam espessos e rasos, características encontradas na paquigiria. Em (c) $t_c = 0,80$ cm, resultando na perda total de giros e sulcos (agiria), típica da lisencefalia tipo I. 61
- Figura 27 – Efeito da razão da taxa de crescimento no padrão de dobramento com espessura cortical inicial $t_c = 0,15$ cm e razão da rigidez $E_c/E_s = 3,0$. Em (a)-(b), observam-se baixos valores da razão G_c/G_s , resultando em áreas subcorticais maiores e córtices com dobras rasas e menos proeminentes, semelhantes aos padrões corticais da paquigiria. Em (c)-(f), observa-se um aumento contínuo dos valores da razão G_c/G_s , resultando em padrões sem malformações aparentes e na estabilização do tamanho da área subcortical. 62
- Figura 28 – Exemplo do surgimento de dobras secundárias a partir do refinamento da malha com espessura cortical inicial $t_c = 0,10$ cm, razão da rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$, ilustrado em dois instantes de tempo distintos ($t_1 = 34$ SG e $t_2 = 40$ SG). Em (a) uma malha discretizada com $n_1 = 105$ pontos, na qual não se observam dobras secundárias. Em (b) uma malha discretizada com $n_2 = 170$ pontos, com a presença de dobras secundárias em t_2 64
- Figura 29 – Comparação do padrão de dobramento cortical entre o modelo com crescimento cortical constante e o modelo para o caso Zika, considerando três instantes de tempo (29 SG, 32 SG e 40 SG), uma espessura cortical inicial de $t_c = 0,15$ cm, razão de rigidez $E_c/E_s = 3,00$. Em (a), apresenta-se o resultado para o modelo com crescimento constante com razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$. Em (b), o resultado para o modelo ajustado com $K = 2,0$ e $r = 0,0137$. 65
- Figura 30 – Efeito da alteração dos parâmetros para $K = 1,5$ e $r = 0,01$ no padrão de dobramento com espessura cortical inicial $t_c = 0,15$ cm e razão da rigidez $E_c/E_s = 3,0$, utilizando o modelo para o caso Zika, com apresentação em diferentes instantes de tempo (29 SG, 32 SG e 40 SG). 66
- Figura 31 – (a) Dobramento cortical utilizando o modelo para o caso ZIKV com espessura cortical inicial $t_c = 0,15$ cm e razão de rigidez $E_c/E_s = 3,00$. (b) Imagem de ressonância magnética em corte axial de um cérebro com microcefalia. (c) Imagem de ressonância magnética em corte sagital de um crânio com microcefalia. Adaptado de Brito et al. (2018). 68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Altura máxima do corpo deformado para diferentes resoluções de malha.	47
Tabela 2	–	Comparação entre dados biométricos cerebrais saudáveis e resultados simulados para um crescimento típico e outro afetado pelo vírus Zika.	67
Tabela 3	–	Comparação dos desvios percentuais dos parâmetros biométricos: dados reais e resultados simulados.	68
Tabela 4	–	Circunferência Cefálica (CC) em mm por semana gestacional (semanas completas) com base nos percentis da população fetal. Adaptação da tabela disponibilizada pelo projeto INTERGROWTH-21 st	78
Tabela 5	–	Diâmetro Biparietal (DBP) em mm por semana gestacional (semanas completas) com base nos percentis da população fetal. Adaptação da tabela disponibilizada pelo projeto INTERGROWTH-21 st	79
Tabela 6	–	Diâmetro Occipito-Frontal (DOF) em mm por semana gestacional (semanas completas) com base nos percentis da população fetal. Adaptação da tabela disponibilizada pelo projeto INTERGROWTH-21 st	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SCZ	<i>Infecção pelo vírus Zika</i>
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>
SNP	<i>Sistema Nervoso Periférico</i>
DBP	<i>Diâmetro biparietal</i>
DOF	<i>Diâmetro occipitofrontal</i>
CC	<i>Circunferência cefálica</i>
ZIKV	<i>Vírus Zika</i>
OMS	<i>Organização Mundial da Saúde</i>
ABHH	<i>Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular</i>
NH	<i>Neo-Hookeano</i>
FEniCS	<i>FEniCS Computing Platform</i>
FEniCSx	<i>FEniCS Computing Platform X</i>
IG	<i>Índice de Girificação</i>
IRM	<i>Imagem de Ressonância Magnética</i>
SG	<i>semana gestacional</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

t_c	Espessura cortical inicial
E_c/E_s	Razão de rigidez entre córtex e subcórtex
G_c/G_s	Razão da taxa de crescimento cortical e sbcortical
Ω_0	Configuração de referência (ou indeformada)
Ω_1	Configuração intermediária
Ω	Configuração deformada
$\mathbf{P}$	Primeiro tensor de tensão de Piola-Kirchhoff
$\mathbf{B}$	Forças de corpo
$\mathbf{u}$	Campo de deslocamentos
$\mathbf{T}$	Vetor de tensão
$\mathbf{N}$	Vetor normal à superfície de contorno na configuração de referência
$\mathbf{F}$	Tensor gradiente de deformação
$\Psi(\mathbf{F})$	Função densidade de energia de deformação
$\mathbf{I}$	Tensor identidade
$\mathbf{F}^e$	Tensor gradiente de deformação elástica
$\mathbf{F}^g$	Tensor gradiente de crescimento
J	Determinante do tensor gradiente de deformação
J^e	Determinante do tensor gradiente de deformação elástico
J^g	Determinante do tensor gradiente de deformação de crescimento
ϑ	Multiplicador (ou fator) de crescimento
λ, μ	Parâmetros de Lamé
$\langle \bullet \rangle$	Função degrau
r	Parâmetro de controle da taxa de crescimento cortical
K	Valor Máximo da Variável de crescimento cortical
a	Semi-eixo maior
b	Semi-eixo menor
p	Perímetro
δ	Desvio percentual

SUMÁRIO

1	Introdução	15
1.1	Motivação	16
1.2	Revisão da Literatura	17
1.3	Objetivos	17
1.4	Organização	18
2	Fundamentação Teórica	20
2.1	Sistema Nervoso	20
2.1.1	Componentes, Estruturas e Funções	20
2.2	O Cérebro	22
2.3	Desenvolvimento Cerebral	24
2.3.1	Embriogênese do sistema nervoso central	24
2.3.2	Malformações do córtex cerebral	25
2.4	Zika Vírus	27
2.4.1	Transmissão do vírus Zika	28
2.4.2	Vírus Zika e a Microcefalia	28
2.5	Crescimento Cerebral	29
2.5.1	Revisão de Modelos na Literatura	30
3	Modelagem Computacional	33
3.1	Mecânica do Contínuo	33
3.2	Equações Governantes	33
3.3	Equações Constitutivas	34
3.3.1	Modelo Neo-Hookeano	35
3.4	Teoria do Crescimento Finito	35
3.5	Modelo do Crescimento Cerebral	36
3.5.1	Modelo Matemático	37
3.5.2	Modelo Modificado para o ZIKV	38
3.5.3	Resumo do modelo	39
3.6	Implementação Computacional	39
3.6.1	Geometria Retangular	39
3.6.2	Geometria Elíptica	40
3.6.3	Cálculo do Índice de Girificação	42
3.6.4	Cálculo dos Parâmetros Biométricos	43
<i>3.6.4.1</i>	Cálculo dos Desvios Percentuais	45
4	Experimentos Computacionais	46
4.1	Descrição Geral dos Experimentos	46
4.1.1	Estudo de Convergência de Malha	46
4.2	Experimento com Malha Retangular	48

4.2.1	Influência da espessura cortical	49
4.3	Experimento com Geometria em forma de Elipse	53
4.3.1	Efeito do Furo da Malha	53
4.3.2	Efeito da Espessura Cortical	55
4.3.3	Efeito da Rigidez Cortical e Subcortical	58
4.3.4	Efeito da Taxa de Crescimento Cortical e Subcortical	61
4.3.5	Índice de Girificação	63
4.3.6	Dobras Secundárias	63
4.4	Experimento Caso Zika	65
5	Conclusões	69
5.1	Limitações	70
5.2	Trabalhos Futuros	70
	REFERÊNCIAS	72
A	Tabelas do INTERGROWTH	78

1 Introdução

No interior do crânio dos mamíferos encontra-se o cérebro, cuja camada externa, denominada córtex ou substância cinzenta, é constituída principalmente pelos corpos celulares dos neurônios. A parte interna, o subcórtex ou substância branca, é formada pelos axônios, prolongamentos desses neurônios.

A capacidade de processamento do cérebro está diretamente relacionada ao número de neurônios, suas conexões e à velocidade de transmissão dos sinais. Por isso, tanto o volume quanto a área superficial cerebral são considerados marcadores importantes de inteligência. O cérebro humano, com aproximadamente 100 bilhões de neurônios (Filho e Pereira, 2015), 0,15 quatrilhão de conexões e pesando cerca de 1500 g, é comumente considerado o mais desenvolvido (Herculano-Houzel, 2009).

Embora cérebros maiores estejam geralmente associados a mamíferos de maior porte (Welker, 1990), estudos revelam que a área superficial cerebral aumenta mais rapidamente do que o volume (Roth e Dicke, 2005). Além disso, mamíferos maiores apresentam cérebros mais convolutos. Comparações entre espécies como carneiro, porco e vaca mostram que o grau de girificação cresce com o tamanho cerebral (Zilles et al., 2013), enquanto a espessura cortical varia pouco entre espécies (Welker, 1990). Isso sugere que a girificação, ou dobramento cortical, o processo responsável pela formação dos giros (dobras) e sulcos (fendas) durante o desenvolvimento cerebral, não é determinada exclusivamente pelo tamanho do cérebro (Zilles et al., 1988), apontando para a influência de fatores como espessura, rigidez e crescimento cortical durante o desenvolvimento (Budday et al., 2014a).

O desenvolvimento cerebral dos mamíferos ocorre em duas fases essenciais para a formação das dobras corticais (Roth e Dicke, 2005). Inicialmente, células progenitoras próximas aos ventrículos se dividem simetricamente, aumentando o número total de células. Posteriormente, passam a se dividir de forma assimétrica, gerando um neurônio e uma nova célula progenitora (Sun e Hevner, 2014). Esses neurônios migram em direção à superfície cerebral ao longo das células gliais radiais, formando o córtex (Hatten, 1999).

De acordo com a hipótese da unidade radial, neurônios originados de uma mesma célula progenitora se organizam em colunas corticais (Rakic, 1988). A divisão simétrica contribui principalmente para o aumento da área superficial do cérebro, enquanto a assimétrica está relacionada ao crescimento da espessura cortical (Roth e Dicke, 2005).

Irregularidades nesses processos podem resultar em malformações, como a polimicrogiria, caracterizada por aumento da área superficial com dobras excessivas e pequenas (Tortori-Donati et al., 2005), e a lisencefalia, marcada por espessura cortical aumentada e ausência total ou parcial de dobramentos (Landrieu et al., 1998). Essas anomalias frequentemente estão associadas a distúrbios neurológicos graves, como atraso no desenvolvimento,

epilepsia, esquizofrenia e autismo (Raybaud e Widjaja, 2011). Apesar de sua relevância clínica, os mecanismos responsáveis pela formação das dobras corticais ainda não são totalmente compreendidos (Ronan et al., 2014).

Fatores externos também podem interferir nos processos de proliferação e migração celular durante o desenvolvimento do sistema nervoso, contribuindo para essas malformações (Guerrini e Dobyns, 2014). Um exemplo notável é a infecção pelo vírus Zika, que pode comprometer o sistema nervoso em diferentes fases do desenvolvimento. Quando transmitido verticalmente, da mãe para o feto durante a gestação, pode levar ao desenvolvimento da Síndrome Congênita do Zika (SCZ) (Group, 2016), caracterizada por microcefalia e calcificações intracranianas. Em adultos, a infecção está associada à síndrome de Guillain-Barré (VIRUS, 2016).

1.1 Motivação

Embora seja bem compreendido que o processo de dobramento cortical está intimamente ligado à minimização da distância entre os neurônios, potencializando, portanto, a capacidade de processamento de informações do cérebro (Zilles et al., 2013), os mecanismos que regem esse processo ainda permanecem pouco esclarecidos. Estudos citológicos, por si só, têm se mostrado insuficientes para explicar completamente a formação dos sulcos e giros do córtex cerebral (Schwartzkroin e Walsh, 2000), sendo que investigações mais recentes sugerem que fatores mecânicos podem desempenhar um papel determinante nesse fenômeno (Bayly et al., 2013). Diante dessa lacuna no entendimento da morfogênese cerebral, torna-se necessário adotar abordagens que considerem os aspectos físicos e estruturais do tecido cerebral durante seu desenvolvimento.

Paralelamente, as questões clínicas emergentes tornam essa investigação ainda mais urgente. A microcefalia, uma manifestação severa da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, exemplifica de forma clara as consequências do desenvolvimento anômalo do cérebro. Em 2015, foi registrado um aumento expressivo no número de casos de crianças nascidas com microcefalia na região Nordeste do Brasil (Group, 2016; Oliveira, 2016). Além da redução do tamanho da cabeça, observou-se que muitos recém-nascidos apresentavam um córtex cerebral anormalmente pequeno. Notavelmente, mesmo crianças com perímetro cefálico dentro da normalidade mostraram déficits neurológicos importantes, o que evidencia a relevância de compreender os princípios biomecânicos e morfogenéticos por trás dessas alterações, a fim de subsidiar possíveis tratamentos e estratégias de intervenção.

Dessa forma, este trabalho justifica-se tanto pelo desafio científico de compreender os fatores mecânicos envolvidos na girificação quanto pela relevância clínica de tais conhecimentos frente a distúrbios neurológicos do desenvolvimento, como os associados à infecção pelo vírus Zika.

1.2 Revisão da Literatura

Diversos estudos têm buscado compreender os mecanismos biomecânicos subjacentes ao dobramento cortical, propondo modelos integrativos que conciliam hipóteses anteriormente tratadas como concorrentes, como a tração axonal e o crescimento diferencial entre córtex e subcórtex. Bayly et al. (2013) e Budday et al. (2014a, 2014b) desenvolveram modelos matemáticos e computacionais que incorporam simultaneamente essas hipóteses. Esses autores identificaram condições críticas para o início do dobramento e investigaram padrões morfológicos complexos, oferecendo, inclusive, interpretações mecânicas para malformações corticais como lisencefalia e polimicrogiria. Complementando essa abordagem, Wang et al. (2019) propuseram um modelo alternativo baseado na analogia com a expansão térmica, utilizando parâmetros biométricos gestacionais, cujos resultados reforçam os achados anteriores.

Além das investigações voltadas ao desenvolvimento cortical normal, estudos mais recentes focam nos efeitos de agentes patológicos. O impacto da infecção por vírus Zika durante a gestação passou a ser amplamente investigado após o surto de 2015 no Nordeste brasileiro, associado ao aumento expressivo de casos de microcefalia. Trabalhos como os do Microcephaly Epidemic Research Group (Group, 2016), de Honorato (2019) e Maniero et al. (2016) destacam a correlação entre a infecção viral e alterações no desenvolvimento cerebral fetal, reforçando a relevância de análises morfomecânicas no contexto de malformações induzidas.

Complementarmente, estudos populacionais como o INTERGROWTH-21st (2014) fornecem dados de referência sobre o crescimento fetal e neonatal, permitindo comparações mais precisas com populações afetadas por distúrbios do desenvolvimento. Essas referências são fundamentais para validar modelos e hipóteses sobre alterações morfológicas em contextos normais e patológicos.

1.3 Objetivos

O principal objetivo deste trabalho é investigar, por meio de modelagem computacional, os mecanismos biomecânicos associados ao dobramento cortical durante o desenvolvimento cerebral fetal, com ênfase na influência de parâmetros morfológicos e na simulação de condições patológicas, como a infecção pelo vírus Zika.

Para isso, os objetivos específicos deste trabalho foram organizados da seguinte forma:

1. Reproduzir o modelo de Budday et al. (2014a, 2014b) aplicado a uma geometria tridimensional retangular em estado de deformação plana, representativa de um corte

transversal do cérebro, a fim de analisar a influência da espessura cortical inicial na formação de padrões.

2. Estender o modelo para uma geometria elíptica representativa de cortes axiais do cérebro de um feto no intervalo de 20 a 24 semanas de gestação e avaliar os efeitos da espessura cortical inicial (t_c), da razão de rigidez entre córtex e subcórtex (E_c/E_s) e da razão entre suas taxas de crescimento (G_c/G_s) nos padrões de malformações corticais.
3. Adaptar o modelo biomecânico para simular alterações morfológicas, de forma qualitativa, associadas à infecção por vírus Zika durante a gestação.

1.4 Organização

A presente dissertação está organizada em cinco capítulos, além das referências bibliográficas, apresentadas ao final do documento. No Capítulo 2, são abordados os fundamentos teóricos necessários à compreensão do problema investigado. São discutidos aspectos relevantes da morfologia cerebral, do processo de desenvolvimento do córtex e dos efeitos potenciais da infecção pelo vírus Zika durante a gestação. Ademais, apresentam-se as principais teorias de crescimento aplicáveis à modelagem biomecânica do cérebro em formação, assim como uma revisão de modelos aplicados ao crescimento cortical.

O Capítulo 3 é dedicado à descrição da modelagem computacional. Inicialmente, são introduzidos os conceitos fundamentais da mecânica do contínuo e da teoria do crescimento finito. Em seguida, apresenta-se o modelo matemático utilizado para a simulação do crescimento cortical, fundamentado na formulação proposta por Budday et al. (2014a, 2014b) e adaptações específicas para representar os efeitos do ZIKV. Na sequência, detalha-se a formulação numérica do problema, bem como a implementação computacional, contemplando diferentes geometrias (retangular e elíptica) utilizadas nas simulações. Por fim, são descritos os procedimentos para o cálculo do índice de girificação e dos parâmetros biométricos, incluindo os desvios percentuais relativos aos dados de referência.

O Capítulo 4 expõe os experimentos computacionais conduzidos neste trabalho, organizados em três etapas principais. A primeira etapa tem como objetivo a validação do modelo proposto em uma configuração simplificada, por meio da reprodução de resultados existentes na literatura. A segunda etapa consiste na aplicação do modelo em uma geometria elíptica compatível com imagens obtidas de fetos no segundo trimestre gestacional, com o intuito de avaliar a influência de parâmetros biomecânicos, como espessura cortical, rigidez relativa entre córtex e subcórtex, e taxas diferenciais de crescimento, sobre os padrões de dobramento. A terceira etapa propõe a simulação dos efeitos da infecção pelo

vírus Zika na formação do córtex fetal, utilizando-se a mesma configuração geométrica da etapa anterior.

Finalmente, o Capítulo 5 apresenta as conclusões do estudo, destacando as principais contribuições e limitações do modelo adotado, além de sugerir possíveis direções para investigações futuras. O trabalho é concluído com a listagem das referências bibliográficas utilizadas ao longo do desenvolvimento da pesquisa.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Sistema Nervoso

Para compreender o funcionamento do cérebro, é necessário primeiramente abordar o sistema nervoso como um todo. A maioria dos animais apresenta um sistema nervoso, com diferentes níveis de complexidade, que é, de modo geral, responsável por captar estímulos, processar informações e coordenar as respostas do organismo. Ele regula funções vitais, controla ações voluntárias e involuntárias, e possibilita atividades cognitivas.

Nesta seção, abordam-se os componentes que formam o tecido do sistema nervoso, suas principais estruturas e funções, com ênfase nas funções da superfície cerebral (o córtex).

2.1.1 Componentes, Estruturas e Funções

A descrição da constituição celular e da compartimentalização anatômica do sistema nervoso humano apresentada na primeira parte desta seção fundamenta-se na obra de Filho e Pereira (2015).

No ser humano, o tecido nervoso é composto principalmente por dois tipos celulares: os neurônios e a neurógli. Os neurônios são células especializadas em receber, processar e transmitir informações. Estima-se que o sistema nervoso humano contenha cerca de 100 bilhões dessas células, organizadas em uma complexa rede de comunicação. Já as células da neurógli, também conhecidas como células gliais, oferecem suporte estrutural e funcional aos neurônios. Além de fornecer nutrientes e regular o ambiente extracelular, essas células aceleram a condução dos impulsos nervosos, atuam na remoção de microrganismos e detritos celulares, e promovem o isolamento elétrico entre os neurônios, evitando o espalhamento indesejado dos impulsos nervosos.

O sistema nervoso é dividido em duas porções principais: o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP). Cada uma dessas divisões possui estruturas e funções específicas, mas ambas atuam de forma integrada para manter o funcionamento do organismo.

O Sistema Nervoso Central é constituído pelo encéfalo e pela medula espinhal. O encéfalo, por sua vez, é dividido em três principais regiões: o cérebro, o tronco encefálico e o cerebelo.

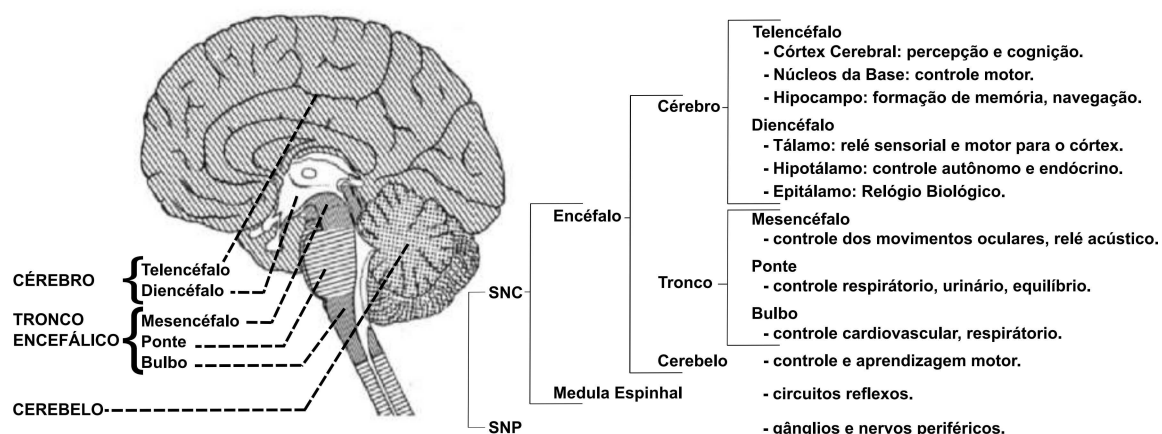


Figura 1 – Esquemática das principais subdivisões do encéfalo e do sistema nervoso, destacando as principais funções atribuídas a cada região. Adaptado de Filho e Pereira (2015).

Na Figura 1, apresenta-se uma figura que ilustra as subdivisões do encéfalo, acompanhada de uma esquematização do sistema nervoso. A imagem está organizada em tópicos que destacam as principais funções de cada região.

O cérebro compreende o telencéfalo e o diencefalo. O telencéfalo inclui o córtex cerebral, que está envolvido em funções como percepção, cognição, aprendizagem e planejamento motor, os núcleos da base, que participam do controle motor, e o hipocampo, importante na formação de memória e na navegação espacial. O diencefalo é constituído pelo tálamo, que atua como um centro de retransmissão sensorial e motora para o córtex cerebral, pelo hipotálamo, responsável pelo controle autônomo e endócrino e pelo epitálamo, cuja principal estrutura é a glândula pineal (ou epífise), que regula o ciclo circadiano.

O tronco encefálico inclui o mesencéfalo, o metencéfalo e o mielencéfalo. O mesencéfalo está relacionado ao controle dos movimentos oculares, funções auditivas e à condução de informações motoras e sensoriais. O metencéfalo é composto pelo cerebelo, que atua no controle e na aprendizagem motora, e pela ponte, que está envolvida na regulação das funções respiratórias, urinárias, vestibulares e na coordenação dos movimentos oculares. O mielencéfalo contém o bulbo, que regula funções cardiovasculares, respiratórias e reflexos primitivos associados ao tronco encefálico.

A medula espinhal, conectada ao encéfalo, é responsável pelos circuitos reflexos e permite interações tanto horizontais quanto verticais dentro do sistema nervoso. As interações horizontais, como as que ocorrem entre neurônios no mesmo nível, permitem a integração e a modificação das informações recebidas. As interações verticais, que envolvem a transmissão de informações entre diferentes níveis do sistema nervoso, possibilitam a coordenação e o controle das funções motoras e sensoriais.

Já o Sistema Nervoso Periférico é formado pelos gânglios e nervos, sendo composto

por fibras aferentes sensoriais (que levam informações do corpo ao sistema nervoso central), fibras eferentes motoras (que conduzem comandos do sistema nervoso central ao corpo) e nervos mistos, que possuem ambas as funções.

2.2 O Cérebro

As informações apresentadas a seguir sobre a organização anatômica e funcional do cérebro humano, incluindo a descrição dos giros, sulcos, fissuras, lobos cerebrais e áreas de Brodmann, têm como principal referência a obra de Bear et al. (2017), exceto quando explicitado de outra forma.

Observa-se que o sistema nervoso é composto por diversos elementos. No entanto, este estudo concentra-se na superfície do encéfalo, abordando em mais detalhes suas subdivisões e respectivas funções.

O cérebro humano possui uma superfície bastante enrugada, composta por elevações conhecidas como giros e depressões denominadas sulcos, sendo que os sulcos mais profundos recebem o nome de fissuras. Embora a configuração dessas estruturas apresente variações entre os indivíduos, há certos padrões comuns entre todos os cérebros. Um exemplo marcante é o sulco central, que separa funcionalmente o giro pré-central, relacionado ao controle de movimentos voluntários, do giro pós-central, ligado à percepção sensitiva do corpo. Além disso, o giro temporal superior está associado à função auditiva.

Apresentam-se, a seguir, a Figura 2, que ilustra a divisão dos lobos cerebrais, e a Figura 3, que representa as áreas de Brodmann.

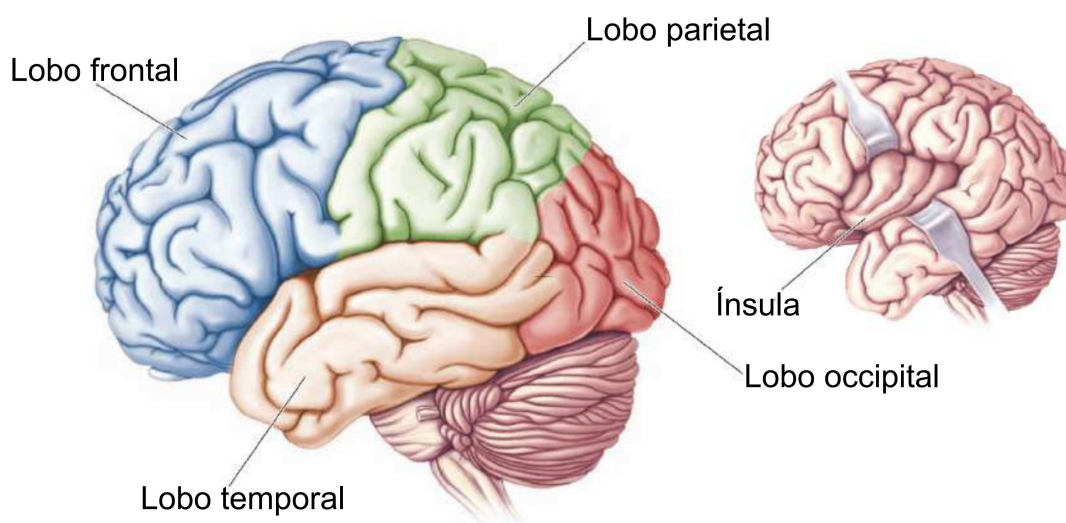


Figura 2 – Representação anatômica dos principais lobos cerebrais, frontal, parietal, temporal, occipital e a ínsula, com base em suas localizações relativas aos ossos do crânio. Adaptado de Bear et al. (2017).

Em termos anatômicos, o cérebro é convencionalmente dividido em lobos frontal, parietal, temporal, occipital, além da ínsula, com base na localização dos ossos cranianos adjacentes. O sulco central separa os lobos frontal e parietal, enquanto a fissura lateral delimita os lobos temporal e frontal. A ínsula, por sua vez, é uma estrutura cortical menos visível, situada abaixo da fissura lateral e entre os lobos parietal e temporal.

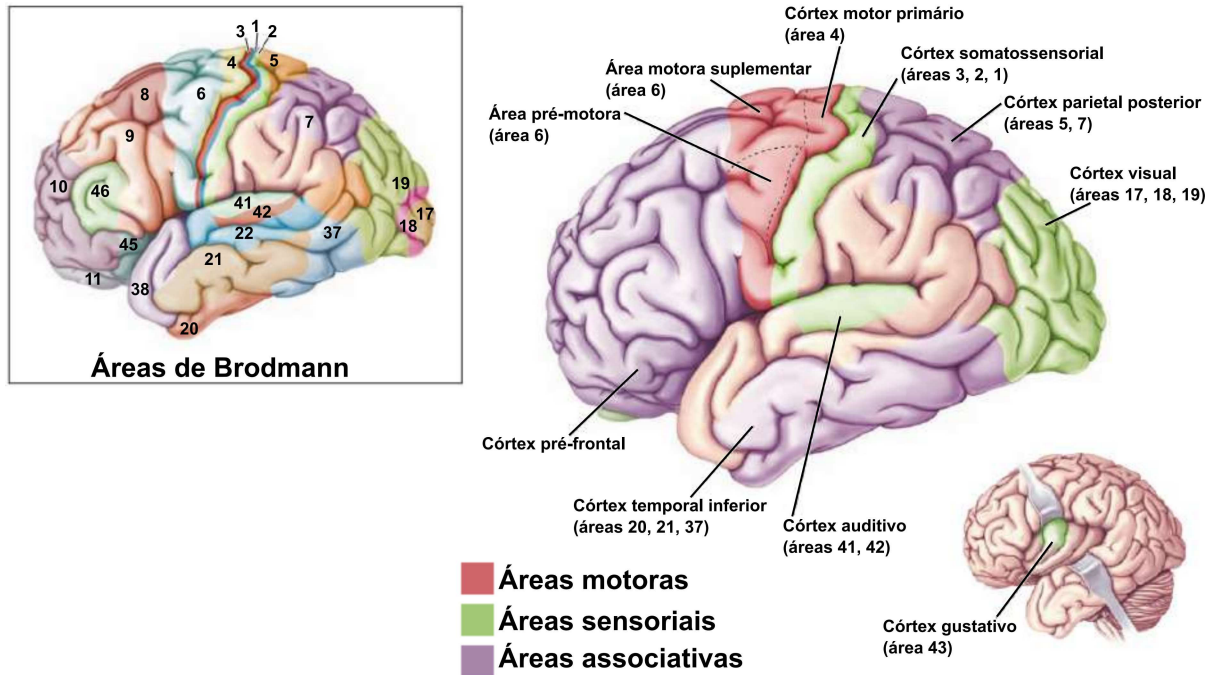


Figura 3 – Distribuição das áreas corticais definidas por Brodmann, associadas a funções sensoriais, motoras e cognitivas específicas. Adaptado de Bear et al. (2017).

O córtex cerebral está organizado em regiões funcionais distintas, denominadas áreas de Brodmann, que apresentam variações tanto na estrutura microscópica quanto nas funções que desempenham. As regiões visuais situam-se no lobo occipital, as áreas somatossensoriais ocupam o lobo parietal, as auditivas, o lobo temporal, e as gustativas, próximas à ínsula. Existem também regiões específicas para o controle motor, localizadas no lobo frontal, como o córtex motor primário, a área motora suplementar e a pré-motora. Em humanos, grande parte do córtex, no entanto, não está envolvida diretamente com percepção ou movimento, sendo dedicada a funções cognitivas superiores. Essas são chamadas de áreas associativas, destacando-se o córtex pré-frontal, parietal posterior e temporal inferior, que atuam na integração e interpretação de informações sensoriais e no planejamento de ações complexas.

2.3 Desenvolvimento Cerebral

Apresenta-se, nesta seção, uma breve retrospectiva da embriogênese do sistema nervoso central, bem como uma análise de malformações associadas ao desenvolvimento fetal.

2.3.1 Embriogênese do sistema nervoso central

A Figura 4 apresenta os estágios da evolução embrionária e fetal do sistema nervoso central humano.

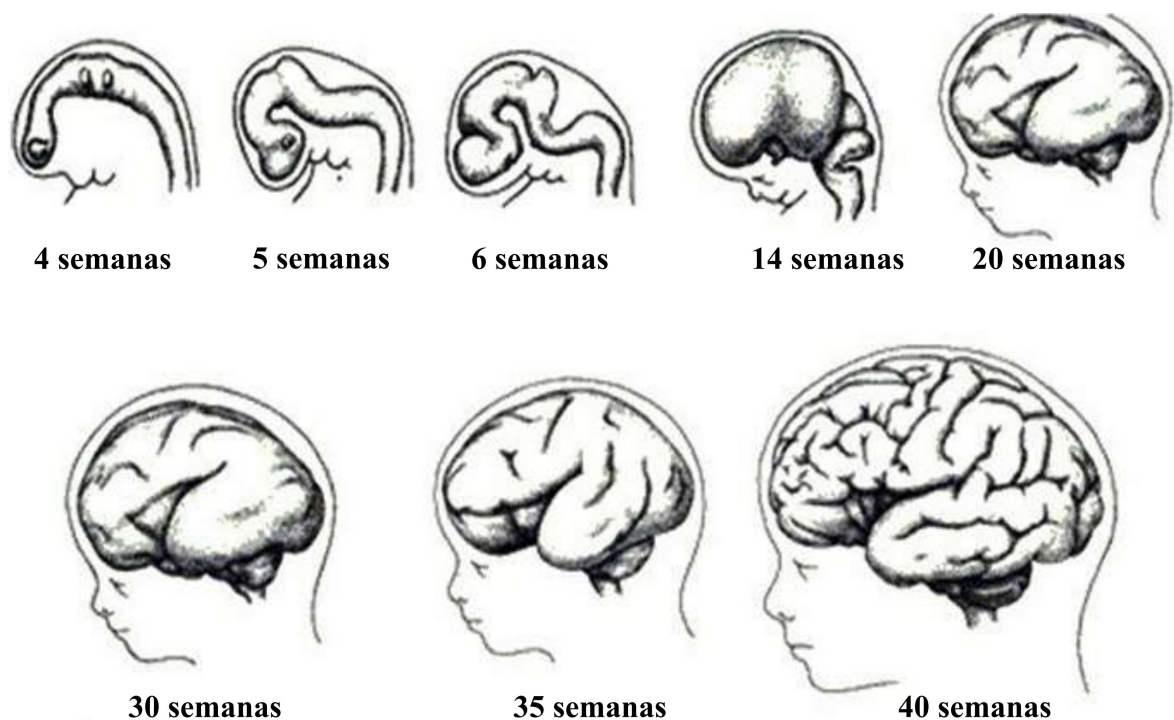


Figura 4 – Ilustração que apresenta diferentes estágios da evolução embrionária e fetal do sistema nervoso central (SNC) humano, com foco no desenvolvimento do encéfalo. Adaptado de Filho e Pereira (2015).

O sistema nervoso central origina-se de um espessamento dorsal do ectoderma denominado placa neural, que surge por volta da metade da terceira semana de desenvolvimento embrionário. Essa estrutura é induzida pela notocorda subjacente e pelo mesoderma paraxial. A placa neural sofre invaginação, formando um sulco neural ladeado por pregas neurais. Durante a quarta semana, essas pregas começam a se fundir para formar o tubo neural. No entanto, algumas células neuroectodérmicas não se incorporam ao tubo e permanecem entre este e o ectoderma superficial, originando a crista neural (Moore et al., 2020).

A porção cefálica do tubo neural origina o encéfalo, inicialmente dividido em três vesículas: encéfalo anterior, médio e posterior. O encéfalo anterior desenvolve-se nos

hemisférios cerebrais e no diencefalo, o encéfalo médio embrionário permanece como tal no adulto, e o encéfalo posterior origina a ponte, o cerebelo e o bulbo. As demais regiões do tubo neural originam a medula espinhal. A luz interna do tubo neural, denominada canal neural, evolui para formar os ventrículos encefálicos e o canal central da medula espinhal. O espessamento das paredes do tubo neural ocorre devido à proliferação das células neuroepiteliais, as quais originam todos os neurônios e as células da macroglia do SNC. A micróglia, por sua vez, deriva de células mesenquimais que penetram o sistema nervoso juntamente com vasos sanguíneos.

A hipófise desenvolve-se a partir de duas origens distintas e complementares: uma evaginação do ectoderma do estomodeu, chamada bolsa hipofisária, que dá origem à adenoipófise, e uma invaginação do neuroectoderma do diencefalo, denominada broto neuroipofisário, que origina a neuro-hipófise. As células da crista neural também originam os gânglios cranianos, espinhais e autônomos, às células de Schwann (responsáveis pela bainha de mielina nos axônios periféricos), à maior parte do sistema nervoso autônomo e a todo o tecido cromafim, incluindo a medula da glândula suprarrenal.

2.3.2 Malformações do córtex cerebral

As malformações do córtex cerebral são alterações no desenvolvimento normal da arquitetura cortical, resultantes de distúrbios genéticos, ambientais ou multifatoriais que afetam processos fundamentais como a proliferação, migração e organização neuronal. Essas alterações podem comprometer gravemente a função cerebral, ocasionando déficits motores, cognitivos e epilepsias de difícil controle. Entre as principais malformações corticais destacam-se a lisencefalia, a paquigiria, a polimicrogria e a microcefalia. Cada uma apresenta características morfológicas e funcionais específicas.

Na sequência, abordam-se as malformações do córtex cerebral, suas possíveis causas e características estruturais. A polimicrogria é caracterizada pela presença de múltiplos pequenos giros. A distribuição dessa alteração varia, podendo incluir formas bilaterais simétricas, assimétricas ou unilaterais. A polimicrogria frontoparietal bilateral representa a manifestação mais grave (Silveira e Bensson, 2021), associada a manifestações neurológicas significativas. Macroscopicamente, o córtex aparenta ser espesso, contudo, a visualização microscópica revela um excessivo dobramento, que nem sempre corresponde a um aumento real da espessura cortical. A causa exata dessa condição ainda não é totalmente compreendida. A polimicrogria pode decorrer de diferentes fatores, como infecções durante a gestação, lesões vasculares, exposição a substâncias tóxicas ou mutações genéticas (Guerrini e Dobyns, 2014).

A lisencefalia (do grego, “cérebro liso”) é uma malformação que ocorre quando poucos neurônios conseguem migrar até o córtex durante o desenvolvimento embrionário. É caracterizada por um córtex cerebral espesso e mal estruturado, que pode apresentar

ausência total de sulcos (lissencefalia completa) ou giros anormalmente largos separados por sulcos superficiais (lissencefalia incompleta ou paquigiria) (Guerrini e Dobyns, 2014). A paquigiria costuma apresentar manifestações clínicas menos graves do que a lissencefalia completa.

A lissencefalia tipo I, ou clássica, é a forma mais comum e está associada a mutações nos genes LIS1 e DCX. Já a lissencefalia tipo II, também chamada de lissencefalia do paralelepípedo, está relacionada a mutações nos genes TUBA1A e GPR56. Esta forma decorre de uma migração excessiva de células da crista neural para as leptomeninges, combinada com alterações na integridade da superfície da camada pial (Silveira e Bensson, 2021).

Embora causas genéticas sejam as mais frequentes na origem da lissencefalia e da paquigiria, fatores ambientais ou adquiridos que interfiram na migração neuronal também podem resultar nessas malformações, a exemplo de infecções fetais pelo vírus Zika.

A microcefalia é uma malformação congênita do sistema nervoso central, caracterizada por um perímetro cefálico significativamente inferior ao padrão esperado para a idade gestacional. Geralmente, é definida como um valor menor que dois desvios-padrão abaixo da média e, nos casos mais graves, inferior a três desvios-padrão (Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, 2017). Em sua maioria, resulta da interrupção ou redução do crescimento cerebral intrauterino e pode estar associada a diversos comprometimentos neurológicos, como atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, déficits cognitivos, distúrbios motores, epilepsia e alterações sensoriais. A etiologia é multifatorial, incluindo causas genéticas, infecções congênitas (como o vírus Zika), entre outras.

A microcefalia e a lissencefalia são malformações cerebrais que podem ocorrer isoladamente ou de forma concomitante. A primeira está relacionada à proliferação neural reduzida (Silveira e Bensson, 2021), enquanto a segunda decorre de alterações na proliferação e na migração neuronal, resultando em uma superfície cortical lisa e com sulcos pouco desenvolvidos. Infecções congênitas, como a causada pelo vírus Zika, podem afetar ambos os processos, ocasionando grave comprometimento do desenvolvimento cerebral, com redução volumétrica e morfologia cortical simplificada.

O diagnóstico da microcefalia é realizado quando o feto ou recém-nascido apresenta perímetro cefálico abaixo da média, conforme curvas de referência (França et al., 2018). Entretanto, o diagnóstico pré-natal pode gerar resultados falso-positivos. Destaca-se que, até o momento, não há uma curva de referência universalmente aceita para esse fim. Para fins deste estudo, adotou-se como referência as tabelas do INTERGROWTH-21st (2014), apresentadas em anexo (Tabelas 4, 5 e 6), considerando-se microcefalia quando os dados biométricos estiverem abaixo do 3º percentil (Honorato, 2019).

O INTERGROWTH-21st é um projeto multicêntrico internacional coordenado pela

Universidade de Oxford, cujo objetivo é estabelecer padrões globais para o crescimento fetal e neonatal. O estudo foi conduzido com populações saudáveis, selecionadas segundo critérios clínicos, nutricionais e sociais rigorosos.

O principal propósito do projeto consiste em oferecer parâmetros confiáveis para o acompanhamento do desenvolvimento intrauterino e pós-natal em diversas regiões do mundo, promovendo equidade nos cuidados materno-infantis. As tabelas do projeto INTERGROWTH-21st são amplamente utilizadas em contextos clínicos e científicos para avaliação de medidas biométricas, como diâmetro biparietal (DBP), diâmetro occipitofrontal (DOF), circunferência cefálica (CC), entre outras.

2.4 Zika Vírus

O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, transmitido principalmente pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, vetor também responsável pela disseminação de outros vírus, como dengue, chikungunya e febre amarela. Identificado pela primeira vez em 1947 na floresta Zika, em Uganda, durante estudos com macacos do gênero *Macaca mulatta* (Kirya et al., 1977), o ZIKV foi inicialmente considerado de baixa importância clínica, devido à manifestação geralmente branda da infecção em humanos.

Casos humanos esporádicos foram relatados na Ásia e na África desde 1960, mas o primeiro grande surto ocorreu em 2007 na Micronésia, seguido por um surto significativo em 2013 na Polinésia Francesa. A partir de 2015, o vírus se espalhou amplamente nas Américas, atingindo o pico em 2016. Até julho de 2019, a transmissão havia sido registrada em 87 países e territórios. Duas linhagens principais do ZIKV foram identificadas: africana e asiática. Esta última foi responsável pelos surtos nas Américas e na Ásia, incluindo o surto de 2018 na Índia, o que evidencia seu potencial epidêmico. A linhagem africana, embora menos estudada em humanos, demonstrou potencial para causar perda fetal em estudos com modelos animais (Honorato, 2019).

No entanto, a percepção acerca da gravidade do ZIKV alterou-se significativamente a partir dos surtos registrados em 2015 no Brasil (Ministry of Health of Brazil, 2017), quando se estabeleceu uma associação entre a infecção pelo vírus durante a gestação e o surgimento de malformações congênitas. A principal manifestação clínica dessas complicações é a Síndrome Congênita do Zika, caracterizada por microcefalia, calcificações intracranianas e outras anomalias do sistema nervoso central (Group, 2016).

Tal cenário foi agravado durante o período de expansão global do ZIKV, entre 2014 e 2016, quando foi observado um aumento expressivo nos casos de microcefalia congênita. Até 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) havia confirmado a ocorrência de malformações fetais relacionadas à infecção pelo ZIKV em mais de 31 países e territórios,

o que evidencia a necessidade de monitoramento contínuo e de investimentos em pesquisa voltada à compreensão dos efeitos do vírus sobre a saúde materno-infantil em escala global (Honorato, 2019).

2.4.1 Transmissão do vírus Zika

Além da via vetorial, pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, outras formas de transmissão têm sido documentadas e ampliam a complexidade do controle epidemiológico do ZIKV. Uma delas é a transmissão vertical, que ocorre da mãe para o feto durante a gestação. Essa via de transmissão é particularmente relevante devido à associação com malformações congênitas graves, caracterizando a SCZ (Mlakar et al., 2016).

Outra via confirmada é a transmissão sexual, pois o vírus pode permanecer no sêmen por períodos prolongados, mesmo após a resolução dos sintomas, aumentando o risco de infecção em contextos onde a circulação do vetor é baixa ou inexistente (Foy et al., 2011; Moreira et al., 2016).

Há registros de transmissão do ZIKV por transfusão de plaquetas no Brasil. A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) orienta que doadores com infecção recente confirmada pelo ZIKV sejam inaptos por 30 dias após o fim dos sintomas (Honorato, 2019).

Essas diferentes formas de transmissão tornam o ZIKV um desafio significativo para a saúde pública, exigindo estratégias integradas de prevenção e controle que vão além do combate ao vetor.

2.4.2 Vírus Zika e a Microcefalia

O vírus Zika, inicialmente considerado de baixa relevância clínica, uma vez que cerca de 80% dos infectados permaneceram assintomáticos (Campos et al., 2016) e os casos sintomáticos apresentaram manifestações leves, revelou-se, posteriormente, um problema de saúde pública mais grave do que se supunha. Com um quadro clínico de difícil distinção em relação a outras infecções por arbovírus e múltiplas vias de transmissão, incluindo a vertical, além da picada do mosquito *Aedes aegypti*, o vírus demonstrou potencial para afetar diretamente o sistema nervoso. Foram registrados casos associados à síndrome de Guillain-Barré em adultos (VIRUS, 2016) e, nos casos de infecção vertical, observou-se comprometimento grave do desenvolvimento neurológico fetal, como microcefalia e calcificações intracranianas (Group, 2016).

Entre 2012 e 2014, foram notificados 781 casos no Brasil. Em 2015, ano dos primeiros casos confirmados de infecção por ZIKV no país, esse número saltou para 2.401, indicando uma forte associação entre a infecção viral e o aumento de anomalias congênitas (Honorato, 2019). Diante desse cenário, em 1º de fevereiro de 2016, a OMS declarou a infecção

por ZIKV uma emergência de saúde pública de importância internacional, em virtude do aumento de casos de microcefalia no Brasil, e após relatos semelhantes na Polinésia Francesa em 2014 (Maniero et al., 2016).

2.5 Crescimento Cerebral

De acordo com a revisão realizada por Budday et al. (2014a, 2014b), embora os estudos citológicos tenham contribuído significativamente para o entendimento da formação das dobras corticais, conhecidas como giros e sulcos, mostram-se insuficientes para explicar plenamente a complexidade do processo de girificação. Essa limitação impulsionou o desenvolvimento de hipóteses que, além dos aspectos biológicos, consideram também fatores mecânicos como elementos fundamentais para a morfogênese cerebral, ressaltando a necessidade de compreender a interação entre processos celulares e forças físicas na formação dos padrões corticais (Schwartzkroin e Walsh, 2000; Bayly et al., 2013). Duas hipóteses principais têm sido propostas para explicar a origem das dobras corticais: a tração axonal e o crescimento diferencial (Richman et al., 1975; Essen, 1997).

A hipótese da tração axonal propõe que os axônios, ao estabelecerem conexões entre diferentes regiões do cérebro, exercem forças tracionantes que tensionam a superfície cortical, promovendo a aproximação de áreas funcionalmente relacionadas e, assim, induzindo o surgimento de giros. Essas áreas correspondem a regiões do cérebro que desempenham funções complementares ou que necessitam de comunicação rápida e eficiente, como, por exemplo, áreas motoras e sensoriais interdependentes ou regiões envolvidas em circuitos cognitivos integrados. As forças trativas atuam encurtando a distância entre essas regiões. Dessa forma, reorganizam mecanicamente o tecido cortical para otimizar a eficiência das conexões neurais. Contudo, essa hipótese apresenta uma limitação importante: embora explique como tais forças podem gerar dobras, experimentos de dissecação indicam que as tensões axonais são expressivas apenas nas camadas superficiais do córtex, não sendo detectadas de forma significativa no interior dos giros em formação, o que compromete sua capacidade de explicar, isoladamente, o fenômeno da girificação (Xu et al., 2010).

Por sua vez, a hipótese do crescimento diferencial sugere que diferenças nas taxas de crescimento entre o córtex, que se expande mais rapidamente, e o subcórtex geram tensões compressivas residuais que levam ao enrugamento da superfície cerebral. Esse tipo de instabilidade mecânica é amplamente observado em sistemas biológicos, nos quais restrições geométricas, como a fixação de uma camada interna menos expansiva, associadas a contrastes de rigidez entre os tecidos, provocam o surgimento de padrões morfológicos como rugas ou dobras (Bayly et al., 2014; Moulton e Goriely, 2011; Li et al., 2011; Li et al., 2012). Por exemplo, a geometria esférica ou elipsoidal do cérebro impõe limites naturais à expansão, criando condições propícias para que essas instabilidades ocorram. No entanto, um desafio persistente dessa hipótese reside na dificuldade de caracterizar

com precisão as propriedades mecânicas do tecido cerebral, cuja rigidez apresenta grande variabilidade nas medições disponíveis (Franceschini, 2006).

Diante das limitações apresentadas por cada uma dessas hipóteses, modelos contemporâneos têm buscado integrá-las, reconhecendo que a formação das dobras corticais resulta de uma interação complexa entre mecanismos biológicos e forças mecânicas. Nesse contexto, destaca-se a utilização da teoria do crescimento contínuo finito (Rodriguez et al., 1994), que modela o cérebro como um sistema composto por duas camadas: um córtex externo, que cresce de forma morfogenética, e um subcórtex interno, cujo crescimento é impulsionado por deformações mecânicas.

Esse modelo também incorpora aspectos da tração axonal, ao considerar que o alongamento crônico dos axônios, ou seja, sua deformação sustentada ao longo do tempo, ativa vias de mecanotransdução, processos celulares que convertem estímulos mecânicos em respostas bioquímicas, resultando na promoção gradual do alongamento dessas estruturas (Bray, 1984; Dennerll et al., 1989; Bayly et al., 2013). Assim, o estiramento contínuo dos axônios não apenas mantém a conectividade funcional, mas também contribui para a geração de tensões adicionais que influenciam o padrão final de dobramento cortical.

A adoção desse modelo unificado é de fundamental importância, pois oferece uma explicação mais abrangente e realista para o processo de girificação. Ao integrar os efeitos do crescimento diferencial com as forças oriundas da tração axonal, o modelo consegue reproduzir com maior fidelidade os padrões morfológicos observados no cérebro, superando as limitações de abordagens que consideram apenas um dos mecanismos. Além disso, esse modelo fornece uma base teórica e computacional robusta para investigar não apenas o desenvolvimento típico do cérebro, mas também as malformações congênitas, como a lisencefalia e a polimicrogiria, permitindo explorar como alterações em parâmetros como espessura cortical, rigidez tecidual ou taxa de crescimento podem impactar a formação das dobras.

2.5.1 Revisão de Modelos na Literatura

Nesta seção, discutiram-se os principais modelos encontrados na literatura que integram as duas hipóteses de crescimento cerebral, o crescimento diferencial e a tração axonal, e que serviram de base teórica para o desenvolvimento do presente trabalho.

O primeiro modelo a ser destacado é o de Bayly et al. (2013), no qual é proposto um modelo matemático e computacional que busca explicar o dobramento cortical durante o desenvolvimento cerebral. Nesse modelo, a expansão tangencial do córtex gera deformações mecânicas que induzem o crescimento nas camadas subcorticais. Para desencadear o processo de dobramento, pequenas imperfeições foram introduzidas por meio de um crescimento radial inicial na zona subcortical, atuando como perturbações suficientes para iniciar as instabilidades, embora o padrão final não dependa exclusivamente dessas

imperfeições. As simulações foram conduzidas em três tipos de geometria, um domínio bidimensional retangular em estado de deformação plana, um domínio bidimensional semi-elíptico, também em estado de deformação plana, que representa uma seção de um cilindro elíptico e um domínio elipsoidal com simetria axial. Os resultados indicaram que a taxa de crescimento cortical afeta diretamente o comprimento de onda das dobras, sendo que taxas menores resultam em dobras mais espaçadas. Esse padrão foi observado em diferentes geometrias, com comprimentos de onda maiores em superfícies curvas. O estudo também sugere que, enquanto as dobras primárias dependem de heterogeneidades e perturbações iniciais, os padrões secundários resultam principalmente de instabilidades mecânicas induzidas pelo crescimento diferencial.

Outro modelo foi apresentado nos trabalhos de Budday et al. (2014a, 2014b), que combinam abordagens analíticas e computacionais para investigar os efeitos da espessura cortical inicial, da rigidez relativa entre córtex e subcórtex, e das taxas de crescimento na formação das dobras cerebrais. Na abordagem analítica, é empregada a teoria de Föppl–von Kármán (Föppl, 1897; Kármán, 1907) para estimar condições críticas, como tempo, pressão e comprimento de onda, para o início do dobramento cortical, tratando o córtex como uma camada fina sobre uma fundação subcortical. Já na abordagem computacional, simulações numéricas foram realizadas para prever morfologias cerebrais, incluindo dobras secundárias, superando as limitações do modelo analítico. As simulações foram conduzidas em duas configurações geométricas: uma fatia retangular em estado de deformação plana, na qual uma imperfeição é introduzida em uma faixa central da região subcortical, com aumento da taxa de crescimento nessa área para desencadear instabilidades iniciais, e a segunda, uma fatia elíptica, também sob deformação plana. Esses estudos apresentam ainda importantes implicações clínicas, oferecendo interpretações biomecânicas para malformações como lisencefalia e polimicrogiria, além de contribuir para a compreensão de distúrbios neurológicos relacionados ao desenvolvimento cerebral.

Também se destaca o trabalho de Wang et al. (2019), que propõe um modelo mecânico para o dobramento cortical baseado na analogia com a expansão térmica. O estudo foi conduzido em uma configuração elíptica sob condições de deformação plana. Os resultados obtidos mostram-se consistentes com os de Budday et al. (2014a, 2014b), embora apresentem diferenças relevantes. Além da abordagem baseada em expansão térmica, o modelo incorpora parâmetros biométricos compatíveis com o período gestacional entre 20 e 24 semanas. Um diferencial importante está na aplicação das condições de contorno: introduz-se um furo elíptico no centro do domínio, o que facilita a imposição das restrições durante as simulações. Observa-se que essa modificação não afeta de maneira significativa os padrões de dobramento resultantes, considerando os parâmetros adotados.

Por fim, deve-se ressaltar que diversos outros estudos têm contribuído para a compreensão do crescimento cerebral, da formação de padrões morfológicos e da caracteri-

zação dos parâmetros mecânicos do tecido neural. Entre esses, podem ser mencionados os trabalhos de Soza et al. (2005), Nie et al. (2010), Tallinen et al. (2014), Tallinen et al. (2016), Budday et al. (2015) e Razavi et al. (2015). Essas investigações complementam as abordagens aqui analisadas e ampliam o entendimento dos mecanismos que regulam a morfogênese cortical.

3 Modelagem Computacional

A fim de explorar os padrões de dobramento, o modelo computacional combina a teoria da mecânica do contínuo para grandes deformações com a teoria do crescimento finito, para detalhes adicionais, consultar Holzapfel (2002), Batra (2006), Taber (1995), Garikipati (2009).

A formulação é apresentada utilizando a seguinte notação: escalares em minúsculas, vetores em minúsculas e em negrito, e tensores de segunda ordem em maiúsculas e em negrito.

3.1 Mecânica do Contínuo

Embora a matéria seja composta por átomos e moléculas, muitos problemas práticos podem ser tratados como se a matéria fosse contínua, desconsiderando sua estrutura microscópica. Esse tratamento é conhecido como teoria do contínuo (Spencer, 2004). Essa abordagem é válida quando as escalas envolvidas são muito maiores que as dimensões moleculares.

A mecânica do contínuo é eficaz para descrever fenômenos como deformações, escoamentos e distribuição de forças em materiais, sendo suficientemente precisa para diversas aplicações práticas. Ela estabelece princípios gerais aplicáveis tanto a sólidos quanto a fluidos, além de definir modelos constitutivos que descrevem o comportamento dos materiais (Batra, 2006). Na mecânica dos sólidos, permite, por exemplo, calcular as tensões e deformações em uma ponte de concreto submetida a cargas de tráfego, enquanto na mecânica dos fluidos é utilizada para simular o escoamento do ar ao redor de uma asa de avião, otimizando seu desempenho aerodinâmico.

No contexto da mecânica do contínuo, a deformação de um corpo é descrita a partir de uma relação entre sua configuração de referência (indeformada) e sua configuração atual (deformada). A deformação do corpo é descrita por uma função de mapeamento que relaciona a configuração de referência $\mathbf{X}$ à configuração atual $\mathbf{x}$:

$$\mathbf{x} = \boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t). \quad (3.1)$$

A derivada espacial desse mapeamento define o tensor gradiente de deformação:

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}}, \quad (3.2)$$

o qual descreve como os elementos materiais se deformam localmente.

3.2 Equações Governantes

O problema de interesse é formulado na configuração de referência Ω_0 (ou indeformada) utilizando a abordagem lagrangeana (ou descrição material). Assim, as coordenadas

materiais são representadas por $\mathbf{X} \in \Omega_0$, enquanto a posição de cada ponto no espaço, após a deformação em um instante de tempo t , é descrita pelas coordenadas espaciais $\mathbf{x} = \mathbf{x}(\mathbf{X}, t) \in \Omega$, sendo Ω a configuração deformada do corpo.

Dessa forma, as equações governantes do problema mecânico, obtidas a partir do princípio de balanço do momento linear, podem ser expressas na configuração material como:

$$\begin{cases} \text{Div}(\mathbf{P}) + \mathbf{B} = \mathbf{0}, & \text{em } \Omega_0, \\ \mathbf{u} = \bar{\mathbf{u}} = \mathbf{0}, & \text{em } \partial\Omega_{0u}, \\ \mathbf{T} = \mathbf{P}\mathbf{N} = \bar{\mathbf{T}}, & \text{em } \partial\Omega_{0\sigma}. \end{cases} \quad (3.3)$$

onde a região Ω_0 é limitada por uma superfície de contorno de referência, denotada por $\partial\Omega_0$, tal que:

$$\partial\Omega_0 = \partial\Omega_{0u} \cup \partial\Omega_{0\sigma} \quad \text{com} \quad \partial\Omega_{0u} \cap \partial\Omega_{0\sigma} = \emptyset, \quad (3.4)$$

sendo $\partial\Omega_{0u}$ e $\partial\Omega_{0\sigma}$ as regiões do contorno onde são prescritas condições de contorno em termos do deslocamento (Dirichlet) e de tracção (Neumann).

Nessa formulação, o termo $\text{Div}(\mathbf{P})$ corresponde à divergência do primeiro tensor de Piola-Kirchhoff, calculada na configuração de referência Ω_0 , $\mathbf{B}$ representa as forças de corpo, $\bar{\mathbf{u}}$ e $\bar{\mathbf{T}}$ são, respectivamente, o deslocamento e a tensão prescritos no contorno, $\mathbf{N}$ é o vetor normal à superfície de contorno na configuração de referência (indeformada) e $\mathbf{T} = \mathbf{P}\mathbf{N}$ é o vetor de tensão. Neste trabalho, assume-se que não há forças de corpo, ou seja, $\mathbf{B} = \mathbf{0}$.

3.3 Equações Constitutivas

Equações constitutivas são expressões matemáticas que descrevem o comportamento dos materiais, e no contexto particular deste trabalho relacionam a tensão dos materiais sob deformação. No caso de materiais hiperelásticos (Rocha, 2014), essas equações fornecem a relação entre o tensor de primeira tensão de Piola-Kirchhoff, $\mathbf{P}$, e o gradiente de deformação, $\mathbf{F}$, por meio de um potencial de energia de deformação armazenada. Sendo assim, a função densidade de energia de deformação, denotada por Ψ , é definida como:

$$\Psi = \Psi(\mathbf{F}). \quad (3.5)$$

A partir da Eq. (3.5), obtém-se o primeiro tensor de tensão de Piola-Kirchhoff (Holzapfel, 2002), o qual é denotado por $\mathbf{P}$, e é dado por:

$$\mathbf{P} = \frac{\partial \Psi(\mathbf{F})}{\partial \mathbf{F}}. \quad (3.6)$$

A energia de deformação deve ser nula na configuração de referência e aumentar com a deformação, conforme esperado fisicamente. Portanto, a função densidade de energia de deformação deve respeitar as condições:

$$\Psi(\mathbf{F} = \mathbf{I}) = 0, \quad \Psi(\mathbf{F}) \geq 0, \quad (3.7)$$

onde $\mathbf{I}$ é o tensor identidade.

Importa ressaltar que a expansão de um corpo contínuo até o alcance infinito ou sua compressão até volume nulo requer uma quantidade infinita de energia de deformação, ou seja:

$$\begin{aligned}\Psi(\mathbf{F}) &\rightarrow +\infty \quad \text{à medida que} \quad \det \mathbf{F} \rightarrow +\infty, \\ \Psi(\mathbf{F}) &\rightarrow +\infty \quad \text{à medida que} \quad \det \mathbf{F} \rightarrow 0^+.\end{aligned}\tag{3.8}$$

3.3.1 Modelo Neo-Hookeano

O modelo Neo-Hookeano (NH) para um material compressível (Bonet e Wood, 1997) pode ser expresso em termos do gradiente de deformação $\mathbf{F}$ da seguinte forma:

$$\Psi(\mathbf{F}) = \frac{\mu}{2} (\mathbf{F} : \mathbf{F} - 3) - \mu \ln(J) + \frac{\lambda}{2} (\ln(J))^2,\tag{3.9}$$

onde μ e λ são coeficientes do material. Através da equação (3.6), pode-se então obter o seguinte tensor de tensão de Piola-Kirchhoff para o material NH como:

$$\mathbf{P} = \frac{\partial \Psi(\mathbf{F})}{\partial \mathbf{F}} = \mu \mathbf{F} + [\lambda \ln(J) - \mu] \mathbf{F}^{-t}.\tag{3.10}$$

3.4 Teoria do Crescimento Finito

Na teoria do crescimento finito, discutida por Taber (1995), o processo de crescimento é modelado por meio da decomposição multiplicativa do tensor gradiente de deformação, $\mathbf{F}$, em uma parte elástica, denotada por $\mathbf{F}^e$, e uma parte de crescimento, denotada por $\mathbf{F}^g$. Sendo assim, o tensor gradiente de deformação total $\mathbf{F}$ é dado conforme a seguir:

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}^e \mathbf{F}^g.\tag{3.11}$$

O processo da decomposição multiplicativa associado ao crescimento finito pode ser representado de forma esquemática conforme ilustra a Figura 5. Conceitualmente, considera-se um corpo elástico Ω_0 , inicialmente livre de tensões no instante t_0 . Imagine que o corpo é separado em elementos infinitesimais que irão sofrer um crescimento, resultando em uma configuração intermediária Ω_1 , também livre de tensões, no instante t_1 . Nessa configuração, os elementos do corpo podem deixar de manter compatibilidade geométrica. Essa deformação de Ω_0 para Ω_1 é descrita pelo tensor $\mathbf{F}^g$. Para restaurar a compatibilidade geométrica e obter a configuração final deformada Ω , ocorre uma etapa de deformação puramente elástica. Essa etapa é descrita pelo tensor de deformação elástica, $\mathbf{F}^e$, que leva Ω_1 para Ω .

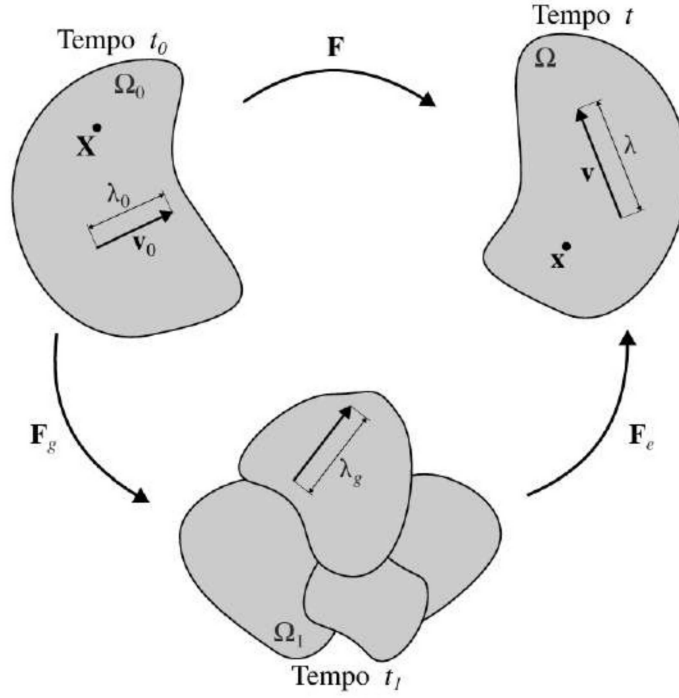


Figura 5 – Esquematização das três configurações do corpo no processo de crescimento finito: configuração inicial sem tensão (Ω_0), configuração intermediária após o crescimento (Ω_1) e configuração final deformada (Ω). Adaptado de Oliveira (2024).

De forma análoga à decomposição multiplicativa do tensor gradiente de deformação, $\mathbf{F}$, o seu jacobiano J , definido como o determinante do tensor $\mathbf{F}$, também é decomposto em sua parte elástica, J^e , e na parte de crescimento, J^g , ou seja:

$$J = \det(\mathbf{F}) = J^e J^g. \quad (3.12)$$

Neste contexto, vale ressaltar que a função densidade de energia de deformação é função apenas da deformação elástica. Sendo assim, a função energia de deformação é dada apenas em função dos componentes elásticos, isto é:

$$\Psi = \Psi(\mathbf{F}^e). \quad (3.13)$$

3.5 Modelo do Crescimento Cerebral

Com base nas evidências analisadas na seção sobre as teorias do crescimento cerebral, considerou-se necessária a formulação de um modelo que conciliasse as duas hipóteses concorrentes de crescimento, conforme discutido por Bayly et al. (2013) e Budday et al. (2014a, 2014b). Nesses modelos propostos, o córtex foi representado como uma camada externa de corpos celulares com crescimento orientado biologicamente, enquanto o subcórtex foi modelado como uma camada interna de axônios, cujo crescimento é impulsionado pela deformação gerada pelo crescimento cortical.

3.5.1 Modelo Matemático

Como o modelo matemático proposto por Budday et al. (2014a, 2014b) será adotado como base neste trabalho, sua formulação é explorada em maior detalhe nesta seção.

Para fins de simplificação, considera-se um crescimento isotrópico tanto na região cortical quanto na subcortical. O crescimento é descrito por meio do tensor gradiente de deformação $\mathbf{F}^g$, o qual depende de uma variável denominada multiplicador (ou fator) de crescimento, representada por ϑ . A cinemática de crescimento isotrópico é expressa por:

$$\mathbf{F}^g = \vartheta \mathbf{I}, \quad \text{e} \quad J^g = \det(\mathbf{F}^g) = \vartheta^3, \quad (3.14)$$

observa-se que, para $\vartheta > 1$, ocorre crescimento, enquanto $\vartheta < 1$ indica encolhimento. A seguir, a parte elástica é caracterizada como:

$$\mathbf{F}^e = \frac{1}{\vartheta} \mathbf{F}, \quad \text{e} \quad J^e = \det(\mathbf{F}^e) = \frac{J}{\vartheta^3}. \quad (3.15)$$

O modelo proposto por Budday et al. (2014a, 2014b) considera tanto o córtex quanto o subcórtex como materiais isotrópicos e hiperelásticos, cujo comportamento constitutivo é descrito por um modelo do tipo Neo-Hookeano, conforme apresentado anteriormente nas Equações (3.9) e (3.10).

Entretanto, considerando a decomposição multiplicativa do tensor gradiente de deformação, a função densidade de energia de deformação é parametrizada em termos do gradiente de deformação elástico $\mathbf{F}^e$, resultando na seguinte expressão (Budday et al. 2014a, 2014b):

$$\Psi(\mathbf{F}^e) = \frac{\mu}{2} (\mathbf{F}^e : \mathbf{F}^e - 3) - \mu \ln(J^e) + \frac{\lambda}{2} (\ln(J^e))^2, \quad (3.16)$$

tal que o primeiro tensor de tensão de Piola-Kirchhoff é dado por:

$$\mathbf{P}^e = \frac{\partial \Psi(\mathbf{F}^e)}{\partial \mathbf{F}^e} = \mu \mathbf{F}^e + [\lambda \ln(J^e) - \mu] \mathbf{F}^{e-t}. \quad (3.17)$$

Lembrando que a equação de equilíbrio (obtida do balanço do momento linear), sem a presença de forças de corpo, é dada por:

$$\text{Div}(\mathbf{P}) = \mathbf{0}, \quad (3.18)$$

onde $\mathbf{P}$ é o primeiro tensor de Piola-Kirchhoff total dado pela derivada de Ψ com relação ao tensor gradiente de deformação $\mathbf{F} = \mathbf{F}^e \mathbf{F}^g$. Sendo assim, a partir da equação (3.6), obtém-se o primeiro tensor de tensão de Piola-Kirchhoff $\mathbf{P}$, dado por:

$$\mathbf{P} = \frac{\partial \Psi(\mathbf{F}^e)}{\partial \mathbf{F}} = \frac{\partial \Psi(\mathbf{F}^e)}{\partial \mathbf{F}^e} : \frac{\partial \mathbf{F}^e}{\partial \mathbf{F}} = \mathbf{P}^e \mathbf{F}^{g-t} = \frac{1}{\vartheta} \mathbf{P}^e. \quad (3.19)$$

Com relação à dinâmica do crescimento cortical, assume-se que o crescimento é independente da tensão mecânica ou da deformação (Budday et al., 2014b). Dessa forma, ele foi caracterizado pela simples dinâmica dada por:

$$\dot{\vartheta} = \frac{d\vartheta}{dt} = G_c, \quad (3.20)$$

onde G_c é a taxa de crescimento, considerada como constante.

O crescimento cortical causa deformações no subcórtex, por isso adota-se que o crescimento subcortical é induzido pelo estiramento (Kuhl, 2014), o que faz com que os axônios se alonguem gradualmente (Bray, 1984). A dinâmica do crescimento subcortical é descrita pela seguinte equação:

$$\dot{\vartheta} = G_s \langle J^e - J^0 \rangle = G_s \langle J/\vartheta^3 - J^0 \rangle, \quad (3.21)$$

no qual G_s é a taxa de crescimento subcortical, $\langle \bullet \rangle$ é a função degrau e $\langle J^e - J^0 \rangle = J^e - J^0$ para $J^e > J^0$, e $\langle J^e - J^0 \rangle = 0$ para outros casos, assim, só haverá crescimento quando J^e exceder o limite fisiológico definido por J^0 (Dennerll et al., 1989).

3.5.2 Modelo Modificado para o ZIKV

Um estudo conduzido por Honorato (2019) demonstrou que, mesmo após o diagnóstico de microcefalia por ultrassonografia, a circunferência cefálica continua a aumentar até o nascimento. No entanto, esse crescimento ocorre com uma taxa inferior à considerada normal, uma vez que a infecção de células progenitoras neurais pelo vírus resulta na inibição dos processos de proliferação e diferenciação celular, bem como na indução de apoptose neural (Ribeiro et al., 2017), efeito que se torna mais evidente nas idades gestacionais mais avançadas (a partir da 20ª semana de gestação). Nessa fase, observa-se um desvio para baixo na curva de crescimento, refletindo uma redução na taxa de crescimento em comparação com fetos sem microcefalia.

Para representar esse comportamento nas simulações desenvolvidas no presente estudo, foi necessário modificar o modelo da Equação (3.20), que assume uma taxa de crescimento cortical constante. A alteração consistiu na adoção de um modelo logístico para descrever a evolução do crescimento cortical, resultando na seguinte equação:

$$\dot{\vartheta} = \frac{d\vartheta}{dt} = r\vartheta \left(1 - \frac{\vartheta}{K} \right), \quad (3.22)$$

em que r é o parâmetro que controla a taxa de crescimento e K representa o valor máximo da variável de crescimento cortical. Dessa forma, o modelo permite representar não apenas a dinâmica da taxa de crescimento, mas também a saturação do crescimento à medida que ϑ se aproxima de K .

3.5.3 Resumo do modelo

O modelo implementado e avaliado no presente trabalho é formulado a partir da equação de equilíbrio (3.3), considerando a decomposição do tensor gradiente de deformação na parte elástica e de crescimento dada em (3.11). O crescimento foi considerado isotrópico (3.14), o material da região cortical e subcortical foi considerado como Neo-Hookeano (3.9), com propriedades diferentes para cada região. A dinâmica do crescimento é incorporada por meio das equações de evolução temporal: para a região cortical, adota-se a equação (3.20) no caso de crescimento constante e a equação (3.22) no cenário associado à infecção por ZIKV. Já para a região subcortical, utiliza-se a equação (3.21). Dessa forma, o modelo integra aspectos biomecânicos e de crescimento tecidual para a simulação da morfogênese cortical.

3.6 Implementação Computacional

O modelo de crescimento cerebral é descrito pelas Equações (3.3)-(3.21). Ressalta-se que, no estudo dos efeitos da infecção pelo vírus Zika, a Equação (3.22) foi utilizada em substituição à Equação (3.20).

A discretização das equações foi realizada por meio do Método dos Elementos Finitos, conforme descrito por Bonet e Wood (1997), para o domínio espacial, e do Método das Diferenças Finitas (LeVeque, 2007), de forma implícita (Euler implícito), para a discretização temporal. A solução numérica foi obtida por meio de um esquema monolítico, com o sistema de equações não-lineares resolvido pelo método de Newton. Adotaram-se, como critério de convergência, tolerâncias relativa e absoluta de 10^{-6} para as simulações com geometria retangular e de 10^{-11} para as simulações com geometria elíptica.

A implementação e a solução numérica foram inicialmente desenvolvidas no ambiente *FEniCS* (Alnaes et al., 2015). Entretanto, devido a limitações identificadas nesse ambiente, que serão detalhadas posteriormente, os estudos com geometria elíptica foram conduzidos utilizando o *FEniCSx* (Baratta et al., 2023).

3.6.1 Geometria Retangular

Inicialmente, realizaram-se estudos em uma geometria simplificada, dividida nas regiões cortical e subcortical, com o objetivo de explorar os efeitos da espessura cortical inicial (t_c) nos padrões de dobramento. Para isso, foram conduzidas simulações em uma fatia com formato retangular e dimensões de $2 \times 1 \times 0,05 \text{ cm}^3$, representando uma seção transversal cerebral. A formulação do problema e sua implementação foram realizadas no ambiente *FEniCS* (Alnaes et al., 2015), que permite a discretização e a resolução numérica por meio do método dos elementos finitos. A geometria foi discretizada em uma malha

com $80 \times 40 \times 1$ elementos, totalizando 3200 elementos hexaédricos tri-lineares (Q1) e 19926 graus de liberdade.

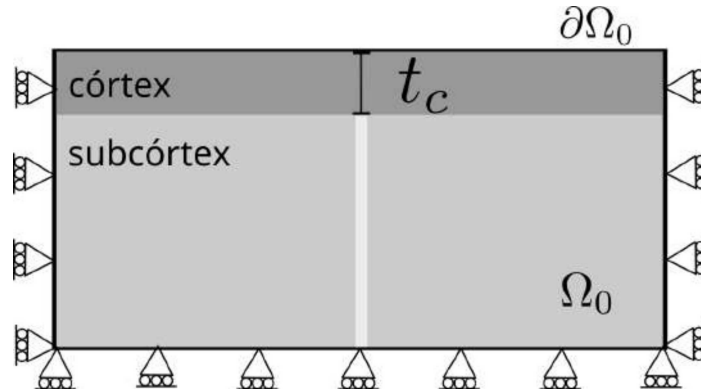


Figura 6 – Domínio computacional dividido em córtex e subcórtex, as condições de contorno e a faixa central onde foi inserida a irregularidade para induzir o dobramento.

As seguintes condições de contorno foram adotadas: o crescimento foi restringido por meio da fixação ortogonal dos nós nas fronteiras direita, esquerda e inferior, permitindo, contudo, o deslizamento livre ao longo dessas bordas. A Figura 6 apresenta, de forma esquemática, o domínio computacional Ω_0 , dividido em córtex e subcórtex, seu contorno $\partial\Omega_0$, a espessura cortical inicial t_c , as condições de contorno aplicadas e a região central onde foi inserida a irregularidade que induz o dobramento.

Nas simulações computacionais com a geometria retangular simplificada, não é esperado que ocorra dobramento, uma vez que, em um modelo numérico idealizado e perfeitamente simétrico, não há perturbações capazes de quebrar a simetria e acionar as instabilidades elásticas responsáveis pela formação das dobras, conforme discutido por Budday et al. (2014a, 2014b) e Bayly et al. (2013). Para contornar essa limitação, introduziu-se uma irregularidade em uma faixa de 0,05 cm localizada no centro do domínio, na qual a taxa de crescimento subcortical foi aumentada em 10% e o tamanho dessa faixa, em 1%. Essa perturbação tem como objetivo induzir o surgimento das instabilidades necessárias para o início do processo de dobramento. As simulações foram conduzidas até o tempo final $t_f = 0,5$, com passo temporal $\Delta t = 2,5 \times 10^{-4}$.

3.6.2 Geometria Elíptica

O domínio elíptico foi adotado por representar uma simplificação geométrica mais realista, compatível com um corte axial cerebral (Budday et al. 2014a, 2014b; Bayly et al., 2013; Wang et al., 2019). As dimensões utilizadas, semi-eixos de $a = 3,94$ cm e $b = 3,29$ cm, correspondem às características anatômicas de um feto entre 20 e 24 semanas de gestação (INTERGROWTH-21st, 2014).

Para o caso da fatia elíptica, o objetivo foi explorar os efeitos da espessura cortical inicial t_c , da razão de rigidez E_c/E_s e da razão das taxas de crescimento G_c/G_s . A implementação desse modelo foi realizada no ambiente *FEniCSx* (Baratta et al., 2023). As simulações foram conduzidas até um tempo final de $t_f = 500$, considerando-se $t_0 = 0$, associado à 24^a semana gestacional, e $t_f = 500$, à 40^a.

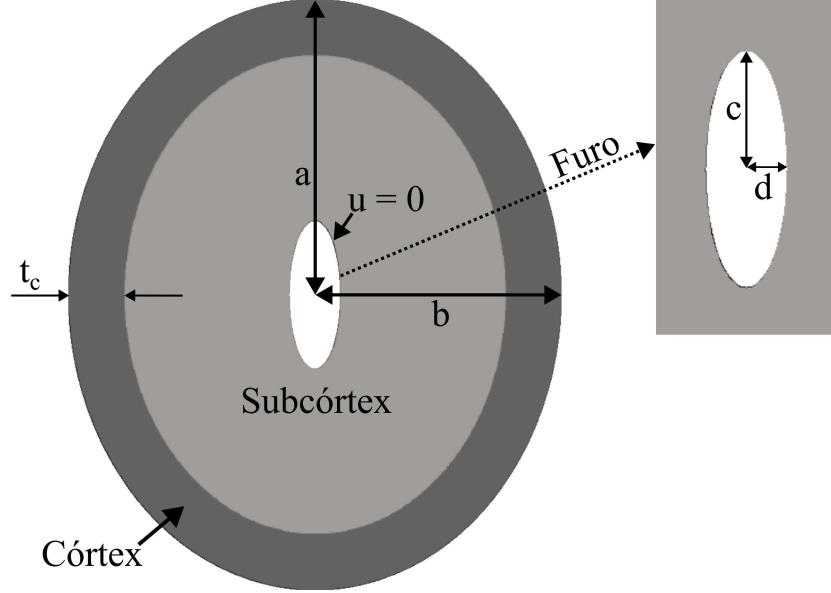


Figura 7 – Ilustração da geometria utilizada nas simulações. À esquerda, destacam-se o semi-eixo maior (a) e o semi-eixo menor (b), com o subcórtecx representado em cinza e o córtex em cinza escuro (com espessura t_c). Indica-se também a condição de deslocamento nulo na borda do furo. À direita, apresenta-se um detalhamento do furo elíptico, com destaque para o semi-eixo maior (c) e o semi-eixo menor (d).

A geometria, ilustrada na Figura 7, possui área aproximada de $40,72 \text{ cm}^2$ (Wang et al., 2019). No centro, foi inserido um furo elíptico (Wang et al., 2019), com semi-eixos de $c = 1,00 \text{ cm}$ e $d = 0,34 \text{ cm}$, onde se impôs a condição de deslocamento nulo na borda do furo. As dimensões do furo não interferem significativamente nos padrões de dobramento, por esse motivo, a escolha dessas medidas baseou-se em valores intermediários dentro do intervalo analisado, conforme será discutido mais adiante.

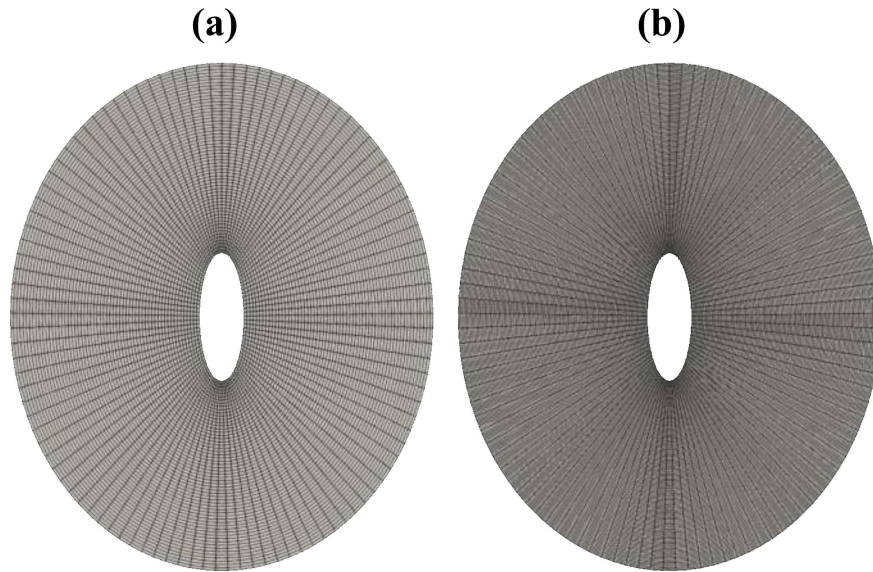


Figura 8 – (a) Geometria discretizada em uma malha composta por 6195 elementos quadrilaterais bilineares. (b) Geometria discretizada em uma malha composta por 12495 elementos quadrilaterais bilineares.

A elipse foi discretizada em uma malha composta por 6195 elementos quadrilaterais bilineares, distribuídos em 60 elipses concêntricas, com espaçamento de 0,05 cm entre elas. Cada elipse contém 105 pontos uniformemente distribuídos, conforme ilustrado no painel (a) da Figura 8.

Para a espessura cortical inicial de $t_c = 0,075$ cm, adotou-se uma discretização distinta daquela utilizada nos demais casos. A principal diferença está no número de elipses concêntricas, que foi aumentado de 60 para 120, e na distância entre elas, que foi reduzida de 0,05 cm para 0,025 cm. O número de pontos e os semi-eixos do furo, no entanto, foram mantidos.

Essa alteração na discretização tornou-se necessária porque, com a distância anterior entre as elipses, a espessura cortical de $t_c = 0,075$ cm corresponderia exatamente à metade da largura de um elemento, impossibilitando a definição de elementos completos na região do córtex. A redução da distância entre as elipses garantiu uma representação adequada da geometria, embora tenha resultado no aumento do número total de elementos para 12.495. Em razão desse aumento expressivo na quantidade de elementos, optou-se por utilizar essa discretização apenas para o caso específico de $t_c = 0,075$ cm. A malha correspondente pode ser observada no painel (b) da Figura 8.

3.6.3 Cálculo do Índice de Girificação

O índice de girificação (IG) quantifica o grau de dobramento do córtex cerebral, refletindo a complexidade e o nível de desenvolvimento da estrutura cortical

O cálculo do IG (Cao et al., 2017) é realizado por meio da razão entre o perímetro da superfície cortical total (incluindo os sulcos profundos) e o perímetro da superfície externa do córtex (a “casca” visível), conforme ilustrado na equação a seguir:

$$IG = \frac{\text{Perímetro da superfície cortical total}}{\text{Perímetro da superfície externa (visível)}} \quad (3.23)$$

A Imagem 9, ilustra o processo de quantificação do índice.

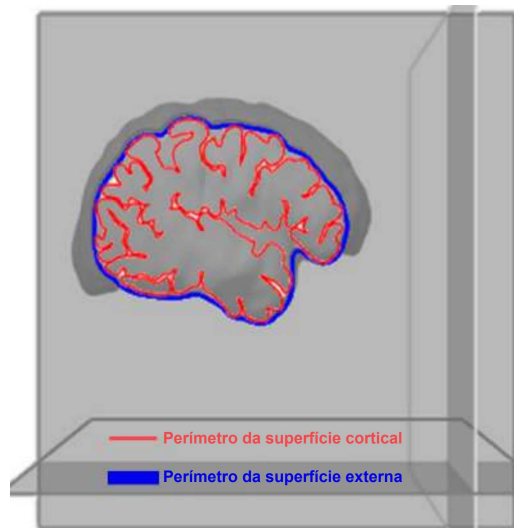


Figura 9 – Cálculo do índice de girificação (IG). Em azul, o contorno da superfície cortical total, incluindo os sulcos. Em vermelho, o contorno da superfície externa visível. Adaptado de Cao et al. (2017).

A obtenção dos perímetros da superfície cortical total e da superfície externa foi realizada por meio do software ImageJ (Schneider et al., 2012).

3.6.4 Cálculo dos Parâmetros Biométricos

Alguns parâmetros biométricos cerebrais são essenciais para comparar os resultados simulados com dados disponíveis na literatura. Os principais parâmetros considerados são: o diâmetro biparietal, que corresponde à medida entre os dois ossos parietais do crânio, de uma têmpora à outra, o diâmetro occipitofrontal, que representa a distância entre a região occipital (parte posterior do crânio) e a região frontal (testa) e a circunferência cefálica, que corresponde ao perímetro da cabeça ao redor do maior diâmetro (passando sobre a testa e a parte mais saliente do osso occipital), conforme ilustrado na Figura 10.

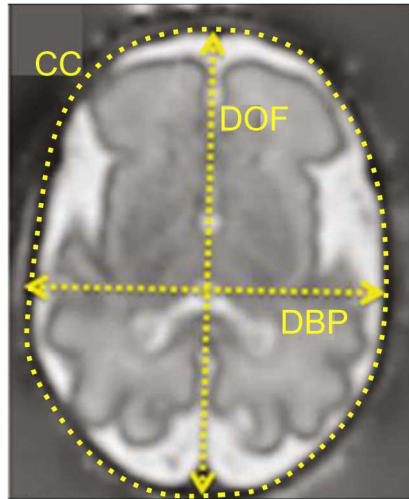


Figura 10 – Exemplo de imagem de ressonância magnética (IRM) fetal com indicação dos parâmetros biométricos cerebrais: diâmetro biparietal (DBP), diâmetro occipitofrontal (DOF) e circunferência cefálica (CC). Adaptado de Oliveira et al. (2021).

Diversas fontes fornecem dados biométricos para fetos em diferentes estágios da gestação. Neste trabalho, adotaram-se como referência as tabelas do projeto INTERGROWTH-21st (2014), apresentadas em anexo (Tabelas 4, 5 e 6).

A estimativa desses parâmetros nos resultados obtidos por simulação foi realizada por meio da ferramenta “Ruler”, disponível no software ParaView (versão 5.13.0) (Ahrens et al., 2005). O procedimento consistiu na inserção da menor casca elíptica capaz de envolver toda a geometria deformada. A partir dessa elipse, aplicou-se a ferramenta de medição para determinar os comprimentos dos semi-eixos maior (a) e menor (b), conforme ilustrado na Figura 11. Com esses valores, obtiveram-se estimativas para o DOF, calculado como $2a$, e para o DBP, como $2b$, da estrutura simulada.

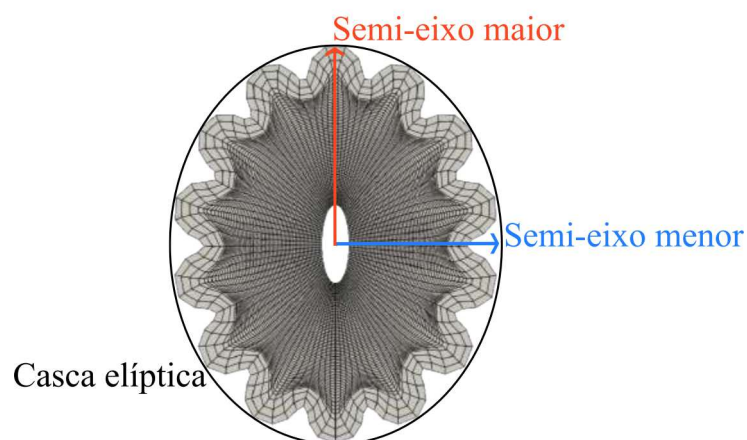


Figura 11 – Representação esquemática da medida dos parâmetros biométricos (DOF, DBP) a partir da geometria deformada simulada.

Por fim, com os valores de DOF e DBP, a circunferência cefálica foi estimada utilizando a Fórmula de Ramanujan (Ramanujan, 1914), que fornece uma aproximação para o perímetro de uma elipse, expressa por:

$$p \approx \pi(a+b) \left(1 + \frac{3h_r}{10 + \sqrt{4 - 3h_r}} \right), \quad (3.24)$$

onde p representa o perímetro estimado, a e b são os semi-eixos maior e menor, respectivamente, e h_r é dado por:

$$h_r = \left(\frac{a-b}{a+b} \right)^2. \quad (3.25)$$

3.6.4.1 Cálculo dos Desvios Percentuais

Para análise quantitativa da redução observada nos parâmetros biométricos cerebrais, utilizou-se a metodologia de cálculo do desvio percentual. Essa abordagem permite comparar a magnitude da diminuição entre valores biométricos obtidos em dois contextos distintos: dados reais, provenientes de medições clínicas, e resultados de simulações computacionais.

Em ambos os casos, o desvio percentual (δ) foi calculado segundo a formulação:

$$\delta = \left| \frac{X_{\text{ref}} - X_{\text{reduzido}}}{X_{\text{ref}}} \right| \times 100\%. \quad (3.26)$$

Nos dados reais, X_{ref} corresponde ao valor mediano (50º percentil) e X_{reduzido} ao valor do 3º percentil. Para os dados simulados, X_{ref} representa o valor obtido para o desenvolvimento saudável, enquanto X_{reduzido} corresponde ao valor associado à condição patológica, especificamente à infecção pelo vírus Zika.

4 Experimentos Computacionais

4.1 Descrição Geral dos Experimentos

Os experimentos realizados foram organizados em três etapas distintas. A primeira teve dois objetivos centrais: (i) reproduzir os resultados numéricos obtidos por Budday et al. (2014a, 2014b) em uma configuração simplificada, agora implementada no ambiente *FEniCS* (Alnaes et al., 2015), como forma de validação do modelo, e (ii) comparar os efeitos nos padrões de dobramento cerebral, obtidos nas simulações com diferentes espessuras corticais iniciais (t_c), aos resultados analíticos descritos por Budday et al. (2014a, 2014b).

Na segunda etapa, foi necessária a migração da implementação para o *FEniCSx* (Barratta et al., 2023), em razão das limitações do ambiente anterior, que não suportava trabalhar com malhas externas compostas por elementos quadrilaterais. As simulações foram realizadas em uma geometria elíptica, cujas dimensões e características anatômicas são representativas de uma fatia cerebral obtida a partir de um corte axial de um feto no segundo trimestre de gestação. O principal objetivo desta fase foi investigar os efeitos da espessura cortical inicial (t_c), da razão de rigidez (E_c/E_s) e da razão entre as taxas de crescimento (G_c/G_s), bem como verificar se os padrões de dobramento obtidos são compatíveis com aqueles descritos na literatura para recém-nascidos com 40 semanas de gestação, incluindo casos de malformações.

Por fim, a terceira etapa propõe o uso de uma versão modificada do modelo adotado nas etapas anteriores, com o propósito de simular os efeitos da infecção pelo vírus Zika na formação do cérebro fetal ao longo da gestação. Nessa etapa, mantém-se a mesma geometria utilizada na etapa anterior.

4.1.1 Estudo de Convergência de Malha

Com o intuito de verificar a robustez e a precisão da implementação numérica desenvolvida no ambiente *FEniCSx*, realizou-se um estudo de convergência de malha aplicado a um problema de elasticidade não linear acoplado ao crescimento volumétrico. A formulação adotada considera a decomposição multiplicativa do gradiente de deformação e emprega uma discretização por elementos finitos, combinando campos de deslocamento vetorial e uma variável escalar associada ao crescimento.

O domínio computacional corresponde a um cubo unitário $[0, 1]^3$, discretizado com elementos hexaédricos. Para o estudo de convergência, foram considerados quatro níveis de refinamento uniforme da malha, com as seguintes resoluções: $6 \times 6 \times 6$, $12 \times 12 \times 12$, $24 \times 24 \times 24$ e $48 \times 48 \times 48$.

A Figura 12 apresenta os resultados obtidos para os diferentes refinamentos de malha, onde h corresponde ao tamanho característico dos elementos, calculado como $h = \frac{1}{n}$,

sendo n o número de divisões em cada direção do domínio. Como métrica de avaliação da convergência, adotou-se a altura máxima atingida pelo corpo deformado ao final da simulação, representada pela variável $z_{\text{máx}}$. Os valores obtidos para cada configuração de malha estão apresentados na Tabela 1.

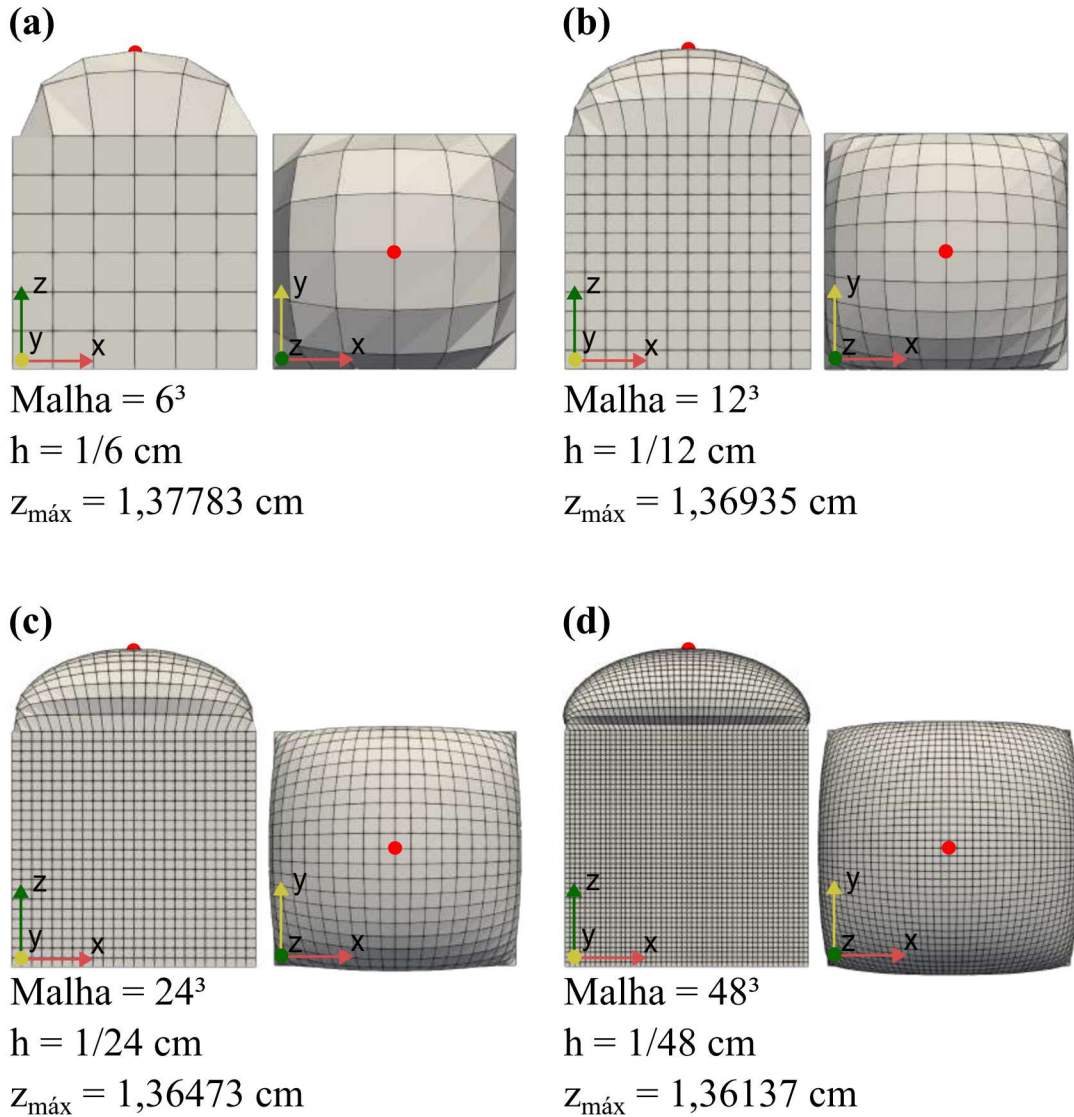


Figura 12 – Análise de convergência: altura máxima $z_{\text{máx}}$ do corpo deformado em função do tamanho de malha h . Observa-se estabilização dos resultados à medida que h diminui.

Tabela 1 – Altura máxima do corpo deformado para diferentes resoluções de malha.

Resolução da Malha	Altura Máxima
$6 \times 6 \times 6$	1,37783
$12 \times 12 \times 12$	1,36935
$24 \times 24 \times 24$	1,36473
$48 \times 48 \times 48$	1,36137

A análise dos resultados revela uma tendência clara de estabilização da variável de interesse à medida que a malha é refinada, indicando a convergência da solução numérica. A redução progressiva da altura máxima com o aumento da resolução, bem como a diminuição do erro relativo entre níveis consecutivos de malha, evidencia a consistência e a precisão da formulação empregada.

Dessa forma, os resultados obtidos demonstram que a implementação no *FEniCSx*, incluindo os efeitos de crescimento modelados por meio da variável escalar acoplada, é capaz de reproduzir corretamente o comportamento mecânico do problema proposto, apresentando convergência com relação à malha.

4.2 Experimento com Malha Retangular

Neste estágio, adotou-se uma geometria retangular idealizada com dimensões de $2 \times 1 \times 0,05 \text{ cm}^3$, representando uma seção transversal simplificada do cérebro. O córtex e o subcórtex foram modelados como materiais hiperelásticos do tipo Neo-Hookeano, com as seguintes constantes de Lamé: no córtex, $\lambda_c = 34,2 \text{ kPa}$ e $\mu_c = 3,3 \text{ kPa}$, no subcórtex, $\lambda_s = 11,4 \text{ kPa}$ e $\mu_s = 1,1 \text{ kPa}$, conforme adotado por Budday et al. (2014a, 2014b). As taxas de crescimento foram fixadas em $G_c = 2,0$ para o córtex e $G_s = 0,003$ para o subcórtex (Budday et al. 2014a, 2014b) e com $J^0 = 1,0$ (Chada et al., 1997).

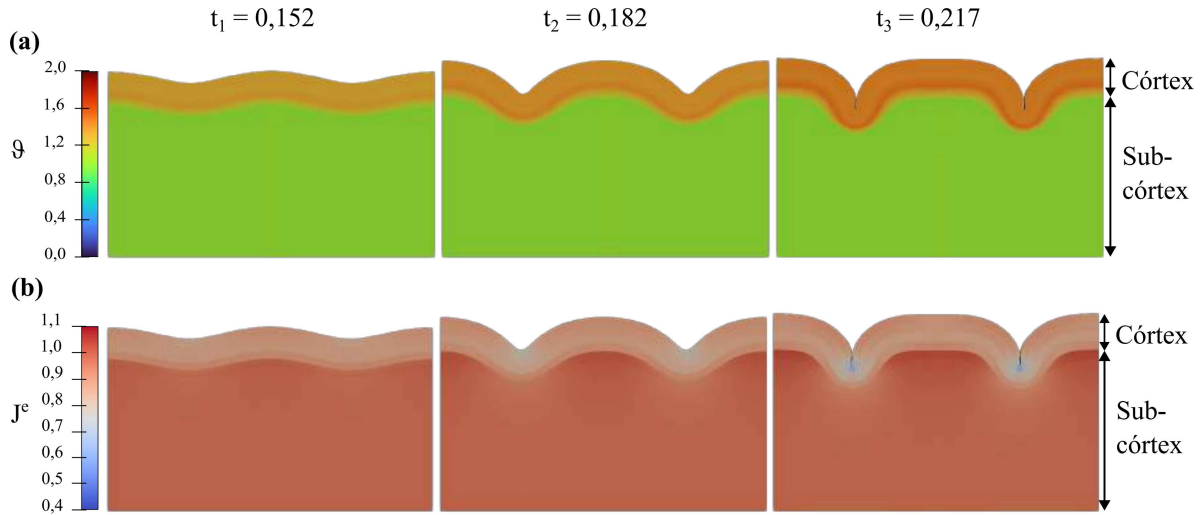


Figura 13 – Evolução da girificação ao longo do tempo de simulação para uma única espessura cortical inicial ($t_c = 0,1 \text{ cm}$). Em (a), apresenta-se o mapa de cores da variável de crescimento ϑ em três diferentes instantes da simulação, destacando as regiões cortical e subcortical. Em (b), é exibido o mapa de cores da variável de deformação elástica J^e nos mesmos instantes, também evidenciando a distinção entre as regiões cortical e subcortical.

Inicialmente, apresenta-se uma simulação ilustrativa com o objetivo de analisar a evolução da girificação ao longo do tempo de simulação, considerando uma espessura inicial do córtex de $t_c = 0,1 \text{ cm}$. A Figura 13 mostra o desenvolvimento do dobramento na

região cortical, com a consequente formação de giros e sulcos, tendo como referência a região cerebral definida na Figura 6.

Os resultados apresentados na Figura 13 indicam um aumento gradual da região cortical, com girificação progressiva observada nos instantes $t_1 = 0,152$, $t_2 = 0,182$ e $t_3 = 0,217$. No intervalo estudado, a variável de crescimento ϑ manteve-se entre 1,2 e 1,6, sendo esse aumento acompanhado pela formação de sulcos cada vez mais profundos na região cortical, enquanto a subcortical permaneceu praticamente inalterada em relação a essa variável.

Em contrapartida, a deformação elástica (J^e) não apresenta alterações significativas nos giros corticais, mas evidencia uma diminuição expressiva nos sulcos. Na região subcortical, observa-se um aumento acentuado de J^e imediatamente abaixo dos giros, ao passo que ocorre uma redução lenta sob os sulcos.

4.2.1 Influência da espessura cortical

Foram realizadas simulações com diferentes valores para a espessura cortical inicial, variando de $t_c = 0,025$ cm até $t_c = 0,5$ cm, inicialmente em quatro passos de $\Delta t_c = 0,025$ cm, enquanto as duas últimas simulações correspondem aos seguintes valores: $t_c = 0,25$ cm e $t_c = 0,5$ cm. Os resultados são apresentados nas Figuras 15 e 16.

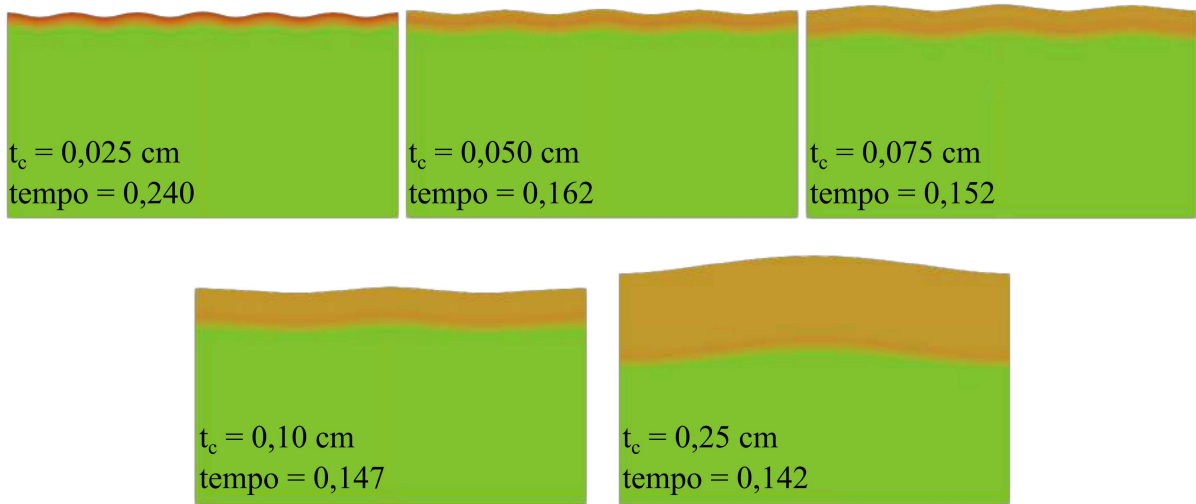


Figura 14 – Comparação entre cinco diferentes espessuras corticais iniciais (t_c) e o tempo de simulação necessário para o início da formação de dobras. Cada imagem corresponde ao instante em que o dobramento é observado para um determinado valor de t_c .

A Figura 14 ilustra o efeito de t_c sobre o tempo de simulação necessário para o início do processo de dobramento. Observa-se que, quanto menor a espessura inicial, mais tardiamente ocorre a formação de dobras. Nota-se também que, à medida que o córtex inicial se torna mais espesso, o tempo necessário para o início do dobramento diminui,

embora a taxa de redução desacelere. Contudo, para casos em que a espessura inicial é muito elevada, não se observa o surgimento de dobras, como ocorre para $t_c = 0,50$ cm.

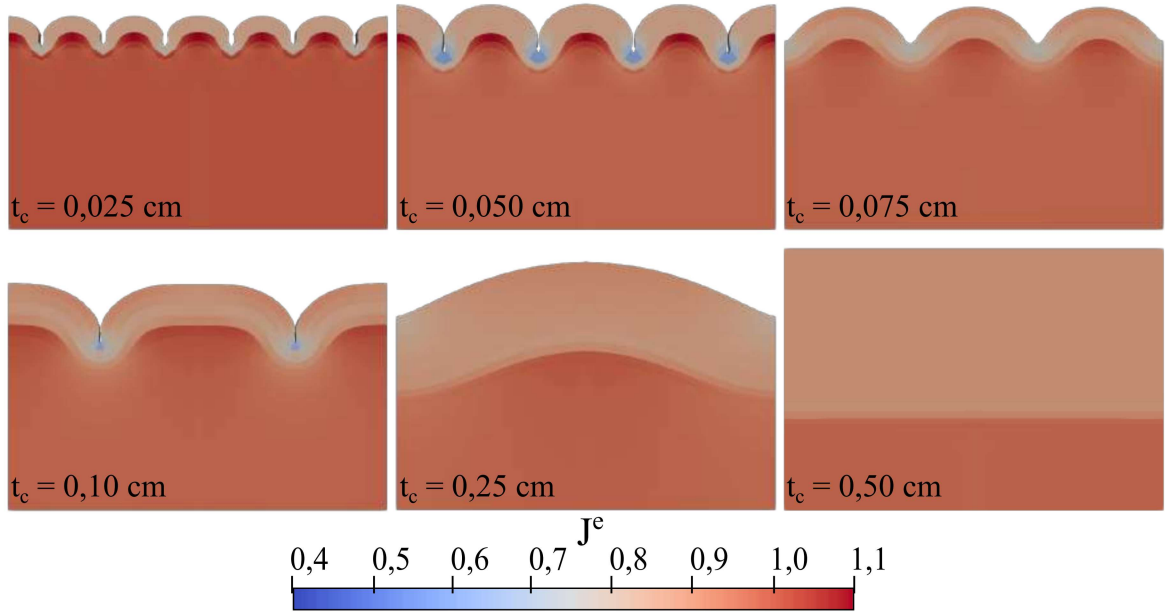


Figura 15 – Mapas de cores da deformação elástica J^e para seis diferentes valores de espessura cortical t_c .

No que se refere à deformação elástica J^e , verificou-se o seguinte comportamento: não são observadas grandes mudanças dessa variável na região dos giros corticais, permanecendo praticamente constante para todas as diferentes espessuras corticais, como ilustrado na Figura 15. Contudo, nos sulcos corticais, identificam-se valores baixos dessa variável, quanto mais profundo for o sulco, menor será o valor apresentado por J^e . Já na região subcortical, observam-se valores elevados, independentemente da espessura do córtex, sendo que esses valores são acentuados logo abaixo dos giros. No caso em que não ocorre dobramento ($t_c = 0,50$ cm), a variável J^e apresenta distribuição homogênea ao longo de cada uma das regiões: cortical e subcortical.

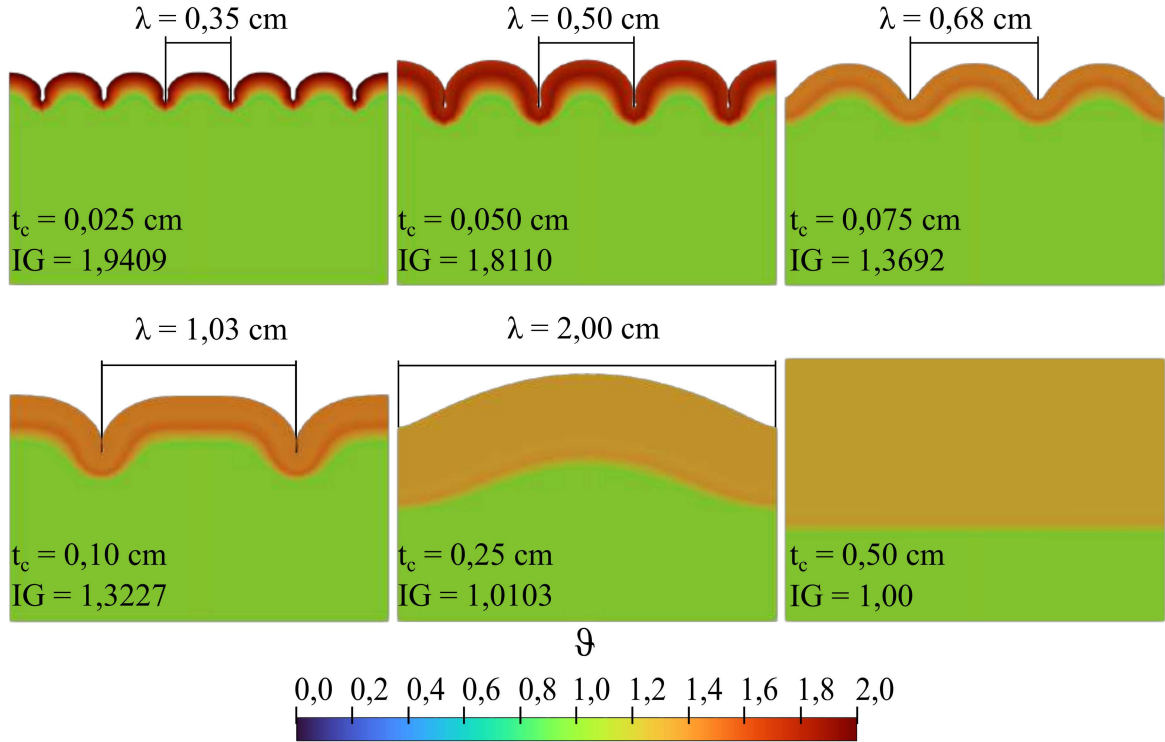


Figura 16 – Mapas de cores da variável de crescimento ϑ para seis diferentes valores de espessura cortical t_c , acompanhados dos respectivos comprimentos de onda λ observados em cada caso.

Constata-se que a região cortical apresenta um aumento expressivo da variável de crescimento ϑ , variando entre 1,2 e 2,0, enquanto a região subcortical praticamente não exibiu alterações significativas para essa variável. Além disso, espessuras corticais menores resultam em um maior número de dobras, com comprimentos de onda (λ) menores, ao passo que espessuras maiores geram menos dobras, com λ mais longos, como observado na Figura 16, conforme previsto por modelos analíticos de crescimento cerebral (Bayly et al., 2013; Budday et al. 2014a, 2014b). No caso extremo de $t_c = 0,5$ cm, não é observada a formação de dobras.

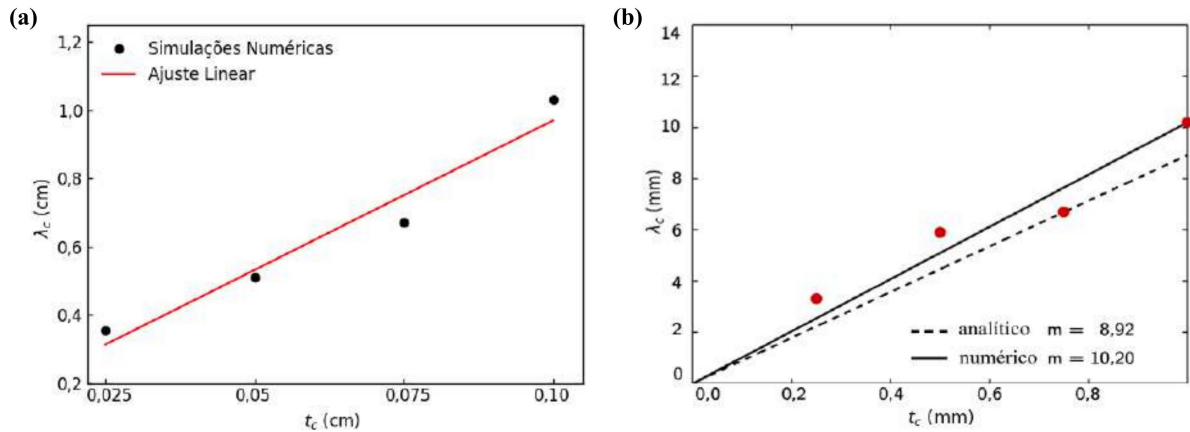


Figura 17 – Relação entre a espessura cortical t_c e o comprimento de onda λ . Em (a), constam os resultados obtidos neste estudo, cuja tendência foi representada por uma reta ajustada pelo método dos mínimos quadrados, resultando em um coeficiente angular $m = 9,51$. Em (b), imagem adaptada de Budday et al. (2014b), apresentam-se resultados analíticos e numéricos.

A Figura 17(a) apresenta a relação entre a espessura cortical inicial t_c e o comprimento de onda λ obtido em cada uma das simulações. Os dados das simulações são representados por pontos, enquanto a tendência desse comportamento foi ajustada por uma reta obtida via método dos mínimos quadrados. De modo geral, verifica-se que o aumento da espessura cortical resulta em um crescimento linear da distância intersulcal. O coeficiente angular obtido com o ajuste linear, $m = 9,51$, apresenta uma boa concordância com estudos anteriores obtidos por Bayly et al. (2013) e Budday et al. (2014b) (Figura 17(b)).

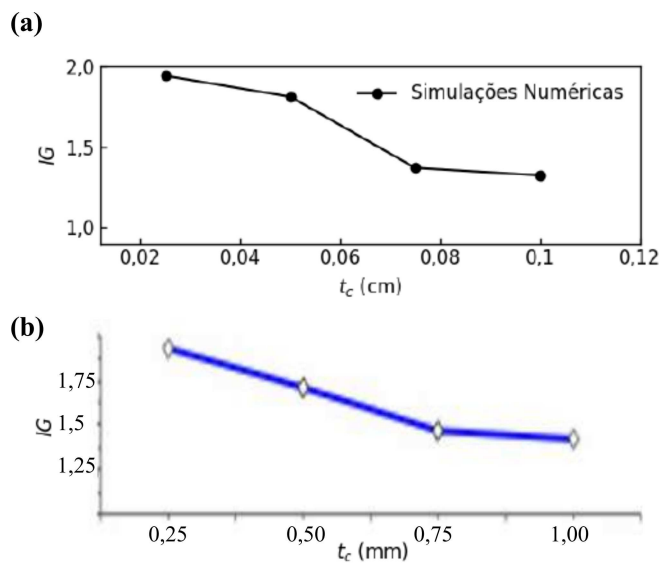


Figura 18 – Relação entre a espessura cortical t_c e o índice de girificação (IG). Em (a), resultados obtidos neste estudo. Em (b), imagem adaptada dos resultados de Budday et al. (2014a).

A relação entre a espessura cortical inicial t_c e o índice de girificação, é apresentado no painel (a) da Figura 18. Nota-se que, à medida que o córtex se torna mais espesso, o IG correspondente diminui, indicando um comportamento decrescente. Esse resultado está em concordância com os achados de Budday et al. (2014a), conforme ilustrado na Figura 18(b).

4.3 Experimento com Geometria em forma de Elipse

Para o estudo com a geometria elíptica, adotaram-se os parâmetros utilizados por Wang et al. (2019), em que a elipse possui área aproximada de $40,72 \text{ cm}^2$, com semi-eixos de $a = 3,94 \text{ cm}$ e $b = 3,29 \text{ cm}$, correspondentes aos dados biométricos de um feto entre 20 e 24 semanas de gestação. Essa correspondência decorre da simplificação da anatomia cerebral, aproximando-se a forma de uma seção axial do cérebro fetal por uma elipse, na qual o semi-eixo maior representa aproximadamente a metade do diâmetro occipito-frontal, e o semi-eixo menor, a metade do diâmetro biparietal.

Incluiu-se um furo central na geometria (Wang et al., 2019). Conforme será discutido a seguir, esse furo, nas dimensões consideradas, não afeta significativamente os resultados das simulações.

De acordo com Tallinen et al. (2016), fetos saudáveis com aproximadamente 22 semanas de gestação apresentam uma espessura cortical entre 0,1 e 0,15 cm. Assim, essa espessura foi adotada como parâmetro de controle, juntamente com as seguintes razões de rigidez e de taxa de crescimento: fixou-se o módulo de Young do córtex em $E_c = 9210,87 \text{ Pa}$, com coeficiente de Poisson $\nu = 0,458$ (Soza et al., 2005), o subcórtex foi considerado três vezes menos rígido que o córtex, ou seja, $E_c/E_s = 3,0$ (Budday et al. 2014a, 2014b), e a razão entre as taxas de crescimento foi definida como $G_c/G_s = 3,6$, conforme proposto por Wang et al. (2019). Para esse conjunto de parâmetros, não foram observadas malformações aparentes na estrutura cortical.

Todos os resultados apresentados nesta seção foram obtidos utilizando o mesmo tempo final de simulação ($t_f = 500$) (Wang et al., 2019), valor considerado representativo da 40^a semana de gestação.

4.3.1 Efeito do Furo da Malha

Nas simulações com uma geometria elíptica, removeu-se a parte central da elipse, conforme apresentado por Wang et al. (2019). O furo, também com formato elíptico, foi incluído com o objetivo de permitir a aplicação de condições de contorno ao longo de sua borda. Para investigar os efeitos dessa abertura nos padrões de dobramento cortical, consideraram-se quatro tamanhos distintos de furo, variando-se os valores do semi-eixo maior (a_x) e do semi-eixo menor (b_x), cujas dimensões podem ser conferidas na Figura 19.

As simulações resultantes, realizadas com os mesmos parâmetros de controle, são apresentadas na Figura 19. Observa-se que o tamanho do furo não produziu alterações significativas nos padrões de dobramento: o número de giros ao longo da elipse permaneceu constante, e os valores do IG apresentaram apenas pequenas variações.

Dessa forma, para os estudos subsequentes, que avaliam os efeitos da espessura cortical inicial, da razão de rigidez e da razão da taxa de crescimento, bem como nas simulações voltadas à investigação dos efeitos do vírus Zika, adota-se o furo com semi-eixo maior $a = 1,00$ cm e semi-eixo menor $b = 0,34$ cm, correspondente à configuração apresentada no painel (b) da Figura 19.

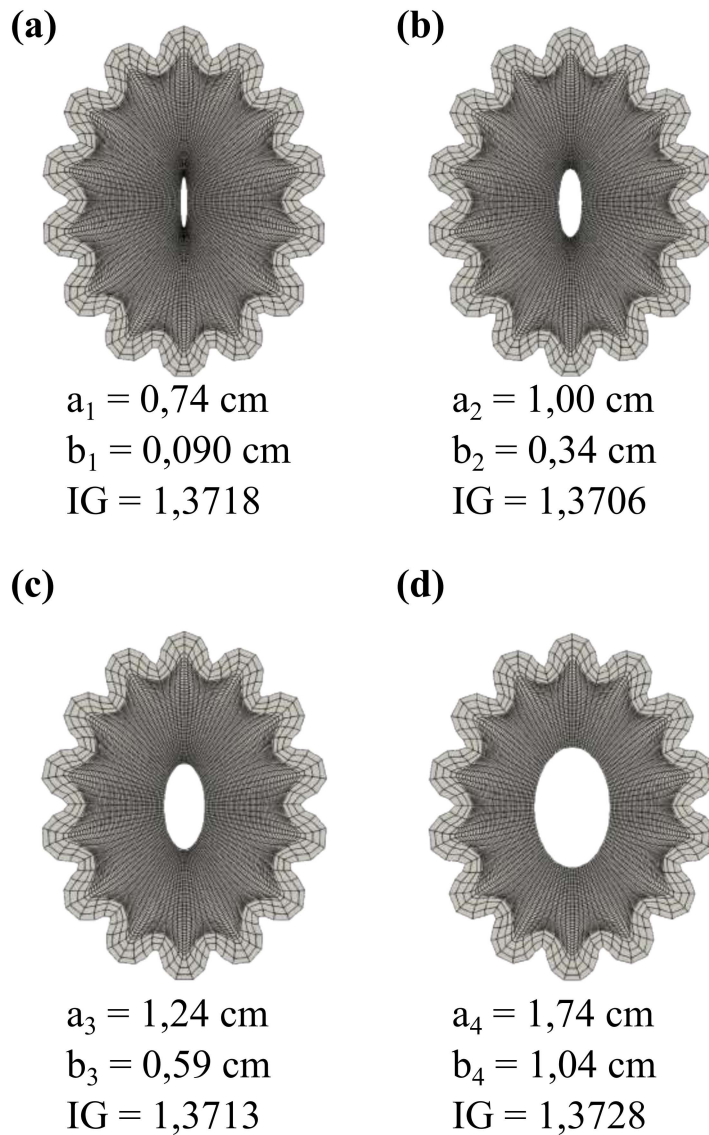


Figura 19 – Efeito do furo da malha para diferentes valores dos semi-eixos maior e menor, com espessura cortical $t_c = 0,15$ cm, razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$. Em (a), o semi-eixo maior (a_1) é de 0,74 cm e o semi-eixo menor (b_1) de 0,090 cm. Em (b), o semi-eixo maior (a_2) é de 1,00 cm e o semi-eixo menor (b_2) de 0,34 cm. Em (c), o semi-eixo maior (a_3) é de 1,24 cm e o semi-eixo menor (b_3) de 0,59 cm. Em (d), o semi-eixo maior (a_4) é de 1,74 cm e o semi-eixo menor (b_4) de 1,04 cm.

4.3.2 Efeito da Espessura Cortical

Na investigação dos efeitos da espessura cortical inicial no dobramento cortical em uma geometria elíptica (ver Figura 7), foram considerados seis valores para a espessura cortical inicial (t_c): 0,075 cm; 0,10 cm; 0,15 cm; 0,30 cm; 0,75 cm e 0,80 cm. Para fins de comparação, adotou-se $t_c = 0,15$ cm como referência.

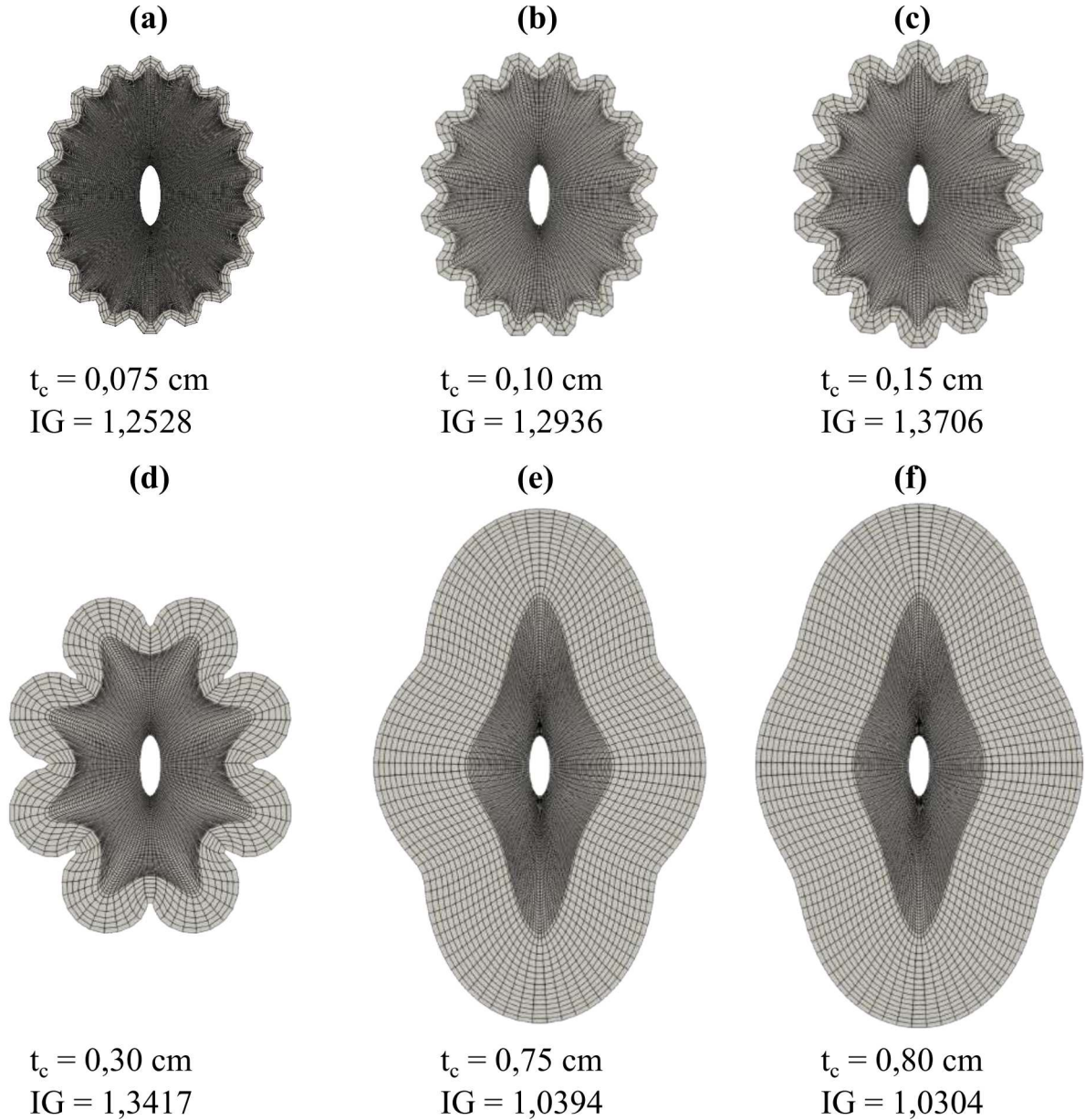


Figura 20 – Efeito da espessura cortical inicial no padrão de dobramento com razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$. O aumento da espessura (t_c) reduz o número de giros e sulcos, além de aprofundá-los. Em (a), observa-se um número elevado de dobras rasas, caracterizando polimicrogíria. As imagens (b) e (c) apresentam um padrão considerado normal. Em (d), verifica-se uma redução no número de dobras, que se tornam mais espessas, semelhante à paquigíria. Em (e) e (f), há uma drástica diminuição do dobramento, característica da lisencefalia.

A Figura 20(a) mostra que, ao reduzir a espessura cortical inicial de 0,15 cm para 0,075 cm, há um aumento no número de dobras e uma redução na profundidade dos sulcos, resultando em uma diminuição do IG. Esse padrão de dobramento se assemelha ao observado na polimicrogiria (Wang et al., 2019), sugerindo que uma espessura cortical abaixo da faixa normal (entre 0,1 e 0,15 cm) está potencialmente associada ao desenvolvimento dessa condição (Judkins et al., 2011).

Por outro lado, ao aumentar a espessura cortical inicial além do valor normal, o número de giros e sulcos diminui, levando a um IG menor, conforme observado na Figura 20(d). Esse efeito se assemelha a padrões observados em casos de paquigiria (Sarnat e Curatolo, 2008; Silveira e Bensson, 2021).

Com um aumento ainda mais acentuado na espessura cortical, os sulcos tornam-se escassos, resultando em um padrão de quase total agiria (Figura 20(e)-(f)). Isso indica que uma espessura excessivamente elevada pode impedir o dobramento cortical, levando a uma morfologia característica da lisencefalia (Sarnat e Curatolo, 2008).

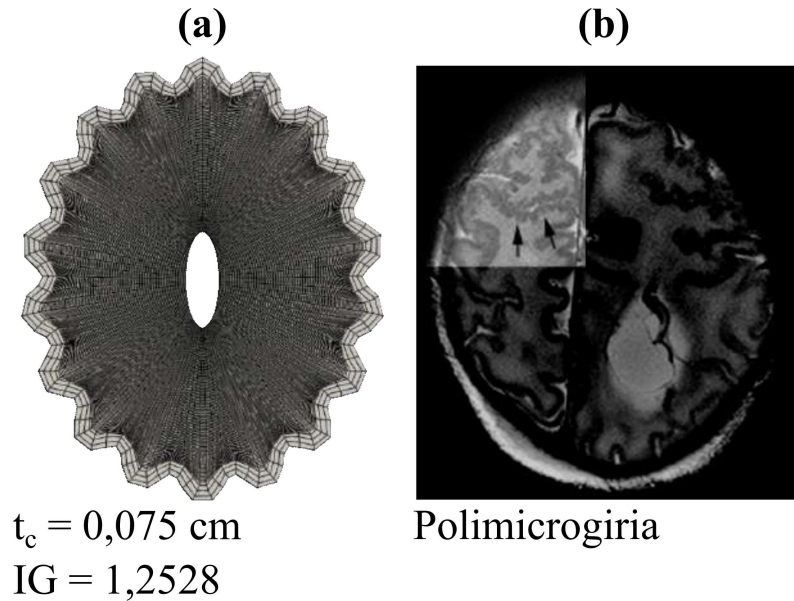


Figura 21 – (a) Dobramento cortical com razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e $G_c/G_s = 3,6$ e espessura cortical inicial de $t_c = 0,075$ cm. (b) Imagem de ressonância magnética de um cérebro com polimicrogiria. Adaptado de Barkovich (2010). O caso apresenta múltiplos giros pequenos e sulcos rasos (a), um padrão semelhante ao observado na polimicrogiria (b).

Quando a espessura cortical inicial está abaixo do normal, os resultados indicam uma morfologia semelhante à polimicrogiria, conforme apresentado na Figura 21. Para valores entre 0,10 e 0,15 cm (Figura 20(b)-(c)), o dobramento ocorre normalmente.

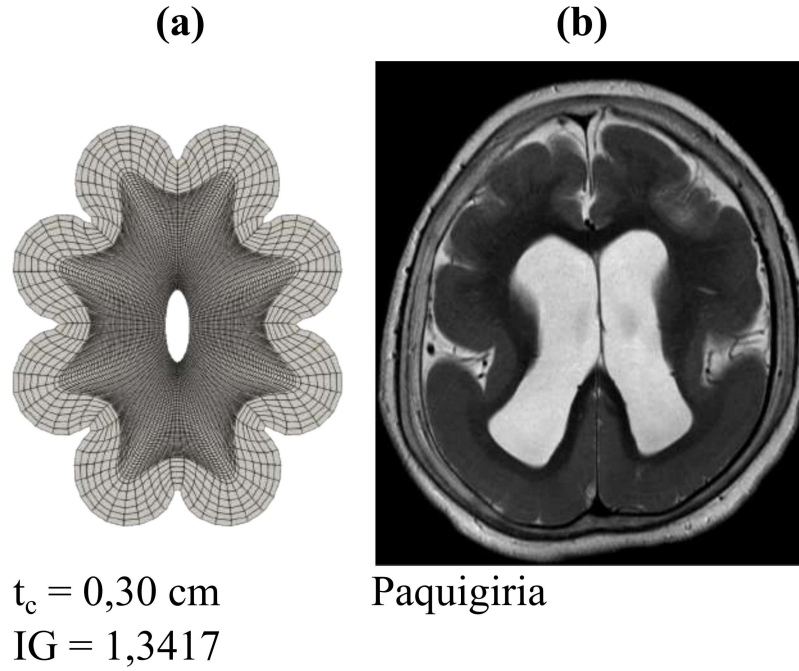


Figura 22 – (a) Dobramento cortical com razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e $G_c/G_s = 3,6$ e espessura cortical inicial de $t_c = 0,30 \text{ cm}$. (b) Imagem de ressonância magnética de um cérebro com paquigiria. Caso cortesia de Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 8352. O caso apresenta uma redução no número de giros e sulcos, com giros mais longos e espessos (a), um padrão semelhante ao observado na paquigiria (b).

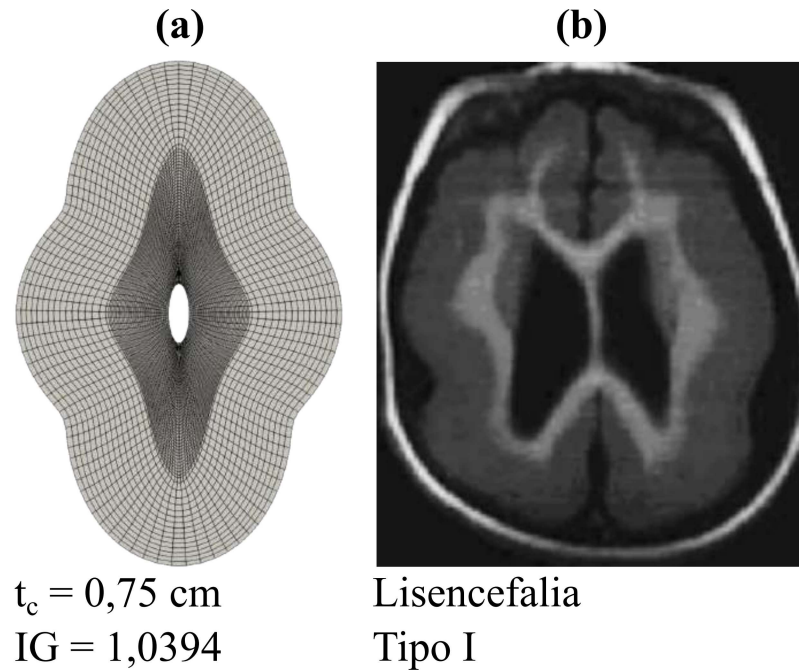


Figura 23 – (a) Dobramento cortical com razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e $G_c/G_s = 3,6$ e espessura cortical inicial de $t_c = 0,75 \text{ cm}$. (b) Cérebro com lisencefalia tipo I. Adaptado de Sarnat e Curatolo (2008). O caso apresenta uma diminuição drástica no número de giros e sulcos (a), um padrão semelhante ao observado na lisencefalia tipo I (b).

Com o aumento gradual da espessura cortical, surgem malformações associadas à lisencefalia. Quando a espessura dobra em relação ao valor normal, observa-se uma redução no número de dobras, tornando-se mais espessas e longas, uma morfologia semelhante aos padrões de paquigiria (Figura 22). Para um grande aumento na espessura cortical inicial, evidencia-se estágios mais avançados da lisencefalia, com a quase total ausência de giros e sulcos (agiria), como mostrado na Figura 23.

A influência da espessura cortical inicial na complexidade dos padrões cerebrais, em uma geometria elíptica, apresentou comportamento distinto daquele observado na geometria retangular. Observa-se inicialmente um aumento no índice de girificação, seguido por uma diminuição. Esse comportamento é compatível com os resultados apresentados em Wang et al. (2019), bem como com casos reais descritos na literatura. Em casos de polimicrogria severa, por exemplo, há a formação de múltiplos giros e sulcos rasos que não se separam claramente, resultando em uma redução do IG. À medida que se atinge o intervalo correspondente à espessura cortical saudável, o IG tende a aumentar, indicando maior complexidade cortical. Uma vez superado esse intervalo, nota-se novamente uma redução da complexidade, com diminuição considerável no número de giros e sulcos.

4.3.3 Efeito da Rigidez Cortical e Subcortical

Para analisar os efeitos da razão de rigidez E_c/E_s no dobramento cortical, foram considerados quatro valores distintos: 1,5; 1,65; 2,5 e 3,0. A escolha desses valores partiu de $E_c/E_s = 3,0$ (Budday et al., 2014a), reduzindo-se gradativamente essa razão até que se observasse um padrão completamente livre de dobras para um crescimento cortical de $\vartheta = 2,0$. O maior valor que satisfaz essa condição foi $E_c/E_s = 1,50$.

Para essa variação na rigidez, fixou-se o módulo de Young da região cortical em $E_c = 9210,87$ Pa e o coeficiente de Poisson em $\nu = 0,458$, alterando-se apenas o módulo de Young da região subcortical E_s , enquanto o coeficiente de Poisson foi mantido igual ao da região cortical. Além disso, adotou-se a espessura cortical inicial padrão $t_c = 0,15$ cm e uma razão da taxa de crescimento igual a 3,6.

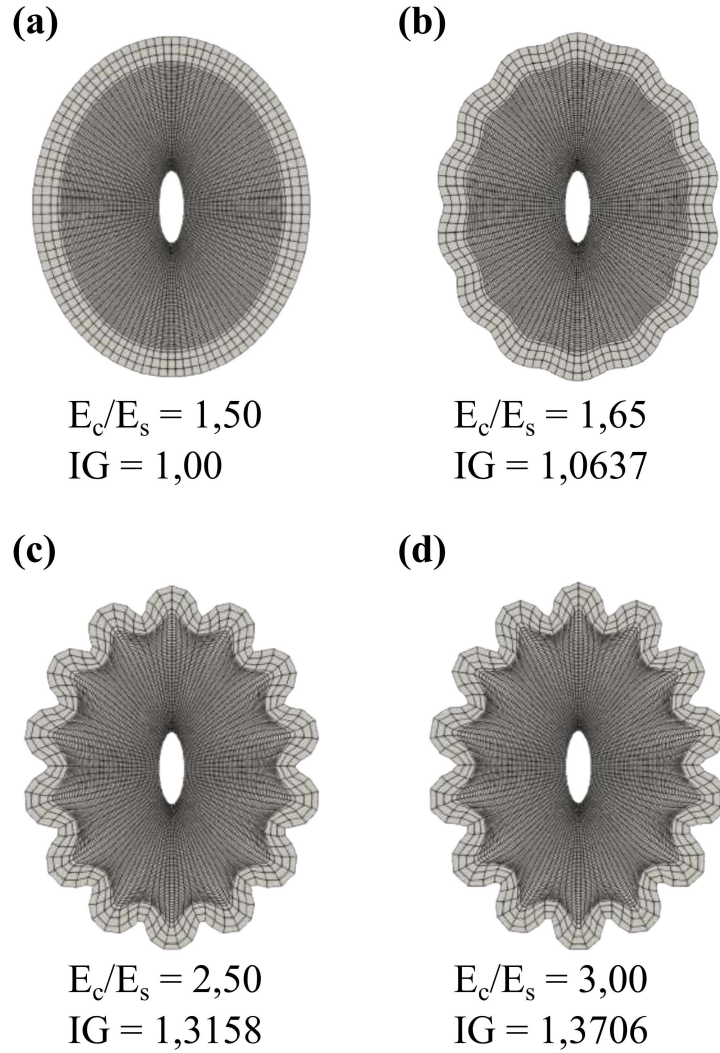


Figura 24 – Efeito da razão de rigidez no padrão de dobramento com espessura cortical inicial $t_c = 0,15$ cm e razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$. Em (a), nota-se uma superfície completamente lisa, característica da lisencefalia. Em (b), há formação de dobras rasas, indicando um padrão semelhante à paquigiria. Em (c) e (d), observa-se um comportamento normal do crescimento cortical.

De acordo com a Figura 24(a), constata-se que, para o valor de $E_c/E_s = 1,50$, não ocorreu a formação de dobras. À medida que essa razão aumenta, inicia-se a formação de dobras, inicialmente pouco evidentes, com dobras rasas, longas e de difícil diferenciação (Figura 24(b)), em um padrão análogo à paquigiria. Com o aumento gradual da razão de rigidez, as simulações apresentaram padrões de dobramento mais consistentes com um padrão saudável (Figuras 24(c)-(d)). Observa-se um número semelhante de dobras, porém mais profundas e, conseqüentemente, com um maior IG.

Dessa forma, verifica-se que a diminuição da razão de rigidez resulta em dobras mais suaves, até a completa ausência de dobramento. Assim, para valores baixos da razão de rigidez, podem ocorrer malformações no dobramento cortical, exibindo padrões semelhantes aos observados na lisencefalia. Essas malformações podem resultar na perda total de

dobras e sulcos (agiria) como na Figura 24(a) ou em uma perda parcial, caracterizada por dobras menos pronunciadas, típica da paquigiria (Figura 25).

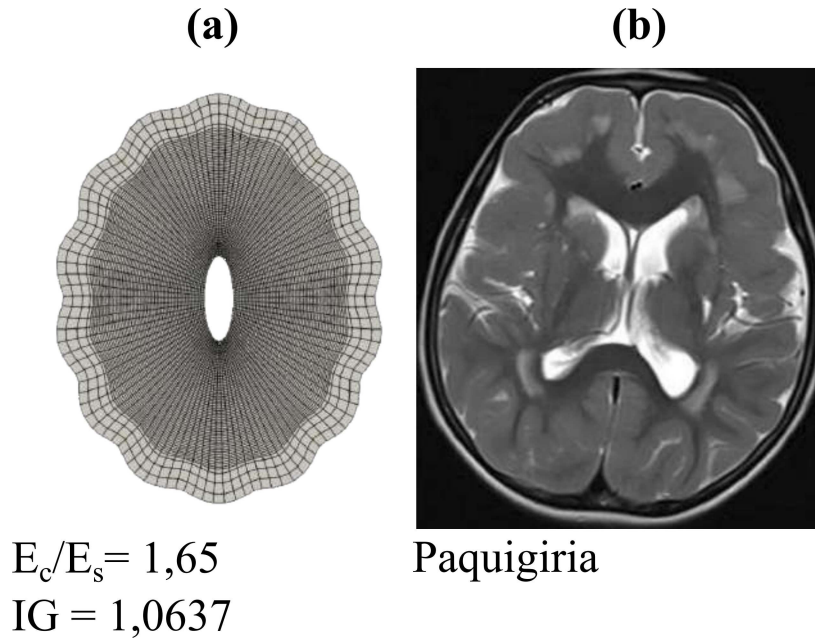


Figura 25 – (a) Dobramento cortical com espessura cortical inicial $t_c = 0,15$ cm, razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$ e razão de rigidez $E_c/E_s = 1,65$. (b) Imagem de ressonância magnética de um cérebro com paquigiria. Caso cortesia do Dr. Vinay Shah, Radiopaedia.org, rID: 20767. A imagem apresenta giros e sulcos rasos e de difícil diferenciação (a), um padrão semelhante ao observado na paquigiria (b).

Conforme verificado nos efeitos da espessura cortical inicial, um córtex mais espesso resulta em uma diminuição dos giros e sulcos. De maneira semelhante, para uma baixa razão de rigidez, ocorrem efeitos análogos. Assim, no estudo a seguir, foram combinados esses dois fatores, considerando-se as espessuras que previamente apresentaram malformações ($t_c = 0,075$ cm, $t_c = 0,30$ cm e $t_c = 0,80$ cm) e reduzindo-se a razão de rigidez de $E_c/E_s = 3,00$ para $E_c/E_s = 2,00$. Esse valor foi escolhido, pois razões mais baixas resultaram na perda total de giros e sulcos, enquanto $E_c/E_s = 2,00$ ainda permitia a formação de dobras, embora de forma mais suave.

Ao aplicar essa nova razão de rigidez aos casos em que foram observadas malformações em diferentes espessuras corticais, observa-se um acentuamento dessas malformações, como ilustrado na Figura 26.

Na Figura 26(a), foi obtido o mesmo número de dobras que na Figura 20(a). No entanto, neste caso, em que a razão de rigidez é menor ($E_c/E_s = 2,00$), as dobras são mais rasas. Esse efeito é evidenciado pela diminuição do índice de girificação, característica da polimicrogria severa.

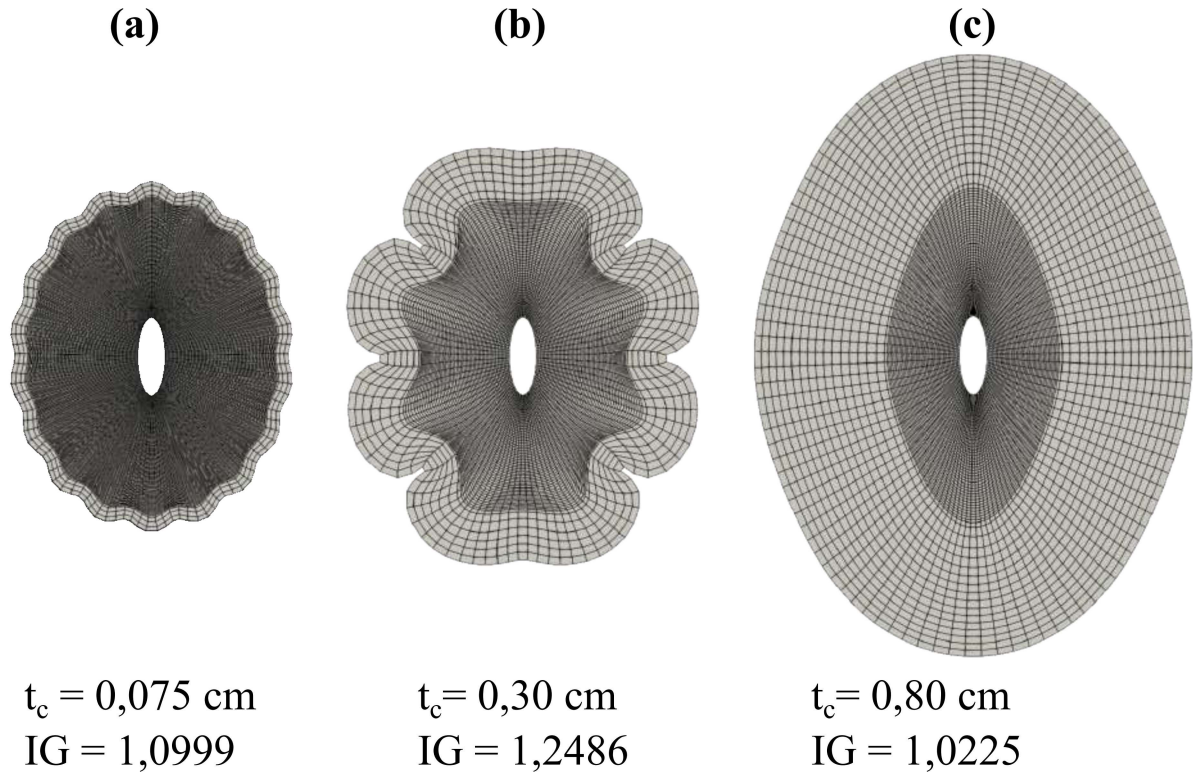


Figura 26 – Dobramentos corticais obtidos com razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$ e razão de rigidez $E_c/E_s = 2,00$, para diferentes espessuras corticais iniciais: Em (a) $t_c = 0,075 \text{ cm}$, apresentando um alto número de giros e sulcos, porém rasos, semelhantes aos descritos na polimicrogria. Em (b) $t_c = 0,30 \text{ cm}$, exibindo uma diminuição no número de giros e sulcos, que se tornam espessos e rasos, características encontradas na paquigria. Em (c) $t_c = 0,80 \text{ cm}$, resultando na perda total de giros e sulcos (agria), típica da lisencefalia tipo I.

O mesmo ocorre no resultado apresentado na Figura 26(b), em que, além das dobras mais rasas, houve uma alteração no número de dobras, acentuando um padrão de paquigria.

Por fim, no caso de perda total das dobras, observa-se que anteriormente havia uma acentuação nas laterais do domínio, como apresentado na Figura 20(e)-(f), a qual se torna quase imperceptível ao reduzir-se a razão de rigidez (Figura 26(c)).

Assim, verifica-se que a adição desses dois fatores que contribuem para a malformação resulta em padrões nos quais a anomalia se torna mais grave.

4.3.4 Efeito da Taxa de Crescimento Cortical e Subcortical

No estudo dos efeitos da razão da taxa de crescimento, fixou-se a razão de rigidez em $E_c/E_s = 3,0$ e utilizou-se a espessura inicial padrão de $t_c = 0,15 \text{ cm}$. Foram considerados seis valores distintos para a razão da taxa de crescimento G_c/G_s : 0,005; 0,05; 1,0; 36,00; 360,00 e 3600,00. Para isso, fixou-se $G_c = 0,002$ e variou-se G_s em cada simulação.

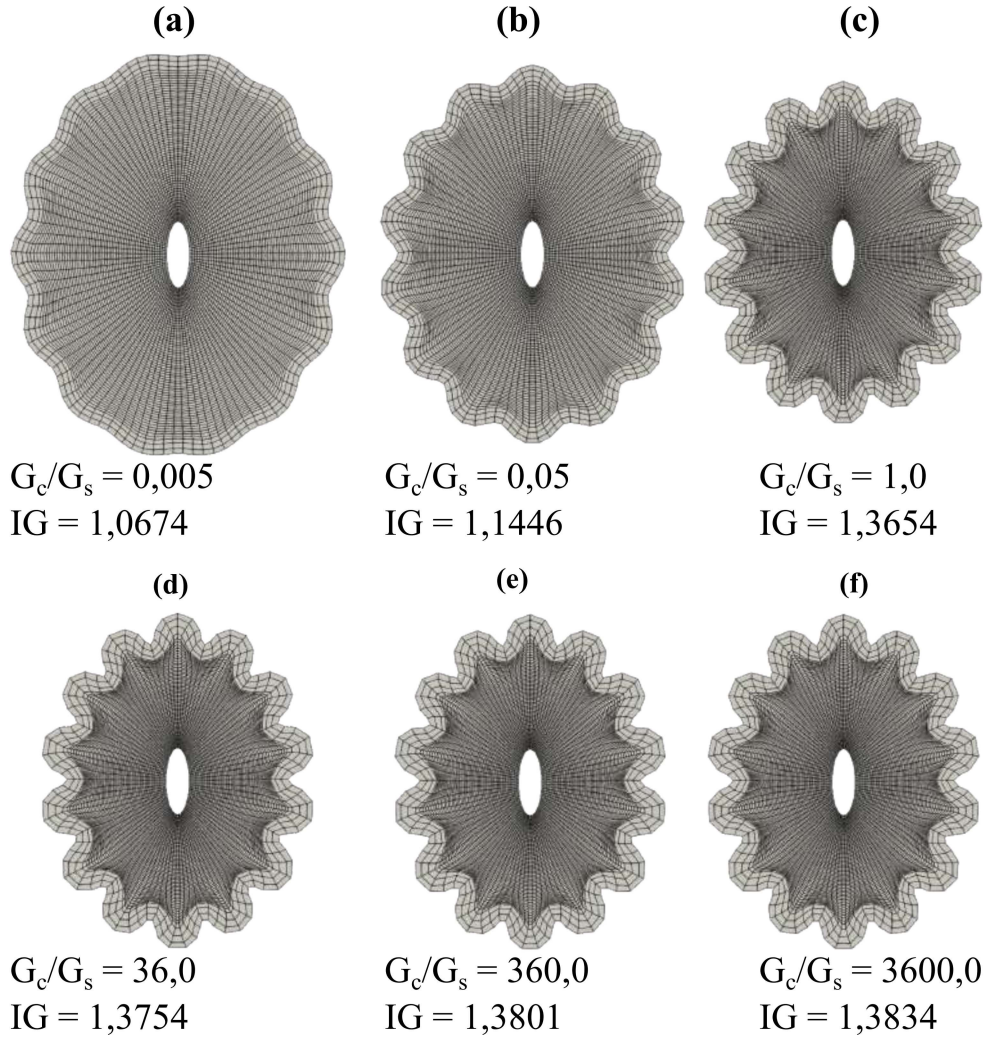


Figura 27 – Efeito da razão da taxa de crescimento no padrão de dobramento com espessura cortical inicial $t_c = 0,15$ cm e razão da rigidez $E_c/E_s = 3,0$. Em (a)-(b), observam-se baixos valores da razão G_c/G_s , resultando em áreas subcortais maiores e córtices com dobras rasas e menos proeminentes, semelhantes aos padrões corticais da paquigiria. Em (c)-(f), observa-se um aumento contínuo dos valores da razão G_c/G_s , resultando em padrões sem malformações aparentes e na estabilização do tamanho da área subcortical.

A Figura 27 apresenta os resultados obtidos nas seis simulações. Observa-se que, para valores muito baixos da razão G_c/G_s , ou seja, com taxas de crescimento subcortical G_s elevadas, há aumento da área subcortical. Esse efeito torna-se menos pronunciado com o aumento de G_c/G_s , sendo mais evidente para $G_c/G_s = 0,005$ e $G_c/G_s = 0,05$, conforme ilustrado nos painéis (a) e (b) da Figura 27. Para razões mais elevadas, a diferença persiste, porém de forma menos acentuada.

Nos casos com valores baixos de G_c/G_s , nota-se a formação de giros e sulcos mais rasos e com maior comprimento de onda, semelhantes aos padrões observados na paquigiria. Com o aumento da razão G_c/G_s , os sulcos tornam-se mais profundos e a área total reduz. O IG apresenta crescimento, embora este se torne progressivamente mais discreto à medida

que a razão aumenta. A partir de $G_c/G_s = 1,00$ (Figura 27(c)) não são mais observadas malformações.

Esses resultados indicam que valores suficientemente baixos da razão G_c/G_s podem conduzir à formação de padrões malformados, com giros e sulcos rasos e alongados, característicos da paquigiria.

4.3.5 Índice de Girificação

Vale ressaltar que os valores obtidos nas simulações realizadas neste trabalho para o índice de girificação encontram-se abaixo do padrão esperado para casos reais e saudáveis (entre 1,55 e 2,5, conforme reportado por Tallinen et al. (2016)) em fetos com 40 semanas de gestação. Esse valor reduzido é justificado por diversos fatores. Primeiramente, a simplificação da geometria para uma elipse suaviza as dobras corticais reais. Além disso, a utilização de cortes axiais atravessa regiões menos dobradas do cérebro, enquanto os valores de IG normalmente são obtidos a partir de cortes coronais. Estudos conduzidos por Zilles et al. (1988) demonstram uma diferença de até 8% no valor do índice ao comparar cortes coronais com cortes oblíquos de 45° . Por fim, a geometria elíptica também pode não capturar, em alguns casos, a formação de dobras secundárias e terciárias. Dessa forma, a subestimação dos valores de IG nas simulações é justificada por esses três fatores.

Apesar de os valores absolutos estarem abaixo do esperado, os comportamentos qualitativos do índice de girificação foram mantidos e são consistentes com os encontrados na literatura (Wang et al., 2019) em estudos computacionais similares a este (na faixa de valores entre 1,3-1,6 para casos normais). Observa-se, por exemplo, um aumento do IG à medida que a espessura cortical cresce até certo ponto, seguido por uma redução, além de um aumento do IG conforme cresce a razão entre as rigidezes e a razão entre as taxas de crescimento. Tais comportamentos estão associados a malformações decorrentes da alteração desses parâmetros e são consistentes com aqueles reportados na literatura.

4.3.6 Dobras Secundárias

Como discutido anteriormente, a malha da geometria elíptica é composta por 60 elipses concêntricas, separadas por 0,05 cm, cada uma discretizada com 105 pontos (n_1) distribuídos ao longo de seu perímetro. Nessa configuração, não se percebem padrões que levem à formação de dobras secundárias. No entanto, Budday et al. (2014a, 2014b) descrevem a possibilidade de simular tais dobras em modelos computacionais, o que motivou a realização de testes adicionais. Para esses testes, consideraram-se os seguintes parâmetros: espessura cortical inicial $t_c = 0,10$ cm, razão entre as taxas de crescimento $G_c/G_s = 3,6$ e razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$. O objetivo foi avaliar se o modelo implementado no ambiente *FEniCSx* seria capaz de reproduzir esse comportamento.

Foram avaliadas diferentes estratégias de refinamento da malha, especialmente o aumento do número de elipses (o que equivale à redução do furo central na geometria). Apesar desses ajustes, os padrões de dobras secundárias não emergiram, resultado consistente com estudos anteriores, nos quais se verifica que o tamanho do furo central não exerce influência significativa sobre os padrões de dobramento cortical. Por outro lado, ao aumentar o número de pontos ($n_2 = 170$) distribuídos ao longo do perímetro das elipses, observa-se o surgimento de padrões que apresentam dobras secundárias, conforme ilustrado na Figura 28, a qual apresenta os resultados simulados em dois instantes distintos da simulação, representativos de 34 SG e 40 SG, sendo SG a unidade utilizada para semana gestacional.

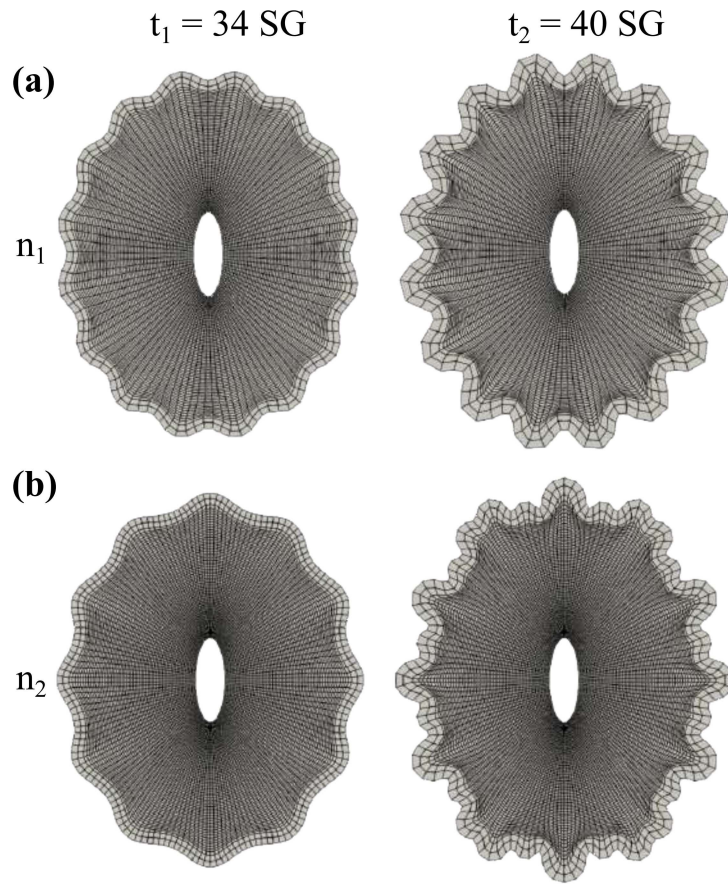


Figura 28 – Exemplo do surgimento de dobras secundárias a partir do refinamento da malha com espessura cortical inicial $t_c = 0,10$ cm, razão da rigidez $E_c/E_s = 3,0$ e razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$, ilustrado em dois instantes de tempo distintos ($t_1 = 34$ SG e $t_2 = 40$ SG). Em (a) uma malha discretizada com $n_1 = 105$ pontos, na qual não se observam dobras secundárias. Em (b) uma malha discretizada com $n_2 = 170$ pontos, com a presença de dobras secundárias em t_2 .

4.4 Experimento Caso Zika

Nesta seção, com o objetivo de reproduzir computacionalmente, de forma fenomenológica, os efeitos da SCZ em fetos em desenvolvimento, o modelo previamente utilizado foi modificado. A alteração consistiu na substituição da Equação (3.20) pela Equação (3.22), e realizou-se a simulação do crescimento cerebral em uma fatia axial elíptica, mantendo-se as dimensões utilizadas na etapa anterior. Quanto aos parâmetros mecânicos, adotou-se uma espessura cortical inicial de $t_c = 0,15$ cm e uma razão de rigidez $E_c/E_s = 3,0$.

Inicialmente, verificou-se se o modelo modificado seria capaz de reproduzir adequadamente a formação das dobras e sulcos corticais. Para isso, adotaram-se os seguintes parâmetros na Equação (3.22): $K = 2,0$ e $r = 0,0137$.

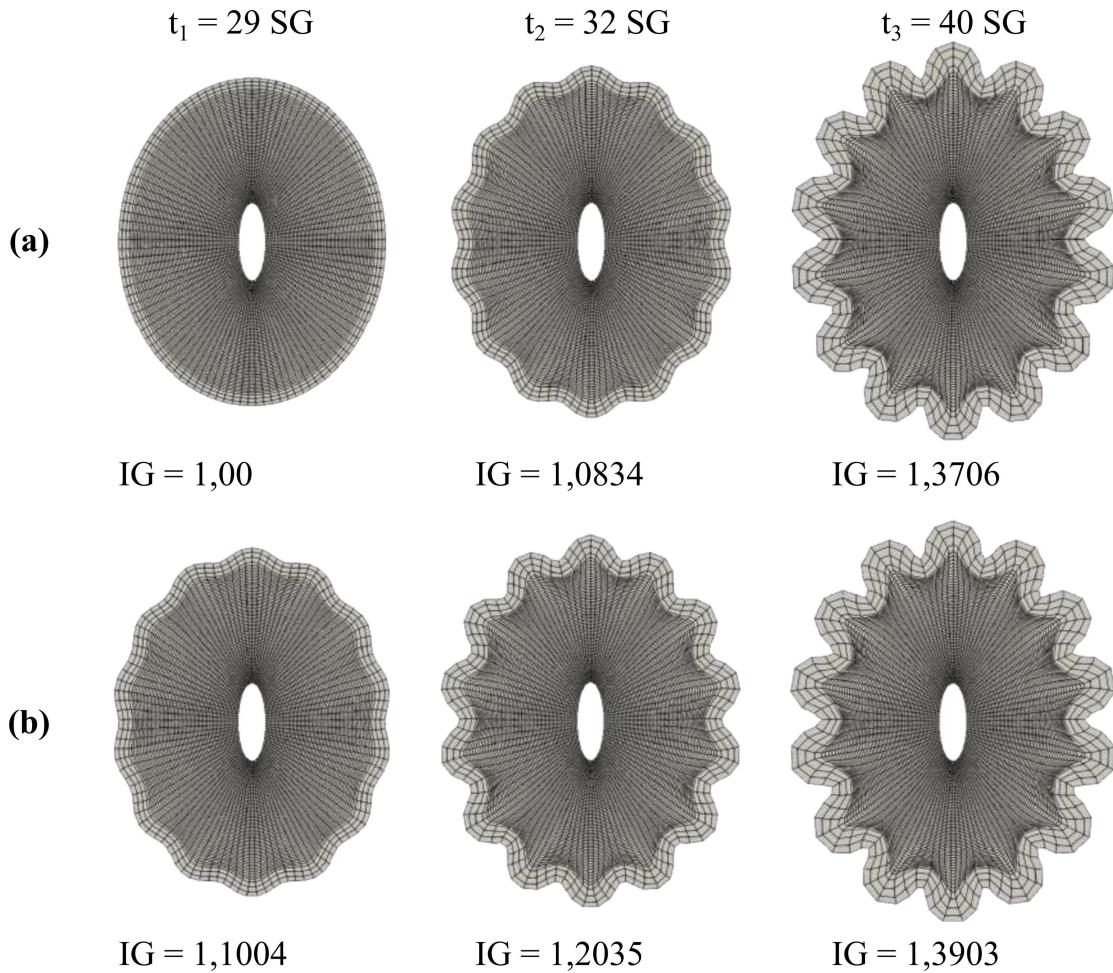


Figura 29 – Comparação do padrão de dobramento cortical entre o modelo com crescimento cortical constante e o modelo para o caso Zika, considerando três instantes de tempo (29 SG, 32 SG e 40 SG), uma espessura cortical inicial de $t_c = 0,15$ cm, razão de rigidez $E_c/E_s = 3,00$. Em (a), apresenta-se o resultado para o modelo com crescimento constante com razão da taxa de crescimento $G_c/G_s = 3,6$. Em (b), o resultado para o modelo ajustado com $K = 2,0$ e $r = 0,0137$.

A Figura 29 apresenta dois painéis com os resultados obtidos para os dois modelos

em diferentes instantes de tempo: $t_1 = 29$ SG, $t_2 = 32$ SG e $t_3 = 40$ SG. Observa-se que, no modelo adaptado para o caso Zika, a girificação ocorre já no instante t_1 . Em contraste, no modelo com crescimento constante, a superfície cortical permanece lisa em todo o seu perímetro nesse mesmo instante, com a girificação ocorrendo apenas em t_2 , apresentando um padrão semelhante ao do modelo adaptado em t_1 . No entanto, em t_3 , não se observam alterações significativas no padrão de dobramento, ambos os modelos exibem o mesmo número de dobras e índices de girificação semelhantes.

Esses resultados indicam que o modelo modificado é capaz de representar adequadamente a formação das dobras e sulcos corticais, mantendo coerência com o comportamento observado no modelo constante.

Com a verificação de que o modelo é capaz de reproduzir a girificação cortical, prosseguiu-se com a simulação do caso em que o crescimento é afetado pelo vírus Zika. Este agente patogênico impacta diretamente as dimensões finais do cérebro (Honorato, 2019), contribuindo para a ocorrência de microcefalia. Considerando esse efeito, impôs-se uma restrição ao crescimento máximo do córtex, modificando-se os parâmetros da Equação (3.22), com a fixação de $K = 1,5$ e a definição de $r = 0,01$. Nas simulações, foi adotada uma geometria correspondente à fatia axial de um cérebro fetal saudável com aproximadamente 24 semanas de gestação. A partir desse ponto, considerou-se o início da infecção pelo vírus, cujos efeitos sobre o desenvolvimento morfológico foram analisados em comparação ao desenvolvimento saudável.

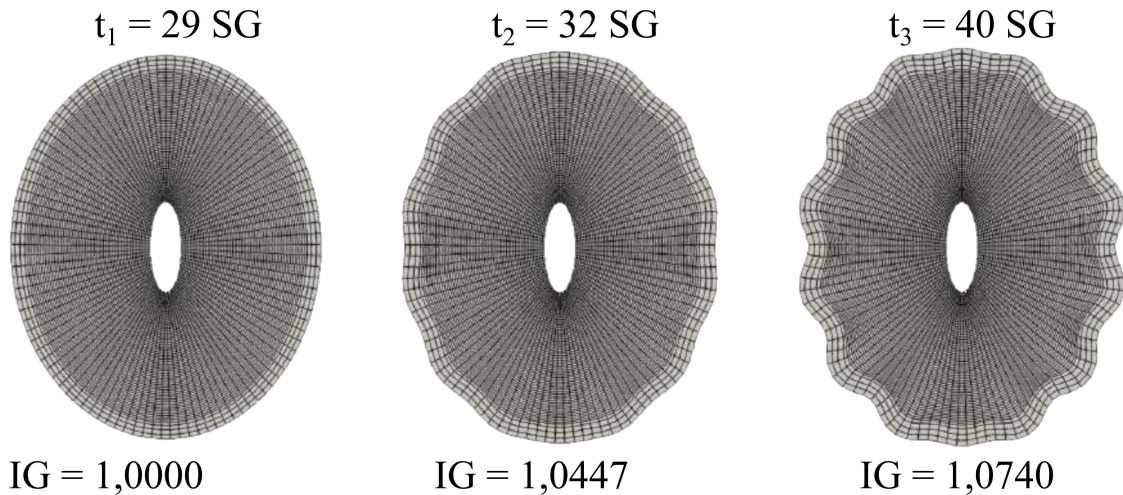


Figura 30 – Efeito da alteração dos parâmetros para $K = 1,5$ e $r = 0,01$ no padrão de dobramento com espessura cortical inicial $t_c = 0,15$ cm e razão da rigidez $E_c/E_s = 3,0$, utilizando o modelo para o caso Zika, com apresentação em diferentes instantes de tempo (29 SG, 32 SG e 40 SG).

A Figura 30 apresenta os resultados obtidos com essa nova configuração. Constatam-se dobras menos proeminentes e mais alongadas, bem como uma redução no número de giros e sulcos, características típicas da paquigiria, uma malformação associada a cérebros

afetados pelo vírus Zika. Verifica-se também uma diminuição nas medidas biométricas finais, como no DBP, DOF e CC. Essa redução está em consonância com os valores usualmente encontrados em fetos com microcefalia.

Abaixo, apresenta-se uma tabela comparativa com as médias e os intervalos baseados em percentis das medidas biométricas esperadas para cérebros saudáveis nas 24^a e 40^a semanas de gestação (INTERGROWTH-21st, 2014). Medidas abaixo do 3^o percentil são consideradas indicativas de microcefalia (Honorato, 2019). Esses dados são comparados com os resultados das simulações realizadas neste trabalho, tanto para um cenário de crescimento típico quanto para outro comprometido pelo vírus Zika e são apresentados na Tabela 2

Tabela 2 – Comparação entre dados biométricos cerebrais saudáveis e resultados simulados para um crescimento típico e outro afetado pelo vírus Zika.

SG	3 ^o percentil	Saudável (mm)	ZIKV (mm)
24	DBP = 56,4	DBP = 65,8	DBP = 65,8
	DOF = 71,2	DOF = 78,8	DOF = 78,8
	CC = 203,5	CC = 227,6	CC = 227,6
40	DBP = 87,5	DBP = 83,6	DBP = 72,8
	DOF = 104,1	DOF = 101,8	DOF = 87,1
	CC = 309,6	CC = 291,9	CC = 251,7

SG = Semana gestacional.

3^o percentil = Valores reais com base no INTERGROWTH-21st, aqueles abaixo desse ponto correspondem aos 3% mais baixos da distribuição populacional.

Saudável: Valores calculados a partir dos resultados do modelo adaptado, com $K = 2,0$ e $r = 0,0137$.

ZIKV: Valores calculados a partir dos resultados do modelo adaptado, com $K = 1,5$ e $r = 0,01$.

As medidas obtidas nas simulações tendem a ser subestimadas, uma vez que, na prática clínica, os valores de DBP, DOF e CC incluem a espessura do crânio, enquanto o modelo computacional considera apenas o tecido cerebral.

Realizou-se uma análise comparativa dos três parâmetros biométricos cerebrais, com base nos desvios percentuais calculados pela Equação (3.26). Para isso, calculou-se o desvio percentual entre os valores correspondentes ao 3^o percentil e à mediana (50^o percentil) desses parâmetros (consulte as Tabelas 4, 5 e 6 em anexo), a fim de quantificar a magnitude da redução associada às condições atípicas. A mesma abordagem foi aplicada aos dados obtidos nas simulações computacionais, apresentados previamente na Tabela 2, calculando-se o desvio percentual entre o cenário simulado para o caso Zika e aquele representativo do desenvolvimento saudável. Na Tabela 3, são apresentados os resultados dos desvios percentuais, contemplando tanto os casos reais quanto os simulados.

Tabela 3 – Comparação dos desvios percentuais dos parâmetros biométricos: dados reais e resultados simulados.

Parâmetro	INTERGROWTH-21 st (%)	Simulação (%)
DBP	-7,80	-12,92
DOF	-10,10	-14,44
CC	-7,28	-13,77

Observa-se uma redução nos parâmetros analisados DBP, DOF e CC, sendo que os desvios percentuais calculados a partir dos dados reais utilizados neste estudo correspondem à diferença entre o 3º percentil e a mediana da curva de referência. Assim, desvios percentuais superiores a essa magnitude são indicativos de microcefalia. De modo semelhante, os resultados obtidos nas simulações também apresentam um padrão de redução compatível com aquele observado nos dados reais, embora com desvios ainda mais acentuados. Tais resultados sugerem que o modelo é capaz de reproduzir, de forma consistente, as alterações morfológicas associadas aos casos de infecção congênita pelo vírus Zika.

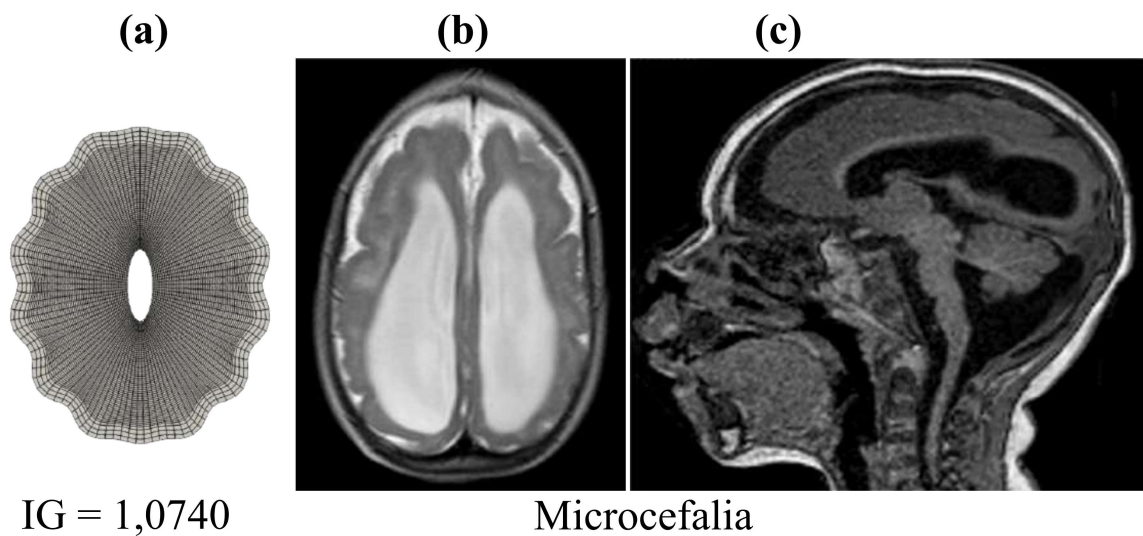


Figura 31 – (a) Dobramento cortical utilizando o modelo para o caso ZIKV com espessura cortical inicial $t_c = 0,15$ cm e razão de rigidez $E_c/E_s = 3,00$. (b) Imagem de ressonância magnética em corte axial de um cérebro com microcefalia. (c) Imagem de ressonância magnética em corte sagital de um crânio com microcefalia. Adaptado de Brito et al. (2018).

Verifica-se, no painel (a) da Figura 31, padrões gerais simplificados semelhantes aos observados na microcefalia (painel (b)). O painel (c) da Figura 31 exhibe, ainda, uma imagem de ressonância magnética em corte sagital do mesmo recém-nascido apresentado no painel (b). Apesar das limitações metodológicas, os resultados simulados apresentam boa concordância com os dados da literatura, tanto para o padrão de desenvolvimento normal quanto para o crescimento comprometido pela infecção pelo vírus Zika.

5 Conclusões

Este trabalho explorou um modelo matemático baseado na teoria do contínuo e do crescimento finito que descreve o complexo processo de crescimento cerebral visando elucidar os mecanismos responsáveis pela formação de giros e sulcos. Em particular, o crescimento foi modelado através da decomposição multiplicativa do tensor gradiente de deformação e adotando um crescimento isotrópico governado por diferentes dinâmicas na parte cortical e na subcortical.

A partir da formulação e implementação de um modelo biomecânico em um ambiente de elementos finitos, investigou-se a sensibilidade do processo de girificação a diferentes relações entre rigidez, taxa de crescimento e espessura cortical. Além disso, avaliou-se a capacidade do modelo em reproduzir qualitativamente e quantitativamente (através do índice de girificação alterações anatômicas observadas em casos clínicos de malformações corticais, com destaque para aquelas associadas à infecção congênita pelo vírus Zika, contexto no qual foi proposta uma modificação do modelo originalmente descrito na literatura.

Os resultados obtidos estão em consonância com achados previamente descritos na literatura, indicando que o modelo implementado está corretamente formulado e apresenta comportamento coerente com os mecanismos biomecânicos associados à girificação cortical. Essa consistência reforça a confiabilidade da abordagem adotada para a simulação de padrões morfológicos típicos e patológicos.

Na simulação adaptada para o caso da infecção pelo ZIKV, os resultados apresentaram correspondência qualitativa com achados da literatura. O padrão morfológico obtido foi semelhante à paquigiria descrita em cérebros de fetos afetados, e a redução simulada na circunferência cefálica ($\sim 14\%$), refletiu uma diminuição compatível com a microcefalia, embora maior que a média clínica ($\sim 7\%$), diferença atribuída à ausência de representação craniana no modelo.

Os resultados obtidos demonstram que variações em parâmetros mecânicos e geométricos fundamentais podem desencadear uma ampla gama de padrões morfológicos, incluindo configurações compatíveis com a girificação típica, bem como com malformações conhecidas, como paquigiria, polimicrogiria e agiria. Tais achados reforçam o potencial de modelos biomecânicos como ferramentas teóricas no estudo do desenvolvimento cerebral e de suas perturbações, contribuindo para a integração entre modelagem computacional e investigação biomédica.

5.1 Limitações

Apesar de representar avanços importantes na modelagem da girificação cerebral, o presente trabalho apresenta algumas limitações que devem ser consideradas, abrindo caminho para futuras melhorias. No modelo atual, assumiu-se um comportamento quase-incompressível para o tecido cerebral, com base em simplificações computacionais (Soza et al., 2005). No entanto, estudos indicam que o tecido pode apresentar comportamento totalmente incompressível (Rashid et al., 2012; Rashid et al., 2014). Essa característica teria implicações diretas nas formulações analítica, contínua e numérica adotadas, exigindo ajustes nos métodos de discretização e na definição das variáveis de pressão (Rausch e Kuhl, 2014; Schmid et al., 2012).

O modelo utilizado também apresenta limitações na estimativa do índice de girificação, com valores obtidos inferiores aos esperados em condições reais. Essa limitação é atribuída principalmente à geometria simplificada adotada. Tal restrição pode ser mitigada mediante o uso de geometrias mais próximas da anatomia cerebral real ou pela aplicação de refinamentos de malha específicos, capazes de capturar a formação de dobras secundárias e terciárias.

Adicionalmente, embora o modelo desenvolvido para o caso de infecção por ZIKV tenha sido capaz de reproduzir um crescimento cortical saturado compatível com as dimensões observadas em cérebros fetais acometidos pelo vírus, evidenciando a manifestação da microcefalia, a formulação atual é simplificada e não incorpora explicitamente aspectos biológicos relacionados à dinâmica da infecção viral durante o desenvolvimento fetal. Essa limitação restringe a capacidade do modelo de capturar a complexidade do processo infeccioso e suas repercussões no crescimento cerebral.

5.2 Trabalhos Futuros

Como perspectivas para trabalhos futuros, diversas extensões do modelo proposto podem ser exploradas com o objetivo de aprimorar a representação do crescimento cerebral em contextos patológicos. Uma direção promissora consiste na integração entre o modelo biomecânico e um modelo biológico da infecção, incorporando a dinâmica da infecção viral inspirando-se na formulação proposta por Best e Perelson (2018), de modo que a resposta do tecido reflita melhor o estágio da infecção. Além disso, pretende-se incluir no modelo a representação da barreira física imposta pelo crânio fetal, estabelecendo condições de contorno mais realistas tanto para o crescimento cortical quanto para a deformação do tecido.

Outra possibilidade de aprimoramento reside na introdução de anisotropia no crescimento, permitindo modelar o desenvolvimento cortical como um processo direcional, em consonância com a organização estrutural do tecido cerebral em desenvolvimento. Por

fim, busca-se expandir o modelo para contemplar não apenas a microcefalia, mas também outras manifestações típicas da síndrome congênita do Zika vírus, como a atrofia cerebral e a formação de calcificações intracranianas, proporcionando uma representação mais abrangente das alterações morfológicas associadas à patologia.

A implementação dessas extensões permitirá não apenas uma modelagem mais precisa e realista da morfogênese cerebral em cenários fisiológicos e patológicos, como também poderá oferecer subsídios valiosos para a compreensão dos mecanismos biomecânicos subjacentes às malformações induzidas por infecções virais congênitas, contribuindo assim para o avanço do conhecimento interdisciplinar nas áreas de biomecânica e saúde pública.

REFERÊNCIAS

- AHRENS, J.; GEVECI, B.; LAW, C.; HANSEN, C.; JOHNSON, C. 36-paraview: An end-user tool for large-data visualization. *The visualization handbook*, Citeseer, v. 717, p. 50038–1, 2005.
- ALNAES, M. S.; BLECHTA, J.; HAKE, J.; JOHANSSON, A.; KEHLET, B.; LOGG, A.; RICHARDSON, C. N.; RING, J.; ROGNES, M. E.; WELLS, G. N. The FEniCS Project Version 1.5. *Archive of Numerical Software*, v. 3, 2015.
- BARATTA, I. A.; DEAN, J. P.; DOKKEN, J. S.; HABERA, M.; HALE, J.; RICHARDSON, C. N.; ROGNES, M. E.; SCROGGS, M. W.; SIME, N.; WELLS, G. N. DOLFINx: the next generation FEniCS problem solving environment. 2023.
- BARKOVICH, A. J. Mri analysis of sulcation morphology in polymicrogyria. *Epilepsia*, v. 51, n. 0 1, p. 10–1111, 2010.
- BATRA, R. C. *Elements of continuum mechanics*. [S.l.]: AIAA, 2006.
- BAYLY, P.; TABER, L.; KROENKE, C. Mechanical forces in cerebral cortical folding: a review of measurements and models. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Elsevier, v. 29, p. 568–581, 2014.
- BAYLY, P. V.; OKAMOTO, R. J.; XU, G.; SHI, Y.; TABER, L. A. A cortical folding model incorporating stress-dependent growth explains gyral wavelengths and stress patterns in the developing brain. *Physical Biology*, IOP Publishing, v. 10, n. 1, p. 016005, jan 2013. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1088/1478-3975/10/1/016005>>.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. [S.l.]: Artmed editora, 2017.
- BEST, K.; PERELSON, A. S. Mathematical modeling of within-host zika virus dynamics. *Immunological reviews*, Wiley Online Library, v. 285, n. 1, p. 81–96, 2018.
- BONET, J.; WOOD, R. D. *Nonlinear continuum mechanics for finite element analysis*. [S.l.]: Cambridge university press, 1997.
- BRAY, D. Axonal growth in response to experimentally applied mechanical tension. *Developmental biology*, Elsevier, v. 102, n. 2, p. 379–389, 1984.
- BRITO, C. A.; HENRIQUES-SOUZA, A.; SOARES, C. R.; CASTANHA, P. M.; MACHADO, L. C.; PEREIRA, M. R.; SOBRAL, M. C.; LUCENA-ARAÚJO, A. R.; WALLAU, G. L.; FRANCA, R. F. Persistent detection of zika virus rna from an infant with severe microcephaly—a case report. *BMC infectious diseases*, Springer, v. 18, p. 1–9, 2018.
- BUDDAY, S.; RAYBAUD, C.; KUHL, E. A mechanical model predicts morphological abnormalities in the developing human brain. *Scientific reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 4, n. 1, p. 5644, 2014.
- BUDDAY, S.; STEINMANN, P.; KUHL, E. The role of mechanics during brain development. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, Elsevier, v. 72, p. 75–92, 2014.

- BUDDAY, S.; STEINMANN, P.; KUHL, E. Physical biology of human brain development. *Frontiers in cellular neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 9, p. 257, 2015.
- CAMPOS, G. C.; SARDI, S. I.; SARNO, M.; BRITES, C. *Zika virus infection, a new public health challenge*. [S.l.]: SciELO Brasil, 2016. 227–228 p.
- CAO, B.; MWANGI, B.; PASSOS, I. C.; WU, M.-J.; KESER, Z.; ZUNTA-SOARES, G. B.; XU, D.; HASAN, K. M.; SOARES, J. C. Lifespan gyrification trajectories of human brain in healthy individuals and patients with major psychiatric disorders. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 7, n. 1, p. 511, 2017.
- CHADA, S.; LAMOUREUX, P.; BUXBAUM, R. E.; HEIDEMANN, S. R. Cytomechanics of neurite outgrowth from chick brain neurons. *Journal of Cell Science*, The Company of Biologists Ltd, v. 110, n. 10, p. 1179–1186, 1997.
- DENNERLL, T. J.; LAMOUREUX, P.; BUXBAUM, R. E.; HEIDEMANN, S. R. The cyto mechanics of axonal elongation and retraction. *Journal of Cell Biology*, The Rockefeller University Press, v. 109, n. 6, p. 3073–3083, 1989.
- ESSEN, D. C. v. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*, Nature Publishing Group UK London, v. 385, n. 6614, p. 313–318, 1997.
- FILHO, E. P. de A.; PEREIRA, F. C. F. *Anatomia Geral*. [S.l.]: Instituto Superior de Teologia Aplicada (INTA) e Pró-Diretoria de Inovação . . . , 2015.
- FÖPPL, A. *Vorlesungen über technische Mechanik*. [S.l.]: BG Teubner, 1897. v. 3.
- FOY, B. D.; KOBYLINSKI, K. C.; FOY, J. L. C.; BLITVICH, B. J.; ROSA, A. T. da; HADDOW, A. D.; LANCIOTTI, R. S.; TESH, R. B. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerging infectious diseases*, v. 17, n. 5, p. 880, 2011.
- FRANÇA, G. V. A. D.; PEDI, V. D.; GARCIA, M.; CARMO, G.; LEAL, M. B.; GARCIA, L. P. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: Descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015–2016. *Epidemiol. Serv. Saude*, SciELO Public Health, v. 27, p. e2017473, 2018.
- FRANCESCHINI, G. *The Mechanics of Human Brain Tissue. Modelling, Preservation and Control of Materials and Structures*. Tese (Ph.D. thesis) — University of Trento, Trento, Italy, 2006.
- GARIKIPATI, K. The kinematics of biological growth. 2009.
- GROUP, M. E. R. Microcephaly in infants, Pernambuco state, Brazil, 2015. *Emerging infectious diseases*, v. 22, n. 6, p. 1090, 2016.
- GUERRINI, R.; DOBYNS, W. B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *The Lancet Neurology*, v. 13, n. 7, p. 710–726, 2014.
- HATTEN, M. E. Central nervous system neuronal migration. *Annual Review of Neuroscience*, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 22, n. 1, p. 511–539, 1999.

HERCULANO-HOUZEL, S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers, v. 3, p. 857, 2009.

HOLZAPFEL, G. A. *Nonlinear solid mechanics: a continuum approach for engineering science*. [S.l.]: Kluwer Academic Publishers Dordrecht, 2002.

HONORATO, E. M. Achados ultrassonográficos e crescimento dos fetos de gestantes infectadas pelo vírus Zika com e sem microcefalia fetal. 2019.

INTERGROWTH-21st. *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project*. 2014. 857–868 p.

JUDKINS, A. R.; MARTINEZ, D.; FERREIRA, P.; DOBYNS, W. B.; GOLDEN, J. A. Polymicrogyria includes fusion of the molecular layer and decreased neuronal populations but normal cortical laminar organization. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, American Association of Neuropathologists, Inc., v. 70, n. 6, p. 438–443, 2011.

KÁRMÁN, T. V. Festigkeitsprobleme im maschinenbau. In: _____. *Mechanik*. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag, 1907. p. 311–385. ISBN 978-3-663-16028-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-663-16028-1_5>.

KIRYA, B.; MUKWAYA, L.; SEMPALA, S. A yellow fever epizootic in Zika forest, Uganda, during 1972: Part 1: Virus isolation and sentinel monkeys. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Elsevier, v. 71, n. 3, p. 254–260, 1977.

KUHL, E. Growing matter: a review of growth in living systems. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Elsevier, v. 29, p. 529–543, 2014.

LANDRIEU, P.; HUSSON, B.; PARIENTE, D.; LACROIX, C. Mri-neuropathological correlations in type 1 lissencephaly. *Neuroradiology*, Springer, v. 40, p. 173–176, 1998.

LEVEQUE, R. J. *Finite difference methods for ordinary and partial differential equations: steady-state and time-dependent problems*. [S.l.]: SIAM, 2007.

LI, B.; CAO, Y.-P.; FENG, X.-Q.; GAO, H. Surface wrinkling of mucosa induced by volumetric growth: theory, simulation and experiment. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, Elsevier, v. 59, n. 4, p. 758–774, 2011.

LI, B.; CAO, Y.-P.; FENG, X.-Q.; GAO, H. Mechanics of morphological instabilities and surface wrinkling in soft materials: a review. *Soft Matter*, Royal Society of Chemistry, v. 8, n. 21, p. 5728–5745, 2012.

MANIERO, V. C.; SANTOS, M. O.; RIBEIRO, R. L.; OLIVEIRA, P. A. de; SILVA, T. B. da; MOLERI, A. B.; MARTINS, I. R.; LAMAS, C. C.; CARDOZO, S. V. Dengue, chikungunya e Zika vírus no Brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. *Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa*, v. 3, n. 1, 2016.

Ministry of Health of Brazil. *Health Brazil 2015/2016: An Analysis of the Health Situation and the Epidemic Caused by Zika Virus and Other Diseases Transmitted by Aedes Aegypti*. Brasília: Ministry of Health, 2017. Available online. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/health_brazil_2015_2016_analysis_health_situation.pdf>.

MLAKAR, J.; KORVA, M.; TUL, N.; POPOVIĆ, M.; POLJŠAK-PRIJATELJ, M.; MRAZ, J.; KOLENC, M.; RUS, K. R.; VIPOTNIK, T. V.; VODUŠEK, V. F. et al. Zika virus associated with microcephaly. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 374, n. 10, p. 951–958, 2016.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. *Embriología clínica*. [S.l.]: Elsevier Health Sciences, 2020.

MOREIRA, J.; LAMAS, C. C.; SIQUEIRA, A. Sexual transmission of Zika virus: implications for clinical care and public health policy. *Clinical Infectious Diseases*, Oxford University Press, v. 63, n. 1, p. 141–142, 2016.

MOULTON, D.; GORIELY, A. Circumferential buckling instability of a growing cylindrical tube. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, Elsevier, v. 59, n. 3, p. 525–537, 2011.

NIE, J.; GUO, L.; LI, G.; FARACO, C.; MILLER, L. S.; LIU, T. A computational model of cerebral cortex folding. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 264, n. 2, p. 467–478, 2010.

OLIVEIRA, I. A. C. d. Modelagem computacional do crescimento volumétrico de tecidos biológicos com aplicações ao ventrículo esquerdo. 2024.

OLIVEIRA, R. E. d.; TEIXEIRA, S. R.; SANTANA, E. F. M.; ELIAS, J.; COSTA, F. d. S.; ARAUJO, E.; MARCOLIN, A. C. Magnetic resonance imaging of skull and brain parameters in fetuses with intrauterine growth restriction. *Radiologia Brasileira*, SciELO Brasil, v. 54, n. 3, p. 141–147, 2021.

OLIVEIRA, W. K. de. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy—Brazil, 2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, v. 65, 2016.

RAKIC, P. Specification of cerebral cortical areas. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 241, n. 4862, p. 170–176, 1988.

RAMANUJAN, S. Modular equations and approximations to π . *Quart. J. Math.*, v. 45, p. 350–372, 1914.

RASHID, B.; DESTRADE, M.; GILCHRIST, M. D. Mechanical characterization of brain tissue in compression at dynamic strain rates. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Elsevier, v. 10, p. 23–38, 2012.

RASHID, B.; DESTRADE, M.; GILCHRIST, M. D. Mechanical characterization of brain tissue in tension at dynamic strain rates. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Elsevier, v. 33, p. 43–54, 2014.

RAUSCH, M. K.; KUHL, E. On the mechanics of growing thin biological membranes. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, Elsevier, v. 63, p. 128–140, 2014.

RAYBAUD, C.; WIDJAJA, E. Development and dysgenesis of the cerebral cortex: malformations of cortical development. *Neuroimaging Clinics*, Elsevier, v. 21, n. 3, p. 483–543, 2011.

RAZAVI, M. J.; ZHANG, T.; LI, X.; LIU, T.; WANG, X. Role of mechanical factors in cortical folding development. *Physical Review E*, APS, v. 92, n. 3, p. 032701, 2015.

RIBEIRO, B. N. d. F.; MUNIZ, B. C.; GASPARETTO, E. L.; VENTURA, N.; MARCHIORI, E. Síndrome congênita pelo vírus zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento? *Radiologia Brasileira*, SciELO Brasil, v. 50, p. 314–322, 2017.

RICHMAN, D. P.; STEWART, R. M.; HUTCHINSON, J.; JR, V. S. C. Mechanical model of brain convolucional development: Pathologic and experimental data suggest a model based on differential growth within the cerebral cortex. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 189, n. 4196, p. 18–21, 1975.

ROCHA, B. M. Modelagem da atividade eletromecânica do coração e os efeitos da deformação na repolarização. 2014.

RODRIGUEZ, E. K.; HOGER, A.; MCCULLOCH, A. D. Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues. *Journal of biomechanics*, Elsevier, v. 27, n. 4, p. 455–467, 1994.

RONAN, L.; VOETS, N.; RUA, C.; ALEXANDER-BLOCH, A.; HOUGH, M.; MACKAY, C.; CROW, T. J.; JAMES, A.; GIEDD, J. N.; FLETCHER, P. C. Differential tangential expansion as a mechanism for cortical gyrification. *Cerebral Cortex*, Oxford University Press, v. 24, n. 8, p. 2219–2228, 2014.

ROTH, G.; DICKE, U. Evolution of the brain and intelligence. *Trends in cognitive sciences*, Elsevier, v. 9, n. 5, p. 250–257, 2005.

SARNAT, H.; CURATOLO, P. Lissencephaly type I. *Malformations of the Nervous System*, Elsevier Health Sciences, v. 87, p. 205, 2008.

SCHMID, H.; PAULI, L.; PAULUS, A.; KUHL, E.; ITSKOV, M. Consistent formulation of the growth process at the kinematic and constitutive level for soft tissues composed of multiple constituents. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, Taylor & Francis, v. 15, n. 5, p. 547–561, 2012.

SCHNEIDER, C. A.; RASBAND, W. S.; ELICEIRI, K. W. NIH image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*, Nature Publishing Group US New York, v. 9, n. 7, p. 671–675, 2012.

SCHWARTZKROIN, P. A.; WALSH, C. A. Cortical malformations and epilepsy. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, Wiley Online Library, v. 6, n. 4, p. 268–280, 2000.

Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. *Diretrizes de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Congênita relacionada à Infecção pelo Vírus Zika em Pernambuco*. Recife, PE, 2017. Acessado em 02 de maio de 2025. Disponível em: <https://portalcievs.saude.pe.gov.br/docs/VERS%C3%83O_FINAL_DIRETRIZES_SCZ.pdf>.

SILVEIRA, F. M. da; BENSSON, S. Embriologia do sistema nervoso central: aspectos clínicos. *COGNITIONIS Scientific Journal*, v. 4, n. 1, p. 1–15, 2021.

SOZA, G.; GROSSO, R.; NIMSKY, C.; HASTREITER, P.; FAHLBUSCH, R.; GREINER, G. Determination of the elasticity parameters of brain tissue with combined simulation and registration. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*, Wiley Online Library, v. 1, n. 3, p. 87–95, 2005.

- SPENCER, A. J. M. *Continuum mechanics*. [S.l.]: Courier Corporation, 2004.
- SUN, T.; HEVNER, R. F. Growth and folding of the mammalian cerebral cortex: from molecules to malformations. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group UK London, v. 15, n. 4, p. 217–232, 2014.
- TABER, L. A. Biomechanics of growth, remodeling, and morphogenesis. 1995.
- TALLINEN, T.; CHUNG, J. Y.; BIGGINS, J. S.; MAHADEVAN, L. Gyrification from constrained cortical expansion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Academy of Sciences, v. 111, n. 35, p. 12667–12672, 2014.
- TALLINEN, T.; CHUNG, J. Y.; ROUSSEAU, F.; GIRARD, N.; LEFÈVRE, J.; MAHADEVAN, L. On the growth and form of cortical convolutions. *Nature Physics*, Nature Publishing Group UK London, v. 12, n. 6, p. 588–593, 2016.
- TORTORI-DONATI, P.; ROSSI, A.; TORTORI-DONATI, P.; ROSSI, A.; BIANCHERI, R. Brain malformations. *Pediatric Neuroradiology: brain*, Springer, p. 71–198, 2005.
- VIRUS, Z. *Zika virus microcephaly and Guillain-Barré syndrome*. 2016.
- WANG, L.; YAO, J.; HU, N. A mechanical method of cerebral cortical folding development based on thermal expansion. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 9, n. 1, p. 1914, 2019.
- WELKER, W. Why does cerebral cortex fissure and fold? A review of determinants of gyri and sulci. *Cerebral Cortex: comparative structure and evolution of Cerebral Cortex, Part II*, Springer, p. 3–136, 1990.
- XU, G.; KNUTSEN, A. K.; DIKRANIAN, K.; KROENKE, C. D.; BAYLY, P. V.; TABER, L. A. Axons pull on the brain, but tension does not drive cortical folding. 2010.
- ZILLES, K.; ARMSTRONG, E.; SCHLEICHER, A.; KRETSCHMANN, H.-J. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and embryology*, Springer, v. 179, p. 173–179, 1988.
- ZILLES, K.; PALOMERO-GALLAGHER, N.; AMUNTS, K. Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends in neurosciences*, Elsevier, v. 36, n. 5, p. 275–284, 2013.

A Tabelas do INTERGROWTH

Tabela 4 – Circunferência Cefálica (CC) em mm por semana gestacional (semanas completas) com base nos percentis da população fetal. Adaptação da tabela disponibilizada pelo projeto INTERGROWTH-21st.

Semana gestacional	3°	5°	10°	50°	90°	95°	97°
14	87,4	88,7	90,7	97,9	105,0	107,1	108,4
15	99,2	100,6	102,8	110,4	118,0	120,1	121,5
16	111,1	112,6	114,9	122,9	130,9	133,2	134,7
17	123,0	124,6	127,0	135,4	143,9	146,3	147,8
18	134,9	136,6	139,1	147,9	156,7	159,2	160,9
19	146,8	148,5	151,1	160,3	169,5	172,1	173,8
20	158,5	160,2	163,0	172,5	182,0	184,7	186,5
21	170,1	171,9	174,7	184,5	194,3	197,1	199,0
22	181,4	183,3	186,2	196,3	206,4	209,3	211,2
23	192,6	194,5	197,5	207,8	218,2	221,2	223,1
24	203,5	205,4	208,5	219,1	229,7	232,7	234,7
25	214,1	216,0	219,1	230,0	240,8	243,9	245,9
26	224,3	226,3	229,5	240,5	251,6	254,7	256,7
27	234,1	236,2	239,4	250,7	261,9	265,1	267,2
28	243,6	245,7	248,9	260,4	271,8	275,1	277,2
29	252,5	254,7	258,0	269,6	281,3	284,6	286,7
30	261,0	263,2	266,5	278,4	290,2	293,6	295,8
31	268,9	271,1	274,6	286,6	298,7	302,1	304,4
32	276,3	278,5	282,1	294,4	306,7	310,2	312,5
33	283,0	285,3	288,9	301,5	314,1	317,7	320,0
34	289,1	291,5	295,2	308,1	321,0	324,7	327,1
35	294,5	296,9	300,8	314,1	327,4	331,2	333,6
36	299,2	301,7	305,6	319,4	333,2	337,1	339,6
37	303,1	305,7	309,8	324,1	338,4	342,5	345,1
38	306,1	308,9	313,1	328,1	343,0	347,3	350,0
39	308,3	311,2	315,7	331,4	347,1	351,5	354,4
40	309,6	312,7	317,4	333,9	350,5	355,2	358,3

Tabela 5 – Diâmetro Biparietal (DBP) em mm por semana gestacional (semanas completas) com base nos percentis da população fetal. Adaptação da tabela disponibilizada pelo projeto INTERGROWTH-21st.

Semana gestacional)	3 ^o	5 ^o	10 ^o	50 ^o	90 ^o	95 ^o	97 ^o
14	26,3	26,7	27,4	29,6	31,8	32,5	32,9
15	29,1	29,6	30,2	32,6	34,9	35,6	36,0
16	32,0	32,5	33,2	35,7	38,1	38,8	39,3
17	35,0	35,5	36,2	38,8	41,4	42,1	42,6
18	38,0	38,5	39,3	42,0	44,7	45,4	45,9
19	41,1	41,6	42,4	45,2	48,0	48,8	49,3
20	44,1	44,7	45,5	48,4	51,4	52,2	52,8
21	47,2	47,8	48,6	51,7	54,8	55,6	56,2
22	50,3	50,9	51,8	55,0	58,1	59,0	59,6
23	53,4	54,0	54,9	58,2	61,5	62,4	63,0
24	56,4	57,0	58,0	61,4	64,8	65,7	66,4
25	59,4	60,0	61,0	64,5	68,0	69,0	69,7
26	62,3	63,0	64,0	67,6	71,2	72,2	72,9
27	65,2	65,9	66,9	70,6	74,3	75,3	76,0
28	67,9	68,6	69,7	73,5	77,3	78,3	79,0
29	70,6	71,3	72,4	76,3	80,1	81,2	81,9
30	73,1	73,9	75,0	78,9	82,8	84,0	84,7
31	75,5	76,3	77,4	81,4	85,4	86,6	87,3
32	77,8	78,5	79,7	83,8	87,8	89,0	89,8
33	79,8	80,6	81,8	85,9	90,1	91,3	92,0
34	81,7	82,4	83,7	87,9	92,2	93,4	94,1
35	83,3	84,1	85,3	89,7	94,0	95,2	96,0
36	84,7	85,5	86,8	91,2	95,7	96,9	97,7
37	85,9	86,7	88,0	92,5	97,1	98,4	99,2
38	86,7	87,6	88,9	93,6	98,3	99,6	100,5
39	87,3	88,2	89,6	94,4	99,2	100,6	101,5
40	87,5	88,4	89,9	94,9	99,9	101,3	102,3

Tabela 6 – Diâmetro Occipito-Frontal (DOF) em mm por semana gestacional (semanas completas) com base nos percentis da população fetal. Adaptação da tabela disponibilizada pelo projeto INTERGROWTH-21st.

Semana gestacional	3 ^o	5 ^o	10 ^o	50 ^o	90 ^o	95 ^o	97 ^o
14	30,1	30,6	31,3	33,8	36,2	36,9	37,4
15	34,4	34,9	35,6	38,3	41,0	41,7	42,2
16	38,6	39,2	40,0	42,8	45,7	46,5	47,0
17	42,9	43,5	44,3	47,4	50,4	51,3	51,8
18	47,1	47,7	48,6	51,9	55,1	56,0	56,6
19	51,3	51,9	52,9	56,3	59,7	60,7	61,3
20	55,5	56,1	57,1	60,7	64,2	65,3	65,9
21	59,6	60,2	61,3	65,0	68,7	69,8	70,5
22	63,5	64,2	65,4	69,2	73,1	74,2	74,9
23	67,4	68,2	69,3	73,3	77,3	78,5	79,2
24	71,2	72,0	73,2	77,3	81,5	82,6	83,4
25	74,9	75,7	76,9	81,2	85,4	86,7	87,4
26	78,4	79,2	80,5	84,9	89,3	90,5	91,4
27	81,7	82,6	83,9	88,4	93,0	94,3	95,1
28	84,9	85,8	87,1	91,8	96,5	97,8	98,7
29	87,9	88,8	90,2	95,0	99,8	101,2	102,1
30	90,7	91,6	93,1	98,0	103,0	104,4	105,3
31	93,3	94,3	95,7	100,9	106,0	107,4	108,4
32	95,7	96,6	98,2	103,5	108,8	110,3	111,3
33	97,8	98,8	100,4	105,9	111,4	112,9	113,9
34	99,6	100,7	102,3	108,0	113,7	115,4	116,4
35	101,2	102,3	104,0	110,0	115,9	117,6	118,7
36	102,5	103,6	105,4	111,6	117,9	119,7	120,8
37	103,4	104,6	106,5	113,1	119,7	121,5	122,7
38	104,0	105,3	107,3	114,2	121,2	123,2	124,5
39	104,3	105,6	107,7	115,1	122,6	124,7	126,0
40	104,1	105,6	107,8	115,8	123,7	126,0	127,4