

Modelagem Computacional do Crescimento Cerebral Utilizando a Teoria do Crescimento Finito

Alexsandro Pattiele Rosa Guimarães¹,
Flávia de Souza Bastos¹, Bernardo Martins Rocha¹

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brasil

alexsandro.pattiele@estudante.ufjf.br

{flavia.bastos,bernardomartinsrocha}@ufjf.br

Abstract. *Cortical folding is crucial for brain development, and alterations in this process may lead to neurological disorders, highlighting its clinical relevance, such as in cases of microcephaly associated with the Zika virus. Studies indicate that mechanical mechanisms play a fundamental role in this phenomenon. This work investigates the influence of physical parameters on the formation of sulci and gyri through a computational model based on continuum mechanics and finite growth theory, solved using the finite element method. The results agree with the literature, indicating the mechanical influence on cortical folding and that, in the context of Zika, reduced cortical growth led to patterns similar to microcephaly.*

Resumo. *O dobramento cortical é crucial para o desenvolvimento cerebral, e alterações nesse processo podem gerar distúrbios neurológicos, evidenciando sua relevância clínica, como em casos de microcefalia associada ao vírus Zika. Estudos indicam que mecanismos mecânicos desempenham papel fundamental nesse fenômeno. Este trabalho investiga a influência de parâmetros físicos na formação de sulcos e giros por meio de um modelo computacional baseado na mecânica do contínuo e na teoria do crescimento finito, resolvido via elementos finitos. Os resultados concordam com a literatura, indicando a influência mecânica no dobramento cortical e que, no contexto do Zika, a redução do crescimento cortical levou a padrões semelhantes à microcefalia.*

1. Introdução

O córtex cerebral, camada externa do cérebro dos mamíferos, é formado principalmente pelos corpos celulares dos neurônios, enquanto a substância branca interna é composta por seus axônios. A complexidade funcional do cérebro está associada ao número de neurônios, às conexões sinápticas e à eficiência na transmissão dos sinais, sendo o volume e, sobretudo, a área superficial indicadores relevantes desse desenvolvimento [Budday et al. 2014b]. Observa-se que, ao longo do desenvolvimento cerebral, ocorre o processo de girificação, responsável pela formação de sulcos e giros corticais. Esse processo não depende apenas do tamanho cerebral, mas também de fatores como a espessura cortical, a rigidez dos tecidos e as taxas de crescimento [Zilles et al. 1988, Budday et al. 2014a]. Do ponto de vista biológico, a formação do córtex envolve fases sucessivas de proliferação, diferenciação e migração celular, nas quais células progenitoras se dividem e originam neurônios que se organizam em colunas

corticais, conforme descrito pela hipótese da unidade radial [Hatten 1999, Rakic 1988]. Alterações nessas etapas podem levar ao surgimento de malformações, como lisencefalia e polimicrogiria, frequentemente associadas a comprometimentos neurológicos significativos. Apesar de sua relevância, os mecanismos que governam a formação das dobras corticais ainda não estão totalmente esclarecidos [Ronan et al. 2014].

Modelos biomecânicos têm sido propostos para investigar esse fenômeno, integrando hipóteses como o crescimento diferencial e a tração axonal, e demonstrando que a interação entre propriedades mecânicas e processos biológicos pode gerar padrões complexos de dobramento e diferentes malformações corticais [Budday et al. 2014a, Budday et al. 2014b, Wang et al. 2019]. Paralelamente, estudos clínicos sobre a infecção congênita pelo vírus Zika evidenciaram forte associação com alterações estruturais no cérebro fetal, como a microcefalia [Group 2016]. Embora constituam linhas distintas de investigação, esses resultados convergem ao destacar a necessidade de uma compreensão mais integrada do processo de girificação, indicando o potencial de abordagens morfomecânicas para compreender como fatores físicos e biológicos contribuem para tais alterações. Nesse sentido, bases populacionais como o [INTERGROWTH-21st 2014] fornecem referências essenciais para a comparação entre padrões de desenvolvimento saudáveis e patológicos.

Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo investigar, por meio de modelagem computacional, os mecanismos biomecânicos associados ao dobramento cortical durante o desenvolvimento cerebral fetal. Para isso, adota-se um modelo baseado na mecânica do contínuo e na teoria do crescimento finito, resolvido numericamente pelo método dos elementos finitos, visando analisar a influência de parâmetros morfológicos e mecânicos, como espessura cortical inicial, rigidez relativa entre tecidos e taxas diferenciais de crescimento. Adicionalmente, o modelo é empregado para simular qualitativamente alterações morfológicas associadas à infecção fetal pelo vírus Zika, contribuindo para o entendimento integrado dos aspectos biomecânicos e clínicos envolvidos na morfogênese cortical.

2. Metodologia

Para investigar os padrões de dobramento cortical, foi desenvolvido um modelo computacional baseado na mecânica do contínuo para grandes deformações [Holzapfel 2002, Taber 1995] e na teoria do crescimento finito [Kuhl 2014, Rodriguez et al. 1994]. O córtex e o subcórtex foram representados como materiais hiperelásticos isotrópicos do tipo Neo-Hookeano, e o crescimento tecidual foi incorporado por meio da decomposição multiplicativa do tensor gradiente de deformação ($\mathbf{F}$) [Budday et al. 2014a, Budday et al. 2014b].

O modelo matemático adotado descreve o comportamento mecânico e a evolução do crescimento por meio do seguinte sistema de equações:

$$\text{Div}(\mathbf{P}) + \mathbf{B} = \mathbf{0}, \quad (1)$$

$$\mathbf{u} = \bar{\mathbf{u}} = \mathbf{0}, \quad (2)$$

$$\mathbf{T} = \mathbf{P}\mathbf{N} = \bar{\mathbf{T}}, \quad (3)$$

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}^e \mathbf{F}^g, \quad (4)$$

$$\mathbf{F}^e = \frac{1}{\vartheta} \mathbf{F}, \quad (5)$$

$$\mathbf{F}^g = \vartheta \mathbf{I}, \quad (6)$$

$$\mathbf{P}^e = \mu \mathbf{F}^e + [\lambda \ln(J^e) - \mu] \mathbf{F}^{e-t}, \quad (7)$$

$$\mathbf{P} = \frac{\partial \Psi(\mathbf{F}^e)}{\partial \mathbf{F}} = \frac{\partial \Psi(\mathbf{F}^e)}{\partial \mathbf{F}^e} : \frac{\partial \mathbf{F}^e}{\partial \mathbf{F}} = \mathbf{P}^e \mathbf{F}^{g-t} = \frac{1}{\vartheta} \mathbf{P}^e, \quad (8)$$

$$\dot{\vartheta} = \frac{d\vartheta}{dt} = G_c \quad (9)$$

$$\dot{\vartheta} = G_s \langle J^e - J^0 \rangle = G_s \langle J/\vartheta^3 - J^0 \rangle, \quad (10)$$

As equações (1)-(3) correspondem ao equilíbrio mecânico e às condições de contorno do problema. A equação (4) define a decomposição multiplicativa do gradiente de deformação em partes elástica e de crescimento, descritas, respectivamente, pelas equações (5) e (6), assumindo-se crescimento isotrópico conforme estabelecido na equação (6). As equações (7) e (8) representam, respectivamente, a contribuição elástica e o tensor total de tensões de Piola–Kirchhoff do material Neo-Hookeano.

As variáveis de crescimento nas regiões cortical e subcortical são governadas pelas equações (9) e (10), respectivamente, nas quais se assume uma taxa constante de crescimento cortical e um crescimento subcortical induzido por estiramento. Para a simulação de condições associadas à infecção congênita pelo vírus Zika, utilizou-se da seguinte equação para a região cortical:

$$\dot{\vartheta} = \frac{d\vartheta}{dt} = r\vartheta \left(1 - \frac{\vartheta}{K} \right), \quad (11)$$

a qual introduz uma lei logística para o crescimento cortical, permitindo representar a redução progressiva da taxa de crescimento ao longo do tempo e a saturação do processo à medida que a variável de crescimento se aproxima de um limite superior.

Os principais parâmetros do modelo são G_c , que representa a taxa de crescimento cortical no caso padrão, e G_s , associado ao crescimento subcortical induzido por estiramento. Os parâmetros r e K controlam, respectivamente, a taxa e o limite máximo do crescimento cortical na formulação logística adotada para simular condições associadas à infecção pelo vírus Zika. As constantes de Lamé λ e μ caracterizam as propriedades mecânicas dos tecidos cortical e subcortical.

Em virtude da elevada complexidade do modelo, caracterizado por forte não-linearidade e acoplamento entre as equações governantes, a implementação numérica foi realizada no ambiente FEniCSx, adotando-se uma estratégia de resolução totalmente monolítica por meio do método de Newton. A discretização espacial foi conduzida pelo Método dos Elementos Finitos, enquanto a integração temporal foi efetuada mediante um esquema implícito de diferenças finitas, garantindo maior robustez e estabilidade numérica frente às não-linearidades do sistema.

As simulações foram realizadas em uma geometria elíptica, representativa de cortes axiais fetais entre 20 e 24 semanas de gestação [INTERGROWTH-21st 2014], com semi-eixos de $a = 3,94$ cm e $b = 3,29$ cm. Um furo elíptico central, de semi-eixos

$c = 1,00$ cm e $d = 0,34$ cm, foi fixado para estabilização numérica. A discretização empregou malhas quadrilaterais bilineares concêntricas, totalizando 6195 elementos.

A quantificação do grau de dobramento cortical foi realizada por meio do índice de girificação (IG), definido como a razão entre o perímetro da superfície cortical total e o perímetro da superfície externa visível. Adicionalmente, parâmetros biométricos cerebrais, diâmetro biparietal (DBP), diâmetro occipitofrontal (DOF) e circunferência cefálica (CC), foram estimados a partir das geometrias deformadas e comparados com dados de referência do projeto [INTERGROWTH-21st 2014]. Para análise quantitativa das alterações, realizou-se uma comparação direta entre os valores biométricos do 3º percentil e os resultados obtidos.

3. Resultados

Os experimentos apresentados em [Guimarães 2025] foram conduzidos em duas etapas. Inicialmente, utilizou-se uma geometria elíptica representativa de cortes axiais cerebrais fetais, considerando-se uma taxa de crescimento cortical constante. Os resultados mostraram que a espessura cortical inicial, a razão de rigidez e a razão entre taxas de crescimento influenciam fortemente os padrões morfológicos. Reduções na espessura cortical levaram a padrões semelhantes à polimicrogiria, enquanto espessuras elevadas ou baixa rigidez cortical resultaram em padrões compatíveis com paquigiria e lisencefalia. Observou-se ainda que o aumento da razão entre as taxas de crescimento cortical e subcortical intensifica o dobramento e eleva o índice de girificação, porém esse efeito entra em regime de saturação para valores iguais ou superiores a $G_c/G_s = 1,0$. Alguns exemplos representativos dos padrões obtidos nesta etapa são apresentados na Figura 1.

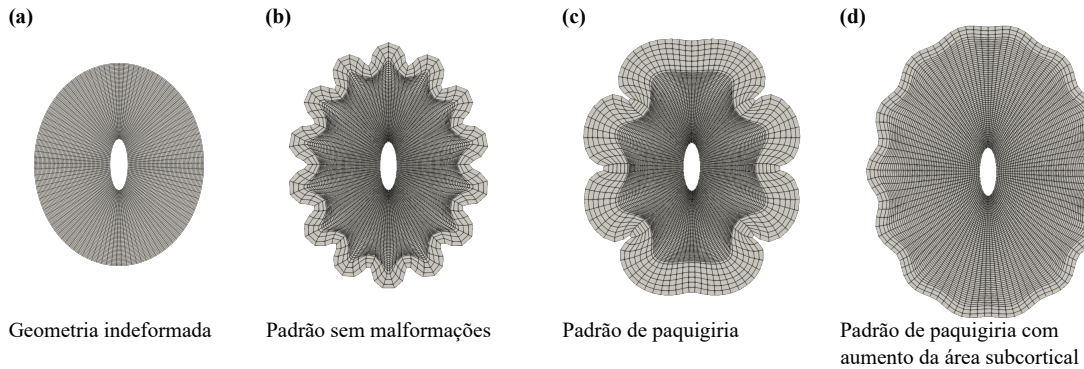


Figura 1. Exemplos representativos dos padrões obtidos nas simulações: (a) geometria indeformada; (b) padrão sem malformações; (c) padrão compatível com paquigiria; (d) padrão associado à redução da razão entre as taxas de crescimento.

Na segunda etapa, investigaram-se os efeitos da infecção pelo vírus Zika por meio da modificação da lei de crescimento cortical, substituindo-se a taxa constante anteriormente adotada por uma lei logística de crescimento, conforme descrito na equação (11). Primeiramente, realizaram-se testes para verificar se o modelo modificado seria capaz de reproduzir corretamente o padrão de dobramento típico obtido com a formulação original. Esses resultados mostraram que a nova lei de crescimento preservou a capacidade de gerar padrões normais de girificação, garantindo a consistência da modelagem. Após essa validação, foram conduzidos experimentos específicos para representar o impacto do

ZIKV no desenvolvimento cerebral. A diminuição da taxa efetiva de crescimento cortical resultou na formação de dobras menos profundas, com menor número de giros e sulcos, bem como na redução dos parâmetros biométricos cerebrais, como DBP, DOF e CC. Esses resultados são compatíveis com padrões morfológicos descritos em casos de microcefalia, incluindo simplificação giral e diminuição do índice de girificação, conforme ilustrado na Figura 2, que apresenta o dobramento cortical afetado pelo ZIKV em comparação com a condição não patológica.

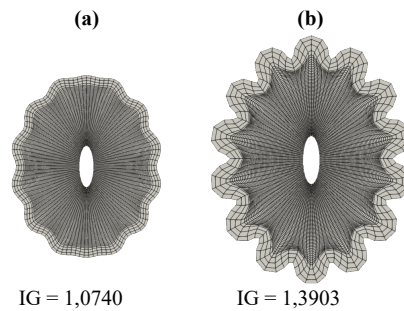


Figura 2. Comparação entre padrões simulados de dobramento cortical: (a) caso ZIKV; (b) caso não patológico.

A Tabela 1 apresenta a comparação entre os dados clínicos de referência e parâmetros biométricos simulados, evidenciando reduções consistentes com aquelas observadas em fetos afetados pela síndrome congênita do Zika.

Tabela 1. Comparação entre dados biométricos cerebrais correspondentes ao terceiro percentil e resultados simulados para o crescimento afetado pelo vírus Zika.

SG	3º percentil (mm)	ZIKV (mm)
40	DBP = 87,5	DBP = 72,8
	DOF = 104,1	DOF = 87,1
	CC = 309,6	CC = 251,7

De modo geral, os resultados demonstram que o modelo reproduz qualitativamente tanto o dobramento cortical normal quanto as alterações morfológicas associadas à infecção congênita pelo vírus Zika.

4. Conclusões

Este trabalho apresentou um modelo biomecânico baseado na mecânica do contínuo e na teoria do crescimento finito para investigar o dobramento cortical, permitindo analisar a influência de parâmetros como espessura cortical, razão de rigidez e taxas diferenciais de crescimento. Os resultados mostraram concordância qualitativa com a literatura, indicando que variações nesses parâmetros são capazes de reproduzir padrões típicos de girificação e diferentes malformações corticais. A adaptação do modelo para o contexto da infecção congênita pelo vírus Zika evidenciou que a redução da taxa efetiva de crescimento cortical leva à diminuição do índice de girificação e dos parâmetros biométricos cerebrais, reproduzindo características compatíveis com a microcefalia descrita clinicamente.

O modelo apresenta limitações relacionadas à simplificação geométrica, à ausência da interação com o crânio fetal e à não-inclusão explícita de mecanismos biológicos da infecção viral. Como perspectivas futuras, destacam-se a incorporação de modelos biológicos acoplados à dinâmica viral, a consideração de crescimento anisotrópico e o uso de geometrias mais realistas, visando aprimorar a representação do desenvolvimento cerebral em condições fisiológicas e patológicas.

Referências

- Budday, S., Raybaud, C., and Kuhl, E. (2014a). A mechanical model predicts morphological abnormalities in the developing human brain. *Scientific reports*, 4(1):5644.
- Budday, S., Steinmann, P., and Kuhl, E. (2014b). The role of mechanics during brain development. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 72:75–92.
- Group, M. E. R. (2016). Microcephaly in infants, Pernambuco state, Brazil, 2015. *Emerging infectious diseases*, 22(6):1090.
- Guimarães, A. P. R. (2025). Modelagem computacional do crescimento cerebral utilizando a teoria do crescimento finito. Dissertação (mestrado em modelagem computacional), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil.
- Hatten, M. E. (1999). Central nervous system neuronal migration. *Annual Review of Neuroscience*, 22(1):511–539.
- Holzapfel, G. A. (2002). Nonlinear solid mechanics: a continuum approach for engineering science.
- INTERGROWTH-21st (2014). 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.
- Kuhl, E. (2014). Growing matter: a review of growth in living systems. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 29:529–543.
- Rakic, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241(4862):170–176.
- Rodriguez, E. K., Hoger, A., and McCulloch, A. D. (1994). Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues. *Journal of biomechanics*, 27(4):455–467.
- Ronan, L., Voets, N., Rua, C., Alexander-Bloch, A., Hough, M., Mackay, C., Crow, T. J., James, A., Giedd, J. N., and Fletcher, P. C. (2014). Differential tangential expansion as a mechanism for cortical gyrification. *Cerebral Cortex*, 24(8):2219–2228.
- Taber, L. A. (1995). Biomechanics of growth, remodeling, and morphogenesis.
- Wang, L., Yao, J., and Hu, N. (2019). A mechanical method of cerebral cortical folding development based on thermal expansion. *Scientific Reports*, 9(1):1914.
- Zilles, K., Armstrong, E., Schleicher, A., and Kretschmann, H.-J. (1988). The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and embryology*, 179:173–179.