UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

JESSYCA THAYS MELO DE ANDRADE RAMOS

PACIENTES COM VARIANTES NO GENE *SCN8A* NO BRASIL: PERFIL FENOTÍPICO

RIO DE JANEIRO
2026

JESSYCA THAYS MELO DE ANDRADE RAMOS

PACIENTES COM VARIANTES NO GENE *SCN8A* NO BRASIL: PERFIL FENOTÍPICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Profª. Drª. Glenda Corrêa Borges de Lacerda

Coorientador: Profª. Drª. Fernanda Veiga de Goes

RIO DE JANEIRO
2026

Catalogação informatizada pelo(a) autor(a)

R175 Ramos, Jessyca Thays Melo de Andrade
Pacientes com variantes no gene SCN8A no Brasil: Perfil fenotípico / Jessyca Thays Melo de Andrade Ramos. -- Rio de Janeiro : UNIRIO, 2026.
53 f.

Orientadora: Glenda Corrêa Borges de Lacerda.
Coorientadora: Fernanda Veiga de Goes.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Neurologia, 2026.

1. SCN8A. 2. Epilepsia genética. 3. Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento. I. Lacerda, Glenda Corrêa Borges de, orient. II. Goes, Fernanda Veiga de, coorient. III. Título.

JESSYCA THAYS MELO DE ANDRADE RAMOS

PACIENTES COM VARIANTES NO GENE SCN8A NO BRASIL: PERFIL FENOTÍPICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: 07/01/2026.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Glenda Corrêa Borges de Lacerda
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Profª. Drª. Fernanda Veiga de Goes
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

Profª. Drª. Karina Lebeis Pireis
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Profª. Drª. Marcela Rodriguez de Freitas
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

DEDICATÓRIA

Aos pacientes que vivem com *SCN8A* e às suas famílias.

Que este trabalho possa ajudar a tornar sua caminhada um pouco mais leve.

Afinal, de que nos serve a ciência, se não para melhorar vidas?

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me sustentado neste processo, das madrugadas de desespero aos dias em que simplesmente achei que não seria possível.

À minha mãe, Tania (in memoriam), por tudo que abdicou para que eu pudesse chegar até aqui.

Ao meu pai, José Edas, por todas as lições e por valorizar minha formação como pessoa acima de tudo.

Ao meu marido e maior parceiro, Thiago Chalhub, pelo apoio indescritível.

Aos meus filhos, Lucas e Sophia que foram gerados com esse projeto e me mostram o verdadeiro sentido da vida todos os dias.

Ao meu irmão Victor, filho 01, pela parceria que tanto me auxiliou neste processo.

Às minhas primas Leila e Talita, grandes apoiadoras e inspirações na minha trajetória profissional.

À minha rede de apoio - Maria Luísa, Marcos, Rosa, Leonardo e Adriana que tornou possível para uma gestante com um filho de 2 anos completar esta missão.

À minha orientadora, Profª. Drª. Glenda, por me apoiar neste projeto e acreditar no meu potencial mesmo com tantas intercorrências.

À minha coorientadora, Dra. Fernanda Góes, minha mãe na neurologia e inspiração como profissional, pelo apoio incondicional, pelas dezenas de mensagens trocadas fora do horário comercial, pelas aulas nos fins de semana e por me transmitir a confiança de que chegaríamos até aqui.

Às outrora chefes e hoje colegas do Instituto Fernandes Figueira: Dra. Alessandra, Dra. Marcela, Dra. Tânia e Dra. Ana Paula, pelo aprendizado ao longo dos anos e pela amizade que permanece.

Às demais companheiras da neurologia do Instituto Fernandes Figueira pelos artigos obtidos e apoio de todas as semanas: Aninha, Dolores, Aldenys e Socorro.

À banca examinadora pelo aceite, pelas observações generosas e pela disponibilidade em épocas pouco gratas.

Ao grupo de pais do SCN8A Brasil, em especial: Djennifer Nascimento, Daniel Braz, Diego Lima e Ana Luiza Ferreira que tanto me apoiaram na coleta de dados. Este trabalho é por e para vocês.

RESUMO

Introdução: As variantes no gene SCN8A estão associadas a um amplo espectro de manifestações clínicas, caracterizadas por epilepsia em diferentes níveis de gravidade e alterações do neurodesenvolvimento. Apesar do avanço da literatura internacional, até o momento não há dados brasileiros publicados descrevendo de forma sistematizada essa condição. **Objetivos:** Descrever o perfil fenotípico e genético da primeira coorte brasileira de indivíduos com variantes no gene SCN8A, incluindo tipos de crises, síndromes epilépticas, comorbidades do neurodesenvolvimento e resposta terapêutica. **Métodos:** Estudo observacional baseado em dados clínicos coletados por formulário eletrônico padronizado, preenchido pelos responsáveis. Foram incluídos indivíduos com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em *SCN8A*, identificadas por painéis de epilepsia ou sequenciamento do exoma. Informações clínicas, eletroencefalográficas, de neuroimagem e resposta terapêutica foram analisadas de forma sistematizada. **Resultados:** A amostra incluiu 33 indivíduos, com concentração de casos na região Sudeste, refletindo desigualdades no acesso ao diagnóstico molecular. As crises epilépticas iniciaram-se predominantemente nos primeiros meses de vida, frequentemente associadas a atraso do desenvolvimento. Síndromes epilépticas foram identificadas em 11 indivíduos (33,3%), com predomínio da síndrome dos espasmos epilépticos infantis. Foram identificadas apenas variantes com efeito de ganho de função. Os bloqueadores de canais de sódio apresentaram a maior redução da frequência de crises na coorte. **Discussão:** O perfil clínico observado na coorte brasileira mostrou-se semelhante ao descrito em séries internacionais. Não foi identificada correlação genótipo-fenótipo consistente, em consonância com dados previamente publicados. As respostas terapêuticas observadas alinharam-se à literatura, particularmente nos casos associados a variantes de ganho de função. **Conclusão:** Este estudo descreve, de forma inédita, uma coorte brasileira de indivíduos com variantes no gene *SCN8A*, expandindo o conhecimento acerca dessa condição no contexto nacional e evidenciando a necessidade de ampliar o acesso aos exames genéticos e ao manejo terapêutico adequado.

Palavras-chave: *SCN8A*. Epilepsia genética. Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento. Canalopatias. Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Variants in the *SCN8A* gene are associated with a broad spectrum of clinical manifestations, characterized by epilepsy of varying severity and neurodevelopmental disorders. Despite advances in the international literature, there are currently no systematically published data describing this condition in the Brazilian population. **Objectives:** To describe the phenotypic and genetic profile of a Brazilian's first cohort of individuals with *SCN8A* variants, including seizure types, epileptic syndromes, neurodevelopmental comorbidities, and therapeutic response. **Methods:** This observational study was based on clinical data collected through a standardized electronic questionnaire completed by caregivers. Individuals with pathogenic or likely pathogenic *SCN8A* variants identified by epilepsy gene panels or exome sequencing were included. Clinical, electroencephalographic, neuroimaging, and therapeutic response data were systematically analyzed. **Results:** The cohort comprised 33 individuals, with a predominance of cases from the Southeast region of Brazil, reflecting disparities in access to molecular diagnosis. Seizure onset occurred predominantly in the first months of life and was frequently associated with developmental delay. Epileptic syndromes were identified in 11 individuals (33.3%), with a predominance of epileptic spasms syndrome. All identified variants were classified as gain-of-function. Sodium channel blockers were the antiseizure medications associated with the greatest reduction in seizure frequency in the cohort. **Discussion:** The clinical profile observed in this Brazilian cohort was similar to that reported in international series. No consistent genotype–phenotype correlation was identified, in agreement with previously published data. Therapeutic responses were also aligned with the literature, particularly in cases associated with gain-of-function variants. **Conclusion:** This study provides the first systematic description of a Brazilian cohort of individuals with *SCN8A* variants, expanding knowledge of this condition in the national context and highlighting the need to improve access to genetic testing and appropriate therapeutic management.

Keywords: *SCN8A.* Genetic epilepsy. Developmental and epileptic encephalopathy. Channelopathies. Brazil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Classificação das epilepsias segundo a ILAE. Representação dos três níveis de classificação: tipos de crises, tipos de epilepsias e síndromes epilépticas, além das etiologias e comorbidades associadas	15
Figura 2	Classificação dos tipos de crises epilépticas (ILAE 2025). Representação expandida dos tipos de crises com início focal, generalizado, desconhecido ou não classificável, consciência preservada ou comprometida e evolução para crise tônico-clônica bilateral	16
Figura 3	Representação esquemática do canal de sódio NaV1.6. Destacam-se os quatro domínios (DI-DIV), o sensor de voltagem (S1-S4), o poro (S5-S6), as alças intracelulares (AI) responsáveis por modulação e inativação rápida, e a região alvo das medicações anticrise (MAC)	20
Figura 4	Representação esquemática dos pacientes por região do Brasil	28
Figura 5	Distribuição dos fenótipos clínicos segundo Johannesen e colaboradores (2022) (N = 33)	30
Figura 6	Prevalência dos sintomas associados na amostra (N = 32)	31
Figura 7	Distribuição dos tipos de crises epilépticas focais e generalizadas na coorte SCN8A	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Idades de início das manifestações clínicas e da confirmação diagnóstica (meses) 29

Tabela 2 Distribuição das síndromes epilépticas e idade média ao diagnóstico na coorte SCN8A (n = 33) 33

Tabela 3 Uso das medicações anticrise e associação temporal com resposta terapêutica (redução de 50% e piora das crises) 34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACMG - *American College of Medical Genetics and Genomics*

ASO - *Antisense Oligonucleotide* (Oligonucleotídeo Antissense)

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

DEE-SWAS - *Developmental and Epileptic Encephalopathy with Spike-and-Wave Activation in Sleep* (Encefalopatia do Desenvolvimento e/ou Epiléptica com Ativação de Pontas-Ondas no Sono)

EE - Encefalopatia Epiléptica

EEG - Eletroencefalograma

EED - Encefalopatia Epiléptica e/ou do Desenvolvimento

GoF - *Gain of Function* (Ganho de Função)

HGVS - Human Genome Variation Society

HUGG - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

IESS - Infantile Epileptic Spasms Syndrome (Síndrome dos Espasmos Epilépticos Infantis)

ILAE - *International League Against Epilepsy* (Liga Internacional Contra a Epilepsia)

LGS - Lennox Gastaut-Syndrome (Síndrome de Lennox-Gastaut)

LoF - *Loss of Function* (Perda de Função)

MAC - Medicações Anticrise

NA - Não se Aplica (utilizada para campos sem informação ou não pertinentes)

NDDWFE - Neurodevelopmental Disorder with or without Epilepsy (Transtorno do neurodesenvolvimento com ou sem epilepsia)

NGS - *Next-Generation Sequencing* (Sequenciamento de Nova Geração)

OSA - Oligonucleotídeos Antisense

RM - Ressonância Magnética

SCN8A - *Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit* 8 (Subunidade alfa 8 do canal de sódio dependente de voltagem)

SELFIE - *Self-limited Familial Infantile Epilepsy* **(**Epilepsia infantil familiar autolimitada)

SNV - *Single Nucleotide Variant* (Variante de nucleotídeo único)

SUDEP - *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (Morte Súbita Inesperada na Epilepsia)

TALE - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEA - Transtorno do Espectro Autista

UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

VNS - *Vagus Nerve Stimulation* (Estimulação do Nervo Vago)

VUS - Variantes de significado incerto

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	12
2	**REVISÃO DE LITERATURA**	14
3	**OBJETIVOS**	23
3.1	OBJETIVO GERAL	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4	**MÉTODOS**	24
4.1	POPULAÇÃO E AMOSTRA	24
4.1.1	**Critérios de inclusão**	24
4.1.2	**Critérios de exclusão**	24
4.2	DESENHO DO ESTUDO	24
4.3	ANÁLISE DOS DADOS	27
4.4	PERFIL ÉTICO	27
5	**RESULTADOS**	28
6	**DISCUSSÃO**	36
7	**CONCLUSÕES**	40
8	**PERSPECTIVAS FUTURAS**	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICE A - Ficha de Coleta de Dados do Projeto	46
	APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	49
	APÊNDICE C - Dados clínicos e terapêuticos dos pacientes da coorte	51

1 **INTRODUÇÃO**

A epilepsia é uma condição neurológica crônica que afeta aproximadamente 0,5 a 1% da população mundial, caracterizando-se por predisposição duradoura à ocorrência de crises epilépticas, bem como às suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (Striano; Minassian, 2020). Trata-se de um grupo heterogêneo de condições que diferem em aspectos como etiologia, manifestações clínicas e resposta ao tratamento e prognóstico (Striano; Minassian, 2020).

A classificação proposta pela *International League Against Epilepsy* (ILAE), publicada em 2017, organiza a epilepsia em três níveis: tipo de crise, tipo de epilepsia e síndrome epiléptica, sendo esta última uma constelação de achados clínicos que inclui idade de início, tipo de crise, achados eletroencefalográficos, comorbidades e evolução (Scheffer *et al*., 2017). Uma atualização publicada em 2022 reforça a categorização das síndromes epilépticas e destaca as encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento (EED) como entidades de grande relevância clínica (Specchio *et al*., 2022).

A identificação da etiologia é fundamental tanto para a escolha do tratamento quanto para a definição do prognóstico. A classificação etiológica inclui seis categorias: genética, estrutural, metabólica, imunológica, infecciosa e desconhecida (Scheffer *et al*., 2017). Os avanços recentes na genética molecular têm permitido a elucidação de causas genéticas previamente não identificadas, contribuindo significativamente para o entendimento das epilepsias e viabilizando abordagens terapêuticas direcionadas (Berg; Scheffer; Shinnar, 2022).

Dentre as encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento, destaca-se a EED associada ao gene *SCN8A*, localizado no cromossomo 12, que codifica o canal de sódio dependente de voltagem $Na_V1.6$, essencial para a condução dos impulsos elétricos no sistema nervoso central. Variantes patogênicas nesse gene podem resultar em fenótipos amplamente distintos, que variam desde epilepsias de início precoce, farmacorresistentes até quadros de transtornos do neurodesenvolvimento sem crises epilépticas (Johannesen *et al*., 2022; Wengert; Patel, 2021).

Apesar dos avanços nas epilepsias genéticas, dentre estas publicações relacionadas a EED associada ao *SCN8A*, a maior parte dos dados disponíveis na literatura refere-se a populações da América do Norte, Europa e Ásia, havendo uma sub-representação de indivíduos latino-americanos (Johannesen *et al*., 2022). Essa

lacuna também reflete um problema mais amplo na pesquisa genética global, que historicamente apresenta uma predominância de indivíduos de ascendência europeia, limitando a aplicabilidade dos achados genéticos e a implementação da medicina de precisão em populações diversas, como a brasileira (Sirugo; Williams; Tishkoff, 2019). A carência de dados sobre a frequência de variantes patogênicas desse gene na população brasileira restringe o conhecimento e dificulta a compreensão das possíveis variabilidades fenotípicas no nosso contexto genético e, consequentemente, o direcionamento terapêutico (Johannesen *et al*., 2022).

Dessa forma, este estudo tem como objetivo investigar o perfil fenotípico de indivíduos brasileiros portadores de variantes patogênicas no gene *SCN8A*, contribuindo para o refinamento do diagnóstico genético e para uma melhor compreensão das manifestações clínicas associadas no contexto nacional.

2 **REVISÃO DE LITERATURA**

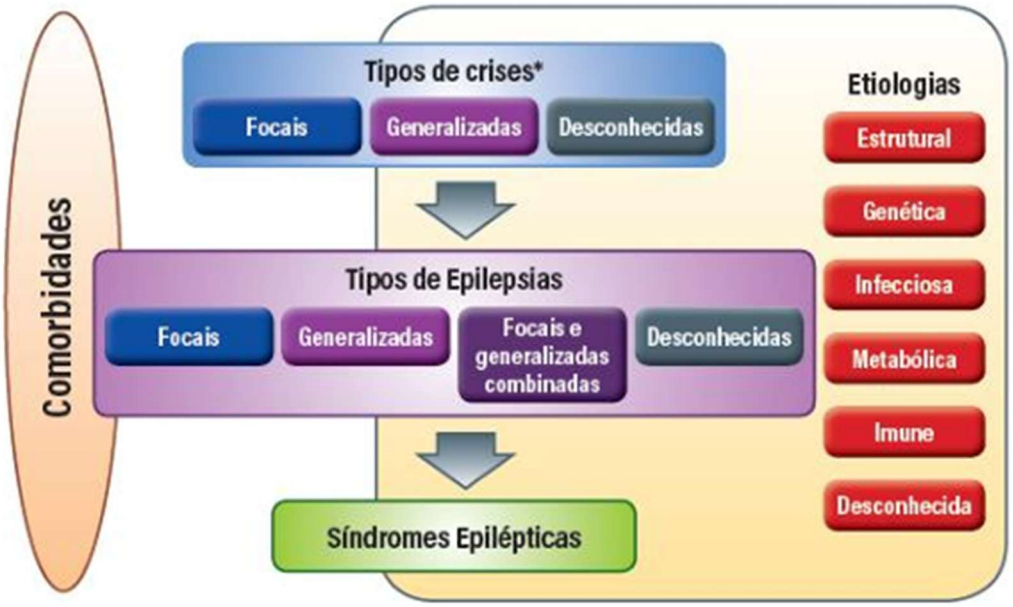
A epilepsia é uma condição neurológica crônica caracterizada pela predisposição duradoura para gerar crises epilépticas, bem como pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais decorrentes dessa condição. Estima-se que a epilepsia afete aproximadamente 0,5 a 1% da população mundial, muito prevalente na infância. Consiste em um grupo heterogêneo, que difere quanto à etiologia, manifestações clínicas, resposta terapêutica e prognóstico (Fisher *et al*., 2014; Striano; Minassian, 2020).

Em 2014, a ILAE definiu epilepsia como uma doença do cérebro que atende a pelo menos um dos seguintes critérios: (1) ocorrência de pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexas) com mais de 24 horas de intervalo; (2) ocorrência de uma única crise não provocada (ou reflexa) associada a uma probabilidade de recorrência superior a 60% nos próximos 10 anos, equivalente ao risco após duas crises não provocadas; ou (3) diagnóstico de uma síndrome epiléptica (Fisher *et al*., 2014).

O diagnóstico de epilepsia baseia-se em anamnese e exame neurológico detalhados, além da utilização de exames complementares, sendo o eletroencefalograma (EEG) fundamental para a detecção de descargas epileptiformes, auxiliando na classificação do tipo de epilepsia e na definição de síndromes epilépticas específicas. A ressonância magnética (RM) de crânio é o exame de imagem de escolha, especialmente em casos de crises de início recente, refratárias ou quando se busca a identificação de lesões estruturais que possam ter valor etiológico (Lee *et al*., 2020; Noachtar; Rémi, 2009).

A primeira proposta formal de classificação das epilepsias surgiu na década de 1960, com Henri Gastaut, e foi posteriormente revisada pela ILAE em 1985, priorizando os aspectos eletroclínicos. Em 1989, essa classificação foi expandida para incluir síndromes epilépticas, com ênfase na idade de início, tipos de crises e padrões de EEG. A partir de 2017, a ILAE estruturou a classificação em três níveis: tipo de crise, tipo de epilepsia e síndrome epiléptica (Scheffer *et al*., 2017) (Figura 1).

Figura 1: Classificação das epilepsias segundo a ILAE. Representação dos três níveis de classificação: tipos de crises, tipos de epilepsias e síndromes epilépticas, além das etiologias e comorbidades associadas



Fonte: Scheffer e colaboradores (2017).

Em 2025, uma publicação da ILAE trouxe avanços na classificação das crises epilépticas, incorporando descritores mais detalhados da semiologia ictal e reforçando o conceito cronológico dos eventos. As crises epilépticas são classificadas em três categorias principais: crises de início focal, crises de início generalizado e crises de início desconhecido (Beniczky *et al*., 2025), conforme figura 2.

Figura 2: Classificação dos tipos de crises epilépticas (ILAE 2025). Representação expandida dos tipos de crises com início focal, generalizado, desconhecido ou não classificável, consciência preservada ou comprometida e evolução para crise tônico-clônica bilateral



Fonte: Beniczky e colaboradores (2025).

As crises focais são aquelas originadas em rede neuronal limitada a um hemisfério cerebral. Podem ser nomeadas de acordo com a preservação ou comprometimento da consciência e subdivididas em motoras ou não motoras, podendo evoluir para uma crise tônico-clônica bilateral. As manifestações motoras incluem movimentos tônicos, clônicos, mioclônicos, espasmos ou automatismos, enquanto as não motoras podem envolver alterações sensoriais, autonômicas, emocionais ou cognitivas (Beniczky *et al*., 2025; Scheffer *et al*., 2017).

As crises generalizadas comprometem redes neuronais bilaterais, sem início focal detectável, e incluem crises: tônico-clônicas bilateral; ausência (típicas e atípicas); mioclônicas; atônicas; tônicas; e crises mioclônico-atônicas. As crises de ausência são caracterizadas por breve perda de consciência com ou sem componentes motores (Beniczky *et al*., 2025; Scheffer *et al*., 2017).

As crises de início desconhecido são aquelas nas quais não é possível determinar se o início é focal ou generalizado, seja pela ausência de dados clínicos, de EEG ou de neuroimagem no momento do diagnóstico (Beniczky *et al*., 2025).

Os tipos de epilepsia são classificados como focal, generalizada, ou

desconhecida, de acordo com a as crises predominantes e os achados eletroclínicos. Posteriormente, se possível, deve-se nomear a presença de uma síndrome epiléptica, que representa um conjunto característico de achados clínicos, eletroencefalográficos e de evolução, permitindo uma abordagem mais direcionada e prognóstica (Scheffer *et al*., 2017; Specchio *et al*., 2022).

As síndromes epilépticas, conforme a atualização da ILAE de 2022, são agrupadas em três grandes categorias: síndromes epilépticas focais, síndromes epilépticas generalizadas e encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento (EED) (Specchio *et al*., 2022).

O conceito de encefalopatia epiléptica (EE) foi postulado formalmente em 2010, definindo-a como uma condição resultante de atividade epiléptica *per se* contribuindo significativamente para déficits cognitivos e comportamentais, além dos efeitos da etiologia subjacente (Berg *et al*., 2010; Scheffer *et al*., 2017). Já o termo encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento, adotado a partir de 2017, é mais abrangente e reflete a interação dinâmica entre epilepsia e atraso do desenvolvimento, ambos potencialmente resultantes da mesma etiologia, provavelmente genética (Scheffer *et al*., 2017; Specchio *et al*., 2022).

Diferenciar as EEDs, as EEs e as encefalopatias do desenvolvimento (ED) pode ser desafiador na prática clínica. Nas ED, o prejuízo do desenvolvimento é primariamente atribuído à etiologia de base, e a epilepsia, quando presente, atua como comorbidade, sem evidência de piora significativa do desenvolvimento relacionada à atividade epiléptica. Nas EEDs, por outro lado, há um componente de encefalopatia do desenvolvimento intrínseco à etiologia, sobre o qual a atividade epiléptica exerce um efeito adicional deletério. Assim, mesmo diante do controle das crises ou de melhora eletroencefalográfica, não se observam ganhos expressivos no desenvolvimento previamente perdido (Scheffer *et al*., 2017; Specchio *et al*., 2022).

A identificação da etiologia, conforme proposta pela ILAE em 2017, classifica as epilepsias em seis subgrupos: genética, estrutural, metabólica, imunológica, infecciosa e desconhecida. O avanço dos exames genéticos, associado a disponibilidade do sequenciamento de nova geração (NGS), tem permitido a elucidação da etiologia genética previamente não reconhecida, contribuindo significativamente para a expansão diagnóstica do grupo das EEDs (Berg; Scheffer; Shinnar, 2022; Zhang *et al*., 2024).

Para contextualização: mutação é qualquer alteração no DNA que não foi

corrigida pelo sistema de reparo, resultando em uma modificação definitiva no DNA (Strachan; Read, 2019). Algumas mutações gênicas são herdadas dos genitores, incluindo mosaicismo gonadal, e outras são mutações de novo que ocorrem no próprio paciente, no início do desenvolvimento embrionário. Essas alterações resultam de erros que ocorrem durante a replicação do DNA sem que o sistema de reparo consiga corrigi-los (o que torna tais modificações permanentes) (Nussbaum; McInnes; Willard, 2016).

A substituição de um único nucleotídeo na sequência de DNA, denominada single-nucleotide variant (SNV), pode ter implicações: benigna, patogênica ou incerta. As *SNV* podem acarretar três consequências no DNA: 1) variantes sinônimas, nas quais a troca do nucleotídeo não altera o aminoácido na proteína; 2) variantes não sinônimas ou variantes *missense,* que resultam na troca do aminoácido; 3) variantes *nonsense*, nas quais o códon gerado acarreta uma parada prematura (*stop codon*) na matriz de leitura do DNA (Strachan; Read, 2019; Zanardo; Dias; Kulikowski, 2019).

Inserções e deleções de nucleotídeos são denominadas coletivamente indels. Tais eventos são muito frequentes no genoma e somente podem ser identificados em exames de sequenciamento genômico. Caso o *indel* tenha número de nucleotídeos diferente de três ou diferente de múltiplo de três, o resultado será uma alteração no quadro de leitura, designada *frameshift* (Nussbaum; McInnes; Willard, 2016; Strachan; Read, 2019).

O desenvolvimento de critérios padronizados para a classificação de variantes genéticas, propostos pelo American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) em colaboração com a Association for Molecular Pathology (Richards *et al*., 2015), permite categorizá-las como patogênicas, provavelmente patogênicas, de significado incerto (VUS), provavelmente benignas ou benignas. Essa padronização tem impacto no diagnóstico correto, no aconselhamento genético, nas decisões terapêuticas e na pesquisa clínica.

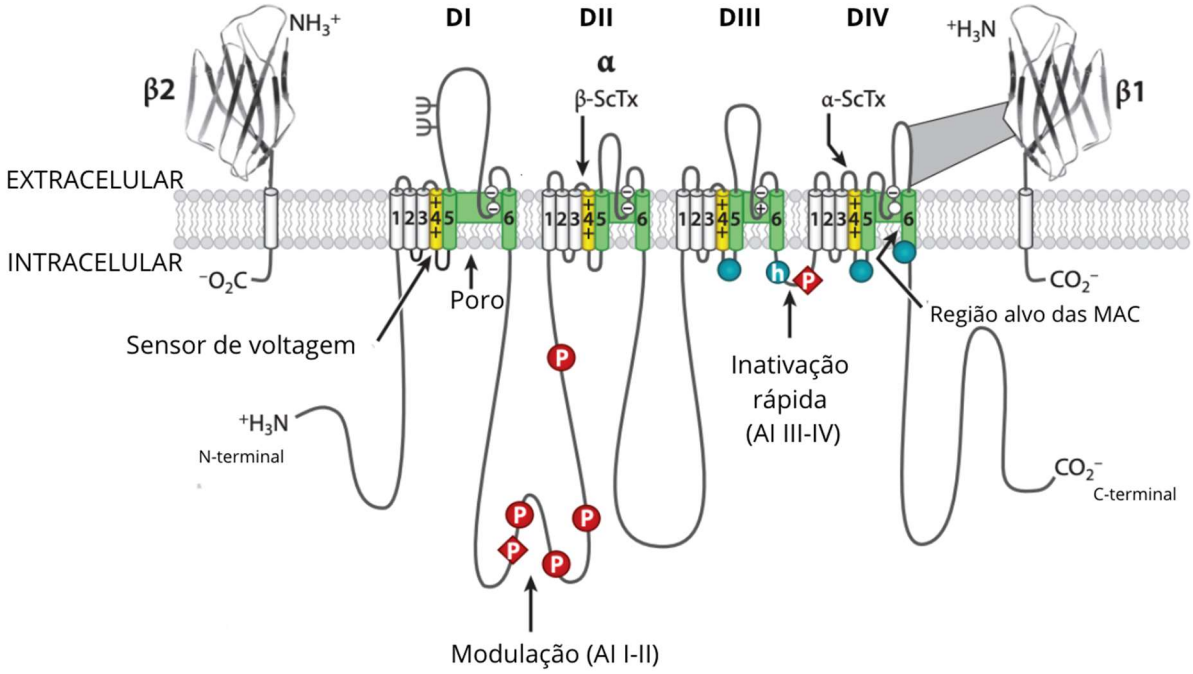
Atualmente, mais de 1.500 genes já foram associados às epilepsias de base genética, incluindo um subconjunto expressivo envolvido nas EED (Zhang *et al*., 2024). Entre esses, destacam-se os genes que codificam proteínas relacionadas a canais iônicos, essenciais para a geração e propagação dos potenciais de ação e, portanto, fundamentais no controle da excitabilidade neuronal. Alterações patogênicas nesses genes, como as canalopatias levam à hiperexcitabilidade

neuronal, constituindo um dos principais mecanismos fisiopatológicos das crises epilépticas em diversas síndromes genéticas (Meisler, 2019; Wengert; Patel, 2021).

Dentre os genes associados às canalopatias destacam-se aqueles que codificam os canais de sódio voltagem dependentes como o *SCN1A, SCN2A, SCN3A e SCN8A,* cujos canais correspondentes são, respectivamente*:* $Na_V1.1$, $Na_V1.2$, $Na_V1.3$ e $Na_V1.6$. (Menezes *et al.*, 2020).

O canal de sódio voltagem dependente $Na_V1.6$ é formado por uma subunidade alfa, codificada pelo gene *SCN8A*, associada a subunidades beta auxiliares (geralmente uma subunidade alfa e uma ou duas subunidades beta). A subunidade alfa é dividida em quatro domínios homológos (DI a DIV), pera cada um deles contém seis segmentos transmembrana, de S1 a S6. Os segmentos S1 a S4 funcionam como sensores de voltagem, sendo o S4 o principal responsável por identificar as mudanças do potencial de membrana. Já os segmentos S5 e S6 formam o poro central por onde os íons sódio entram na célula, enquanto as regiões intracelulares que conectam esses segmentos participam da regulação fina da abertura e do fechamento do canal. Entre essas regiões, destaca-se a área situada entre DIV-S4 e DIV-S5, que contribui para o processo de inativação rápida. Esse mecanismo garante que o canal se feche logo após a abertura, evitando a entrada contínua de sódio e permitindo que o neurônio finalize o potencial de ação de forma adequada. Quando variantes patogênicas afetam diferentes partes dessa estrutura, o comportamento do canal também se altera, o que pode aumentar ou reduzir a excitabilidade neuronal e ajuda a explicar a diversidade de manifestações clínicas observadas nas condições relacionadas ao *SCN8A* (Catterall *et al*., 2020). A representação esquemática do $Na_V1.6$ encontra-se na figura 3.

Figura 3: Representação esquemática do canal de sódio Na$_V$1.6. Destacam-se os quatro domínios (DI-DIV), o sensor de voltagem (S1-S4), o poro (S5-S6), as alças intracelulares (AI) responsáveis por modulação e inativação rápida, e a região alvo das medicações anticrise (MAC)



Fonte: Adaptado de Catterall e colaboradores (2020).

O gene *SCN8A*, que codifica a subunidade alfa do canal de sódio voltagem-dependente Na$_V$1.6, é um dos principais canais associados à regulação da excitabilidade neuronal. Esse canal está presente, em grande concentração, no segmento inicial do axônio e nos nódulos de Ranvier, sendo crítico para a iniciação e propagação dos potenciais de ação (Meisler, 2019; Wengert; Patel, 2021).

Desde a primeira descrição de variantes patogênicas no *SCN8A* em 2012, são descritos um espectro fenotípico amplo, que inclui desde EED até transtornos do neurodesenvolvimento sem epilepsia, frequentemente relacionados à natureza funcional da variante: ganho de função (*Gain of Function - GoF*) ou perda de função (*Loss of Function* - LoF) (Johannesen *et al*., 2022; Wagnon *et al*., 2015).

A perda de função de um gene pode ser total ou parcial e resulta da falha em gerar um dos produtos do gene. Um ganho de função, como consequência de uma variante gênica, corresponde à aquisição de uma função totalmente nova e

geralmente decorre de falha na regulação, fazendo com que o produto do gene funcione inadequadamente (Strachan; Read, 2019).

As variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no *SCN8A* com efeito de GoF aumentam a excitabilidade neuronal, geralmente por mecanismos como aumento da corrente de sódio persistente ou alteração no limiar de ativação, resultando em epilepsias de início precoce, muitas vezes farmacorresistentes e associadas a grave atraso do desenvolvimento. Nessas situações, medicações anticrise (MAC) como bloqueadores de canais de sódio são frequentemente eficazes, uma vez que atuam na redução da hiperexcitabilidade neuronal. Dentre os mais utilizados estão: carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, lacosamida, fenitoína e lamotrigina (Johannesen *et al*., 2022; Wengert, Patel, 2021).

Em contrapartida, nas variantes no *SCN8A* com consequência de LoF, há redução da excitabilidade neuronal, o que pode estar associado a atraso global do desenvolvimento, distúrbios motores, hipotonia, deficiência intelectual e, frequentemente, ausência de epilepsia. Nestes casos, os bloqueadores de canais de sódio podem ser deletérios, agravando a sintomatologia. Assim, são preferíveis medicações, quando na presença de epilepsia, que atuam em outros mecanismos, como levetiracetam, clobazam, ácido valpróico, rufinamida e canabidiol, enquanto carbamazepina, fenitoína e lacosamida devem ser evitadas (Johannesen *et al*., 2022; Meisler; Hill; Yu, 2021).

Nas formas de EED associada ao *SCN8A* com crise farmacorresistentes, alternativas terapêuticas as MAC, incluem: o implante do estimulador do nervo vago (VNS), com respostas variáveis; a dieta cetogênica, que tem efeito benéfico em alguns pacientes; e, raramente, a cirurgia de epilepsia, limitada a poucos casos. Perspectivas futuras incluem abordagens de precisão, como oligonucleotídeos antisense (ASO) e moduladores seletivos da corrente persistente de sódio, a exemplo da relutrigina (PRAX-562), voltadas a corrigir diretamente os mecanismos moleculares associados às variantes patogênicas em *SCN8A* (Kahlig *et al*., 2022; Lenk *et al*., 2020).

Johannesen e colaboradores (2022) classificaram os fenótipos clínicos associados às variantes no *SCN8A* e classificou nas seguintes categorias: EED grave, com início precoce e farmacorresistente; EED com atraso leve a moderado e controle parcial das crises; epilepsia autolimitada familiar, com desenvolvimento cognitivo preservado; atraso do desenvolvimento associado a epilepsia

generalizada, frequentemente com crises de ausência ou mioclônicas; transtorno do neurodesenvolvimento sem epilepsia, mais associado a variantes de LoF; e epilepsia não classificável, quando o fenótipo clínico não se encaixa claramente nas categorias anteriores (Johannesen *et al*., 2022).

Os sintais e sintomas frequentemente observados nos pacientes com distúrbios do neurodesenvolvimento ou epilepsia associados ao *SCN8A* incluem: hipotonia, ataxia, distúrbios do movimento (como distonia, coreoatetose e mioclonias); transtorno do espectro autista (TEA); distúrbios do sono; disfagia; perda visual e eventos paroxísticos não epilépticos (Johannesen *et al*., 2022).

Apesar dos avanços significativos na compreensão das alterações associadas ao *SCN8A*, a maior parte dos dados disponíveis refere-se a populações da América do Norte, Europa e Ásia, havendo uma expressiva sub-representação de indivíduos latino-americanos nas coortes internacionais (Johannesen *et al*., 2022; Sirugo; Williams; Tishkoff, 2019).

Essa lacuna reflete uma tendência histórica em pesquisas, que na sua grande maioria são realizadas em populações de ascendência europeia, limitando a aplicabilidade dos achados genéticos e da medicina de precisão em populações diversas. A ausência de dados específicos sobre a população brasileira restringe não apenas o avanço científico, mas também dificulta a compreensão das possíveis variabilidades fenotípicas associadas às variantes e, consequentemente, o direcionamento terapêutico adequado de acordo com nossas variantes (Johannesen *et al*., 2022; Sirugo; Williams; Tishkoff, 2019).

Diante desse cenário, este estudo busca descrever o perfil fenotípico de indivíduos brasileiros portadores de variantes associadas à epilepsia e/ou distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados ao gene *SCN8A*, contribuindo para o aprimoramento do diagnóstico genético, para a compreensão das manifestações clínicas associadas e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e alinhadas com as necessidades da nossa população.

3 **OBJETIVOS**

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil fenotípico e genético da primeira coorte brasileira de indivíduos com variantes no gene SCN8A, incluindo tipos de crises, síndromes epilépticas, comorbidades do neurodesenvolvimento e resposta terapêutica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a frequência dos sintomas associados às variantes patogênicas e provavelmente patogênicas no gene *SCN8A*.
- Analisar a correlação genótipo-fenótipo dos indivíduos portadores de variantes patogênicas e provavelmente patogênicas no gene *SCN8A*.

4 **MÉTODOS**

4.1 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população deste estudo foi composta por indivíduos nascidos e residentes no Brasil, previamente diagnosticados como portadores de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene *SCN8A*.

A amostra foi definida por conveniência, sendo composta por pacientes identificados através de grupos de apoio, associações de pacientes e encaminhamentos realizados por profissionais de neurologia, genética, pediatria e neurologia infantil. Todos os dados foram coletados de forma remota, por meio de formulário eletrônico estruturado disponibilizado na plataforma *Google Forms*.

4.1.1 **Critérios de inclusão**

- Indivíduos nascidos no Brasil, de ambos os sexos;
- Diagnóstico molecular confirmado de variante patogênica ou provavelmente patogênica no gene *SCN8A*.

4.1.2 **Critérios de exclusão**

- Pacientes que apresentem variantes de significado incerto (VUS) no gene *SCN8A*.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, transversal, com análise de dados clínicos e de exames complementares e genéticos de indivíduos brasileiros portadores de variantes associadas à *epilepsia* e/ou distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados ao gene *SCN8A*.

Os dados foram coletados de forma remota, por meio de formulário eletrônico

estruturado, preenchido pelos responsáveis legais dos pacientes. O formulário eletrônico estruturado incluía descrições simplificadas dos tipos de crises epilépticas, sintomas associados, fenótipos clínicos e orientações para a correta descrição das variantes genéticas, com o objetivo de padronizar a a coleta das informações clínicas e genéticas. O instrumento de coleta (questionário eletrônico estruturado) encontra-se disponível integralmente no apêndice A.

Foram obtidas informações sobre sinais e sintomas associados, desenvolvimento neuropsicomotor, padrão de crises epilépticas, diagnóstico genético, resposta às medicações anticrise e achados de exames complementares, como eletroencefalograma (EEG) e ressonância magnética (RM).

As informações foram descritas pelos responsáveis, baseadas no histórico médico dos pacientes, laudos genéticos, relatórios clínicos e acompanhamento médico, quando disponíveis.

- Dados demográficos: idade atual (em anos), região onde reside, sexo.
- Perfil clínico: idade de início das crises epilépticas (em meses), idade de início do atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou cognitivo (em meses) e idade do diagnóstico genético (em meses), características do quadro epiléptico, incluindo tipo de crise de acordo com a classificação atual da ILAE (início focal ou generalizado), descritores motores ou não motores e evolução para crise tônico-clônica bilateral. A presença de síndromes epilépticas foi registrada utilizando-se a terminologia clínica mais difundida, posteriormente enquadrada segundo a nomenclatura atual da ILAE para síndromes epilépticas do desenvolvimento e epilepsia**,** tais como:

- Síndrome dos espasmos epilépticos infantis (IESS) (síndrome de West)
- EED infantil precoce (síndrome de Ohtahara)
- Síndrome de Dravet (DEE associada ao *SCN1A*)
- Síndrome epiléptica e do desenvolvimento com ativação de espícula-onda durante o sono (DEE-SWAS) (inclui ESES/encefalopatia com espículas e ondas contínuas e síndrome de Landau-Kleffner).
- Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS)**,** mantida como denominação oficial. Também foram coletados dados sobre a ocorrência de estado de mal epiléptico (EME), sintomas associados (hipotonia, distonia, ataxia, distúrbios do movimento, eventos paroxísticos não epilépticos, transtorno do espectro autista, disfagia, perda visual), bem como resposta às medicações anticrise, definida como redução ≥50% das crises, conforme relato dos responsáveis, observada após a introdução de

determinada medicação, em geral no contexto de politerapia. Ressalta-se que, devido à natureza retrospectiva do estudo e ao uso concomitante de múltiplos fármacos, essa resposta foi considerada como associação temporal, não sendo possível inferir causalidade isolada de cada medicação. Também foi registrada a identificação de piora relacionada a fármacos específicos e uso de VNS, quando aplicável.

- Classificação fenotípica: Os pacientes foram classificados em fenótipos clínicos de acordo com a apresentação eletroclínica predominante, considerando a gravidade do comprometimento do neurodesenvolvimento e a presença de epilepsia, de acordo com a classificação de Johannesen e colaboradores (2022). Os fenótipos foram organizados de forma hierárquica e classificados numericamente, do mais grave ao mais leve, conforme listado abaixo:

1. EED grave: caracterizada por atraso significativo do desenvolvimento neuropsicomotor, frequentemente associado à farmacorresistência e maior comprometimento funcional.
2. EED leve/moderada: caracterizada por comprometimento do desenvolvimento de menor intensidade e/ou melhor controle das crises epilépticas.
3. Transtorno do neurodesenvolvimento com ou sem epilepsia (NDDwFE): inclui pacientes com alterações do desenvolvimento, podendo ou não apresentar epilepsia, sem critérios para encefalopatia epiléptica.
4. Epilepsia familiar autolimitada (*Self-limited Familial Infantile Epilepsy – SeLFIE*): caracterizada por crises epilépticas de evolução benigna, sem impacto significativo no desenvolvimento neuropsicomotor.
5. Atraso do neurodesenvolvimento sem epilepsia: atraso no desenvolvimento motor, cognitivo ou de linguagem, sem crises epilépticas.

- Achados dos exames complementares**:** resultados do EEG, classificados como normal ou anormal (padrão focal, multifocal, generalizado, hipsarritmia ou surto-supressão); e da RM, descrita como normal ou com alterações específicas (alteração de substância branca, atrofia cortical, malformação cortical ou sinais de encefalopatia hipóxico-isquêmica).
- Dados genéticos**:** incluíram o tipo de variante (GoF ou LoF), além da localização em nível proteico (p.) e nucleotídico (c.) de acordo com as recomendações de nomenclatura da *Human Genome Variation Society* (HGVS) (Den Dunnen *et al*., 2016).

4.3 ANÁLISE DOS DADOS

As respostas foram revisadas manualmente para padronização e correção de inconsistências. Idades e variáveis contínuas foram convertidas para meses quando necessário. Dados ausentes ou incoerentes foram categorizados como não se aplica (“NA”). Todas as variáveis numéricas foram padronizadas para garantir comparabilidade entre participantes. A análise estatística foi realizada de forma exclusivamente descritiva. Variáveis contínuas foram apresentadas como média, mediana, desvio padrão, além de valores mínimos e máximos, enquanto variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas. Todas as análises e gráficos exploratórios foram conduzidos utilizando o software R e o Microsoft Excel, garantindo padronização e reprodutibilidade dos resultados. Dada a natureza rara da condição estudada, a heterogeneidade clínica e o tamanho amostral reduzido, não foram aplicados testes inferenciais ou modelos preditivos.

4.4 PERFIL ÉTICO

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), vinculado à Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), sob o parecer nº 7.614.800 e CAAE 88719525.3.0000.5258.

Todos os participantes, representados por seus responsáveis legais, forneceram autorização por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), disponibilizado eletronicamente no próprio formulário online (*Google Forms*). Pacientes maiores de 16 anos e alfabetizados também assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), conforme exigido pelas normativas éticas brasileiras.

O estudo seguiu rigorosamente os princípios éticos estabelecidos na Resolução nº 466/2012 e nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), assegurando o sigilo, a confidencialidade e a privacidade das informações, bem como a proteção da identidade dos participantes.

5 **RESULTADOS**

A amostra foi composta por 33 indivíduos, sendo 15 (45,45%) do sexo feminino e 18 (54,55%), do sexo masculino, indicando leve predominância masculina. Houve maior concentração de casos na região Sudeste. Esta região reuniu 20 participantes, com 7 (21,00%) pacientes do Rio de Janeiro e de São Paulo e 6 (18,00%) pacientes de Minas Gerais. O Nordeste apresentou 8 (24,00%) pacientes, com maior contribuição do Maranhão com 3 casos (9,00%) e Pernambuco concentrou dois casos (6,00%), enquanto Bahia, Ceará e Sergipe apresentaram um (3,00%) caso cada.
A região Sul apresentou 4 pacientes (13,00%), sendo 3 (9,00%) provenientes de Santa Catarina e 1 (3,00%) proveniente do Rio Grande do Sul. A região Centro-Oeste contribuiu com um participante (3,00%)**,** proveniente do Mato Grosso do Sul. Não foram identificados casos oriundos da região Norte. A figura 4 esquematiza os pacientes de acordo com a região brasileira.

Figura 4: Representação esquemática dos pacientes por região do Brasil



Fonte: A autora (2026).

O diagnóstico genético foi, com frequência, obtido tardiamente. Em média, a confirmação diagnóstica ocorreu aos 33,1 meses de idade (DP 39,6; intervalo 4-156

meses), com mediana de 13 meses. O tempo de atraso diagnóstico, definido como o intervalo entre a idade de início das crises epilépticas e a confirmação do diagnóstico genético, mostrou-se variável na coorte analisada, com mediana de 10 meses e média de 29,5 meses (DP 39,7), variando de 2 a 153 meses. Esses achados evidenciam que, embora parte dos pacientes tenha recebido confirmação etiológica relativamente precoce, um número expressivo apresentou atraso diagnóstico prolongado, incluindo casos com confirmação ainda no primeiro semestre de vida e outros apenas na adolescência, aos 13 anos de idade.

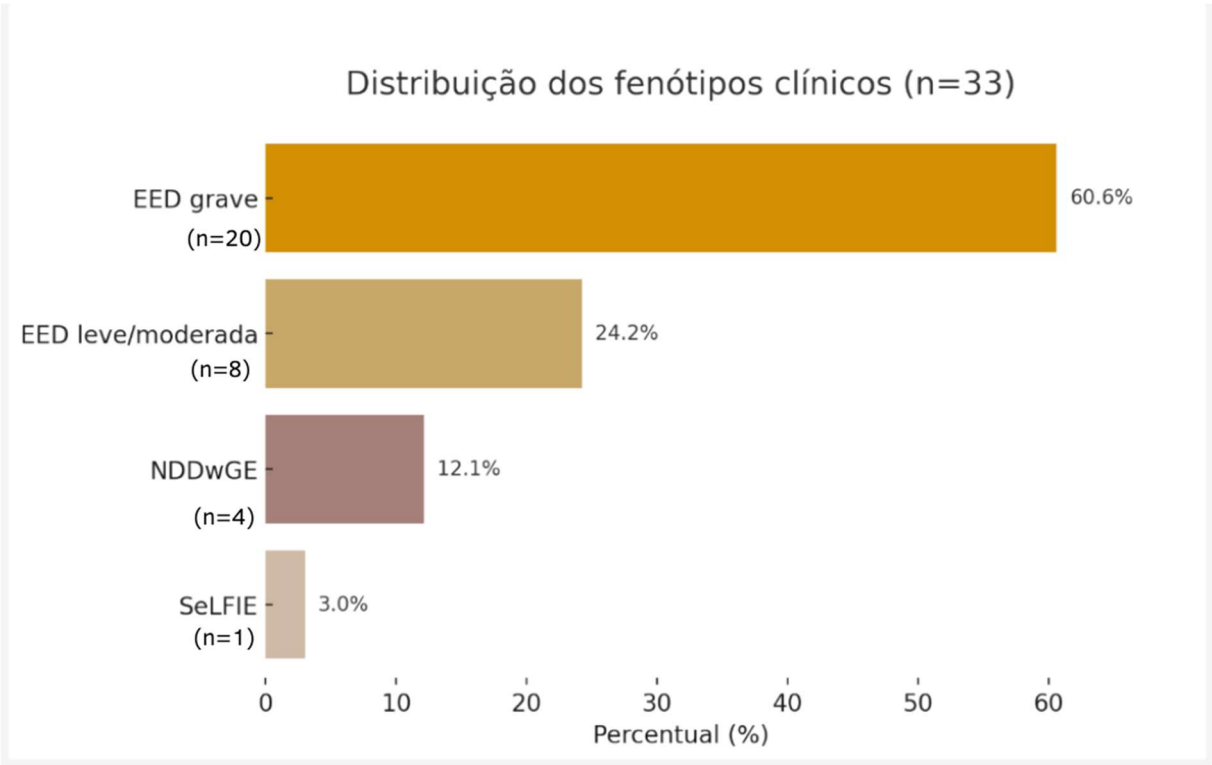
O atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, de modo geral, tornou-se evidente por volta dos 7 meses de idade (média 7,2; DP 12,5), enquanto as crises epilépticas iniciaram-se ainda mais precocemente, em média aos 3,6 meses (DP 3,2). O primeiro episódio EME ocorreu, em média, aos 15,8 meses de idade (DP 29,4). As idades de início das manifestações clínicas, da confirmação genética e o tempo de atraso diagnóstico estão sintetizados na tabela 1.

Tabela 1: Idades de início das manifestações clínicas e da confirmação diagnóstica (meses)

	Idade diagnóstico genético (meses)	**Idade início das crises (meses)**	**Idade início do atraso do DNPM (meses)**	**Tempo de atraso no diagnóstico (meses)**	**Idade do estado de mal (meses)**
N	33	33	32	33	15
Mínimo	4.00	0.00	0.00	2.00	3.0
Mediana	13.00	3.00	5.00	10.00	7.0
Média	33.09	3.62	7.19	29.50	15.8
Desvio-padrão	39.58	3.19	12.48	39.70	29.38
Máximo	156.00	12.00	72.00	153.0	120.0

Observou-se predomínio de fenótipos mais graves de EED, com 20 pacientes (60,6%) classificados como EED grave, caracterizados por atraso psicomotor importante e farmacorresistência, com discreto predomínio do sexo feminino. Fenótipos menos graves e apresentações intermediárias corresponderam a parcelas menores da coorte, enquanto casos de epilepsia familiar autolimitada sem atraso do neurodesenvolvimento foram raros. Não houve nenhum caso de atraso do desenvolvimento sem epilepsia na amostra. A distribuição dos fenótipos clínicos está ilustrada na figura 5.

Figura 5: Distribuição dos fenótipos clínicos segundo Johannesen e colaboradores (2022) (N = 33)

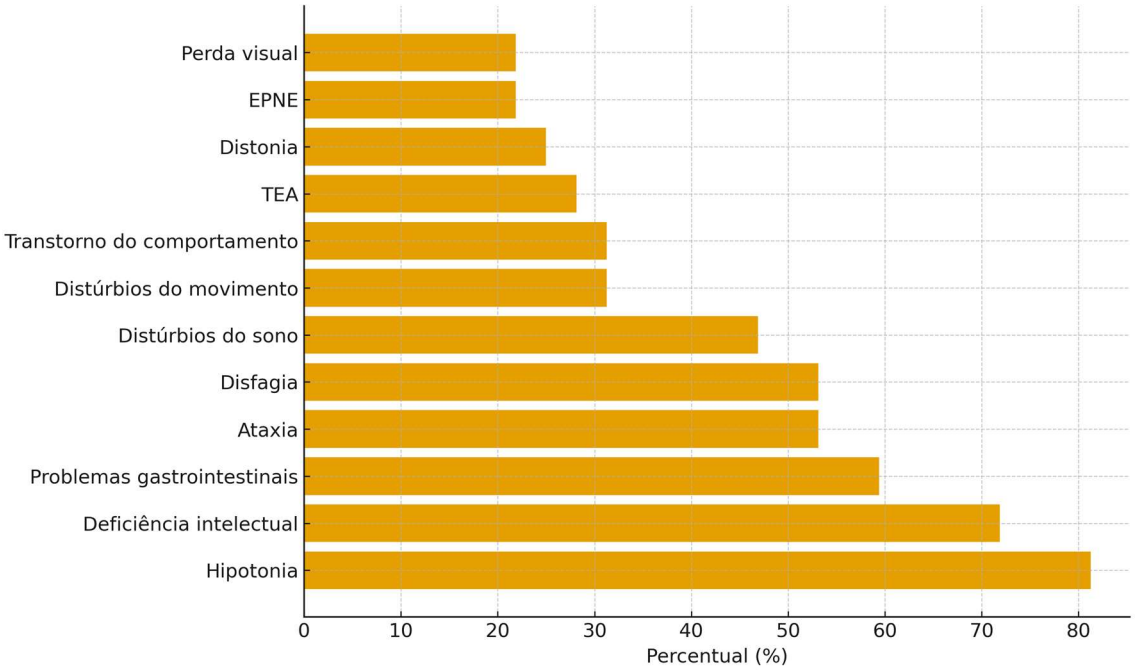


Legenda: EED: encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento; NDDwGE: Transtorno do desenvolvimento associado à epilepsia generalizada; SeLFIE: epilepsia familiar autolimitada.

Fonte: Dados da pesquisa.

Entre os sintomas associados, a hipotonia foi o achado mais prevalente, observada em 26 pacientes (81,3%), seguida por deficiência intelectual, presente em 23 pacientes (71,9%), e por sintomas gastrointestinais, como constipação ou refluxo, identificados em 19 pacientes (59,4%). A figura 6 demonstra a frequência desses sintomas na amostra.

Figura 6: Prevalência dos sintomas associados na amostra (N = 32)



Legenda: EPNE: Eventos Paroxísticos Não Epilépticos.

Fonte: Dados da pesquisa.

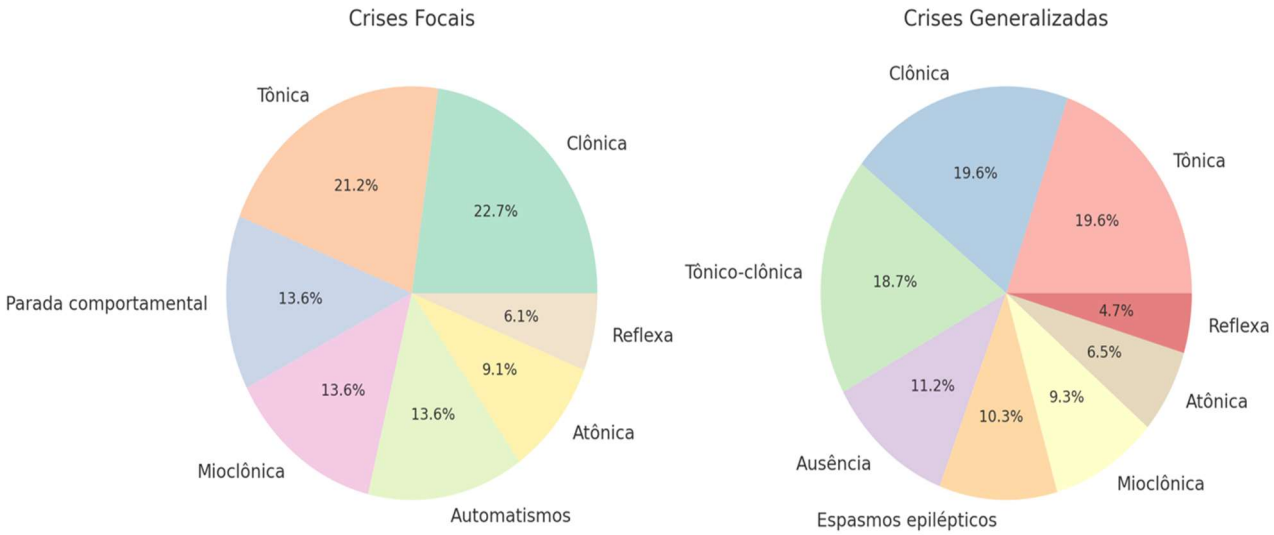
Dos 33 pacientes da amostra, 18 (54,60%) apresentaram crises com componentes focais e generalizados, enquanto 14 (42,40%) exibiram apenas crises generalizadas.

Entre as crises focais, observou-se distribuição relativamente homogênea entre as diferentes semiologias, com predomínio de crises clônicas (22,7%) e tônicas (21,2%). Em menor proporção, foram identificadas crises com automatismos, mioclônicas e episódios de parada comportamental, cada uma correspondendo a 13,6% dos eventos focais. As crises atônicas (9,1%) e reflexas (6,1%) foram menos frequentes.

No que concerne às crises generalizadas, também se observou distribuição heterogênea, com predomínio de crises clônicas e tônicas (ambas com 19,6%), seguidas por crises tônico-clônicas bilaterais (18,7%). Crises de ausência corresponderam a 11,2% dos eventos, enquanto espasmos epilépticos representaram 10,3%. Mioclonias (9,3%), crises atônicas (6,5%) e crises reflexas (4,7%) ocorreram com menor frequência. Ressalta-se que os percentuais referem-se à proporção de semiologias descritas, não se tratando de categorias mutuamente exclusivas, uma vez

que um mesmo paciente pode apresentar mais de um tipo de crise. A distribuição detalhada das semiologias está apresentada na figura 7.

Figura 7: Distribuição dos tipos de crises epilépticas focais e generalizadas na coorte SCN8A



Fonte: Dados da pesquisa.

Neste coorte, 11 pacientes (33,30%) apresentaram diagnóstico confirmado de uma síndrome epiléptica. Dois pacientes apresentaram mais de uma síndrome, totalizando 12 diagnósticos sindrômicos na amostra. A IESS foi identificada em 5 (45,50%) pacientes diagnosticados, com início médio aos 6,4 meses de idade, sendo os espasmos frequentemente acompanhados por atraso no desenvolvimento. A DEE-SWAS foi identificada em 4 (36,36%) pacientes, com idade média de início próxima a 7 anos; a maioria dessas crianças apresentou crises noturnas associadas a declínio cognitivo progressivo. A LGS correspondeu a 3 (27,27%) casos, sendo tipicamente diagnosticada por volta de 8,7 anos de idade. Essa distribuição é resumida na tabela 2.

Tabela 2: Distribuição das síndromes epilépticas e idade média ao diagnóstico na coorte SCN8A (n = 33)

Síndrome Epiléptica	N	%	Idade média do diagnóstico
Sem síndrome epiléptica diagnosticada	22	66,67	-
Com síndrome epiléptica diagnosticada	11	33,3	-
IESS	5	45,45	6.4 meses
DEE-SWAS	4	36,36	7.0 anos
LGS	3	27,27	8.7 anos

Nota: Percentuais calculados em relação aos 11 pacientes com síndrome epiléptica diagnosticada. Alguns pacientes apresentaram mais de uma síndrome, portanto as categorias não são mutuamente exclusivas.

No total, 17 indivíduos (53,13%) apresentaram pelo menos um episódio de EME, com início médio aos 15,8 meses. O episódio mais precoce foi registrado aos 2 meses de vida. Houve recorrência de EME em 7 (21,21%) dos 33 indivíduos da coorte. Duas pacientes do sexo feminino (6,10%) com fenótipo grave de encefalopatia epiléptica farmacorresistente evoluíram para óbito, com idade média de 58,5 meses.

As alterações epileptiformes no EEG foram identificadas em 23 pacientes (69,70%). Entre os padrões observados, descargas generalizadas ocorreram em 16 indivíduos (48,48%), padrões multifocais em 10 (30,30%) e focais em 9 (27,27%), podendo coexistir em um mesmo paciente. A presença de hipsarritmia foi observada em 6 indivíduos (18,18%)**,** e o padrão de surto-supressão em 1 (3,03%)**.** A ressonância magnética cerebral foi normal em 26 casos (83,87%**).** Entre os achados anormais, observaram-se atrofia cortical e alterações de substância branca em 2 casos (6,45%) cada e sinais sugestivos de encefalopatia hipóxico-isquêmica em 1 caso (3,23%).

No que se refere ao tratamento, a maioria dos pacientes necessitou de múltiplos fármacos anticrises. Os MACs mais frequentemente utilizados foram oxcarbazepina, fenobarbital, clobazam e levetiracetam. Os MACs mais frequentemente associados a redução de mais de 50% da frequência de crises foram oxcarbazepina, carbamazepina e, em menor proporção, topiramato**,** canabidiol e lamotrigina. Em contraste, o levetiracetam esteve mais associado à piora das crises, seguido de ácido valproico e de clobazam, topiramato, lacosamida e fenitoína. Considerando o uso frequente de politerapia na coorte, os achados devem ser interpretados como associação temporal, não sendo possível inferir causalidade isolada por fármaco. Na tabela 3, descrevem-se as medicações utilizadas e os percentuais de uso, redução de crises e piora de crises com estas medicações.

Tabela 3: Uso das medicações anticrise e associação temporal com resposta terapêutica (redução de 50% e piora das crises)

Medicações anticrise	Medicações anticrise utilizadas		Medicação com a qual teve redução ≥50% das crises		Medicação com piora das crises epilépticas	
	N	%	N	%	N	%
Oxcarbazepina	25	75,76	17	58,62	-	-
Fenobarbital	21	63,64	5	17,24	3	11,54
Clobazam	18	54,55	4	13,79	4	15,38
Levetiracetam	18	54,55	2	6,90	15	57,69
Ácido valpróico	17	51,52	4	13,79	7	26,92
Topiramato	16	48,48	6	20,69	4	15,38
Canabidiol	16	48,48	6	20,69	3	11,54
Lacosamida	15	45,45	4	13,79	4	15,38
Lamotrigina	14	42,42	6	20,69	3	11,54
Fenitoína	11	33,33	3	10,34	4	15,38
Carbamazepina	10	30,30	7	24,14	-	-
Diazepam	8	24,24	-	-	1	3,85
Midazolam	5	15,15	-	-	-	-
Rufinamida	3	9,09	1	3,45	-	-
Vigabatrina	3	9,09	1	3,45	2	7,69
Etossuximida	3	9,09	-	-	-	-
Perampanel	2	6,06	1	3,45	-	-
Cenobamato	2	6,06	1	3,45	-	-
Nitrazepam	1	3,03	1	3,45	-	-
Pregabalina	1	3,03	-	-	-	-

Na coorte, 28 pacientes (87,50%) apresentaram períodos sem crise epiléptica em algum momento do curso evolutivo, embora a duração da remissão tenha variado amplamente (média de 14,5 meses). O VNS foi utilizado em 7 (21,20%) casos e, entre esses, 3 (42,90%) tiveram melhora clínica superior a 50%.

Entre os 33 indivíduos da coorte, foram identificadas 30 variantes distintas do tipo *missense* heterozigóticas no gene *SCN8A*, todas classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas segundo os critérios ACMG. As variantes foram, em sua maioria, presumivelmente *de novo*. Em um dos indivíduos havia confirmação documental de herança materna. Três variantes foram recorrentes, em pacientes não aparentados: p.Val881Leu, p.Val1592Leu e p.Arg1872Trp. As demais variantes foram únicas na amostra. Observou-se predominância de variantes nos domínios transmembrana III e IV da proteína $Na_V1.6$, incluindo os segmentos S4–S6 e a alça intracelular DIII–DIV, regiões estruturalmente relacionadas aos processos de deteção de voltagem e inativação rápida.

As variantes estavam distribuídas entre diferentes apresentações clínicas de EED, abrangendo desde formas severas e farmacorresistentes até apresentações parcialmente responsivas, além de casos associados a síndromes epilépticas específicas, como a DEE-SWAS e a LGS. Não se observou relação consistente entre genótipo e fenótipo clínico, nem associação entre características das variantes e o padrão de resposta terapêutica.

As informações individuais de cada participante, incluindo as variantes identificadas, suas notações conforme o determinado pelo HGVS e o domínio proteico correspondente, o fenótipo clínico, a síndrome epiléptica associada, os tipos de crise, a resposta aos fármacos anticrise e os dados referentes ao uso de VNS, estão apresentadas de forma íntegra no apêndice C, que reúne a tabela completa dos 33 pacientes da coorte.

6 **DISCUSSÃO**

Este estudo descreve a primeira coorte exclusivamente brasileira de indivíduos com variantes patogênicas no *SCN8A*, totalizando 33 participantes. A escassez de literatura latino-americana nessa área é atribuída, em grande parte, às dificuldades de acesso ao diagnóstico molecular, ainda não amplamente disponível e de custo elevado. A ausência de pacientes da região Norte e a concentração de casos no Sudeste, devem ser interpretadas com cautela, pois há diferenças na densidade populacional (do Sudeste superior à do Norte) e disparidades estruturais que dificultam o acesso ao diagnóstico molecular, semelhantes às descritas em análises globais de diversidade genética, nas quais populações fora do eixo Europa-Estados Unidos, são sub-representadas (Sirugo; Williams; Tishkoff, 2019).

O perfil clínico observado em nossa coorte foi compatível com o descrito nas demais coortes de variantes patogênicas no *SCN8A*. A maioria das crianças apresentou início precoce de crises, frequentemente nos primeiros meses de vida, seguido de atraso do desenvolvimento. Esse padrão é descrito na epilepsia *e/ou* distúrbios do neurodesenvolvimento associados ao gene *SCN8A,* associadas ao GoF, com aumento da excitabilidade neuronal e maior vulnerabilidade a crises epilépticas (Talwar; Hammer, 2021). A idade do diagnóstico genético variou amplamente, o que reforça a heterogeneidade de acesso aos testes genéticos no país (Sirugo; Williams; Tishkoff, 2019).

Todas as variantes da nossa coorte foram classificadas como GoF, de acordo com pesquisa em bases públicas com informações previamente disponíveis, em especial o repositório ClinVar. Assim, predominou o fenótipo EED, em sua maioria com apresentações severas e farmacorresistentes, compatível com descrições clássicas do fenótipo historicamente denominado EIEE13 (Meisler; O'Brien; Sharkey, 2016). Esse mesmo padrão é relatado em outras coortes internacionais (Gardella *et al*., 2018; Johannesen *et al*., 2022;).

Apenas uma criança apresentou fenótipo de epilepsia familiar autolimitada, sem atraso do neurodesenvolvimento ou comorbidades, reforçando que as variantes *SCN8A*-associadas compõem um espectro fenotípico amplo e que casos leves tendem a ser subdiagnosticados em cenários com menor oferta de testes (Talwar; Hammer, 2021).

Diversos achados neurológicos e sistêmicos foram identificados. Hipotonia, disfagia e ataxia foram frequentes, assim como transtornos de comportamento (como agitação, irritabilidade e variação de humor), características já reconhecidas como parte do espectro ampliado de *SCN8A* (Meisler; O'Brien; Sharkey, 2016). Traços autísticos e outros sintomas comportamentais também foram comuns, em consonância com descrições de estudos recentes (Hammer; Xia; Schreiber, 2023).

Distúrbios do sono foram relatados por quase metade das famílias nesta coorte, achado similar ao descrito por Furia e colaboradores (2024), que observaram alterações de sono em 82% dos pacientes, sobretudo naqueles com maior comprometimento cognitivo e motor. No referido estudo, medicações como melatonina, clonazepam e hidrato de cloral foram associadas à melhora dos sintomas de sono.

A semiologia das crises epilépticas mostrou grande heterogeneidade. Muitos cuidadores descreveram crises aparentemente generalizadas desde o início, o que contrasta com achados eletroclínicos que apontam predomínio de crises focais com rápida generalização (Gardella *et al*., 2018; Johannesen *et al*., 2022; Larsen *et al*., 2015). Essa discrepância possivelmente decorre da ausência de vídeo-EEG, levando a uma percepção clínica diferente da fisiologia ictal real.

Cerca de um terço da amostra preencheu critérios para uma síndrome epiléptica definida incluindo IESS, DEE-SWAS e LGS, todas previamente relacionadas às epilepsias associadas ao *SCN8A* (Gardella *et al*., 2018; Specchio *et al*., 2022).

O EME foi frequente e, em alguns casos, recorrente. A idade média do primeiro episódio (15,8 meses) foi discretamente superior à relatada em estudos prévios, que descrevem média de oito meses para formas convulsivas e 4,3 anos para formas não convulsivas (Donnan *et al*., 2023; Johannesen *et al*., 2022). Tal diferença pode residir no caráter retrospectivo dos dados e a dependência de relatos parentais.

Alterações no EEG ocorreram em aproximadamente 70% dos pacientes, predominando descargas epileptiformes generalizadas ou multifocais. Hipsarritmia foi observada nos casos mais graves, conforme outras coortes (Gardella *et al*., 2018; Larsen *et al*., 2015). A RM foi normal em cerca de 83% das crianças, e as alterações foram discretas e inespecíficas, padrão típico das canalopatias (Meisler; O'Brien; Sharkey, 2016).

A resposta terapêutica demonstrou necessidade de politerapia e reforçou o padrão de farmacorresistência. Bloqueadores de canais de sódio, tais como: oxcarbazepina e carbamazepina foram as medicações mais frequentemente associadas à redução de crises, achado esperado em variantes GoF (Talwar; Hammer, 2021; Gardella *et al*., 2018; Johannesen *et al*., 2022). Embora não aja de modo seletivo no Nav1.6, a despeito de seus efeitos adversos, a fenitoína mostrou-se uma opção em contextos de emergência, conforme descrito previamente (Boerma *et al*., 2016; Braakman *et al*., 2017). Em nossa coorte, o uso do levetiracetam coincidiu com piora comportamental ou eletroclínica, como já documentado previamente (Gardella *et al*., 2018). O canabidiol apresentou benefício em um número limitado de pacientes, fato relato em estudos experimentais que mostram aumento da resistência a crises em modelos animais (Shapiro *et al*., 2022). O uso de VNS resultou em melhora parcial em poucos pacientes, como observado em estudos pediátricos prévios (Klinkenberg *et al*., 2012).

A distribuição das variantes concentrou-se majoritariamente nos domínios transmembrana III e IV, regiões cruciais para detecção de voltagem e inativação rápida (Wengert; Patel, 2021). Não foram identificadas correlações genótipo-fenótipo, achado coerente com coortes internacionais que também descrevem grande variabilidade intra-domínio (Gardella *et al*., 2018; Johannesen *et al*., 2022). Ferramentas mais recentes de inteligência artificial, como os modelos preditivos de Hack e colaboradores, podem auxiliar na classificação funcional, mas ainda não substituem a interpretação clínica (Hack *et al*., 2023, 2024).

Em nossa amostra, houve pouca recorrência de variantes. Destaca-se a p.Arg1872Trp, um dos principais pontos recorrentes de mutação, com mecanismo de GoF descrito na literatura. Localizada no domínio IV, essa substituição afeta a inativação rápida do $Na_V1.6$, gerando aumento de corrente persistente e hiperexcitabilidade neuronal (Johannesen *et al*., 2022; Meisler; O'Brien; Sharkey, 2016). Estudos mostram que variantes que envolvem o resíduo Arg1872 estão associadas a fenótipo particularmente grave, com início muito precoce, intensa refratariedade e maior frequência de EME (Gardella *et al*., 2018; Larsen *et al*., 2015). A repetição dessa variante em nossa amostra a destaca como um marcador de gravidade, dentre as variantes do *SCN8A*.

Este estudo apresenta limitações devido a sua amostra reduzida, algo inerente às doenças raras. Além disto, a natureza retrospectiva da coleta de dados e a

dependência de relatos parentais podem introduzir viés de informação e de memória. Ressalta-se, entretanto, que a amostra foi integralmente composta por famílias vinculadas a associações de pacientes, o que pode ter contribuído para maior acurácia na descrição clínica e organização das informações, embora não elimine os vieses mencionados. Terapias não documentadas sistematicamente como dieta cetogênica não puderam ser avaliadas, e a dificuldade no acesso ao diagnóstico molecular provavelmente levou à sub-representação das formas mais leves e a um predomínio de casos na região com mais acesso às testagens no Brasil (Sudeste), o que pode refletir na nossa distribuição por fenótipos e regional. Todavia, este trabalho fornece o primeiro panorama nacional sobre o *SCN8A*, contribuindo para o reconhecimento precoce, aprimoramento diagnóstico e melhor direcionamento terapêutico no contexto brasileiro.

7 **CONCLUSÕES**

Este estudo apresenta a primeira coorte brasileira de indivíduos com variantes no gene *SCN8A*, oferecendo um panorama inédito sobre essa condição no contexto nacional. A análise conjunta dos dados clínicos e demográficos evidencia que o perfil brasileiro está em consonância com as coortes internacionais, com predomínio de epilepsias de início precoce, atraso do desenvolvimento e fenótipos mais graves entre as variantes classificadas como ganho de função.

Os achados ressaltam características próprias da realidade brasileira, como a distribuição geográfica desigual dos diagnósticos, concentrados majoritariamente na região Sudeste, e o tempo prolongado até o acesso ao diagnóstico molecular, refletindo barreiras estruturais já reconhecidas no cuidado de pessoas com doenças raras no país.

No que concerne à análise genótipo-fenótipo, não foi possível estabelecer correlações consistentes entre variantes específicas e manifestações clínicas, em consonância com os dados previamente publicados na literatura. Em relação às respostas terapêuticas, essas mostraram-se alinhadas aos achados internacionais, especialmente quanto à maior eficácia dos bloqueadores de canais de sódio nos casos associados a variantes de ganho de função.

Dessa forma, este estudo contribui para a caracterização do espectro clínico do *SCN8A* no Brasil e reforça a importância do reconhecimento precoce da epilepsia e/ou dos distúrbios do neurodesenvolvimento relacionados a esse gene, bem como da ampliação do acesso ao diagnóstico genético, com impacto direto no manejo clínico e no aconselhamento dos pacientes e suas famílias.

8 **PERSPECTIVAS FUTURAS**

A disponibilidade de dados nacionais sobre o *SCN8A* demonstra a importância de algumas implementações e oportuniza avanços nos próximos anos. A ampliação do acesso ao diagnóstico molecular, em especial nas regiões fora do eixo Sudeste-Sul, tende a reduzir o tempo até a confirmação genética e permitir intervenções mais precoces. O conhecimento sobre a caracterização funcional das variantes identificadas no Brasil, poderá melhorar a distinção entre fenótipos associados a ganho ou perda de função e embasar decisões terapêuticas mais assertivas.

Além disso, a criação de registros nacionais e a integração com redes internacionais podem ampliar o entendimento da variabilidade fenotípica da população latino-americana, historicamente sub-representada na literatura. As iniciativas colaborativas envolvendo centros de pesquisa, serviços clínicos e associações de pacientes (e responsáveis) são alvo potencial para melhorar a assistência, com a criação de protocolos terapêuticos e estimular a criação de políticas públicas que garantam diagnóstico mais precoce e um manejo de acordo com a medicina de precisão, no que tange às encefalopatias relacionadas ao *SCN8A* no Brasil.

REFERÊNCIAS

BENICZKY, S. *et al*. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, [s.l.], v. 65, n. 5, p. 1060-1077, 2025.

BERG, A.T. *et al*. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, [s.l.], v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010.

BERG, A.T.; SCHEFFER, I.E.; SHINNAR, S. Genetic testing in pediatric epilepsy: How, when, and why? *Epilepsy Currents*, [s.l.], v. 22, n. 3, p. 202-210, 2022.

BOERMA, R.S. *et al*. Remarkable Phenytoin sensitivity in SCN8A encephalopathy. *Neurotherapeutics*, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 192-197, 2016.

BRAAKMAN, H.M. *et al*. Phenytoin as a last-resort treatment in SCN8A encephalopathy. *Epilepsia Open*, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 235-240, 2017.

CATTERALL, W.A. *et al*. Structure and pharmacology of voltage-gated sodium and calcium channels. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, [s.l.], v. 60, p. 133-154, 2020.

DONNAN, A.M. *et al*. Rates of status epilepticus and sudden unexplained death in epilepsy in people with genetic developmental and epileptic encephalopathies. *Neurology*, [s.l.], v. 100, n. 17, p. e1712-e1722, 2023.

DEN DUNNEN, J. T. *et al*. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Human Mutation*, [s.l.], v. 37, n. 6, p. 564-569, 2016.

FISHER, R.S. *et al*. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, [s.l.], v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014.

FURIA, F. *et al*. Sleep disturbances in SCN8A-related disorders. *Epilepsia Open*, [s.l.], v. 9, n. 6, p. 2186-2197, 2024.

GARDELLA, E. *et al*. The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology*, [s.l.], v. 91, n. 12, p. e1112-e1124, 2018.

HACK, J. *et al.* Patients carrying pathogenic SCN8A variants with loss- and gain-of-function effects can be classified into five subgroups exhibiting varying developmental and epileptic components of encephalopathy. *Epilepsia*, [s.l.], v. 65, p. 3324-3334, 2024.

HACK, J.B. *et al*. Distinguishing loss- and gain-of-function SCN8A variants using a random forest classification model trained on clinical features. *Neurology: Genetics*, [s.l.], v. 9, n. 3, e200060, 2023.

HAMMER, M. F.; XIA, M.; SCHREIBER, J. M. SCN8A-related epilepsy and/or neurodevelopmental disorders. In: *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, 2023.

JOHANNESEN, K.M. *et al*. Genotype-phenotype correlations in SCN8A-related disorders reveal prognostic and therapeutic implications. *Brain*, [s.l.], v. 145, n. 9, p. 2929-2944, 2022.

KAHLIG, K.M. *et al*. The novel persistent sodium current inhibitor PRAX-562 has potent anticonvulsant activity with improved protective index relative to standard of care sodium channel blockers. *Epilepsia*, [s.l.], v. 63, n. 3, p. 697-708, 2022.

KLINKENBERG, S. *et al*. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine & Child Neurology*, [s.l.], v. 54, n. 9, p. 855-861, 2012.

LARSEN, J. *et al*. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology*, [s.l.], v. 84, n. 5, p. 480-489, 2015.

LEE, S.K. *et al*. Imaging in the diagnosis and management of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, [s.l.], v. 16, n. 9, p. 537-554, 2020.

LENK, G. M. *et al.* SCN8A antisense oligonucleotide is protective in mouse models of SCN8A encephalopathy and Dravet syndrome. *Annals of Neurology*, [s.l.], v. 87, n. 3, p. 339-346, mar. 2020.

MEISLER, M.H. SCN8A encephalopathy: mechanisms and models*. Epilepsia*, [s.l.], v. 60, supl. 3, p. S86-S91, dez. 2019.

MEISLER, M.H.; HILL, S.F.; YU, W. Sodium channelopathies in neurodevelopmental disorders*. Nature Reviews Neuroscience,* [s.l.], v. 22, n. 3, p. 152-166, mar. 2021.

MEISLER, M.H.; O'BRIEN, J.E.; SHARKEY, L.M. Sodium channel SCN8A (Nav1.6): properties and de novo mutations in epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, [s.l.], v. 57, n. 2, e93-e98, 2016.

MENEZES, L.F.S. *et al. Epilepsy-related voltage-gated sodium channelopathies: a review*. *Frontiers in Pharmacology*, [s.l.], v. 11, p. 1276, ago. 2020.

NOACHTAR, S.; RÉMI, J. The role of EEG in epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior*, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 22-33, 2009.

NUSSBAUM, R.L.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.F. *Thompson & Thompson: genética médica*. 8ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RICHARDS, S. *et al*. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: ACMG/AMP. *Genetics in Medicine*, [s.l.], v. 17, n. 5, p. 405-424, 2015.

SCHEFFER, I.E. *et al*. ILAE classification of the epilepsies. *Epilepsia*, [s.l.], v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017.

SIRUGO, G.; WILLIAMS, S.M.; TISHKOFF, S. A. The missing diversity in human genetic studies. *Cell*, [s.l.], v. 177, n. 1, p. 26-31, 2019.

SPECCHIO, N. *et al*. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood. *Epilepsia*, [s.l.], v. 63, n. 6, p. 1475-1512, 2022.

STRIANO, P.; MINASSIAN, B. A. From genotype to phenotype: Improving diagnosis and disease mechanisms of genetic epilepsies. *Epilepsia*, [s.l.], v. 61, n. 3, p. 445-446, 2020.

TALWAR, D.; HAMMER, M.F. SCN8A Epilepsy, Developmental Encephalopathy, and Related Disorders. *Pediatr Neurol*, [s.l.], v. 122, v. 76-83, 2021.

WAGNON, J.L. *et al*. Convulsive seizures and SUDEP in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy. *Human Molecular Genetics*, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 506-515, 2015.

WENGERT, R.; PATEL, Manisha K. *The role of the persistent sodium current in epilepsy*. *Epilepsy Currents*, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 40-47, jan./fev. 2021.

SHAPIRO, L. *et al*. Canabidiol increases seizure resistance in an Scn8a mouse model. *Frontiers in Pharmacology*, [s.l.], v. 13, 2022.

STRACHAN, T.; READ, A.P. *Human molecular genetics*. 5ª. ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC, 2019.

ZANARDO, E.A.; DIAS, A. T.; KULIKOWSKI, L.D. Microarray cromossômico. In: PEDROSO, J.L.; FRANÇA, J.R.; CAMARGOS, M. C.; BARSOTTINI, O.G.P.; KOK, F. (org.). *Neurogenética na prática clínica*. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019. p. 19-27.

ZHANG, M.-W. *et al*. Epilepsy-associated genes: an update. *Frontiers in Neuroscience*, [s.l.], v. 18, 2024.

APÊNDICE A - Ficha de Coleta de Dados do Projeto

PERFIL FENOTÍPICO: PACIENTES COM VARIANTES NO GENE SCN8A NO BRASIL

Consentimento de participação no estudo
( ) Sim
( ) Não
1. Data de nascimento do paciente: Resposta aberta
2. Sexo do paciente
( ) Feminino
( ) Masculino
3. Estado de nascimento do paciente
( ) Acre
( ) Alagoas
( ) Amapá
( ) Amazonas
…
( ) Tocantins
4. Idade de início das crises epilépticas (meses): Resposta numérica em meses
5. Idade de início do atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou cognitivo (meses): Resposta numérica em meses
6. Idade do diagnóstico genético (meses): Resposta numérica
7. Fenótipo (Johannesen *et al*.)
( ) Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento com atraso psicomotor severo e farmacorresistente (quadro grave de epilepsia de difícil controle associado a atraso importante no desenvolvimento motor e cognitivo)
( ) Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento com atraso psicomotor leve a moderado e resposta parcial às medicações)
( ) Epilepsia autolimitada familiar (tipo de epilepsia geralmente mais leve, com melhora espontânea e histórico em familiares)
( ) Atraso do neurodesenvolvimento e epilepsia generalizada (atraso nas habilidades motoras e cognitivas associado a crises epilépticas que afetam todo o cérebro)
( ) Atraso do neurodesenvolvimento sem epilepsia (atraso no desenvolvimento motor, cognitivo ou de linguagem, sem crises epilépticas)
9. Outros sintomas associados (assinale todos que se aplicam)
Hipotonia (tônus muscular reduzido), ataxia (desequilíbrio e tremores) , distonia(movimentos de torção dos membros gerando uma postura anormal) , distúrbios do movimento (movimentos anormais), eventos paroxísticos não epilépticos (episódios que parecem desmaios, tremores ou crises, mas que não são epilepsia.), transtorno do espectro autista (TEA), disfagia (engasgos/dificuldade de engolir), perda visual, Deficiência intelectual (DI) - dificuldade significativa no aprendizado e na realização de atividades do dia a dia, desde a infância , sintomas gastrointestinais (constipação, refluxo), distúrbios do sono (insônia, sono agitado), transtorno do comportamento (comportamento agitado, irritabilidade, agressividade , oscilação do humor).
9. Tipo(s) de crise epiléptica – (marque todos que se aplicam)
(.) focal – apenas uma parte do corpo
( ) generalizada – em todo o corpo

9.1. Tipo(s) de crise focal - (marque todos que se aplicam)
( ) Tônica (rigidez de membros)
( ) Clônica (tremores ou contrações rápidas e repetidas em parte do corpo)
( ) Mioclônica (choques/trancos em uma parte do corpo)
( ) Automatismos (movimentos involuntários como mastigar, mexer as mãos, abotoar/desabotoar, esfregar as mãos ou olhar fixo com piscada)
( ) Reflexa (crise em resposta a um estímulo – som, luz)
( ) Atônica (queda de uma parte do corpo, como cabeça)
( ) Parada comportamental (fica parado por alguns minutos)
( ) Não tem crise focal, apenas generalizada.
9.2. Tipo(s) de crise generalizada - (marque todos que se aplicam)
( ) Tônica (rigidez de membros dos dois lados do corpo)
( ) Clônica (tremores ou contrações rápidas e repetidas dos dois lados do corpo)
( ) Mioclônica (trancos rápidos e bruscos, nos dois lados, podendo derrubar objetos ou fazer cair)
( ) Atônica (a pessoa perde totalmente o tônus muscular, “amolece” e pode cair de repente, como se as forças acabassem)
( ) Ausência (fica parada, olhando fixamente, por alguns segundos)
( ) Tônico-clônica generalizada (convulsão, o corpo “treme todo”)
( ) Reflexa (crises desencadeadas por gatilhos como barulho, luz)
( ) Espasmos epilépticos (contrações rápidas e bruscas do corpo, geralmente em flexão, como se o bebê se encolhesse ou se abraçasse, podendo também ocorrer em extensão ou de forma mista; costumam ocorrer em séries, mais comuns em bebês, especialmente ao acordar ou adormecer)
10. Diagnóstico de síndrome epiléptica
( ) Sim
( ) Não
11. Qual síndrome epiléptica? (marque as síndromes que já apresentou ao longo da vida).
( ) Não teve diagnóstico de síndrome epiléptica.
( ) Síndrome de Ohtahara (EEDIP)
( ) Síndrome de West
( ) Síndrome de Lennox Gastaut
( ) Encefalopatia Epiléptica com Espículas e Ondas Contínuas Durante o Sono (POCS/ESES)
( ) Não sei informar.
12. Idade do diagnóstico de cada síndrome: Resposta aberta em meses ou anos
13. Já apresentou estado de mal epiléptico? Com que idade? (Responda sim ou não e a idade do estado de mal): Resposta aberta
14. Qual variante do SCN8A foi identificada?
OBS: Esta informação costuma aparecer no laudo próximo ao resultado ou interpretação, no formato *c.[número][base]>[base] (p.[Aminoácido][posição][Aminoácido])* — ex.: *c.5632A>G (p.Asn1878Ser)* ou *c.4421G>T (p.Arg1474Leu)*).
15. Medicações anticrise utilizadas (marque todas que se aplicam): ácido valpróico, canabidiol, carbamazepina, cenobamato, clobazam, diazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, midazolam, oxcarbazepina, perampanel, pregabalina, rufinamida, topiramato e vigabatrina.

16. Medicações com redução ≥50% das crises (marque todas que se aplicam): ácido valpróico, canabidiol, carbamazepina, cenobamato, clobazam, diazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, midazolam, oxcarbazepina, perampanel, pregabalina, rufinamida, topiramato e vigabatrina.
17. Piora de crises com medicações anticrise (marque todas que se aplicam): ácido valpróico, canabidiol, carbamazepina, cenobamato, clobazam, diazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, midazolam, oxcarbazepina, perampanel, pregabalina, rufinamida, topiramato e vigabatrina.
18. Já teve algum período livres de crises epilépticas? Quanto tempo? (em dias ou meses)? Resposta aberta em dias ou meses
19. Uso de estimulador do nervo vago (VNS):
( ) Sim
( ) Não
20. Caso tenha usado VNS, houve melhora clínica ≥ 50%?
( ) Não usou VNS
( ) Sim
( ) Não
21. Resultados do eletroencefalograma (EEG), marque os que já apresentou ao longo da vida:
Normal, focais, multifocais, generalizados, hipsarritmia, surto-supressão
22. Ressonância magnética mais recente:
Normal, alteração de substância branca, atrofia cortical, malformação cortical ou HIE
Encerramento da participação e contato para dúvidas
Texto reproduzido fielmente do formulário original.
Fonte: Formulário eletrônico aplicado neste estudo (Google Forms).

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa **"Perfil Fenotípico: Pacientes com Variantes no Gene SCN8A no Brasil"**, sob a responsabilidade da pesquisadora **Jessyca Thays Melo de Andrade Ramos**, e da equipe formada por **Cristine Mella Cukiert, Fernanda Veiga de Góes, Glenda Correa Borges de Lacerda e Vanessa Cristina Collares Lessa**.

O projeto tem como objetivo descrever o perfil clínico e genético de pacientes brasileiros com variantes no gene **SCN8A**, associado à **epilepsia e a outros transtornos do neurodesenvolvimento**. Pretende-se compreender os tipos de crises epilépticas, histórico de tratamentos, resposta às medicações e condutas adotadas, com vistas a contribuir para o avanço da medicina de precisão e manejo clínico nesse grupo.

Sua participação consistirá no preenchimento de um **formulário eletrônico (Google Forms)**, com perguntas sobre a condição de saúde, características clínicas, histórico de tratamento e dados sociodemográficos. O preenchimento pode ser feito de forma autônoma, em qualquer local e horário de sua preferência, com duração estimada de **15 a 30 minutos**.

Todos os dados serão utilizados **exclusivamente para fins científicos** e analisados de forma **anonimizada**. Nenhuma informação que possa identificar o(a) participante será divulgada. O acesso aos dados será restrito à equipe de pesquisa.

Os riscos são **mínimos**, relacionados apenas a eventual desconforto emocional ao relembrar eventos clínicos. A qualquer momento, o(a) senhor(a) poderá interromper o preenchimento, se desejar. Os benefícios são indiretos, com potencial contribuição para o aprimoramento do diagnóstico e tratamento de epilepsias genéticas raras.

Sua participação é **voluntária** e poderá ser **interrompida a qualquer momento, sem prejuízo algum** ao atendimento médico do paciente. **Não há custos nem compensação financeira** envolvidos.

Caso o(a) participante seja **menor de idade**, a participação será autorizada mediante **consentimento eletrônico do responsável legal**, conforme previsto nas diretrizes éticas vigentes.

Este projeto foi aprovado pelo **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - UNIRIO/EBSERH**. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (21) 2264-5177 ou e-mail: cep.hugg@unirio.br.com, horário de atendimento das 08h:00 às 17h:00, de segunda a sexta-feira. O CEP-HUGG se localiza no quarto andar do HUGG, pavilhão hospitalar, acesso pela escada ou elevador ao final do corredor que leva à enfermaria de Ortopedia - Rua Mariz e Barros 775, Tijuca, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 20270-004.

Em caso de dúvidas sobre o estudo, entre em contato com:
Pesquisadora responsável: Jessyca Thays Melo de Andrade Ramos
Telefone: (21) 99977-2188 | E-mail: ramosmello.jessyca@gmail.com

Pesquisadora orientadora: Glenda Correa Borges de Lacerda
Telefone: (21) 99552-4333 | E-mail: glenda.lacerda@unirio.br

Ao prosseguir com o preenchimento deste formulário, você confirma que leu, compreendeu e concorda em participar deste estudo de forma voluntária e esclarecida.

Caso o(a) participante seja menor de idade, o responsável legal confirma que compreendeu as informações e autoriza a participação do menor.
Assinatura Eletrônica:

Ao clicar em "**Concordo**", você estará fornecendo seu consentimento de forma eletrônica, conforme as normas legais vigentes.

Caso esteja preenchendo como **responsável legal por um menor de idade**, sua assinatura eletrônica também validará a **autorização para a participação do menor**.

APÊNDICE C - Dados clínicos e terapêuticos dos pacientes da coorte

ID (sexo, idade, vivo)	Variante SCN8A (c./p./domínio)	Fenótipo 1 a 5	Síndrome Epiléptica	Tipo de crise	MAC resposta ≥50%	MAC piora de crises	Uso de VNS /resposta (S/N; S/N/-)
1 – M, 7a, S	c.2952C>A p.Asn984Lys (DIII)	1	--	Generalizada	Oxcarbazepina, Lacosamida	Topiramato	N/-
2 – M, 3a, S	c.4774G>C p.Val1592Leu (DIV)	1	--	Focal e generalizada	Oxcarbazepina	Sem piora	N/-
3 – F, 3a, S	c.4774G>T p.Val1592Leu (DIV)	1	IESS	Generalizada	Oxcarbazepina	Levetiracetam	N/-
4 – F, 7a, S	c.1228G>T p.Val410Leu (DII)	1	IESS; LGS	Focal e generalizada	Sem resposta ≥50%	Levetiracetam	N/-
5 – F, 19a, S	c.715A>G p.Thr239Ala (DI)	1	IESS	Focal egeneralizada	Oxcarbazepina, Canabidiol, Lamotrigina, Cenobamato	Ácido valpróico	N/-
6 – F, 5a, S	c.1226T>C p. Val409Ala (DII)	1	--	Focal e generalizada	Oxcarbazepina, Fenitoína, Clobazam, Canabidiol, Lacosamida	Levetiracetam, Vigabatrina	N/-
7 – M, 4a, S	c.641G>A p.Gly214Asp (DI)	4	LGS	Focal e generalizada	Oxcarbazepina, Clobazam, Topiramato	Canabidiol, Lacosamida	N/-
8 – M, 19a, S	c.2586C>A p.Asn862Lys (DII)	1	--	Focal e generalizada	Carbamazepina	Levetiracetam, Canabidiol, Topiramato	S/S
9 – M, 6a, S	c.5614C>T p.Arg1872Trp (DIV)	1	--	Generalizada	Oxcarbazepina, Carbamazepina	Levetiracetam	S/N
10 – F, 6a, S	c.800T>C p.Leu267Ser (DI)	2	--	Focal egeneralizada	Oxcarbazepina	Fenitoína, Ácido valpróico, Diazepam	N/-
11 – F, 6a, S	c.3857A>G p.Arg931Gln (DIII)	4	--	Focal e generalizada	Não disponível	Fenitoína, Fenobarbital, Levetiracetam, Lacosamida, Lamotrigina	N/-
12 – M, 2a, S	c.4850G>A p.Arg1617Gln (DIV)	2	--	Generalizada	Carbamazepina, Lamotrigina	Levetiracetam	N/-
13 – M, 14a, S	c.3985A>G p.Asn1329Asp (DIII)	1	--	Focal e generalizada	Fenitoína, Canabidiol	Levetiracetam	S/N
14 – F, 6a, S	c.2549G>A p.Arg850Gln (DII)	1	--	Focal e generalizada	Perampanel	Fenitoína, Levetiracetam, Topiramato	N/-

15 – F, 3a, S	c.3967G>C p.Ala1323Pro (DIII)	1	--	Focal e generalizada	Fenobarbital, Clobazam, Canabidiol, Lamotrigina, Topiramato	Sem piora	N/-
16 – M, 6a, S	c.5614C>T p.Arg1872Trp (DIV)	1	DEE-SWAS	Focal e generalizada	Oxcarbazepina, Lacosamida	Levetiracetam, Ácido valpróico, Lamotrigina	N/-
17 – F, 13a, S	c.4424G>A p.Gly1475Glu (DIV)	1	DEE-SWAS	Focal e generalizada	Levetiracetam, Ácido valpróico, Lacosamida, Lamotrigina, Topiramato	Sem piora	N/-
18 – M, 4a, S	c.1229T>C p.Val410Ala (DII)	2	IESS	Focal	Não disponível	Levetiracetam	N/-
19 – F, 19a, S	c.3457G>A p.Glu1153Lys (DIII)	1	--	Generalizada	Fenobarbital, Clobazam, Levetiracetam, Lamotrigina	Ácido valpróico	N/-
20 – M, 3a, S	c.2641G>T p.Val881Leu (DII)	2	IESS	Focal and generalizada	Oxcarbazepina, Canabidiol, Vigabatrina	Sem piora	N/-
21 – M, 6a, S	c.4435A>G p.Ile1479Val (DIV)	2	--	Generalizada	Carbamazepina, Fenobarbital	Ácido valpróico	N/-
22 – M, 12a, S	c.2641G>C p.Val881Leu (DII)	1	IESS	Generalizada	Oxcarbazepina, Fenitoína	Fenobarbital, Clobazam, Levetiracetam,Canabidiol, Ácido valpróico, Lacosamida,Vigabatrina, Topiramato	S/S
23 – M, 19a, S	c.4426G>A p.Gly1476Ser (DIV)	2	DEE-SWAS; LGS	Generalizada	Oxcarbazepina, Rufinamida	Lacosamida	S/N
24 – F, 8a, N	c.5269G>A p.Val1757Ile (DIV)	1	--	Generalizada	Oxcarbazepina, Canabidiol, Ácido valpróico	Fenitoína, Levetiracetam	N/-
25 – M, 9a, S	c.2620G>A p.Ala874Thr (DII)	4	--	Focal e generalizada	Oxcarbazepina, Topiramato, Nitrazepam	Clobazam, Lamotrigina	N/-
26 – F, 5a, N	c.1079T>C p.Phe360Ser (DI)	1	--	Generalizada	Oxcarbazepina, Ácido valpróico	Clobazam	N/-
27 – M, 14a, S	c.4888C>A p.Leu1630Met (DIV)	1	--	Generalizada	Carbamazepina, Topiramato	Fenobarbital, Clobazam	S/S
28 – M, 4a, S	c.4918C>G p.Leu1640Val (DIV)	1	--	Focal e generalizada	Oxcarbazepina, Fenobarbital, Lamotrigina, Topiramato	Sem piora	S/N
29 – F, 4a, S	c.719T>A p.Ile240Asn (DI)	1	--	Focal e generalizada	Sem resposta ≥50%	Ácido valpróico, Lamotrigina	N/-
30 – M, 3a,S	c.4949C>T p.Ala1650Val (DIV)	2	--	Generalizada	Fenobarbital, Ácido valpróico	Sem piora	N/-
31 – M, 4a, S	c.3943G>A p.Val1315Met (DIII)	2	DEE-SWAS	Generalizada	Carbamazepina	Levetiracetam	N/-

32 – F, 4a, S	c.5630A>G p.Asn1877Ser (DIV)	3	--	Generalizada	Oxcarbazepina	Levetiracetam	N/-
33 – F, 9a, S	c.1235T>G p.Met412Arg (DII)	4	--	Focal e generalizada	Carbamazepina	Não disponível	N/-

Legenda: M: Masculino a: anos;; F: Feminino ; S: sim; N: Não; IESS: Síndrome dos Espasmos Epilèpticos Infantis; LGS: Síndrome de Lennox-Gastaut; DEE-SWAS - Encefalopatia do Desenvolvimento e/ou Epiléptica com Ativação de Pontas-Ondas no Sono; MAC: medicação anticrise