

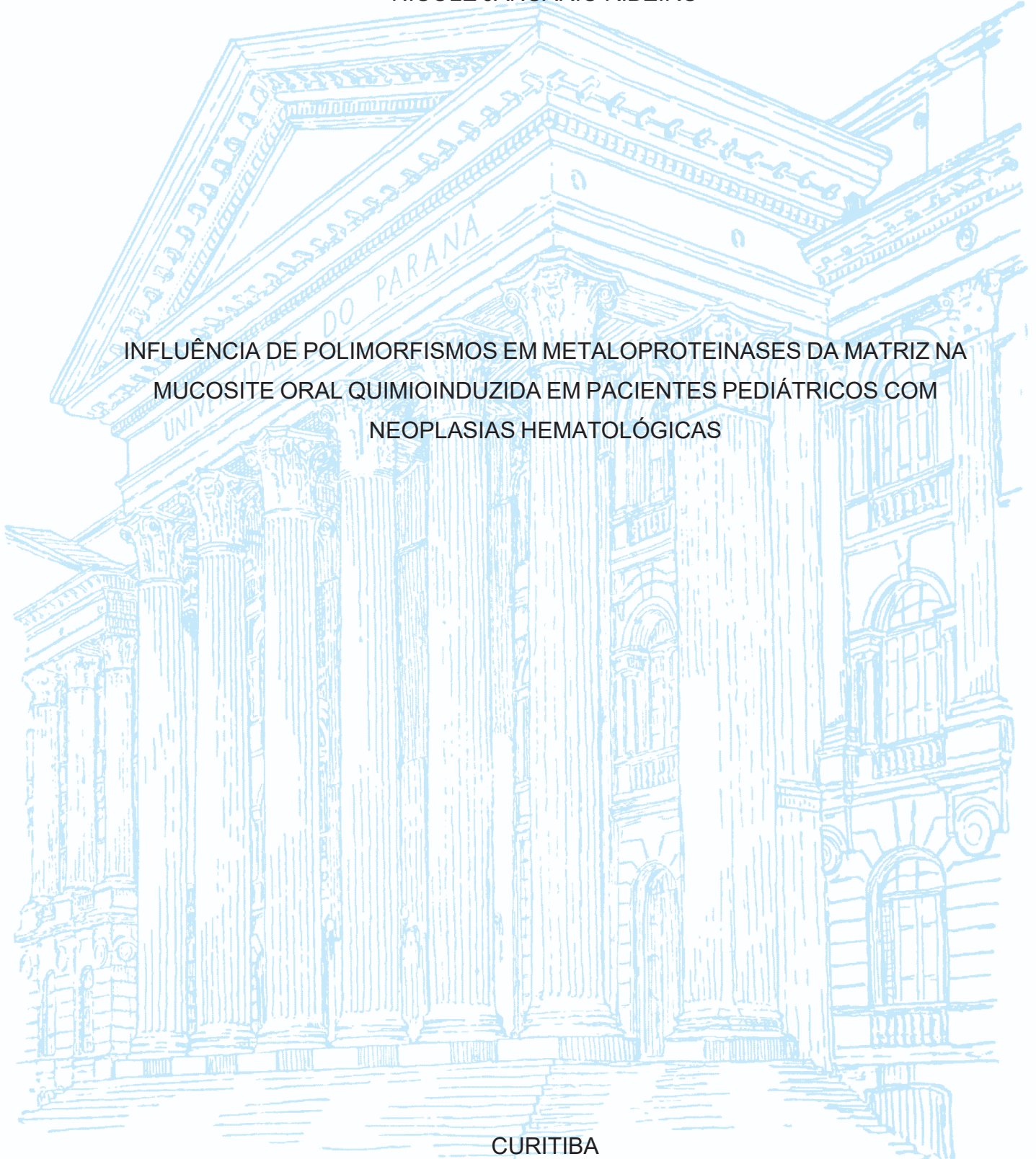
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

NICOLE JANUÁRIO RIBEIRO

INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS EM METALOPROTEINASES DA MATRIZ NA
MUCOSITE ORAL QUIMIOINDUZIDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

CURITIBA

2026



NICOLE JANUÁRIO RIBEIRO

INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS EM METALOPROTEINASES DA MATRIZ NA
MUCOSITE ORAL QUIMIOINDUZIDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Setor de Biológicas, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Biologia Celular e Molecular.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Leme Godoy dos Santos.

CURITIBA

2026

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS - BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Ribeiro, Nicole Januário

Influência de polimorfismos em metaloproteinases da matriz na mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com neoplasias hematológicas / Nicole Januário Ribeiro. – Curitiba, 2026.

1 recurso on-line : PDF.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Maria Cristina Leme Godoy dos Santos.

1. Mucosite oral. 2. Câncer em crianças. 3. Metotrexato. I. Santos, Maria Cristina Leme Godoy dos, 1978- II. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular. IV. Título.

Bibliotecária: Camila de Souza Dorneles da Silva CRB-9/2056



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO BIOLOGIA CELULAR E
MOLECULAR - 40001016007P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **NICOLE JANUÁRIO RIBEIRO**, intitulada: **Influência de Polimorfismos em Metaloproteinases da Matriz na Mucosite Oral Quimioinduzida em Pacientes Pediátricos com Neoplasias Hematológicas**, sob orientação da Profa. Dra. MARIA CRISTINA LEME GODOY DOS SANTOS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Março de 2026.

Assinatura Eletrônica

30/03/2026 10:58:07.0

MARIA CRISTINA LEME GODOY DOS SANTOS

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

30/03/2026 14:31:43.0

DALILA LUCIOLA ZANETTE

Avaliador Externo (INSTITUTO CARLOS CHAGAS/FIOCRUZ)

Assinatura Eletrônica

30/03/2026 10:20:55.0

LUIZA HELENA GREMSKI

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Rua Cel Francisco H. dos Santos, 100. - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 81531-990 - Tel: (41) 3361-1676 - E-mail: pgbiocel@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 528839

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 528839

Este trabalho é dedicado a todos que lutam contra o câncer e que transformam sua luta em força e inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Prof^a. Dra. Maria Cristina Leme Godoy dos Santos, pelas oportunidades e pela confiança depositadas em mim para a realização deste projeto. Sou muito grata por todo o aprendizado e experiências que obtive durante esse período.

Agradeço também à Dra. Naila Francis Paulo de Oliveira, da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), pela oportunidade de parceria, bem como pela confiança e pelo apoio.

Agradeço ao Prof. Dr. Ricardo Lehtonen Rodrigues Souza pela parceria, pelo tempo dedicado e pelas aulas que despertaram meu interesse pela bioinformática. Além disso, agradeço aos estudantes de iniciação científica Larissa Helena Tissi e Mateus Tissot Escobar pelo apoio e pela colaboração no desenvolvimento deste projeto.

Agradeço, em especial, aos meus pais por possibilitarem que eu chegasse até aqui e ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular da Universidade Federal do Paraná (UFPR) por todos os novos horizontes que me foram proporcionados.

Por fim, agradeço ao desconhecido e à curiosidade que nos permite desvendá-lo.

“A ciência será sempre uma busca e jamais uma descoberta. É uma viagem,
nunca uma chegada. O conhecimento é uma aventura em aberto.”

Karl Popper

RESUMO

A mucosite oral (MO) é uma complicação frequente em pacientes oncopediátricos, sendo especialmente induzida devido ao uso de agentes quimioterápicos como o metotrexato (MTX), cuja ação provoca estresse oxidativo e aumento de citocinas inflamatórias, resultando em toxicidade oral. A suscetibilidade à MO pode ser influenciada por fatores genéticos, como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes das metaloproteinases da matriz (MMPs), enzimas envolvidas na degradação da matriz extracelular e no reparo tecidual. Este estudo investigou a associação entre os SNPs *MMP-1* g.-1607 G>GG (rs1799750), *MMP-8* g.-799 C>T (rs11225395) e *MMP-13* g.-77 A>G (rs2252070) com a ocorrência e a gravidade da MO em 100 pacientes oncopediátricos (5 a 19 anos) em tratamento com MTX, sendo 16 pacientes sem MO (G1) e 84 com MO (G2). A avaliação clínica da MO foi realizada pelo *Oral Assessment Guide* - Modificado, e a análise genotípica por PCR-RFLP. As distribuições genotípicas foram avaliadas quanto ao equilíbrio de Hardy-Weinberg, sendo observada ausência de equilíbrio apenas para o SNP *MMP-8* rs11225395 no G2 ($p < 0,0001$). Houve associação significativa entre a ocorrência de MO e os SNPs investigados. No SNP *MMP-1* g.-1607 G>GG, o alelo 2G foi observado em 31,25% do G1 e 58,9% do G2 ($p = 0,021$; OR = 2,72; IC 95%: 1,21–6,11), e o genótipo 2G/2G teve frequência de 18,75% no G1 e 34,52% no G2 ($p = 0,032$; OR = 4,11; IC 95%: 1,36–12,46). No SNP *MMP-8* g.-799 C>T, o alelo C foi o mais frequente em ambos os grupos, mas houve diferença significativa: 81,25% no G1 e 53% no G2 ($p = 0,005$; OR = 3,84; IC 95%: 1,50–9,82). O genótipo T/T apresentou frequência de 6,25% no G1 e 39,2% no G2 ($p = 0,037$; OR = 2,66; IC 95%: 1,85–8,33). No SNP *MMP-13* g.-77 A>G, o alelo A apresentou maior frequência no G2 (76,8%) em relação ao G1 (56,25%) ($p = 0,028$; OR = 2,57; IC 95%: 1,17–5,64). O genótipo mais frequente no G1 foi A/G (62,5%), enquanto no G2 foi A/A (60,7%) ($p = 0,031$; OR = 4,63; IC 95%: 1,38–15,60). Na análise da gravidade da MO, o SNP *MMP-8* g.-799 C>T apresentou associação significativa, com o alelo T mais frequente em pacientes com MO severa (67,3%) do que em pacientes com MO leve/moderada (45%), sugerindo que o alelo T eleva a gravidade da doença ($p = 0,03$; OR = 2,78; IC 95%: 1,18–6,54). A análise de correspondência múltipla (MCA) demonstrou que os genótipos heterozigotos dos três genes estão relacionados principalmente ao grupo com MO severa. A análise haplotípica (PHASE v2.1.1) revelou haplótipos distintos entre os grupos, sendo os mais frequentes C-1G-A no G1 e T-2G-A no G2, embora sem significância estatística. Esses achados reforçam a importância dos SNPs das MMPs como potenciais marcadores para prever a suscetibilidade e gravidade da MO, sugerindo que esses dados podem auxiliar na personalização de tratamentos e estratégias de prevenção.

Palavras-chave: Mucosite-Oral 1. Pacientes Oncopediátricos 2. Metotrexato 3. Polimorfismos Genéticos 4. Metaloproteinases de Matriz 5. Enzimas

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is a frequent complication in pediatric oncology patients, particularly induced by chemotherapeutic agents such as methotrexate (MTX), whose action causes oxidative stress and increased inflammatory cytokines, resulting in oral toxicity. Susceptibility to OM may be influenced by genetic factors, such as single nucleotide polymorphisms (SNPs) in matrix metalloproteinase (MMP) genes, enzymes involved in extracellular matrix degradation and tissue repair. This study investigated the association between the SNPs MMP-1 g.-1607 G>GG (rs1799750), MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395), and MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070) with the occurrence and severity of OM in 100 pediatric oncology patients (5–19 years) undergoing MTX treatment, including 16 patients without OM (G1) and 84 patients with OM (G2). Clinical evaluation of OM was performed using the Modified Oral Assessment Guide, and genotyping was conducted via PCR-RFLP. Genotypic distributions were assessed for Hardy-Weinberg equilibrium, with imbalance observed only for the MMP-8 rs11225395 SNP in G2 ($p < 0.0001$). Significant associations were found between OM occurrence and the investigated SNPs. For MMP-1 g.-1607 G>GG, the 2G allele was observed in 31.25% of G1 and 58.9% of G2 ($p = 0.021$; OR = 2.72; 95% CI: 1.21–6.11), and the 2G/2G genotype was present in 18.75% of G1 and 34.52% of G2 ($p = 0.032$; OR = 4.11; 95% CI: 1.36–12.46). For MMP-8 g.-799 C>T, the C allele was the most frequent in both groups, but a significant difference was observed: 81.25% in G1 versus 53% in G2 ($p = 0.005$; OR = 3.84; 95% CI: 1.50–9.82). The T/T genotype was found in 6.25% of G1 and 39.2% of G2 ($p = 0.037$; OR = 2.66; 95% CI: 1.85–8.33). For MMP-13 g.-77 A>G, the A allele was more frequent in G2 (76.8%) compared to G1 (56.25%) ($p = 0.028$; OR = 2.57; 95% CI: 1.17–5.64). The most frequent genotype in G1 was A/G (62.5%), while in G2 it was A/A (60.7%) ($p = 0.031$; OR = 4.63; 95% CI: 1.38–15.60). Regarding OM severity, the MMP-8 g.-799 C>T SNP showed a significant association, with the T allele being more frequent in patients with severe OM (67.3%) than in those with mild/moderate OM (45%), suggesting that the T allele increases disease severity ($p = 0.03$; OR = 2.78; 95% CI: 1.18–6.54). Multiple correspondence analysis (MCA) demonstrated that the heterozygous genotypes of the three genes were mainly associated with the severe OM group. Haplotype analysis (PHASE v2.1.1) revealed distinct haplotypes between groups, with C-1G-A being the most frequent in G1 and T-2G-A in G2, although without statistical significance. These findings reinforce the importance of MMP SNPs as potential markers for predicting susceptibility and severity of OM, suggesting that these data could help guide personalized treatments and preventive strategies.

Keywords: Oral Mucositis 1. Pediatric Oncology Patients 2. Methotrexate 3. Genetic Polymorphisms 4. Matrix Metalloproteinases 5. Enzymes

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS GENÓTIPOS MMP-8 NOS DIFERENTES GRUPOS.	37
GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS GENÓTIPOS MMP-1 NOS DIFERENTES GRUPOS.	37
GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS GENÓTIPOS MMP-13 NOS DIFERENTES GRUPOS.	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CONDIÇÕES PARA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR) PARA GENOTIPAGEM DOS SNPS MMP-1 G.-1607 G>GG (RS1799750), MMP-8 G.-799 C>T (RS11225395) E MMP-13 G.-77 A>G (RS2252070).	34
TABELA 2 - CONDIÇÕES PARA DIGESTÃO POR RFLP DOS SNPS MMP-1 G.-1607 G>GG (RS1799750), MMP-8 G.-799 C>T (RS11225395) E MMP-13 G.-77 A>G (RS2252070).	34
TABELA 3 - DADOS DEMOGRÁFICOS.	36
TABELA 4 - DADOS CLÍNICOS.	36
TABELA 5 - EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG NOS SNPS MMP-1 G.-1607 G>GG (RS1799750), MMP-8 G.-799 C>T (RS11225395) E MMP-13 G.-77 A>G (RS2252070), SEGUNDO GRUPOS ANALISADOS (HTTPS://SNPSTATS.NET/).	36
TABELA 6 - FREQUÊNCIA ALÉLICA E GENOTÍPICA DOS SNPS MMP-1, MMP-8 E MMP-13 ENTRE PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS COM E SEM MUCOSITE ORAL (MO).	37
TABELA 7 - FREQUÊNCIA ALÉLICA E GENOTÍPICA DOS SNPS EM PACIENTES COM MO LEVE/MODERADA (G2A) E SEVERA (G2B).	38
TABELA 8 - FREQUÊNCIAS DE HAPLÓTIPOS CONSIDERANDO OS POLIMORFISMOS MMP-8 G.-799 C>T (RS11225395), MMP-1 G. 1607 E 1G>2G (RS1799750) E MMP-13 G.-77 A>G (RS2252070), EM PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS SEM MO (G1) E COM OM (G2).	40

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ALCL	- Linfoma Anaplásico de Grandes Células
BL	- Linfoma de Burkitt
DAMPs	- Moléculas Endógenas de Padrão Associados a Danos
DHFR	- Diidrofolato Redutase
DLBCL	- Linfoma Difuso de Grandes Células B
FDR	- False Discovery Rate
GVIF	- Fator de Inflação da Variância Generalizado
LBL	- Linfoma Linfoblástico
LH	- Linfoma de Hodgkin
LHC	- Linfoma de Hodgkin Clássico
LLA	- Leucemia Linfoblástica Aguda
LLN	- Linfoma Linfocítico Nodular
LMA	- Leucemia Mieloide Aguda
LMC	- Leucemia Mieloide Crônica
MAT	- Metionina-adenosiltransferase
MMP	- Metaloproteinases de Matriz
MO	- Mucosite Oral
MTX	- Metotrexato
OAG	- <i>Oral Assessment Guide</i>
OD	- <i>Odds Ratio</i>
PCR	- <i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia Da Polimerase)
RFLP	- <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (Polimorfismo De Comprimento De Fragmento de Restrição)
SAM	- S-adenosilmetionina
SNPs	- <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (Polimorfismos de Nucleotídeo Único)
THF	- Tetrahydrofolato
TS	- Timidilato Sintase

LISTA DE SÍMBOLOS

® - marca registrada

Σ - somatório de números

μl - microlitros

mM - milimolar

mg/m^2 - miligramas por metro quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 JUSTIFICATIVA	17
1.2 OBJETIVOS	17
1.2.1 Objetivo geral	17
1.2.2 Objetivos específicos	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS	19
2.2 MUCOSITE ORAL E METOTREXATO	21
2.3 METALOPROTEINASES DE MATRIZ (MMPs)	24
2.4 POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM MMPs	28
3 MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	30
3.2 DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DAS AMOSTRAS	31
3.3 COLETA DAS AMOSTRAS E EXTRAÇÃO DE DNA	32
3.4 ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPS) NAS MMPs	33
3.5 ELETROFORESE	34
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4 RESULTADOS	35
4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS	35
4.2 DADOS GENOTÍPICOS	36
4.3 GRAVIDADE DA MUCOSITE E ASSOCIAÇÃO COM SNPS	38
4.4 DISTRIBUIÇÃO HAPLOTÍPICA	39
5 DISCUSSÃO	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS	46
ANEXO 1	55

1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) consiste em uma resposta inflamatória dos tecidos bucais à toxicidade terapêutica direta de medicamentos. A MO é caracterizada por acometer pacientes em tratamento oncológico levando a uma grande inflamação na mucosa oral que compromete a qualidade de vida e a adesão ao tratamento quimioterápico. Em pacientes pediátricos com neoplasias hematológicas, o quimioterápico mais utilizado é o metotrexato (MTX), que é responsável por induzir a MO, devido ao seu mecanismo de ação que interfere tanto na expressão gênica, quanto na função celular.

As metaloproteinases da matriz (MMPs) são enzimas endopeptidases, secretadas de forma altamente regulada pelas células locais, capazes de degradar praticamente toda a matriz extracelular e seus componentes. Suas atividades biológicas influenciam criticamente o comportamento celular, as vias de sinalização e o sistema imune devido à diversidade de alvos. O desbalanceamento dessas enzimas compromete a regeneração e a homeostase do tecido oral e pode levar a uma inflamação e destruição tecidual exacerbadas, como ocorre na MO.

Alguns polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) podem afetar os níveis de expressão gênica e a produção ou funções de proteínas e, conseqüentemente, influenciam as respostas inflamatórias durante a MO. Alguns SNPs já foram associados à MO, os estudos priorizam genes vinculados às vias metabólicas do folato (MTHFR, MTHFD1, MTR/MS, MTRR, SHMT1, DHFR), à homeostase de nucleotídeos (TYMS, ATIC, AMPD1) e aos mecanismos de transporte e controle do ciclo celular (FPGS, GGH, CCND1) (Guimarães et al. 2025). Entretanto, a associação de SNPs em MMPs ainda não foi pré-estabelecida pela literatura.

Conjuntos de alelos que tendem a ocorrer no mesmo cromossomo, são os chamados haplótipos. A literatura não relata estudos avaliando o papel de haplótipos genéticos na MO. Entretanto, os haplótipos mostram uma maior probabilidade de exercer efeitos em determinado processo devido ao desequilíbrio de ligação destes com uma variante causal desconhecida. Também é possível que a ação sinérgica de diferentes SNPs aumente o risco de MO.

Em suma, este estudo analisou a influência de SNPs de MMPs, de forma isolada e em combinações haplotípicas, na ocorrência e gravidade da MO. A relevância dos achados culminou na aceitação do artigo intitulado “*Oral mucositis in*

oncopediatric patients: MTX and MMP-1, MMP-8, MMP-13 gene polymorphisms” pela revista Oral Diseases (Anexo 1). Ao confirmar a correlação entre SNPs e a MO, este trabalho não apenas preenche lacunas na literatura, mas fundamenta o desenvolvimento de estratégias preventivas personalizadas para pacientes oncopediátricos.

1.1 JUSTIFICATIVA

A MO é uma patologia inflamatória que afeta principalmente pacientes pediátricos oncológicos em tratamento com MTX. Essa condição pode comprometer a qualidade de vida e dificultar a continuidade do tratamento, impactando negativamente o prognóstico dos pacientes. As metaloproteinases da matriz (MMPs) são enzimas essenciais na inflamação e no reparo tecidual, desempenhando um papel importante na patogênese da MO. Embora os SNPs em genes codificadores de MMPs tenham sido amplamente estudados em outras condições inflamatórias orais, sua relação com a MO ainda é pouco explorada, configurando uma lacuna na literatura. A análise dos SNPs nas MMPs MMP-1, MMP-8 e MMP-13, frequentemente associados a outras condições orais, pode contribuir para a compreensão dos fatores biológicos que influenciam a ocorrência e gravidade da MO e oferecer novas abordagens para seu manejo terapêutico. Esperamos que os resultados obtidos neste projeto possam ajudar com informações relevantes e reproduzíveis para a literatura e pesquisas futuras, abrindo espaço para que sejam investigadas estratégias mais eficazes e direcionadas à prevenção e manejo da MO.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Analisar a influência de polimorfismos genéticos em metaloproteinases de matriz na ocorrência e gravidade de mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos com neoplasias hematológicas tratados com metotrexato.

1.2.2 Objetivos específicos

Investigar a influência do SNP MMP-1 g.-1607 G>GG (rs1799750) na ocorrência e gravidade da mucosite oral em pacientes oncopediátricos.

Investigar a influência do SNP MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395) na ocorrência e gravidade da mucosite oral em pacientes oncopediátricos.

Investigar a influência do SNP MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070) na ocorrência e gravidade da mucosite oral em pacientes oncopediátricos.

Investigar a influência da combinação haplotípica dos SNPs MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395), MMP-1 g.-1607 G>GG (rs1799750) e MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070) na ocorrência de mucosite oral em pacientes oncopediátricos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS

O câncer infantojuvenil, conhecido por acometer crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos, embora raro, ainda representa uma importante causa de mortalidade no mundo todo. Esse tipo de câncer apresenta comportamento específico e heterogêneo, possuindo uma variedade diferente de tipos de tumores em comparação com os adultos, incluindo várias classes que são principalmente e exclusivas das crianças (Arboleda et al., 2022).

No Brasil, o câncer infantojuvenil é a principal causa de mortalidade nessa faixa etária, sendo estimados 7.930 novos casos para o período de 2023 a 2025, com maior incidência nas regiões sul e sudeste, sendo assim, o risco estimado é de 134,81 casos por milhão de crianças e adolescentes (INCA, 2023).

Nas últimas quatro décadas, o progresso no tratamento do câncer infantojuvenil foi significativo, e em torno de 80% das crianças e dos adolescentes acometidos pela doença podem ser curados se diagnosticados precocemente e tratados em centros especializados. Os principais tipos de câncer que ocorrem em crianças são leucemias, tumores do sistema nervoso central e linfomas (INCA, 2025).

A leucemia é considerada o tipo de câncer mais comum em crianças e adolescentes, representando cerca de 25% de todos os casos. Em 2021, houve aproximadamente 58.785 mil novos casos no mundo, e no Brasil foram estimados para o triênio de 2023–2025 cerca de 7930 mil novos casos de leucemia infantojuvenil (Liu et al., 2025; Santos et al., 2023). Essa patologia é responsável por acometer as células brancas produzidas na medula óssea, impedindo sua maturação e tornando-as neoplásicas, dificultado o desempenho de suas funções normais, não sofrendo apoptose naturalmente e, em vez disso, multiplicando-se rapidamente, substituindo as células sanguíneas saudáveis (Chennamadhavuni et al., 2025).

A leucemia pode ser subdividida em duas linhagens: linfoide ou mieloide. Dentre essas linhagens, três tipos de leucemia podem ocorrer: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia mieloide crônica (LMC). O subtipo LLA é o mais diagnosticado correspondendo a 80% dos casos, e o subtipo LMC o mais raro (Milan et al., 2019).

O linfoma tem uma prevalência em torno de 15% dentre os tumores pediátricos e é resultado de uma alteração maligna de células do tecido linfoide. Nesse grupo existem duas categorias que apresentam manifestações clínicas e características distintas: linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não-Hodgkin (LNH). O linfoma de Hodgkin (LH) é conhecido por ser um câncer que acomete o sistema linfático, onde 16% dos casos de diagnósticos anuais envolvem crianças e adolescentes. Essa doença tem um prognóstico de 90% de sobrevivência em cinco anos para pacientes em estágio inicial, entretanto essas chances variam entre países de baixa e média renda em comparação com países de renda elevada (Burnelli et al., 2020). O LH tem duas formas principais: a clássica (LHC) e a com predominância de linfócitos nodulares (LLN) que diferem em aparência das células, pela composição do ambiente ao redor do linfoma e pelo comportamento clínico das células (Weniger; Küppers, 2021).

Já o linfoma não-Hodgkin (LNH) é considerado um conjunto de doenças malignas responsável por afetar o sistema linfático, podendo ser dividido em quatro tipos: linfoma linfoblástico (LBL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) e linfoma anaplásico de grandes células (ALCL). O LNH tem acometido tanto crianças quanto adolescentes, de diferentes idades, sendo o quinto tipo mais comum de câncer pediátrico em crianças menores de 15 anos (Lu et al., 2021). Em 2021 foram estimados cerca de 20.788 novos casos em todo o mundo, com uma taxa de incidência de 1,03 por 100.000, sendo apontado que regiões de baixo nível socioeconômico necessitam de intervenções melhor direcionadas (Xie et al., 2025).

A quimioterapia é considerada um dos principais tratamentos antineoplásicos utilizados por pacientes oncológicos infantojuvenis, caracterizada por deter a rápida divisão celular. Este método pode ser aplicado tanto isoladamente quanto em conjunto com cirurgias e/ou radioterapia, sendo fundamental no tratamento de crianças e adolescentes com câncer (Anand et al., 2023; Bo et al., 2023). Embora os avanços no tratamento do câncer infantil sejam significativos, devido ao uso de diversos agentes quimioterápicos, medidas para mitigar os efeitos colaterais, tanto a curto quanto a longo prazo, têm sido um desafio importante. Apesar de ser o principal método no tratamento do câncer, a quimioterapia acarreta diversos efeitos adversos, especialmente em tecidos normais com alta taxa de divisão celular, como a mucosa oral.

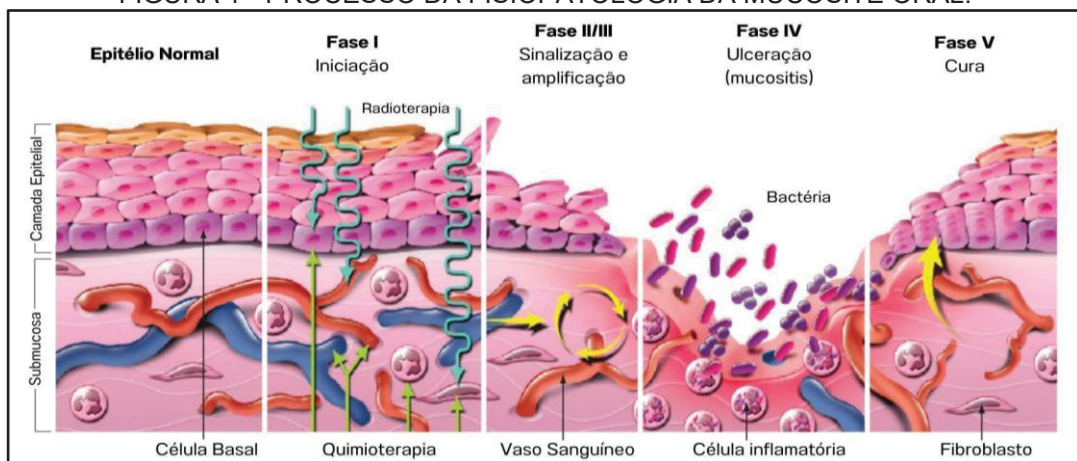
2.2 MUCOSITE ORAL E METOTREXATO

A MO é uma condição patológica que ocorre devido a terapias antineoplásicas quimioterápicas, afetando a mucosa oral por meio de inflamações, que se iniciam como lesões eritematosas atróficas, podendo progredir para lesões edematosas e/ou ulceradas afetando o tecido submucoso. Fatores como malignidade, tratamento quimioterápico, dosagem, idade do paciente, saúde bucal e contagem de neutrófilos possuem relevância em sua incidência que pode variar de 40% à 100% (Braguês et al., 2024).

Em crianças submetidas a tratamentos oncológicos, a MO pode afetar tanto a qualidade de vida quanto a adesão ao tratamento, visto que a inflamação causada é um efeito colateral frequentemente presente, levando o paciente a apresentar dores intensas, ulceração, sangramento, dificuldade na alimentação, dificuldade na fala, desnutrição e desidratação (Triarico et al., 2022). Além do estresse causado pela dor e o aspecto nutricional desses indivíduos, a MO impacta o próprio tratamento oncológico pois pode levar a atrasos e interrupções (Bell; Kasi, 2025), assim como pode elevar os custos hospitalares (Cinausero et al., 2017).

A patogênese da MO é caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias e mediadores pró-apoptóticos que levam ao dano tecidual oral, o processo da MO é dividido em cinco etapas, sendo elas a iniciação, sinalização, amplificação, ulceração e cura (Figura 1).

FIGURA 1 - PROCESSO DA FISIOPATOLOGIA DA MUCOSITE ORAL.



FONTE: Adaptado de Sonis (2009).

Durante a primeira fase, o epitélio oral, que está em constante proliferação a fim de renovar as células, sofre um dano causando a liberação de espécies reativas

de oxigênio e danos irreversíveis no DNA das células basais e suprabasais. Isso leva a iniciação de processos apoptóticos e as células mortas liberam moléculas endógenas de padrão associados a danos (DAMPs), afetando diretamente às células, tecidos e vasos sanguíneos presentes na cavidade oral. Então na fase 2 ocorre a ativação de vias que iniciam uma cascata de eventos biológicos como a ativação de fatores de transcrição, moléculas de adesão celular, respondedores de estresse, moduladores de citocinas, e aumento de proteínas pró-inflamatórias.

Na fase 3, ocorre a amplificação do sinal, com apoptose celular e destruição tecidual. Durante a amplificação, bactérias orais colonizam os tecidos conjuntivos expostos, o que aumenta ainda mais a cascata, que tem o intuito de produzir outras citocinas inflamatórias devido interações entre os produtos da parede celular bacteriana e os macrófagos, intensificando cada vez mais o processo patogênico, levando ao processo de ulceração. Esse processo irá culminar na destruição da integridade do tecido na fase de ulceração (fase 4). Essa fase é extremamente crítica, pois as lesões ulceradas são propícias à colonização bacteriana favorecendo uma condição de septicemia. Por fim, a fase de cicatrização ocorre espontaneamente por meio de sinalização de cura com migração, crescimento e diferenciação celular (Mougeot et al., 2023; Sonis, 2004).

Normalmente, o paciente começa a sentir os sintomas da MO dentro de três a dez dias após o início da quimioterapia, e seu processo de cura só ocorre quando a quimioterapia é cessada (Braguês et al., 2024). Sabe-se que os agentes quimioterápicos possuem toxicidade. É conhecido que a toxicidade dos agentes quimioterápicos não é uniforme e pode variar em intensidade conforme o tecido saudável, sendo o MTX, o 5-Fluorouracil, a Ciclofosfamida e a Cisplatina as medicações mais envolvidas com efeitos adversos (Viana Filho et al., 2021). No caso do MTX, medicamento amplamente utilizado no tratamento de tumores hematológicos, mesmo em baixas doses são observadas repercussões indesejadas (Filetici et al., 2024).

O MTX é um metabólito antagonista do folato, que atua na fase S do ciclo celular, impedindo a síntese do DNA (ácido desoxirribonucleico) e interrompendo a divisão exponencial de células malignas. Tecidos sadios com alto poder mitótico, como a mucosa oral, também são locais de ação para este fármaco, uma vez que ele não é seletivo para células malignas, mas para o reconhecimento de células em constante divisão. Dessa forma, ocorre uma redução na regeneração epitelial das

mucosas, que passam por um frequente processo de reparo tecidual, contribuindo para o desenvolvimento de MO (Driehuis et al., 2020).

O MTX é um antimetabólito que utiliza proteínas transmembrana para alcançar o citosol e interferir no metabolismo celular. Sua entrada nas células ocorre predominantemente por meio do transportador RFC (*Reduced Folate Carrier*). No interior celular, o MTX sofre poliglutamação, um processo que aumenta sua retenção e afinidade por enzimas do metabolismo do folato, principalmente a diidrofolato redutase (DHFR) e a timidilato sintase (TS), as quais são inibidas por sua ação. Essa inibição compromete a regeneração do tetrahydrofolato (THF), essencial para a síntese de purinas, pirimidinas e da S-adenosilmetionina (SAM), afetando, assim, a produção de DNA, RNA e os processos de metilação do DNA (Heil, 2019).

O MTX também atua afetando a via da metilação, visto que o metabolismo de um carbono dependente de folato é interrompido, inibindo a enzima metionina-adenosiltransferase (MAT), que tem como função catalisar a transferência de um grupo metila (CH₃) da metionina para a adenosina, para formar SAM. Sendo assim, conforme o MTX aumenta a inibição da MAT, a formação de SAM diminui impedindo a doação de seu grupo metil para o processo de metilação do DNA (tornando-se S-adenosil-homocisteína - SAH), afetando a expressão gênica e a função celular (Heil, 2019; Maagdenberg et al., 2021).

Além disso, estudos apontaram que o MTX tem capacidade de alterar a diversidade e componentes presentes na mucosa oral. Como um estudo que apontou que pacientes com artrite reumatoide tratados com MTX tiveram uma redução na diversidade alfa, o que significa que a variedade de microrganismos na microbiota oral e intestinal foi menor, indicando uma menor riqueza e variedade de espécies microbianas nessas regiões, além de modificações na estrutura da microbiota oral e intestinal (Oliveira et al., 2023). Outro estudo experimental em ratos aponta para alterações significativas em componentes da microbiota em resposta ao MTX, o que levou a geração da MO (Zhou et al., 2018).

As leucemias e os linfomas na infância são frequentemente tratados com altas dosagens de MTX (Nakano et al., 2021), acima de 500 mg/m², que podem resultar em cristalização da droga no lúmen do túbulo renal resultando em nefrotoxicidade e podendo causar mielossupressão, hepatotoxicidade, toxicidade dermatológica e MO (Howard et al., 2016; Hu et al., 2024).

Os fatores de risco que levam ao desenvolvimento da MO ainda são incertos, a literatura aponta que sua gravidade varia constantemente entre pacientes, o que tem levado muitos estudos a investigarem se há relação da MO com predisposições genéticas (Maagdenberg et al., 2021).

2.3 METALOPROTEINASES DE MATRIZ (MMPs)

As metaloproteinases de matriz (MMPs), envolvidas em variados e diversificados processos fisiológicos e patológicos, merecendo especial destaque do estudo das MO, devido suas propriedades enzimáticas que desempenham um papel essencial nas inflamações orais (Cardoso et al., 2021; Singh; Singh, 2020).

Tais enzimas podem atuar degradando quase todos os componentes presentes na matriz extracelular, bem como na membrana basal (Cauwe; Van den Steen; Opendakker, 2007). Além disso, tem influência sobre substratos diferentes, incluindo importantes fatores de crescimento, proteínas biologicamente ativas como citocinas e quimiocinas, moléculas de adesão celular e muitos outros tipos de receptores e glicoproteínas residentes na superfície celular (Cabral-Pacheco *et al.*, 2020; Doddawad *et al.*, 2023). Portanto, possuem um papel importante na proteólise de componentes estruturais e de sinalização da matriz extracelular, onde sua ação influencia reparo e remodelação tecidual, proliferação, migração e diferenciação celular, angiogênese e apoptose. Além disso, essas enzimas estão relacionadas a respostas imunes (Kim; Lim, 2022).

Diferentes tipos de células podem expressar e secretar as MMPs, quando isso ocorre elas são geralmente liberadas ou secretadas com moléculas reguladoras como interleucinas, fator de necrose tumoral, osteoprotegerina, prostaglandinas e entre outros (Atanasova et al., 2023; Luchian et al., 2022).

As MMPs são amplamente distribuídas no organismo e sua forma estrutural é bastante conservada. Essas enzimas, possuem uma sequência gênica com alta taxa de similaridade, sugerindo que foram duplicadas a partir de um gene ancestral comum. Dos genes das MMPs humanas, oito estão no cromossomo 11 (Murphy, 2023).

A família das MMPs é composta por 28 membros, podendo ser classificados com base na especificidade do substrato e na homologia de sua sequência como: collagenases, gelatinases, estromelinas, metaloproteinases de matriz de membrana

(MMP-TM) e outras MMPs (Luchian et al., 2022). A configuração das MMPs é derivada de um modelo composto por pelo menos três domínios, incluindo o peptídeo sinal, pró-domínios e domínios catalíticos dependentes de zinco. Todas MMPs que apresentam peptídeo sinal foram secretadas em estado inativo, sendo necessário ocorrer uma proteólise, para sua ativação (Raeeszadeh-Sarmazdeh; Do; Hritz, 2020).

Quando presentes, os domínios extra-catalíticos, como o domínio Hemopexina/Vitronectina e o domínio de articulação rico em prolina, desempenham diversas funções, incluindo interação com substratos, inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs), proteínas pericelulares e regulação do turnover das MMPs. Esses domínios também podem estar envolvidos na interação com inibidores proteolíticos, como a α 2-macroglobulina (uma proteína plasmática que atua como inibidor de proteases), e podem responder ao estresse de cisalhamento ou estresse oxidativo (Doddawad et al., 2023).

As MMPs são estritamente controladas em níveis transcricional, traducional e pós-traducional (Madzharova et al., 2019), e codificações na sua expressão e atividade têm sido correlacionadas com uma variedade de processos fisiológicos normais como na cicatrização de feridas (Laronha; Caldeira, 2020), na reposição celular, na remielinização, no restabelecimento de conectividade e integridade neurovascular (Napoli et al., 2020) e também em processos patológicos, que incluem crescimento e expansão de tumores benignos e metástases (Barillari, 2020), neoplasias primárias (Vaezi et al., 2022), artrite reumatoide e osteoartrite (Grillet et al., 2023), neuroinflamação (Ciccone et al., 2021), pneumonia, meningite, hepatite e doenças cardiovasculares (Kim; Lim, 2022).

Em relação às alterações na cavidade oral os níveis e formas moleculares das MMPs no fluido sulcular desempenham papel na perda óssea e em processos inflamatórios de peri mucosite (Aleksandrowicz et al., 2017; Fatemi et al., 2020; Kaliyatz et al., 2020) e estão associados a câncer bucal (Saini et al., 2024), periodontite (Checchi et al., 2020), e periimplantite (Xanthopoulou et al., 2023).

Devido aos seus papéis nos processos inflamatórios, remodelação da matriz extracelular e reparo tecidual que são centrais na patogênese da MO, além de serem amplamente investigados em condições inflamatórias orais. Selecionamos para esse estudo as collagenases (MMP-1, MMP-8 e MMP-13), todas com gene localizado no cromossomo 11. Tais MMPs possuem diversos substratos e são expressas em diversos tecidos, sendo capazes de ativar e serem ativadas por inúmeras moléculas

não matriciais, além de serem ativadas por outras MMPs. A localização do gene, os substratos primários, tipos celulares que expressam as moléculas ativadoras e ativadas pelas MMPs deste estudo encontram-se resumidas no Quadro 1.

Quadro 1- Classificação, localização do gene, substratos primários, células expressoras, moléculas ativadoras/ativadas pelas MMP-8, -1, -13.

Enzima	Gene	Substratos	Expresso por	Ativação
MMP-1 ou Colagenase-1	11q22.2	colágeno I, II, III, VII, VIII, X, agrecan, entactina, gelatina, L-selectina, MBP, precursor de TNF, serpinas, versican, α -2 macroglobulina.	condrócitos, fibroblastos, macrófagos, hepatócitos, osteoblastos, queratinócitos e endoteliais.	Ativado por: MMP-2, MMP-3, -10, calicreína, plasmina, quinase. Ativador de: MMP-2
MMP-8 ou Colagenase-2	11q22.2	colágeno I, II, III, VII, VIII, X, agrecan, fibronectina, gelatina, laminina, serpinas, α -2 macroglobulina, angiotensina L, bradiginina, substância P, fibrinogênio, α 1-antitripsina, IL -8	neutrófilos macrófagos, células T, endoteliais, musculares, fibroblastos	Ativado por: MMP-3, -10, plasmina.
MMP-13 ou Colagenase-3	11q22.2	Colágeno I, II, III, IV, IX, X, gelatina, agrecan, versican, fibronectina.	Condrócitos, fibroblastos, osteoblastos, células de cartilagem, células cancerígenas, macrófagos.	Ativado por: MT1-MMP, MMP-2, MMP-3, MMP-9, plasmina Ativador de: MMP-2, MMP-9.

FONTE: O autor (2024).

A MMP-1 conhecida igualmente como colagenase I, foi inicialmente identificada por Gross e Lapiere em 1962, tornando-se a primeira MMP a ser caracterizada por ser a enzima proteolítica mais expressa na família das MMPs, sua produção ocorre principalmente em células intersticiais (Nikolov; Popovski; Hristova, 2020). A MMP-1 quando ativada, tem a função de degradar colágenos presentes na matriz extracelular, podendo ser eles do tipo I, II e III (Flores et al., 2017; Lee et al., 2022; Nikolov; Popovski; Hristova, 2020). A superexpressão desta enzima, permite a sinalização do crescimento agressivo de células cancerígenas, sendo ligada aos padrões metastáticos de linhagens celulares (Kowalczyk et al., 2023). Além disso, a MMP-1 está envolvida em diferentes patologias bucais, como no envolvimento com a patogênese das lesões inflamatórias periapicais (Wan et al., 2021), no câncer bucal,

na periodontite crônica (Saremi et al., 2023) e na falha na osseointegração de implantes dentais (Ferrer et al., 2021).

A MMP-8 também conhecida como colagenase II ou colagenase de neutrófilos, é produzida principalmente por células polimorfonucleares, entretanto também é expressa por diferentes tipos celulares. Diferentes estudos têm apontado a relação da MMP-8 com o desencadeamento de inflamações em processos associados à condição de doença periodontal, devido sua abundância como colagenase nos tecidos conjuntivos gengivais e no fluido salivar (Baidya et al., 2024). Devido a esse fato, a literatura também tem demonstrado que a MMP-8 têm se tornado uma importante candidata a biomarcador com o intuito de contribuir para o diagnóstico de doenças periodontais e peri-implantares (Batoool et al., 2023; Zhang et al., 2021). Existe também estudos apontando que ao monitorar o nível de MMP-8 no fluido sulcular periimplantar, seria viável diagnosticar a MO e/ou peri-implantite em estágio inicial, antecipando-se às manifestações clínicas, possibilitando o início imediato da terapia adequada (Xanthopoulou et al., 2023). A MMP-8 é citada também como uma forte candidata a biomarcador para detectar destruição óssea alveolar em periodontite (Luchian et al., 2022) e perda óssea progressiva na peri-implantite (Chen; Zhao, 2019) e está associado a perda de implantes osseointegrados (Geneva-Popova et al., 2022).

A MMP-13, também chamada de colagenase-3, é uma metaloproteinase de matriz produzida principalmente por fibroblastos, células condrogênicas e do estroma. Sua principal função é degradar os colágenos tipo II, III, IV e X, sendo uma das enzimas mais importantes na remodelação da matriz extracelular (Leeman; Curran; Murray, 2002). Diversos estudos destacam o papel significativo da MMP-13 na progressão da doença periodontal (Hernandez et al., 2006; Luchian et al., 2022). Além disso, essa enzima tem sido implicada no processo comórbido entre periodontite e carcinoma espinocelular oral, mediando essa associação por meio de vias inflamatórias (Chen et al., 2024). A literatura também aponta uma correlação significativa entre o SNP da MMP-13 e o risco de cáries dentárias (Molaei; Motahari, 2022). Além de seu papel em doenças periodontais, a MMP-13 está relacionada a lesões ósseas e exibe padrões de expressão variáveis em cistos odontogênicos (Bhalla et al., 2014).

Desse modo, pesquisas deixam cada vez mais evidente o envolvimento das MMPs em diversas doenças orais, sugerindo que sua utilização como biomarcadores pode se tornar promissora. Ainda, a literatura tem apontado frequentemente a relação

das MMPs e seus inibidores como possíveis mediadores da MO, visto que essas enzimas atuam em múltiplas vias conhecidas por serem estimuladas positivamente na MO, levando a danos e inflamação dos tecidos (Atanasova et al., 2023; Dai et al., 2024).

2.4 POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM MMPs

As metaloproteinases de matriz (MMPs) são enzimas proteolíticas que, em condições normais, podem ser ancoradas por meio de um domínio transmembrana ou de sua extremidade C-terminal em um glicosilfosfatidilinositol (GPI), podendo também ser secretadas e se fixar na superfície celular ao interagirem com proteínas de membrana (Raeeshzadeh-Sarmazdeh; Do; Hritz, 2020). Dessa forma, as MMPs podem modificar moléculas bioativas na superfície celular, além de regular diversas vias celulares e de sinalização, sendo que são reguladas de forma independente, pois cada tipo de célula, dependendo do estímulo, pode produzir diferentes MMPs em diferentes níveis (Cabral-Pacheco et al., 2020; De Almeida et al., 2022).

Embora a expressão genética das MMPs seja altamente regulada, estudos apontam que os genes dessa família apresentam uma sequência genômica polimórfica, que podem influenciar a regulação da transcrição e afetar a quantidade de MMPs secretadas pelas células locais (Mohammadhosayni et al., 2020).

Os polimorfismos ocorrem em mais de 1% da população, podendo modificar a expressão ou função de um gene (Ruiz-Ballesteros et al., 2020). Sendo assim, dos polimorfismos presentes no DNA os polimorfismos de nucleotídeo único equivalem a 90% (SNPs - Single Nucleotide Polymorphism), e ocorrem quando uma única base sofre uma troca, inserção ou deleção (King; Stansfield; Mulligan, 2006). Apesar da maioria dos SNPs serem funcionalmente neutros, a influência de alelo específico regulação da expressão gênica ou função das proteínas codificadas pode vir a aumentar a predisposição a doenças (Ruiz-Ballesteros et al., 2020), inclusive associadas a processos fisiológicos e patológicos bucais.

Diferentes SNPs já foram descritos em MMPs, e alguns deles foram identificados como fator de risco para patologias orais. O SNP MMP-1 g.-1607 G>GG (rs1799750), localizado na região promotora do gene da MMP-1, já foi correlacionado com periodontite (Saremi et al., 2023; Ustianowska et al., 2024); câncer bucal (Li et al., 2018); desenvolvimento de lesões periapicais por necrose pulpar (Torres et al.,

2020); suscetibilidade a osteoartrite da articulação temporomandibular (Liu; Wang; Peng, 2020); risco aumentado de osteoartrite na população chinesa (Geng et al., 2018) e em populações jovens com menos de 60 anos de idade (Xu et al., 2019). Adicionalmente, este mesmo SNPs pode ser utilizado como biomarcador para uma maior suscetibilidade à ruptura do manguito rotador (Miao et al., 2019) e perda de implante (De Araujo Munhoz et al., 2018).

Na região promotora do gene da colagenase-2, o SNP MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395) é responsável por alterações na expressão da proteína e foi associado a diferentes cânceres como colorretal (Maagdenberg et al., 2021) e carcinoma de células escamosas da laringe (Insodaite et al., 2020). Também foi associado a espondilite anquilosante na população chinesa (Meng et al., 2018) e periodontite agressiva generalizada e periodontite crônica (Fragkioudakis et al., 2025; Jin et al., 2025), demonstrou ser um fator de risco na perda precoce de implante (Ferrer et al., 2021), à periimplantite e à inflamação na região periimplantar (Atanasova et al., 2023). Além disso, estudos indicaram a MMP-8 como possível marcador de perda óssea progressiva na periimplantite (Hentenaar et al., 2021).

O SNP MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070), localizado na região promotora do gene da colagenase-3, foi associado como fator de risco para o desenvolvimento da contratura de Dupuytren, tanto de forma isolada quanto em combinação haplotípica (Rodrigues et al., 2025), e também implicado na suscetibilidade à osteoartrite do joelho (Sun et al., 2019). Também foi relacionado à suscetibilidade à periodontite crônica, sendo apontado que ele pode ser utilizado como um marcador para prever a intensidade da condição, embora mais estudos sejam necessários para confirmar essa associação (Prasanna et al., 2018). Além disso, foi associado ao aumento da suscetibilidade à perda precoce de implantes dentários, sugerindo que esse SNP pode ser um fator de risco para falhas nos implantes (De Araujo Munhoz et al., 2019), além de apresentar correlação significativa com o risco de cáries dentárias (Molaei; Motahari, 2022).

Além da influência de SNPs isoladamente em diferentes processos fisiológicos e patológicos, a análise de haplótipos, ou seja, a combinação de alelos presentes em múltiplos loci genéticos no mesmo cromossomo, e que são herdados em conjunto faz-se importante. Os haplótipos têm várias aplicações na genética médica e na farmacogenômica. Eles podem ser usados para identificar genes associados a doenças genéticas, prever o risco de desenvolver certas condições

médicas e personalizar o tratamento com base no perfil genético de um paciente. Os haplótipos também são úteis na identificação de variantes genéticas que podem influenciar a resposta a medicamentos, como o MTX. Assim, a análise em haplótipo das MMP-1, MMP-8 e MMP-13 pode ser considerada importante para a compreensão da influência genética da MO quimioinduzida.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os procedimentos para a realização desta pesquisa obedeceram às diretrizes e normas que regulamentam pesquisas envolvendo seres humanos e foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (nº 4.878.034). Todos os procedimentos estão de acordo com a Declaração de Helsínquia de 1964 e as suas alterações subsequentes a padrões éticos comparáveis.

3.2 DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DAS AMOSTRAS

Esse foi um estudo multicêntrico mediante parceria entre o Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e o Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Trata-se de um estudo observacional analítico transversal. A amostra foi selecionada entre julho de 2018 e abril de 2022 no Setor de Pediatria do Hospital Napoleão Laureano (HNL), centro de referência no tratamento do câncer no estado da Paraíba, localizado em João Pessoa (Nordeste do Brasil). Pacientes entre 5 e 19 anos de ambos os sexos em tratamento quimioterápico e em fase de manutenção foram investigados por meio de observação direta. Os pacientes foram acompanhados durante todo o tratamento quimioterápico, bem como durante os períodos de internação e manutenção, e foi realizada vigilância oral para categorizá-los de acordo com a ocorrência de MO. Esse acompanhamento faz parte do dia a dia da equipe de saúde bucal, que avalia a cavidade bucal dos pacientes para atendimento contínuo das necessidades percebidas.

A condição da mucosa oral foi avaliada por meio do *Oral Assessment Guide* (OAG) modificado, instrumento que mede alterações na mucosa oral de pacientes pediátricos decorrentes da quimioterapia. O instrumento possui pontuações que variam de 1 a 3, onde 1 indica normalidade da mucosa, 2 indica alterações leves e/ou moderadas e 3 indica complicações severas (Cheng; Chang; Yuen, 2004). São avaliados oito itens: voz, deglutição, lábios, língua, saliva, mucosa labial/palatina, mucosa labial e gengiva. Sujeitos previamente calibrados ($kappa= 0,87$) foram os responsáveis pelo diagnóstico. A seleção e localização dos participantes para a coleta das amostras biológicas ocorreram nos primeiros 60 dias de tratamento de cada paciente, considerando o estado da doença neste período (indivíduos sem ou com MO). A escolha deste período deve-se ao fato de a MO surgir principalmente nas primeiras semanas de tratamento (Villa; Sonis, 2015). Os dados dos pacientes que não desenvolveram MO foram acompanhados até a última sessão para garantir essa condição.

Todos os participantes foram recrutados na região Nordeste do Brasil e, embora a amostra do estudo fosse composta principalmente por pessoas brancas, como a população brasileira é heterogênea, pode haver sobreposição de genótipos devido à miscigenação. Os critérios de inclusão foram diagnósticos primários de leucemia ou linfoma e tratados com protocolo de quimioterapia envolvendo MTX®. Os critérios não inclusão foram pacientes sem registro de acompanhamento profissional pela equipe de saúde bucal durante o tratamento, aqueles em isolamento, intubados ou gravemente debilitados, e aqueles tratados com radioterapia ou radioterapia e quimioterapia

Os dados hematológicos (hemoglobina, leucócitos e plaquetas), bioquímicos (ureia e creatinina) e tipo de câncer foram obtidos dos prontuários e coletados no momento em que o paciente desenvolveu MO. Se o paciente desenvolvesse MO severa durante o acompanhamento, os dados desse momento foram selecionados. Os dados hematológicos coletados dos pacientes que não desenvolveram MO corresponderam à última sessão de quimioterapia.

Pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia ou linfoma, tratados com MTX® e sem condições inflamatórias orais prévias ao tratamento, foram selecionados e divididos em dois grupos: G1 (n = 16), que incluiu indivíduos que não apresentaram MO durante o tratamento quimioterápico, e G2 (n = 84), composto por pacientes que desenvolveram MO durante o tratamento quimioterápico, incluindo 20 pacientes com

mucosite leve ou moderada (G2a) e 26 pacientes com mucosite severa (G2b). O nível de MO dos demais pacientes não foi determinado no estudo.

3.3 COLETA DAS AMOSTRAS E EXTRAÇÃO DE DNA

O DNA dos pacientes foi obtido a partir de células epiteliais da mucosa bucal, por meio de um bochecho com 6 ml de solução autoclavada de glicose a 3% (concentração isomolar com a saliva) durante 1 minutos (Trevilatto; Line, 2000). Nesta solução, foram adicionados 1 ml de solução TNE (10 mM Tris pH 8, 150 mM NaCl e 2 mM EDTA) e 1 ml de etanol e o material foi congelado a -20°C até o momento da extração do DNA. O bochecho foi escolhido como a técnica de obtenção do material de estudo, pois constitui o método pouco invasivo, prático e eficiente para obtenção do DNA.

A extração do DNA foi realizada conforme protocolo de (Aidar; Line, 2007). As amostras foram incubadas por 16 horas com 20 ng/ml de proteinase K (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, USA) a 56 °C. Foram adicionados 500 µl de solução de acetato de amônio 10 mM com EDTA 1mM e vortexado por 5 segundos. Após centrifugação a 17000 g por 10 minutos, o sobrenadante foi coletado e foram adicionados 540 µl de isopropanol para cada 900 µl da solução contendo DNA. Com o fim da centrifugação, o sobrenadante foi submetido à lavagem com etanol a 70% e seco por 15 minutos a 37 °C. Foi realizada a suspensão do DNA em 100 µl de tampão TE (Tris-Cl 10mM (pH 7,8) e EDTA 1 mM) a temperatura ambiente por três horas. A quantidade de DNA purificado e sua pureza foram medidas em espectrofotômetro e uma proporção de OD de DNA com proporção 260/280 acima de 1,8 foi considerada pura (*NanoDrop*® 2000). Toda essa etapa foi realizada na Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

3.4 ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPS) NAS MMPs

A genotipagem foi realizada na Universidade Federal do Paraná pelas técnicas de PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism), cujos parâmetros estão descritos na Tabela 1 e 2.

A reação de PCR foi realizada em termociclador convencional (Eppendorf, Mastercycler Gradient) e teve volume final de 15µl contendo aproximadamente 100 ng de DNA, 200nmol oligonucleotídeos iniciadores específicos para cada fragmento e 1 unidade de *GoTaq Green Master Mix®* (*Promega®*). A mistura com todos os reagentes foi submetida a uma desnaturação inicial a 95° por 3 minutos. Em seguida, foram utilizados trinta e cinco ciclos de desnaturação, anelamento e extensão, por fim, uma extensão final de 10 minutos a 72°C.

Os fragmentos dos genes amplificados foram submetidos à digestão por enzimas de restrição para gerar fragmentos menores. A reação teve volume final de 15µl, sendo 10µl produto de PCR, 1 unidade de enzimas específicas e água ultrapura, a mistura foi incubada por 16 horas em estufa a 37°C (MMP-1, MMP-8 e MMP-13).

TABELA 1 - CONDIÇÕES PARA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR) PARA GENOTIPAGEM DOS SNPS MMP-1 G.-1607 G>GG (RS1799750), MMP-8 G.-799 C>T (RS11225395) E MMP-13 G.-77 A>G (RS2252070).

SNP	Oligonucleotídeos Iniciadores (5' – 3')	Temp (°C)	Tempo (s)
MMP-1 (rs1799750)	F: TCGTGAGAATGTCTTCCCATT R: TCTTGGATTGATTTGAGATAAGTCAAATC'	55	30
MMP-8 (rs11225395)	F: CAGAGACTCAAGTGGGA R: TTTCATTTGTGGAGGGGC	52	30
MMP-13 (rs2252070)	F:GATACGTTCTTACAGAAGGC R:GACAAATCATCTTCATCACC	50	60

F: Oligonucleotídeos iniciadores forward; R: Oligonucleotídeos iniciadores reverse; FONTE: O Autor (2025).

TABELA 2 - CONDIÇÕES PARA DIGESTÃO POR RFLP DOS SNPS MMP-1 G.-1607 G>GG (RS1799750), MMP-8 G.-799 C>T (RS11225395) E MMP-13 G.-77 A>G (RS2252070).

SNP	Enzima	Tamanho dos Fragmentos (bp)	Temp (°C)	Tempo (h)
MMP-1 (rs1799750)	Xmnl	118 (alelo 2G), 89 + 29 (alelo G)	37	16
MMP-8 (rs11225395)	Sfcl	106 (alelo C), 74 + 32 (alelo T)	37	16
MMP-13 (rs2252070)	Bsrl (BseNI)	445 (alelo T), 248 + 197 (alelo G)	65	16

FONTE: O Autor (2025).

3.5 ELETROFORESE

As sequências amplificadas (PCR) e digeridas (RFLP) foram analisadas por eletroforese em gel de agarose a 5% ou gel de poliacrilamida a 10% e coradas com

GelRed® Nucleic Acid Stain (Biotium, Inc. - St. Fremont, EUA) ou nitrato de prata. Os padrões de bandas dos geis foram visualizados em transluminador e a imagem capturada por fotodocumentador utilizando software *Digi Doc*.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram categorizados e organizados em um banco de dados para permitir a análise. A normalidade dos dados foi determinada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados demográficos e clínicos foram medidos usando o teste qui-quadrado, o teste exato de Fisher ou o teste U de Mann-Whitney, adotando $\alpha < 0,05$ no software Jamovi 2.3.12 (Stats Open Now, Sydney, Austrália; R Core Team, 2025).

Os dados de genótipo de ocorrência e gravidade, medidos usando o teste qui-quadrado, foram aplicados para comparar as frequências alélicas e genotípicas entre os grupos. A análise estatística da estimativa de haplótipos, desequilíbrio de ligação e equilíbrio de Hardy-Weinberg foi realizada usando o software SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/snpstats/start.htm>) e confirmada usando o software PHASE (<http://stephenslab.uchicago.edu/phase/download.html>).

As análises de desequilíbrio de ligação e de regressão logística múltipla, utilizando modelos co-dominantes, dominantes e recessivos, e a análise de correspondência múltipla (MCA) foram realizadas com o software R (R Core Team, 2025). A MCA foi realizada com os pacotes FactoMineR (Lê; Josse; Husson, 2008) e factoextra (Kassambara; Mundt, 2020).

4 RESULTADOS

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

A amostra analisada apresentou predominância do sexo masculino (57,8%). Observou-se associação estatisticamente significativa entre o sexo e o desenvolvimento de MO, evidenciando que indivíduos do sexo masculino apresentaram um risco 3,7 vezes maior de desenvolver MO (OR = 3,71; IC 95% = 1,18–11,7; $p = 0,019$; teste do qui-quadrado).

A média de idade foi de 10,3 anos ($\pm 4,7$). A principal neoplasia foi a leucemia linfoblástica aguda (LLA), com 74% dos casos, seguida por outros tipos: leucemia mieloide aguda (15%), linfoma não-Hodgkin (6%), leucemia promielocítica aguda (2%), leucemia mieloide crônica (1%) e linfoma de Hodgkin (1%). Não foram observadas associações significativas entre idade ou tipo de câncer subjacente com a ocorrência ou gravidade da MO (Tabela 3).

Além disso, verificou-se diferença significativa nas contagens de leucócitos e plaquetas entre os grupos, com menores valores no grupo com MO (G2). A contagem de leucócitos foi: G1 = 5300/mm³ (3775–7725) e G2 = 2700/mm³ (1100–5225) ($p = 0,006$). A contagem de plaquetas foi: G1 = 200000/mm³ (147250–342250) e G2 = 120000/mm³ (60250–241150) ($p = 0,016$), conforme o teste de Mann-Whitney U (Tabela 4).

TABELA 3 - DADOS DEMOGRÁFICOS.

Dados	Sem mucosite (G1 = 16)	Mucosite (G2 = 84)	Mucosite Leve/Moderada (G2a = 20)	Mucosite Severa (G2b = 26)
Sexo % (n)				
Feminino	69% (11)	36,9% (31)	40% (08)	46% (12)
Masculino	31% (05)	63,1% (53)	60% (12)	54% (14)
Média de idade	10.1 (± 3.6)	10.4 (± 4.9)	8.9 (± 4.9)	10.8 (± 4.6)
Cancer % (n)				
LLA	69% (11)	75% (63)	85% (17)	73% (19)
Outros	31% (5)	25% (21)	15% (3)	27% (7)

Os valores são expressos em porcentagem, com o número de participantes (n) entre parênteses. Abreviações: LLA, leucemia linfoblástica aguda; Outros: leucemia mieloide aguda; leucemia promielocítica aguda; leucemia mieloide crônica; linfoma de Hodgkin; linfoma não Hodgkin. FONTE: O Autor (2025).

TABELA 4 - DADOS CLÍNICOS.

Parâmetro	Sem mucosite (G1)	Mucosite (G2)	p-valor
Leucócitos (mm ³)	5300 (3775–7725)	2700 (1100–5225)	0,006
Plaquetas (mm ³)	200000 (147250–342250)	120000 (60250–241150)	0,016

Os valores são expressos como mediana (mín–máx). Diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney U. FONTE: O Autor (2025).

4.2 DADOS GENOTÍPICOS

As distribuições genotípicas encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg, com exceção do SNP MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395), devido à elevada frequência do genótipo homocigoto T/T no grupo com MO (G2) (Tabela 4).

TABELA 5 - EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG NOS SNPS MMP-1 G.-1607 G>GG (RS1799750), MMP-8 G.-799 C>T (RS11225395) E MMP-13 G.-77 A>G (RS2252070), SEGUNDO GRUPOS ANALISADOS (HTTPS://SNPSTATS.NET/).

SNP	Grupo	Genótipos por SNP					p-value
		2G/2G	1G/2G	1G/1G	1G	2G	
MMP-1 rs1799750	Ao todo	32	39	29	103	97	p = 0.029
	G2	29	35	20	93	75	p = 0.18
	G1	3	4	9	10	22	p = 0.11
MMP-8 rs11225395	Ao todo	C/C	C/T	T/T	C	T	p < 0.0001
	G2	49	17	34	115	85	p < 0.0001
	G1	38	13	33	89	79	p = 0.430
MMP-13 rs2252070	Ao todo	A/A	A/G	G/G	A	G	p = 0.61
	G2	55	37	8	147	53	p = 0.39
	G1	51	27	6	129	39	p = 0.61

Valores expressos em número absoluto de participantes. FONTE: O Autor (2025).

A partir dessa análise, seguimos através da avaliação da associação entre os SNPs investigados e a ocorrência de MO. Os resultados confirmaram que os SNPs MMP-1 g.-1607 G>GG (rs1799750), MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395) e MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070) estão relacionados à ocorrência de MO em crianças com leucemias e linfomas (Tabela 5).

No que diz respeito ao SNP MMP-1 g.-1607 G>GG, observou-se diferença estatisticamente significativa nas frequências alélicas e genotípicas entre os grupos. O alelo 2G esteve presente em 31,25% dos pacientes sem MO (G1) e em 58,9% dos pacientes com MO (G2) (p = 0,021; OR = 2,72; IC 95%: 1,21–6,11). O genótipo homocigoto 2G/2G foi observado em 18,75% dos pacientes G1 e 34,52% dos pacientes G2 (p = 0,032; OR = 4,11; IC 95%: 1,36–12,46).

Em relação ao SNP MMP-8 g.-799 C>T, o alelo C foi o mais frequente em ambos os grupos, porém com diferença estatisticamente significativa: 81,25% em G1 e 53% em G2 (p = 0,005; OR = 3,84; IC 95%: 1,50–9,82). A frequência do genótipo T/T foi de 6,25% em G1 e 39,2% em G2 (p = 0,037; OR = 2,66; IC 95%: 1,85–8,33).

Para o SNP MMP-13 g.-77 A>G, o alelo A foi mais frequente no grupo com MO (G2: 76,8%) do que no grupo sem MO (G1: 56,25%) (p = 0,028; OR = 2,57; IC 95%:

1,17–5,64). O genótipo homocigoto A/A foi mais prevalente em G2 (60,7%) do que em G1 (25%) ($p = 0,031$; OR = 4,63; IC 95%: 1,38–15,60).

TABELA 6 - FREQUÊNCIA ALÉLICA E GENOTÍPICA DOS SNPS MMP-1, MMP-8 E MMP-13 ENTRE PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS COM E SEM MUCOSITE ORAL (MO).

SNPs	Sem MO(G1)	Com MO(G2)	p- value	OR (95% CI)
MMP-1 g.-1607 G>GG (rs1799750)				
<i>Alelo</i>	<i>n = 32</i>	<i>n = 168</i>		
1G	68.75% (22)	41.1% (75)	$p = 0.021$	2.72 (1.21-6.11)
2G	31.25% (10)	58.9% (93)		
<i>Genótipo</i>	<i>n = 16</i>	<i>n = 84</i>		
1G/1G	56.25% (09)	23.82% (20)	$p = 0.032$	4.11 (1.36-12.46)
1G/2G	25.00% (04)	41.66% (35)		
2G/2G	18.75% (03)	34.52% (29)		
MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395)				
<i>Alelo</i>	<i>n = 32</i>	<i>n = 168</i>		
C	81.25% (26)	53% (89)	$p = 0.005$	3.84 (1.50-9.82)
T	18.75% (06)	47% (79)		
<i>Genótipo</i>	<i>n = 16</i>	<i>n = 84</i>		
C/C	68.75% (11)	45.2% (38)	$p = 0.037$	2.66 (1.85-8.33)
C/T	25.00% (04)	15.5% (13)		
T/T	06.25% (01)	39.2% (33)		
MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070)				
<i>Alelo</i>	<i>n = 32</i>	<i>n = 168</i>		
A	56.25% (18)	76.8% (129)	$p = 0.028$	2.57 (1.17-5.64)
G	43.75% (14)	23.2% (39)		
<i>Genótipo</i>	<i>n = 16</i>	<i>n = 84</i>		
A/A	25.0% (04)	60.70% (51)	$p = 0.031$	4.63 (1.38-15.60)
A/G	62.5% (10)	32.15% (27)		
G/G	12.5% (02)	7.15% (06)		

FONTE: O Autor (2025).

4.3 GRAVIDADE DA MUCOSITE E ASSOCIAÇÃO COM SNPS

A relação entre SNPs e gravidade da doença incluiu 46 participantes. Pacientes diagnosticados com MO, mas sem um grau específico de gravidade definido, foram excluídos desta análise. Foi observada associação estatisticamente significativa entre o SNP MMP-8 g.-799 C>T e a gravidade da MO. O alelo T foi mais frequente no grupo com MO severa (G2b: 67,3%) do que no grupo com MO leve/moderada (G2a: 45%) ($p = 0,03$; OR = 2,78; IC 95%: 1,18–6,54) (Tabela 6).

Para os SNPs MMP-1 g.-1607 G>GG (rs1799750) e MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070) não foi observada associação com a gravidade da MO.

TABELA 7 - FREQUÊNCIA ALÉLICA E GENOTÍPICA DOS SNPS EM PACIENTES COM MO LEVE/MODERADA (G2A) E SEVERA (G2B).

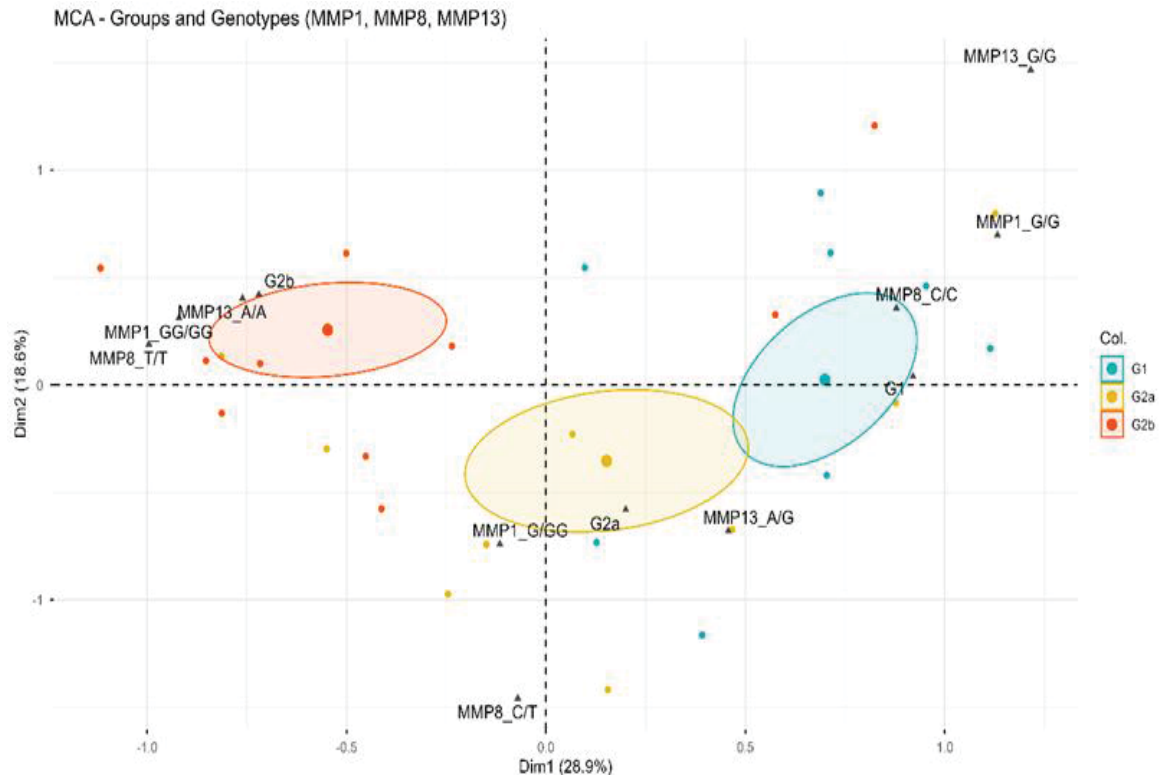
SNPs	MO Leve/Moderada (G2a)	MO Severa (G2b)	p-value OR (95% CI)
MMP-1 g.-1607 G>GG (rs1799750)			
<i>Alelo</i>	<i>n = 40</i>	<i>n = 52</i>	
1G	55% (22)	32.7% (17)	p = 0.053
2G	45% (18)	67.3% (35)	
<i>Genótipo</i>	<i>n = 20</i>	<i>n = 26</i>	
1G/1G	25% (05)	15.4% (04)	p = 0.470
1G/2G	60% (12)	34.6% (09)	
2G/2G	3% (03)	50% (13)	
MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395)			
<i>Alelo</i>	<i>n = 40</i>	<i>n = 52</i>	
C	57.5% (23)	32.7% (17)	p = 0.030
T	42.5% (17)	67.3% (35)	2.78 (1.18-6.54)
<i>Genótipo</i>	<i>n = 20</i>	<i>n = 26</i>	
C/C	50% (10)	27% (07)	p = 0.133
C/T	15% (03)	11.5% (03)	
T/T	35% (07)	61.5% (16)	
MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070)			
<i>Alelo</i>	<i>n = 40</i>	<i>n = 52</i>	
A	62.5% (25)	76.9% (40)	p = 0.202
G	37.5% (15)	23.1% (12)	
<i>Genótipo</i>	<i>n = 20</i>	<i>n = 26</i>	
A/A	35% (07)	61.5% (16)	p = 0.136
A/G	55% (11)	30.8% (08)	
G/G	10% (02)	7.7% (02)	

Valores são expressos em porcentagem, com o número de participantes (n) entre parênteses.

FONTE: O Autor (2025).

Embora para os SNPs MMP-1 g.-1607 G>GG (rs1799750) e MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070) as frequências genotípicas não tenham apresentado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com MO leve/moderada (G2a) e severa (G2b), observou-se uma associação isolada com o SNP MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395). Contudo, a análise de correspondência múltipla (MCA) evidenciou uma separação clara entre os três grupos (Figura 2). Nota-se que os genótipos homozigotos de risco (MMP1 2G/2G, MMP8 T/T e MMP13 G/G) estão concentrados na elipse do grupo G2b, que corresponde aos pacientes com MO severa. Essa proximidade visual indica maior similaridade entre tais perfis genotípicos e a gravidade da doença, sugerindo uma possível relação entre o conjunto de SNPs analisados e desenvolvimento de formas severas de MO.

FIGURA 2 - BIPLLOT DA ANÁLISE DE CORRESPONDÊNCIA MÚLTIPLA (MCA): DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS DE ACORDO COM O GRUPO E OS GENÓTIPOS (MMP1, MMP8 E MMP13).



Distribuição dos indivíduos de acordo com o grupo e os genótipos (MMP-1, MMP-8 e MMP-13). Os indivíduos são coloridos por grupo, e as elipses de confiança de 95% indicam a dispersão do grupo. A proximidade entre categorias e indivíduos reflete a similaridade nos perfis de genótipo. FONTE: O Autor (2025).

4.4 DISTRIBUIÇÃO HAPLOTÍPICA

Os SNPs selecionados para a inferência de haplótipos foram ordenados de acordo com sua posição no cromossomo 11q22.3, nos genes *MMP8*, *MMP1* e *MMP13*, respectivamente. Os grupos sem MO (G1) e com MO (G2) compartilharam cinco haplótipos, enquanto três combinações foram exclusivas do grupo G2. Entre os perfis identificados, o haplótipo C-1G-A foi o mais frequente no grupo G1, ao passo que o haplótipo T-2G-A predominou no grupo G2 (Tabela 8).

TABELA 8 - FREQUÊNCIAS DE HAPLÓTIPOS CONSIDERANDO OS POLIMORFISMOS MMP-8 G.-799 C>T (RS11225395), MMP-1 G. 1607 E 1G>2G (RS1799750) E MMP-13 G.-77 A>G (RS2252070), EM PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS SEM MO (G1) E COM OM (G2).

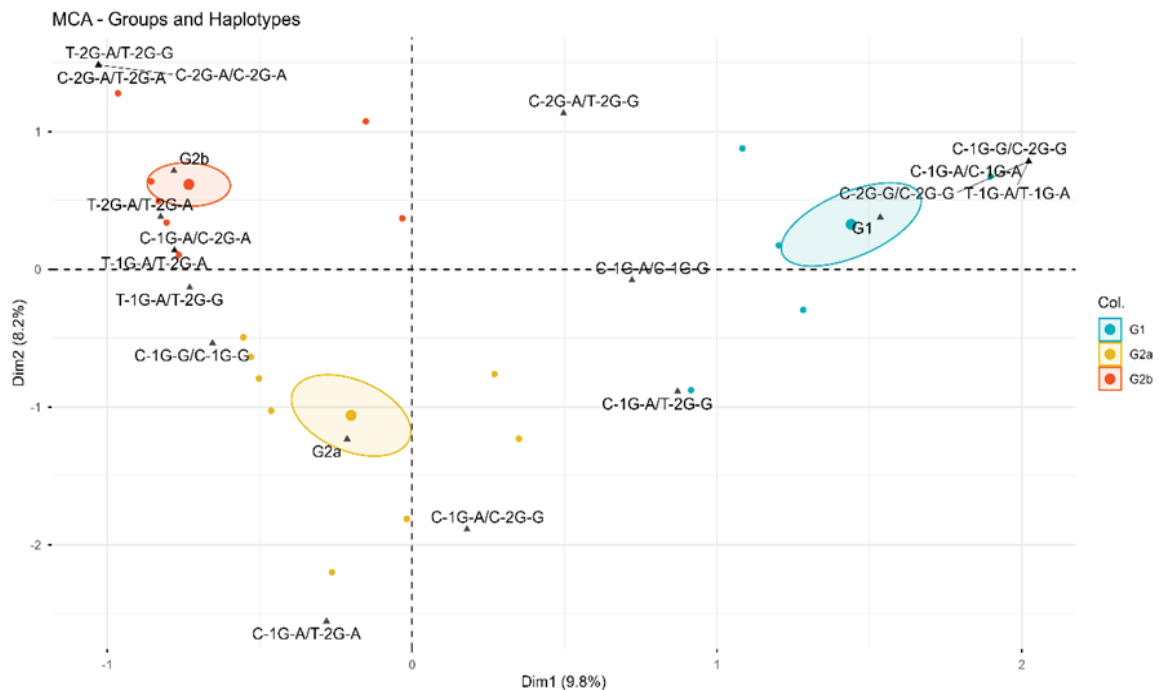
Haplótipos	Total	G1	G2
T-2G-A	0,328	0,093	0,363
C-1G-A	0,206	0,375	0,172
C-1G-G	0,190	0,218	0,182
C-2G-A	0,137	-	0,168
T-1G-A	0,064	0,094	0,065

C-2G-G	0,042	0,219	0,007
T-1G-G	0,024	-	0,028
T-2G-G	0,008	-	0,014

FONTE: O Autor (2025).

Embora a análise das frequências haplotípicas não tenha revelado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sugerindo uma distribuição homogênea, a análise de correspondência múltipla (MCA) aplicada a esses perfis evidenciou uma separação visual nítida entre os três grupos (Figura 3). Essa abordagem multivariada é eficaz na identificação de padrões de agrupamento e similaridades nos perfis haplotípicos que podem ser subestimados por análises univariadas tradicionais. No gráfico, observa-se que haplótipos específicos, como o T-2G-A, situam-se mais próximos à elipse do grupo G2b, sugerindo uma possível associação com a MO severa. Em contrapartida, perfis como o C-1G-A mostram-se mais relacionados ao grupo G1, sem MO. Assim, a despeito da ausência de significância estatística nas frequências absolutas, a MCA aponta para padrões de distribuição que podem estar vinculados à gravidade da MO.

FIGURA 3 - BIPLÓT DE ANÁLISE DE CORRELAÇÃO MÚLTIPLA (MCA): DISTRIBUIÇÃO DE INDIVÍDUOS DE ACORDO COM O GRUPO E HAPLÓTIPOS (MMP-8, MMP-1 E MMP-13).



Distribuição dos indivíduos de acordo com o grupo e os haplótipos envolvendo as MMP-8, MMP-1 e MMP-13. Os indivíduos são coloridos por grupo, e as elipses de confiança de 95% indicam a dispersão do grupo. A proximidade entre categorias e indivíduos reflete a similaridade nos perfis.

FONTE: O Autor (2025).

5 DISCUSSÃO

A MO é uma condição de causa multifatorial e está relacionada a diversos fatores, como idade, sexo, parâmetros hematológicos e características genéticas.

Na maioria dos tipos de câncer infantil, pode-se notar uma maior suscetibilidade em indivíduos do sexo masculino, e uma das diferenças sexuais mais notáveis é detectada em linfomas e leucemias (Liu et al., 2019; Taalas et al., 2025), incluindo a população brasileira (Lucena et al., 2025). No presente estudo, constatou-se uma predominância masculina tanto no total de participantes quanto na ocorrência de MO (grupo G2). Essa diferença pode ter início ainda na fase pré-natal, sugerindo que fatores endógenos contribuem para o risco diferenciado entre os sexos (Dunford et al., 2017; Liu et al., 2019). Ressalta-se, contudo, que essa predominância pode ter sofrido influência do tamanho amostral reduzido e das limitações no pareamento, o que restringe a generalização dos achados. Portanto, os mecanismos subjacentes a essa diferenciação permanecem inconclusivos, demandando investigações prospectivas para sua elucidação.

O perfil geral de toxicidade do MTX, particularmente em sua formulação de alta dose, é bem conhecido em oncologia pediátrica. Sua falta de especificidade celular resulta em danos colaterais a tecidos saudáveis, especialmente aqueles com alta atividade proliferativa, como a medula óssea, a mucosa gastrointestinal, o fígado e os rins. Essa toxicidade fora do alvo pode comprometer a continuidade do tratamento e os resultados clínicos gerais (Heil, 2019; Valer et al., 2021). A toxicidade gastrointestinal abrange náuseas, vômitos, diarreia e, de particular relevância para o nosso estudo. A MO é frequentemente um dos primeiros e mais visíveis sinais de toxicidade sistêmica do MTX, refletindo o impacto do medicamento na renovação das células da mucosa. A supressão hematológica é outra característica central da toxicidade do MTX. Devido às suas propriedades imunossupressoras (particularmente mielossupressão levando à neutropenia), os pacientes afetados apresentam um risco substancialmente aumentado de infecções bacterianas, virais ou fúngicas (Hu et al., 2024).

Em nosso estudo, os achados estavam alinhados com o espectro de toxicidade esperado do MTX. Pacientes do grupo com MO (G2) apresentaram menores contagens de leucócitos e plaquetas, o que já havia sido relatado em estudos anteriores realizados com essa mesma população (Damascena et al., 2020; Viana

Filho et al., 2021). Acredita-se que a baixa contagem dessas células possa prejudicar o processo de regeneração tecidual e agravar a resposta inflamatória desencadeada pela quimioterapia (Curra et al., 2021; Repsold; Joubert, 2021). Além disso, a ação citotóxica do quimioterápico MTX, leva à morte de células epiteliais, associada à mielossupressão causada pelo tratamento das neoplasias hematológicas, o que indica sua contribuição para o alto índice de MO observado neste estudo (84% dos participantes). No entanto, nenhuma associação adicional foi encontrada entre a MO e outros parâmetros hematológicos ou bioquímicos em nossa análise.

No presente estudo, identificamos uma associação entre a ocorrência de MO em leucemias ou linfomas infantis tratados com metotrexato (MTX) e os três SNPs de collagenases avaliados. Sabe-se que esses SNPs alteram a atividade transcricional das MMPs. Na literatura, os alelos 2G e T são descritos por aumentarem a atividade transcricional das MMP-1 e MMP-8, respectivamente (Decock et al., 2007; Rutter et al., 1998), enquanto o alelo G da MMP-13 está relacionado à diminuição dessa atividade (Yoon et al., 2002). Desse modo, as alterações presentes na expressão dessas enzimas podem intensificar a degradação da matriz extracelular e desregular a resposta inflamatória local.

Além disso, o aumento da expressão de MMP-1 com o uso de MTX (Nabai et al., 2015) e os níveis elevados de MMP-8 em pacientes submetidos à radioterapia, conforme observado por Brandt et al. (2025), corroboram a ideia de que a MMP-1 e a MMP-8 desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória em contextos oncológicos, e sua superexpressão pode contribuir para o agravamento das lesões da mucosa oral.

Em contraste, o SNP MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070) demonstrou um efeito protetor contra a MO severa em indivíduos com genótipos G/G e A/G. A variante G parece reduzir a expressão de MMP-13, resultando em menor degradação da matriz extracelular e redução da inflamação. Essa descoberta está de acordo com estudos anteriores que indicaram um papel protetor desse SNPS em diversas condições orais, como cárie dentária e carcinoma oral (De Matos et al., 2019). Embora a MMP-13 esteja envolvida na remodelação tecidual, ela parece desempenhar um papel mais moderado na degradação da matriz em comparação com a MMP-1 e a MMP-8. A atividade reduzida da MMP-13 pode ajudar a preservar a integridade da mucosa oral durante o tratamento com MTX, diminuindo a gravidade das lesões ulcerativas. Esse mecanismo protetor pode explicar o efeito observado da variante G, que modula

negativamente a expressão de MMP-13, reduzindo assim o risco de danos adicionais à mucosa (Prasanna et al., 2018; D. K. et al., 2022).

Ao analisarmos a relação entre esses SNPs e a gravidade da MO, observamos uma associação significativa apenas com o alelo do SNPs MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395). O alelo T apresentou maior frequência em pacientes com MO severa.

Embora a análise de distribuição haplotípica não tenha revelado diferenças estatisticamente significativas, a MCA demonstrou uma separação visual nítida entre os três grupos. Esse cenário indica que padrões combinados de alelos podem refletir variações sutis nos perfis genéticos, indetectáveis por análises univariadas tradicionais. Tais achados sugerem que determinados haplótipos contribuem para a gravidade da MO, reforçando a importância de abordagens multivariadas na investigação de associações genéticas complexas. Ressalta-se que a ausência de significância estatística pode ter sido influenciada pelo tamanho amostral limitado ou pela distribuição heterogênea dos haplótipos, demandando estudos com maior poder estatístico para confirmação desses padrões.

No total, identificaram-se 11 combinações haplotípicas distintas. Embora a literatura sobre esses haplótipos específicos seja escassa, estudos prévios corroboram a relevância de combinações envolvendo esses SNPs. Observou-se uma tendência de maior frequência do haplótipo C-1G-A em pacientes sem MO, enquanto o perfil T-2G-A predominou naqueles com a condição. Esses resultados sugerem que a ação sinérgica de múltiplos SNPs pode elevar o risco de MO em pacientes oncopediátricos, evidenciando que a análise haplotípica é uma ferramenta valiosa para a compreensão e o manejo clínico da patologia.

O presente estudo fornece resultados novos e únicos sobre a associação de SNPs de MMPs e OM induzida por MTX em leucemias e linfomas infantis. No entanto, é necessária uma análise crítica das limitações. Em primeiro lugar, o poder do estudo é limitado (<80%) devido ao pequeno tamanho da amostra, uma vez que este foi um estudo unicêntrico baseado em um evento adverso (OM) induzido por uma quimioterapia específica (MTX) em uma doença infantil (câncer hematológico). Além disso, o estudo baseou-se em registros médicos devidamente preenchidos pela equipe do hospital para garantir a inclusão dos pacientes. Para a análise de gravidade, a falta de classificação da MO (leve/moderada ou severa) restringiu a avaliação a apenas 54,7% das amostras coletadas, reduzindo assim o poder estatístico.

Outra limitação é que os grupos não foram pareados por sexo. Este é um desafio inerente aos estudos clínicos, nos quais o recrutamento de pacientes é limitado pela prevalência da doença na população específica, levando a desequilíbrios inevitáveis na distribuição por sexo. Apesar dessas limitações, o conjunto dos dados demonstram uma associação entre SNPs nos genes das MMPs e o risco de desenvolvimento de MO em pacientes pediátricos com leucemia e linfoma submetidos a tratamento com MTX. Esses resultados ressaltam a relevância clínica da suscetibilidade genética nesta população e sugerem que uma investigação mais aprofundada incluindo outras classes de MMPs é justificada para elucidar completamente o panorama proteolítico da MO.

Embora muitas reações adversas a medicamentos possam estar diminuindo, o dano à mucosa continua sendo uma área de preocupação para a quimioterapia. Sabe-se que as funções das MMPs são difíceis de prever. No entanto, compreender a influência das MMPs e seus SNPs na MO pode trazer benefícios significativos, não apenas como biomarcadores e preditores de risco, mas também como uma alternativa terapêutica (Cabral-Pacheco et al., 2020). Por exemplo, a terapia com microcorrente e a terapia com laser de baixa intensidade, usadas como cuidados de suporte na MO, têm um impacto notável na melhoria do processo de cicatrização de feridas, pois afetam significativamente os níveis de expressão das MMPs (El Makakey et al., 2025).

Os SNPs introduzem um fator de risco diferencial além da toxicidade induzida por medicamentos. A identificação de pacientes com genótipos MMP de alto risco permite aos médicos antecipar um curso de MO severa e iniciar intervenções profiláticas mais cedo e de forma mais eficaz, contribuindo para a medicina personalizada. O fato de que, mesmo em um cenário de alta dose de MTX, as variações genéticas na via de remodelação da matriz extracelular ainda influenciam o resultado, demonstra que o mecanismo de destruição tecidual é, em parte, regulado pela genética do hospedeiro, oferecendo alvos para futuras intervenções farmacológicas. A análise de SNPs identifica um subconjunto de indivíduos vulneráveis dentro da população geral de alto risco.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, este trabalho forneceu novas perspectivas sobre os mediadores moleculares que contribuem para a MO. Os dados obtidos mostram que

SNPs MMP-1 g.-1607 G>GG (rs1799750), MMP-8 g.-799 C>T (rs11225395) e MMP-13 g.-77 A>G (rs2252070) influenciam individualmente a ocorrência de MO em pacientes oncopediatricos com leucemias e linfomas tratados com MTX. Estes achados reforçam a importância da farmacogenética na oncologia pediátrica, indicando que a identificação precoce desses perfis genéticos pode atuar como um biomarcador preditivo. Assim, abre-se caminho para estratégias terapêuticas mais personalizadas, visando mitigar a toxicidade do MTX e melhorar a qualidade de vida durante o tratamento antineoplásico.

REFERÊNCIAS

AIDAR, Marisi; LINE, Sergio Roberto Peres. A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. *Brazilian Dental Journal*, v. 18, n. 2, p. 148–152, 2007.

ALEKSANDROWICZ, Paweł et al. Evaluation of Metalloproteinase-8 Levels in Crevicular Fluid of Patients with Healthy Implants or Periodontitis. *Mediators of Inflammation*, v. 2017, p. 4920847, 2017.

ANAND, Utpal et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, v. 10, n. 4, p. 1367–1401, 1 jul. 2023.

ARBOLEDA, L. P. A. et al. Clinical manifestations of head and neck cancer in pediatric patients, an analysis of 253 cases in a single Brazilian center. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, v. 27, n. 3, p. e285–e293, 1 maio 2022.

ATANASOVA, Tsvetelina et al. Matrix Metalloproteinases in Oral Health—Special Attention on MMP-8. *Biomedicines*, v. 11, n. 6, 22 maio 2023.

BAIDYA, Sandip Kumar et al. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and its inhibitors: A minireview. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, v. 10, p. 100130, 1 abr. 2024.

BARILLARI, Giovanni. The Impact of Matrix Metalloproteinase-9 on the Sequential Steps of the Metastatic Process. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 12, p. 4526, 25 jun. 2020.

BATOOL, Aimen et al. Evaluating the potential of matrix metalloproteinase as a diagnostic biomarker in rheumatoid arthritis and periodontitis: A systematic review

and meta-analysis. *Medicine*, v. 102, n. 41, p. e35340, 13 out. 2023.

BELL, Andrea; KASI, Anup. Oral Mucositis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

BHALLA, G. et al. Collagenase-3 expression in periapical lesions: an immunohistochemical study. *Biotechnic & Histochemistry: Official Publication of the Biological Stain Commission*, v. 89, n. 6, p. 457–463, ago. 2014.

BO, Letao et al. The Battlefield of Chemotherapy in Pediatric Cancers. *Cancers*, v. 15, n. 7, p. 1963, 24 mar. 2023.

BRAGUÊS, Ricardo et al. Oral Mucositis Management in Children under Cancer Treatment: A Systematic Review. *Cancers*, v. 16, n. 8, 17 abr. 2024.

BRANDT, Ella et al. aMMP-8 and MMP-9: Potential Biomarkers for periodontitis Progression in Patients Receiving Radiotherapy for Head and Neck Carcinoma. *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*, v. 32, p. 10732748251351419, 2025.

BURNELLI, Roberta et al. Comparison of Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents. A Twenty Year Experience with MH'96 and LH2004 AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology) Protocols. *Cancers*, v. 12, n. 6, p. 1620, 18 jun. 2020.

CABRAL-PACHECO, Griselda A. et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 24, p. 9739, 20 dez. 2020.

CARDOSO, Laís Medeiros et al. Chemotherapy drugs and inflammatory cytokines enhance matrix metalloproteinases expression by oral mucosa cells. *Archives of Oral Biology*, v. 127, p. 105159, 1 jul. 2021.

CAUWE, Bénédicte; VAN DEN STEEN, Philippe E.; OPDENAKKER, Ghislain. The Biochemical, Biological, and Pathological Kaleidoscope of Cell Surface Substrates Processed by Matrix Metalloproteinases. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, v. 42, n. 3, p. 113–185, 1 jan. 2007.

CHECCHI, Vittorio et al. The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 14, p. 4923, jul. 2020.

CHEN, Xin et al. CXCL8, MMP12, and MMP13 are common biomarkers of periodontitis and oral squamous cell carcinoma. *Oral Diseases*, v. 30, n. 2, p. 390–407, mar. 2024.

CHEN, Xun; ZHAO, Yu. Genetic Involvement in Dental Implant Failure: Association With Polymorphisms of Genes Modulating Inflammatory Responses and Bone Metabolism. *The Journal of Oral Implantology*, v. 45, n. 4, p. 318–326, ago. 2019.

CHENG, K. K. F.; CHANG, A. M.; YUEN, M. P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial

comparing two protocols of oral care. *European Journal of Cancer*, v. 40, n. 8, p. 1208–1216, maio 2004.

CHENNAMADHAVUNI, Adithya et al. Leukemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

CHMIELEWSKI, Marek; PILLONI, Andrea. Current Molecular, Cellular and Genetic Aspects of Peri-Implantitis Disease: A Narrative Review. *Dentistry Journal*, v. 11, n. 5, p. 134, 16 maio 2023.

CICCONE, Lidia et al. Natural Marine and Terrestrial Compounds as Modulators of Matrix Metalloproteinases-2 (MMP-2) and MMP-9 in Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 2, p. 86, 24 jan. 2021.

CINAUSERO, Marika et al. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, 8 jun. 2017.

CURRA, Marina et al. Incidence and risk factors for oral mucositis in pediatric patients receiving chemotherapy. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, v. 29, n. 11, p. 6243–6251, nov. 2021.

D. K., Roy *et al.* Role of Single Nucleotide Polymorphism of Matrix Metalloproteinase (MMP-13 rs2252070) in the Etiology of Dental Caries: A PCR Based Study. *American Journal of Biomedical Sciences*, v. 14, n. 2, p. 47, 1 abr. 2022.

DAI, Xin-Yi et al. Matrix metalloproteinases as attractive therapeutic targets for chronic pain: A narrative review. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 261, n. Pt 1, p. 129619, mar. 2024.

DAMASCENA, Lecidamia Cristina Leite et al. Severe Oral Mucositis in Pediatric Cancer Patients: Survival Analysis and Predictive Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 4, p. 1235, 14 fev. 2020.

DE ALMEIDA, Luiz G. N. et al. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacological Reviews*, v. 74, n. 3, p. 712–768, jul. 2022.

DE ARAUJO MUNHOZ, Francielle Boçon et al. Matrix metalloproteinases gene polymorphism haplotype is a risk factor to implant loss: A case-control study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, v. 20, n. 6, p. 1003–1008, dez. 2018.

DE ARAUJO MUNHOZ, Francielle Boçon et al. MMP-13 Polymorphism as a Risk Factor in Implant Loss. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, v. 34, n. 3, p. 768–771, 2019.

DE MATOS, Felipe Rodrigues et al. Association of polymorphisms in IL-8, MMP-1 and MMP-13 with the risk and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Archives of Oral Biology*, v. 108, p. 104547, dez. 2019.

DECOCK, Julie et al. Association of matrix metalloproteinase-8 gene variation with

breast cancer prognosis. *Cancer Research*, v. 67, n. 21, p. 10214–10221, 1 nov. 2007.

DODDAWAD, Vidya G. et al. Matrix Metalloproteinases in Oral Cancer: A Catabolic Activity on Extracellular Matrix Components. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*, v. 7, n. 1, p. 17, mar. 2023.

DRIEHUIS, E. et al. Patient-derived oral mucosa organoids as an in vitro model for methotrexate induced toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*, v. 15, n. 5, p. e0231588, 2020.

DUNFORD, Andrew et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nature Genetics*, v. 49, n. 1, p. 10–16, jan. 2017.

EL MAKAKKEY, Ayman Mohammed et al. Comparison of microcurrent and low level laser therapy on matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases expressions in surgical wound healing. *Scientific Reports*, v. 15, n. 1, p. 29600, 12 ago. 2025.

FATEMI, Kazem et al. Importance of MMP-8 in Salivary and Gingival Crevicular Fluids of Periodontitis Patients. *Iranian journal of immunology: IJI*, v. 17, n. 3, p. 236–243, set. 2020.

FERRER, Nicolás et al. Genetic Polymorphisms Associated with Early Implant Failure: A Systematic Review. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, v. 36, n. 2, p. 219–233, 2021.

FILETICI, Pierfrancesco et al. The role of oral microbiota in the development of oral mucositis in pediatric oncology patients treated with antineoplastic drugs: a systematic review. *BMC Oral Health*, v. 24, n. 1, p. 183, 5 fev. 2024.

FLORES, J. a. S. et al. Matrix Metalloproteinase-1 Levels as a Predictive Marker of Oral Mucositis Severity Among Head and Neck Carcinoma Patients Undergoing Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 99, n. 2, p. E590–E591, 1 out. 2017.

FRAGKIOUDAKIS, Ioannis et al. Association of MMP-8 -799C/T Polymorphism with Peri-Implantitis: A Cross-Sectional Study. *Journal of Personalized Medicine*, v. 15, n. 5, 30 abr. 2025.

GENEVA-POPOVA, Mariela et al. Assessment of serum and synovial fluid MMP-3 and MPO as biomarkers for psoriatic arthritis and their relation to disease activity indices. *Rheumatology International*, v. 42, n. 9, p. 1605–1615, set. 2022.

GENG, Rui et al. The association between MMP-1 gene rs1799750 polymorphism and knee osteoarthritis risk. *Bioscience Reports*, v. 38, n. 5, p. BSR20181257, 31 out. 2018.

GRILLET, Bernard et al. Matrix metalloproteinases in arthritis: towards precision medicine. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 19, n. 6, p. 363–377, jun. 2023.

HEIL, Sandra G. Genetics of high-dose Methotrexate-Induced Oral Mucositis:

Current Perspectives. *Pharmacogenomics*, v. 20, n. 9, p. 621–623, 1 jun. 2019.

HENTENAAR, Diederik F. M. et al. Biomarker levels in peri-implant crevicular fluid of healthy implants, untreated and non-surgically treated implants with peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 48, n. 4, p. 590–601, abr. 2021.

HERNANDEZ, Marcela et al. Matrix Metalloproteinase-13 Is Highly Expressed in Destructive Periodontal Disease Activity. *Journal of Periodontology*, v. 77, n. 11, p. 1863–1870, 2006.

HOWARD, Scott C. et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist*, v. 21, n. 12, p. 1471–1482, dez. 2016.

HU, Zhongbo et al. Clinical Risk Factors for High-Dose Methotrexate-Induced Oral Mucositis Following Individualized Dosing. *Cancer Medicine*, v. 13, n. 21, p. e70351, 2024.

INCA, Instituto Nacional de. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer, 2023.

INCA, Instituto Nacional de. Câncer infantojuvenil. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil>>. Acesso em: 3 fev. 2026.

INSODAITE, Ruta et al. Association Between MMP8 Gene Polymorphisms and Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Research*, v. 40, n. 4, p. 2003–2009, abr. 2020.

JIN, Huadan et al. Association of MMP-8 rs11225395 Polymorphism with the Susceptibility of Peri-Implantitis. *Oral Health & Preventive Dentistry*, v. 23, p. 427–433, 5 ago. 2025.

KALIYATZ, T. V. et al. Comparative Analysis of MMP-8 and MMP-9 Concentrations in Crevicular and Peri-Implants Sulcular Fluids. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, v. 170, n. 1, p. 19–23, nov. 2020.

KASSAMBARA, Alboukadel; MUNDT, Fabian. factoextra: Extract and Visualize the Results of Multivariate Data Analyses. , 1 abr. 2020. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/web/packages/factoextra/index.html>>. Acesso em: 4 fev. 2026

KIM, Moo Hyun; LIM, Su-Ho. Matrix Metalloproteinases and Glaucoma. *Biomolecules*, v. 12, n. 10, p. 1368, 25 set. 2022.

KING, Robert C.; STANSFIELD, William D.; MULLIGAN, Pamela Khipple. A Dictionary of Genetics. [S.l.]: Oxford University Press, 2006.

KOWALCZYK, Agata et al. Effective voltammetric tool for simultaneous detection of MMP-1, MMP-2, and MMP-9; important non-small cell lung cancer biomarkers. *Biosensors & Bioelectronics*, v. 229, p. 115212, 1 jun. 2023.

LARONHA, Helena; CALDEIRA, Jorge. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*, v. 9, n. 5, p. 1076, 26 abr. 2020.

- LÊ, Sébastien; JOSSE, Julie; HUSSON, François. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software*, v. 25, p. 1–18, 18 mar. 2008.
- LEE, Mei-Hwa et al. Peptide Selection of MMP-1 for Electrochemical Sensing with Epitope-Imprinted Poly(TPARA-co-EDOT)s. *Biosensors*, v. 12, n. 11, 14 nov. 2022.
- LEEMAN, Matthew F.; CURRAN, Stephanie; MURRAY, Graeme I. The Structure, Regulation, and Function of Human Matrix Metalloproteinase-13. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, v. 37, n. 3, p. 149–166, 1 jan. 2002.
- LI, Yingcai et al. Association Between Matrix Metalloproteinase-1, 2, 3 Polymorphisms and Oral Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, v. 22, n. 8, p. 456–464, ago. 2018.
- LIU, Jiankun; WANG, Guangye; PENG, Zhan. Association between the MMP-1-1607 1G/2G Polymorphism and Osteoarthritis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, v. 2020, p. 5190587, 2020.
- LIU, Wenyuan et al. Global, regional, and National burden of childhood leukemia from 1990 to 2021. *BMC Pediatrics*, v. 25, p. 571, 26 jul. 2025.
- LIU, Zhenqiu et al. Enigmatic Differences by Sex in Cancer Incidence: Evidence From Childhood Cancers. *American Journal of Epidemiology*, v. 188, n. 6, p. 1130–1135, 1 jun. 2019.
- LU, Suying et al. Influence of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphism on High-Dose Methotrexate-Related Toxicities in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients. *Frontiers in Oncology*, v. 11, 26 fev. 2021.
- LUCENA, Nyellisonn Nando Nóbrega de et al. Registros Hospitalares de Câncer no Brasil: Distribuição e Completude das Informações sobre o Câncer Infantojuvenil, de 2000 a 2022. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 71, n. 1, p. e-144832, 3 fev. 2025.
- LUCHIAN, Ionut et al. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 3, p. 1806, 4 fev. 2022.
- MAAGDENBERG, Hedy et al. Genetic variants associated with methotrexate-induced mucositis in cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 161, p. 103312, 1 maio 2021.
- MADZHAROVA, Elizabeta et al. Post-Translational Modification-Dependent Activity of Matrix Metalloproteinases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 12, p. 3077, 24 jun. 2019.
- MENG, Chenyang et al. MMP-8 single-nucleotide polymorphisms are related to ankylosing spondylitis in Chinese Han population. *Medicine*, v. 97, n. 35, p. e12136, ago. 2018.
- MIAO, Kaisong et al. Role of matrix metalloproteases 1/3 gene polymorphisms in patients with rotator cuff tear. *Bioscience Reports*, v. 39, n. 10, p. BSR20191549, 30

out. 2019.

MILAN, Thomas et al. Pediatric leukemia: Moving toward more accurate models. *Experimental Hematology*, v. 74, p. 1–12, jun. 2019.

MIRI-MOGHADDAM, Ebrahim et al. The association between MMP-13 rs478927 gene polymorphism and dental caries susceptibility in children with mixed dentition from Birjand, Iran: A case-control study. *Health Science Reports*, v. 6, n. 11, p. e1708, 16 nov. 2023.

MOHAMMADHOSAYNI, Mina et al. Matrix metalloproteinases (MMPs) family gene polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, v. 20, n. 1, p. 218, 29 maio 2020.

MOLAEI, Zahra; MOTAHARI, Paria. Association of MMP9, MMP13 and MMP20 genes polymorphism with dental caries: A meta-analysis. *Pediatric Dental Journal*, v. 32, n. 3, p. 131–140, 1 dez. 2022.

MOUGEOT, Jean-Luc C. et al. Human oral mucosa and oral microbiome interactions following supragingival plaque reconstitution in healthy volunteers: a diet-controlled balanced design proof-of-concept model to investigate oral pathologies. *Journal of Oral Microbiology*, v. 15, n. 1, p. 2246279, 22 ago. 2023.

MURPHY, Gillian. Matrix Metalloproteinases. In: *Encyclopedia of Cell Biology Second Edition*. 2. ed. [S.l.]: Ralph A. Bradshaw, Philip D. Stahl, Encyclopedia of Cell Biology, Academic Press, 2023. v. 1 p. 621–629.

NABAI, Layla *et al.* Methotrexate modulates the expression of MMP-1 and type 1 collagen in dermal fibroblast. ***Molecular and Cellular Biochemistry***, v. 409, n. 1–2, p. 213–224, nov. 2015.

NAKANO, Takaaki et al. Risk factors for delayed elimination of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *International Journal of Hematology*, v. 113, n. 5, p. 744–750, maio 2021.

NAPOLI, Salvatore et al. Functional Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Melanoma. *Cells*, v. 9, n. 5, p. 1151, 7 maio 2020.

NIKOLOV, Asparuh; POPOVSKI, Nikola; HRISTOVA, Irena. Collagenases MMP-1, MMP-13, and Tissue Inhibitors TIMP-1, TIMP-2: Their Role in Healthy and Complicated Pregnancy and Potential as Preeclampsia Biomarkers—A Brief Review. *Applied Sciences*, v. 10, n. 21, 30 out. 2020.

OLIVEIRA, Sicília Rezende et al. Methotrexate and Non-Surgical Periodontal Treatment Change the Oral–Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Microorganisms*, v. 12, n. 1, p. 68, 29 dez. 2023.

PRASANNA, Jammula Surya et al. Evaluation of collagenase-3 matrix metalloproteinase-13 gene-associated polymorphisms 11A/12A and –77A/G and its associated alleles with and without periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, v. 22, n. 6, p. 474–479, 2018.

QAMAR, Rida et al. Association of salivary mmp-8 gene polymorphism with its protein expression in oral submucous fibrosis patients. *Odontology*, v. 113, n. 4, p. 1491–1501, out. 2025.

R CORE TEAM. A Language and Environment for Statistical Computing. Software. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>. Acesso em: 4 fev. 2026.

RAEESZADEH-SARMAZDEH, Maryam; DO, Linh D.; HRITZ, Brianne G. Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells*, v. 9, n. 5, 24 maio 2020.

REPSOLD, Lisa; JOUBERT, Anna Margaretha. Platelet Function, Role in Thrombosis, Inflammation, and Consequences in Chronic Myeloproliferative Disorders. *Cells*, v. 10, n. 11, p. 3034, 5 nov. 2021.

RODRIGUES, Mauricio P. et al. MMP-1, MMP-8, and MMP-13 Gene Polymorphisms and Haplotype Is a Risk Factor for Dupuytren Contracture: A Case-Control Study. *Hand*, v. 20, n. 7, p. 1035–1040, out. 2025.

RUIZ-BALLESTEROS, Adolfo I. et al. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 24, p. 9626, 17 dez. 2020.

RUTTER, J. L. et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Research*, v. 58, n. 23, p. 5321–5325, 1 dez. 1998.

SAINI, Jyoti et al. Serum Concentration of MMP-9 as a Predictive Biomarker for the Progression of Oral Cancer. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, v. 23, n. 5, p. 1079–1088, out. 2024.

SANTOS, Marcell de Oliveira et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 69, n. 1, p. e-213700, 6 fev. 2023.

SAREMI, Leila et al. Evaluation of matrix metalloproteinase-1, -2, -3, -7, and -13 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis and healthy controls. *Clinical Oral Investigations*, v. 27, n. 12, p. 7417–7423, dez. 2023.

SINGH, Vibha; SINGH, Akhilesh Kumar. Oral mucositis. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, v. 11, n. 2, p. 159–168, 2020.

SONIS, Stephen T. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*, v. 4, n. 4, p. 277–284, abr. 2004.

SUN, Gang et al. Association of IL-6, IL-8, MMP-13 gene polymorphisms with knee osteoarthritis susceptibility in the Chinese Han population. *Bioscience Reports*, v. 39, n. 2, p. BSR20181346, 28 fev. 2019.

TAALAS, Tuomas Lähteenmäki et al. Impact of age and sex on survival outcomes in patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia treated according to the stratification used in the NOPHO ALL2008 trial. *Haematologica*, v. 110, n. 8, p. 1723–1735, 20 fev. 2025.

TORRES, Ariane Ferraz Corrêa et al. Genetic Polymorphism and Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Periapical Lesions: Systematic Review. *Journal of Endodontics*, v. 46, n. 1, p. 3- 11.e1, jan. 2020.

TREVILATTO, P. C.; LINE, S. R. Use of buccal epithelial cells for PCR amplification of large DNA fragments. *The Journal of Forensic Odonto-Stomatology*, v. 18, n. 1, p. 6–9, jun. 2000.

TRIARICO, Silvia et al. Oral Microbiota during Childhood and Its Role in Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with Cancer. *Pathogens*, v. 11, n. 4, 6 abr. 2022.

USTIANOWSKA, Klaudia et al. The Genetic Aspects of Periodontitis Pathogenesis and the Regenerative Properties of Stem Cells. *Cells*, v. 13, n. 2, p. 117, 9 jan. 2024.

VAEZI, Mohammad Amin et al. Up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in primary bone tumors and its association with tumor aggressiveness. *Molecular Biology Reports*, v. 49, n. 10, p. 9409–9427, out. 2022.

VALER, Jéssica Berté et al. Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *International Journal of Paediatric Dentistry*, v. 31, n. 2, p. 238–246, 2021.

VIANA FILHO, José Maria Chagas et al. ABCG2 polymorphism, age and leukocyte count may contribute to oral mucositis in oncopediatric patients. *Brazilian Dental Journal*, v. 32, n. 2, p. 14–26, 2021.

VILLA, Alessandro; SONIS, Stephen T. Mucositis: pathobiology and management. *Current Opinion in Oncology*, v. 27, n. 3, p. 159–164, maio 2015.

WAN, Chun-Yan et al. Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases during Apical Periodontitis Development. *Journal of Endodontics*, v. 47, n. 7, p. 1118–1125, jul. 2021.

WENIGER, Marc A.; KÜPPERS, Ralf. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*, v. 35, n. 4, p. 968–981, abr. 2021.

XANTHOPOULOU, Vithleem et al. Active MMP-8 as a Biomarker of Peri-implant Health or Disease. *European Journal of Dentistry*, v. 17, n. 3, p. 924–928, jul. 2023.

XIE, Jing et al. Global burden and trends of childhood non-Hodgkin lymphoma from 1990 to 2021. *Frontiers in Pediatrics*, v. 13, p. 1618810, 26 jun. 2025.

XU, Bo et al. Effects of MMP-1 1G/2G polymorphism on osteoarthritis: A meta-analysis study. *Acta Orthopaedica Et Traumatologica Turcica*, v. 53, n. 2, p. 129–133, mar. 2019.

YOON, Sungpil et al. MMP13 promoter polymorphism is associated with atherosclerosis in the abdominal aorta of young black males. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, v. 21, n. 6, p. 487–498, out. 2002.

ZHANG, Yong et al. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC oral health*, v. 21, n. 1, p. 266, 17 maio 2021.

ZHOU, Bailing et al. Induction and Amelioration of Methotrexate-Induced Gastrointestinal Toxicity are Related to Immune Response and Gut Microbiota. *EBioMedicine*, v. 33, p. 122–133, 2 jul. 2018.

ANEXO 1

Oral Diseases - Decision on Manuscript ODI-10-25--16828.R2 [Resumir](#)

Oral Diseases <onbehalf@manuscriptcentral.com>
 Para: Maria Cristina Leme Godoy dos Santos
 Cc: Nicole Januario Ribeiro; Larissa Helena Tissir; Mateus Tissot Escobar; anamvalencia; Ricardo Lehtonen Rodrigues de Souza; nailafpo@dbm.ufpb.br; +1 outro
 Sáb, 27/12/2025 15:40

Esta mensagem está em Inglês [Traduzir para o Português \(Brasil\)](#) [Nunca traduzir do Inglês](#)

27-Dec-2025

Dear Dr Santos,

It is a great pleasure to accept your manuscript entitled "Oral mucositis in oncopediatric patients: MTX and MMP-1, MMP-8, MMP-13 gene polymorphisms" in its current form for publication in the journal *Oral Diseases*.

Please note, articles also cannot be published until the publisher has received the appropriate signed licence agreement. Therefore, within the next few days the corresponding author will receive an email from Wiley's Author Services system asking them to log in and presenting them with the appropriate licence for completion.

Please note that articles over 6 pages are subject to page charges at 70GBP per additional page. Additional page charges are billed separately from Open Access Article Processing Charges (APCs). If your institution or funder is covering your APC, please refer to their guidelines on what additional costs they may be able to cover.

All *Oral Diseases* articles are placed online as Accepted Articles shortly after transmission to Wiley but prior to copyediting and typesetting. Accepted Articles are unedited articles published online and citable. The final edited and typeset Version of Record will appear in the future in Early View.

If your article contains any colour figures, when your article is published in Early View in Wiley Online Library, you will be emailed a link to RightsLink for Author Services allowing you to select optional colour printing and to pay the associated fee.

Please note that corresponding authors should always be informed by *Oral Diseases* when their paper has been published. Co-authors are not, however, automatically notified when their paper has been published; if they want to find out the status of their paper and obtain offprints for themselves they need to register with Author Services (<http://authorservices.wiley.com>).

You are welcome to send to the editorial office any feedback you may have about the editorial and peer review process.

This journal offers a number of license options for published papers; information about this is available here: <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing/index.html>. The submitting author has confirmed that all co-authors have the necessary rights to grant in the submission, including in light of each co-author's funder policies. If any author's funder has a policy that restricts which kinds of license they can sign, for example if the funder is a member of Coalition S, please make sure the submitting author is aware.

On behalf of the Senior Editors of *Oral Diseases*, we thank you again for your fine contribution, and we look forward to your continued contributions to the journal and its increasing global reputation.

Yours sincerely,

Giovanni Lodi, DDS, PhD
 Editor-in-Chief, *Oral Diseases*

