



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



MARIANA DA SILVA HONORIO

**PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS EM MACRÓFAGOS
DERIVADOS DE CÉLULAS THP-1 TRATADOS COM
GEOPRÓPOLIS EM CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS E ANÁLISE
PROTEÔMICA EM MONÓCITOS HUMANOS**

BOTUCATU-SP

2026

MARIANA DA SILVA HONORIO

**PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS EM MACRÓFAGOS
DERIVADOS DE CÉLULAS THP-1 TRATADOS COM
GEOPRÓPOLIS EM CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS E ANÁLISE
PROTEÔMICA EM MONÓCITOS HUMANOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Instituto de Biociências, Unesp, Campus de Botucatu, para obtenção do título de doutora.

Orientador: Prof. Titular José Maurício Sforcin

BOTUCATU-SP

2026

H774p

Honorio, Mariana da Silva

PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS EM MACRÓFAGOS DERIVADOS DE CÉLULAS THP-1 TRATADOS COM GEOPRÓPOLIS EM CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS E ANÁLISE PROTEÔMICA EM MONÓCITOS HUMANOS / Mariana da Silva Honorio. -- , 2026

80 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu,

Orientador: José Maurício Sforcin

1. inflamação. 2. macrófago. 3. imunomodulação. 4. geoprópolis. 5. análise proteômica. I. Título.

Impacto potencial da pesquisa


Este estudo contribui para o entendimento dos efeitos imunomoduladores da geoprópolis em modelos celulares da imunidade inata, a partir de análises funcionais e proteômicas, ampliando o conhecimento sobre a ação biológica e sugerindo um potencial uso isolado ou como adjuvante terapêutico.

Potential impact of this research

This study contributes to the understanding of the immunomodulatory effects of geopropolis in cellular models of innate immunity, based on functional and proteomic analyses, expanding the knowledge about its biological action and suggesting its potential use alone or included as a therapeutic adjuvant.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MARIANA DA SILVA HONORIO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA GERAL E APLICADA, DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 26 de fevereiro de 2026, às 14h, no(a) Anfiteatro 1, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MARIANA DA SILVA HONORIO, intitulada "**Parâmetros imunológicos em macrófagos derivados de células THP-1 tratados com geoprópolis em condições inflamatórias e análise proteômica em monócitos humanos**". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. JOSÉ MAURICIO SFORCIN (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Genética, Microbiologia e Imunologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB, Prof. Dr. JESÚS EFRAIN ALDAY NORIEGA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Ciências Químico-Biológicas / Universidade de Sonora - México, Profa. Dra. MÁRCIA ANTONIAZI MICHELIN (Participação Virtual) do(a) Microbiologia, Imunologia e Parasitologia / Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Pesquisadora Titular GISLENE ALMEIDA CARVALHO-ZILSE (Participação Virtual) do(a) Coordenação de Biodiversidade (COBIO) / Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), Profa. MARIA CRISTINA DA SILVA PRANCHEVICIUS (Participação Virtual) do(a) UFScar, Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Documento assinado digitalmente
 JOSE MAURICIO SFORCIN
Data: 27/02/2026 08:54:31-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. JOSÉ MAURICIO SFORCIN

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ana Maria da Silva Honorio e Ailton José Honorio, e minha irmã, Patrícia da Silva Antunes, por sempre incentivarem e apoiarem meus estudos, minhas escolhas e meus sonhos, mesmo quando o caminho foi longo e desafiador. O apoio de vocês foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

Ao meu namorado, Guilherme Domingues, pelo amor, apoio, paciência e incentivo ao longo de toda essa trajetória. Obrigada por estar ao meu lado nos momentos de cansaço, ansiedade e incertezas, e por acreditar em mim mesmo quando eu duvidei. Seu apoio foi essencial para que eu conseguisse seguir em frente e concluir este trabalho.

Aos meus tios, Adenilda Cristina Honorio França e Eduardo Luzia França, e minhas primas, Danielle Cristina Honorio França e Emanuelle Carolina Honorio França, por despertarem em mim, desde a graduação, o interesse pela ciência e pela pesquisa, e por serem inspiração constante na minha trajetória acadêmica e na vida.

Ao meu orientador, José Maurício Sforcin, pela orientação ao longo do doutorado, pela confiança no desenvolvimento deste trabalho e pela liberdade intelectual concedida durante o processo. Agradeço pelas discussões científicas, pelas contribuições críticas e pela oportunidade de aprofundar minha formação acadêmica e científica, o que foi fundamental para o meu amadurecimento profissional e pessoal ao longo desta etapa.

Aos membros do laboratório, Emilly, Jonatas, Pedro, Yuri e Arthur, pelo apoio ao longo do trabalho experimental, pelas trocas científicas e pela convivência diária, que tornaram a rotina de laboratório mais colaborativa, leve e enriquecedora.

Ao Departamento de Ciências Químicas e Biológicas, pela infraestrutura disponibilizada e pelo suporte oferecido por docentes, técnicos e alunos que fizeram parte do cotidiano acadêmico.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, pelo apoio institucional, pela formação acadêmica e pelas oportunidades oferecidas ao longo do doutorado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de doutorado, que possibilitou a realização deste trabalho.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste doutorado e para a minha formação científica e pessoal.

“Sou da opinião de que a curiosidade é uma das maiores virtudes da mente humana.”

(Ada Lovelace)

RESUMO

A resposta inflamatória pode ser desencadeada por diversos estímulos, como patógenos, alérgenos, compostos tóxicos ou lesões teciduais, podendo ser aguda ou crônica. Diferentes intervenções terapêuticas têm sido avaliadas para o tratamento da inflamação. A geoprópolis (GEO), produzida por abelhas sem ferrão, apresenta propriedades biológicas promissoras, embora seja menos estudada em comparação à própolis produzida por abelhas africanizadas. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos anti-inflamatórios da GEO, isoladamente ou em combinação com concentrações reduzidas de dexametasona (DEXA), em macrófagos derivados da linhagem THP-1 estimulados com lipopolissacarídeo (LPS). A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio de MTT. Os marcadores de superfície (TLR2, TLR4, CD80 e CD62L) foram analisados por citometria de fluxo, a produção de citocinas (fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, IL-33 e IL-10) e de eicosanoides (prostaglandina E2 e leucotrieno B4) foi quantificada por ELISA. A atividade bactericida foi avaliada após o tratamento dos macrófagos, desafio com *Staphylococcus aureus* e contagem de unidades formadoras de colônia. A produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) foi analisada por ensaio colorimétrico. Foi realizada também a análise proteômica após tratamento de monócitos humanos com a GEO. Isoladamente ou em combinação com DEXA, a GEO reduziu significativamente a expressão de marcadores de superfície (TLR2 e CD62L), e a produção de citocinas pró-inflamatórias e eicosanoides, sem afetar a viabilidade celular. Os efeitos dos tratamentos sobre a atividade bactericida e a produção de H₂O₂ foram inconclusivos. A análise proteômica revelou a modulação de proteínas envolvidas na ativação, amplificação e resolução da inflamação, bem como no controle do estresse oxidativo, reforçando o perfil imunomodulador da GEO. Em conjunto, esses achados contribuem para a compreensão dos efeitos da GEO sobre células do sistema imune inato e apontam seu potencial uso isolado ou como adjuvante terapêutico no tratamento de doenças inflamatórias.

Palavras-chave: inflamação; macrófago; imunomodulação; geoprópolis; análise proteômica.

IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN MACROPHAGES DERIVED FROM THP-1 CELLS TREATED WITH GEOPRÓPOLIS UNDER INFLAMMATORY CONDITIONS AND PROTEOMIC ANALYSIS IN HUMAN MONOCYTES

ABSTRACT

The inflammatory response can be triggered by several stimuli, such as pathogens, allergens, toxic compounds, or tissue injury, and may be acute or chronic. Different therapeutic interventions have been evaluated for the treatment of inflammation. Geopropolis (GEO), produced by stingless bees, presents promising biological properties, although it is less studied compared to propolis produced by Africanized bees. The aim of this study was to evaluate the anti-inflammatory effects of GEO, alone or in combination with reduced concentrations of dexamethasone (DEXA), in macrophages derived from the THP-1 cell line stimulated with lipopolysaccharide (LPS). Cell viability was assessed by the MTT assay. Surface markers (TLR2, TLR4, CD80, and CD62L) were analyzed by flow cytometry, and the production of cytokines (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, IL-33, and IL-10) and eicosanoids (prostaglandin E2 and leukotriene B4) was quantified by ELISA. Bactericidal activity was evaluated after macrophage treatment, challenge with *Staphylococcus aureus*, and colony-forming unit counting. Hydrogen peroxide (H₂O₂) production was analyzed by a colorimetric assay. Proteomic analysis was also performed after treating human monocytes with GEO. Alone or in combination with DEXA, GEO significantly reduced the expression of surface markers (TLR2 and CD62L) and the production of proinflammatory cytokines and eicosanoids, without affecting cell viability. The effects of the treatments on bactericidal activity and H₂O₂ production were inconclusive. Proteomic analysis revealed the modulation of proteins involved in the activation, amplification, and resolution of inflammation, as well as in the control of oxidative stress, reinforcing the immunomodulatory profile of GEO. Taken together, these findings contribute to the understanding of the effects of GEO on innate immune system cells and indicate its potential use alone or as an adjuvant therapy in the treatment of inflammatory diseases.

Keywords: inflammation; macrophage; immunomodulation; geopropolis; proteomic analysis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	18
3. METODOLOGIA.....	18
3.1 Obtenção das amostras de geoprópolis.....	18
3.2 Preparação do extrato hidroalcoólico de geoprópolis e da solução de dexametasona.....	19
3.3 Cultura de células THP-1.....	19
3.4 Diferenciação das células THP-1 monocíticas em macrófagos.....	20
3.5 Viabilidade celular.....	20
3.6 Avaliação de marcadores de superfície celular.....	21
3.7 Determinação da produção de citocinas.....	21
3.8 Determinação da produção de metabólitos do ácido araquidônico.....	22
3.9 Atividade bactericida contra <i>S. aureus</i>	22
3.10 Produção de peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂).....	23
3.11 Análise proteômica.....	24
3.11.1 Obtenção dos monócitos humanos.....	24
3.11.2 Extração de proteínas.....	25
3.11.3 Quantificação de proteínas.....	25
3.11.4 Eletroforese unidimensional em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE).....	25
3.11.5 Digestão de proteínas em solução.....	25
3.11.6 Sequenciamento peptídico por espectrometria de massas.....	26
3.11.7 Análise dos dados.....	27
3.12 Análise estatística.....	28
4. RESULTADOS.....	28
4.1 Diferenciação das células THP-1 monocíticas em macrófagos.....	28
4.2 Viabilidade Celular.....	29
4.3 Avaliação de marcadores de superfície celular.....	30
4.4 Determinação da produção de citocinas.....	31
4.5 Determinação da produção de metabólitos do ácido araquidônico.....	36
4.6 Atividade bactericida e geração de H ₂ O ₂	37
4.7 Análise proteômica de monócitos humanos tratados com geoprópolis.....	38
5. DISCUSSÃO	56
6. CONCLUSÃO.....	71
7. REFERÊNCIAS	72

1. INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta molecular e celular que pode ser desencadeada por estímulos como agentes patogênicos, compostos tóxicos ou lesão tecidual. Além de sua função fisiológica na defesa contra infecções, está envolvida no desenvolvimento e progressão de diversas doenças alérgicas, autoimunes e inflamatórias crônicas, atuando como um processo biológico essencial para a manutenção e restauração da homeostase (MEDZHITOV, 2008; OKIN & MEDZHITOV, 2012; ARULSELVAN *et al.*, 2016; AZAB *et al.*, 2016; PANIGRAHY *et al.*, 2021). O equilíbrio entre seus efeitos benéficos e lesivos depende do controle preciso da ativação inflamatória, uma vez que, quando desregulada, a inflamação pode contribuir para patologias como asma, doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos (FURMAN *et al.*, 2019; PAHWA *et al.*, 2023).

O início da resposta inflamatória depende fundamentalmente do reconhecimento inicial do estímulo agressor pelo sistema imune inato. Esse reconhecimento constitui o evento fundador da inflamação, uma vez que permite que a célula distinga sinais de perigo, sejam eles provenientes de patógenos ou de dano tecidual, e converta essa informação em respostas moleculares e celulares organizadas. Esse processo é mediado principalmente por receptores de reconhecimento padrão (PRR), entre os quais se destacam os receptores semelhantes a Toll (*Toll-like receptors*, TLR), capazes de identificar padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) (JANEWAY & MEDZHITOV, 2002; MEDZHITOV, 2008; AKIRA *et al.*, 2006; KAWAI & AKIRA, 2010; MATZINGER, 2002).

Expressos na membrana plasmática ou em compartimentos endossomais de diversas células do sistema imune, incluindo monócitos e macrófagos, esses receptores atuam como sensores iniciais da inflamação. A ligação de um estímulo inflamatório a esses receptores desencadeia uma cascata de sinalização intracelular altamente regulada, envolvendo proteínas adaptadoras como MyD88, TRIF e TRAF6. Essa sinalização converte o estímulo extracelular em respostas intracelulares coordenadas, culminando na ativação de vias de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), como JNK e ERK, e de fatores de transcrição centrais à inflamação, como o fator nuclear κ B (NF- κ B) e a proteína ativadora (AP)-1 (Lee *et al.*, 2014).

Os TLRs também promovem a expressão de moléculas coestimuladoras (CD80 e CD86), fundamentais para a ativação de linfócitos T e a resposta imunitária adaptativa. A MAPK p38, sensível a estímulos como citocinas e espécies reativas de oxigênio (EROS),

desempenha papel importante na inflamação crônica e é considerada um alvo terapêutico promissor em doenças como artrite reumatoide, asma e patologias neurodegenerativas (LEE & KIM, 2017).

Como consequência direta dessa ativação molecular inicial, a inflamação aguda manifesta-se no tecido por meio da produção e liberação coordenada de mediadores inflamatórios, com destaque inicial para as citocinas, seguidas por aminas vasoativas e mediadores lipídicos, como os eicosanoides (ARULSELVAN *et al.*, 2016; SUGIMOTO *et al.*, 2016).

As citocinas exercem papel central na orquestração da resposta inflamatória, atuando tanto na ativação celular quanto na regulação da intensidade e duração do processo. Citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF), promovem ativação endotelial, recrutamento de leucócitos e indução de outros mediadores inflamatórios, enquanto citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, IL-4, fator transformador do crescimento (TGF)- β e IL-13, contribuem para o controle da resposta e para a transição em direção à resolução inflamatória (COUTINHO & CHAPMAN, 2011; TURNER *et al.*, 2014; CHEN *et al.*, 2017).

Em resposta à ação dessas citocinas e à ativação celular, ocorre também a liberação de mediadores lipídicos derivados do metabolismo do ácido araquidônico, conhecidos como eicosanoides. O ácido araquidônico é liberado dos fosfolipídios de membrana pela ação da fosfolipase A₂ durante a ativação inflamatória e convertido, pelas vias da ciclooxigenase (COX) e da lipoxigenase (LOX), em prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Esses mediadores participam diretamente da vasodilatação, do aumento da permeabilidade vascular, da dor e do recrutamento celular, contribuindo para a amplificação da resposta inflamatória local (YAMAGUCHI *et al.*, 2022).

Do ponto de vista intracelular, essa ativação inflamatória também se reflete em alterações profundas no perfil proteico das células envolvidas na resposta imune. Abordagens proteômicas têm demonstrado a superexpressão de enzimas inflamatórias, proteínas de adesão e biomarcadores associados à ativação celular, como S100A8 e S100A9, os quais estão diretamente relacionados à amplificação da resposta inflamatória e ao recrutamento de leucócitos (MEDZHITOV, 2008; SIGDEL *et al.*, 2024).

Além disso, durante a inflamação, pode ocorrer a formação do inflamassoma, um complexo multiproteico intracelular responsável pelo reconhecimento de sinais de perigo, como produtos microbianos e alterações iônicas. A ativação do inflamassoma leva à ativação de caspases inflamatórias, especialmente a caspase-1, regulando a maturação de citocinas

como IL-1 β e IL-18, bem como formas específicas de morte celular inflamatória, como a piroptose. Esse mecanismo tem sido associado a diversas condições patológicas, incluindo choque séptico, gota, epilepsia e dor neuropática, sendo considerado um alvo terapêutico relevante no contexto inflamatório (PAIVA-OLIVEIRA *et al.*, 2012; SHARMA & KANNEGANTI, 2021).

Localmente, a inflamação manifesta-se por sinais inflamatórios cardinais, como edema, hipertermia (calor), hiperemia (vermelhidão), dor e perda de função, com posterior reparo tecidual (MEDZHITOV, 2008; FRANCESCHI & CAMPISI, 2014; FOUGÈRE *et al.*, 2016).

A inflamação pode tornar-se crônica quando o estímulo inflamatório persiste, levando à sensibilização de nociceptores, dor e perda funcional (FRANCESCHI & CAMPISI, 2014). Fatores como infecções persistentes, corpos estranhos ou exposição química contínua favorecem sua cronificação e a manutenção da produção de mediadores inflamatórios (ARULSELVAN *et al.*, 2016).

Há vários mecanismos que operam para encerrar o processo inflamatório e iniciar a remodelação do tecido, coletivamente denominados de resolução inflamatória. Esse processo é ativo e altamente regulado, envolvendo a produção de mediadores especializados pró-resolução (SPMs, *specialized pro-resolving mediators*), que atuam para restaurar a homeostase tecidual. Entre esses mediadores, destacam-se os eicosanoides anti-inflamatórios, como as lipoxinas (Lxs), derivadas do ácido araquidônico (ômega-6), e as resolvinas (RVs), maresinas (MaRs), e protectinas (Pds), derivadas de ácidos graxos ômega-3 (DHA e EPA) (BASIL & LEVY, 2016). As LXs promovem a fagocitose de neutrófilos apoptóticos por macrófagos, inibem a migração adicional de leucócitos para o tecido e reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF e IL-1 β . Já as MaRs e RVs desempenham papéis cruciais na reparação tecidual, estimulando a regeneração celular e a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) (BASIL & LEVY, 2016). Além disso, a resolução da inflamação envolve a mudança no perfil de macrófagos, de um fenótipo pró-inflamatório (M1) para um fenótipo anti-inflamatório e pró-resolução (M2), secretando citocinas como IL-10 e TGF- β , essenciais para a cicatrização e remodelação do tecido (LOCATI *et al.*, 2013). Glicocorticoides endógenos como o cortisol também contribuem para a regulação negativa dessa resposta.

Os macrófagos são células centrais no processo inflamatório, desempenhando papéis essenciais tanto na ativação quanto na resolução da inflamação. Como células residentes, mantêm a homeostase tecidual por meio da fagocitose de detritos celulares, secreção de

mediadores e remodelação da matriz extracelular (MOSSER *et al.*, 2008). São células de alerta que, ao reconhecerem PAMPs ou DAMPs por meio de PRR, liberam citocinas, quimiocinas e outras moléculas que induzem a inflamação (ROH *et al.*, 2018), promovendo vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, recrutamento de neutrófilos e monócitos para o tecido inflamado e sensibilização de nociceptores (PINHO-RIBEIRO *et al.*, 2017). Já os monócitos circulantes migram para os tecidos em resposta a sinais liberados por células sentinelas, como os macrófagos residentes, diferenciando-se em subtipos funcionais, como macrófagos M1 e M2 (LOCATI *et al.*, 2013). Os macrófagos M1 são ativados por estímulos como lipopolissacarídeo (LPS) e interferon (IFN)- γ , produzindo citocinas pró-inflamatórias (ex.: TNF, IL-1 β , IL-6) e EROS, como peróxido de hidrogênio (H₂O₂), que ajudam a eliminar patógenos. Por outro lado, os macrófagos M2 promovem a reparação tecidual e a resolução da inflamação através da secreção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- β (SHAPOURI-MOGHADDAM *et al.*, 2018). Para estudar esses processos, a linhagem celular humana THP-1, derivada de leucemia monocítica, é amplamente empregada em modelo *in vitro*. Após tratamento com forbol 12-miristato 13-acetato (PMA), essas células tornam-se aderentes e funcionalmente semelhantes a macrófagos, sendo úteis para investigar mecanismos inflamatórios e respostas imunológicas (CHANPUT *et al.*, 2014; CHEN *et al.*, 2023).

A produção de H₂O₂ desempenha um papel crucial no processo inflamatório, especialmente na atividade fagocítica dos macrófagos. Durante a inflamação, os macrófagos ativados geram H₂O₂ como parte da "explosão respiratória", um mecanismo de defesa mediado pela enzima NADPH oxidase. Essa enzima converte oxigênio molecular (O₂) em ânion superóxido (O₂⁻), que é subsequentemente transformado em H₂O₂ pela ação da superóxido dismutase (SOD) (BEDARD & KRAUSE, 2007). O H₂O₂ atua como um agente microbicida, danificando membranas celulares e componentes intracelulares de patógenos, além de modular vias de sinalização inflamatória, como a ativação de NF- κ B e a produção de citocinas pró-inflamatórias (WINTERBOURN, 2013).

Diversas abordagens têm sido exploradas para elucidar os mecanismos envolvidos nas doenças inflamatórias, incluindo a análise proteômica. O proteoma corresponde ao conjunto de proteínas expressas em uma célula, tecido ou organismo em determinado momento, sob condições específicas. A análise proteômica possibilita a identificação de variações proteicas decorrentes de eventos pós-transcricionais e pós- tradução, como *splicing* alternativo, fosforilação, glicosilação, ubiquitinação e acetilação, além da formação

de complexos e interações moleculares (TYANOVA & COX, 2018; SIGDEL *et al.*, 2024). Essa técnica é particularmente útil no contexto inflamatório, permitindo detectar alterações no perfil proteico em diferentes fases da inflamação, identificar biomarcadores e elucidar vias de sinalização relevantes. Sua aplicação tem se mostrado essencial para a pesquisa translacional e o desenvolvimento de terapias personalizadas (WANG *et al.*, 2024).

As principais intervenções terapêuticas contra doenças inflamatórias incluem o uso de inibidores da COX. Em 1971, VANE *et al.* descreveram o mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que atuam inibindo a produção de prostaglandinas por meio da inibição das isoformas COX-1 e COX-2 (VANE, BAKHLE & BOTTING, 1998). Outra forma de tratamento amplamente utilizado, são as terapias com o uso de glicocorticoides, que são hormônios sintetizados e secretados pelo córtex da adrenal. Esta classe de hormônios exerce inúmeras ações fisiológicas no organismo quando disponíveis em concentrações normais. Os glicocorticoides geralmente atuam no metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras e são secretados em maiores quantidades em situações traumáticas e estressantes. No entanto, quando administrados em doses farmacológicas elevadas ou por períodos prolongados, os glicocorticoides podem induzir efeitos colaterais significativos, como distúrbios metabólicos, como hiperglicemia, resistência à insulina e obesidade, além de osteoporose, supressão da função adrenal e aumento da suscetibilidade a infecções (LONGUI, 2007; RAMAMMORTHY & CIDLOWSKI, 2016; REICHARDT *et al.*, 2021).

Dentre os glicocorticoides, a dexametasona (DEXA) é amplamente utilizada na prática clínica, indicada para o tratamento de condições alérgicas, inflamatórias e sintomas associados a diversas doenças, incluindo distúrbios reumáticos, dermatológicos, oculares, glandulares, pulmonares, hematológicos e gastrintestinais, tanto em adultos quanto em crianças. Trata-se de um glicocorticoide que mimetiza a ação do cortisol, tornando essa ação mais prolongada, sendo capaz de suprimir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por 36 a 72 horas (RHEN & CIDLOWSKI, 2005). A DEXA é mais potente que o cortisol e apresenta ausência de atividade mineralocorticoide, característica que contribui para um menor perfil de efeitos colaterais (GUYTON & HALL, 2006). Um exemplo de sua aplicação avançada foi descrito por LORSCHERIDER *et al.* (2019), que desenvolveram micelas mistas em nanoescala para encapsular o palmitato de DEXA, demonstrando eficácia no alívio da inflamação em modelos de artrite reumatoide.

O mecanismo de ação da DEXA envolve a estabilização de membranas lisossômicas

em leucócitos, reduzindo a liberação de enzimas inflamatórias e a resposta vascular a estímulos lesivos. Além disso, diminui a expressão endotelial de moléculas de adesão, dificultando a migração de leucócitos, inibe a angiogênese e bloqueia a liberação do ácido araquidônico ao inibir a fosfolipase A2, reduzindo, assim, a produção de prostaglandinas e leucotrienos (PETTET *et al.*, 1996; MACEDO & OLIVEIRA, 1998).

O uso prolongado de DEXA, assim como outros glicocorticoides, pode acarretar efeitos colaterais significativos, como aumento de peso, hipertensão, osteoporose, hiperglicemia, fraqueza muscular, úlcera gástrica e maior susceptibilidade a infecções. Esses efeitos decorrem de sua ação sistêmica sobre múltiplos tecidos, incluindo o metabolismo da glicose, no qual atua como hormônio diabetogênico, promovendo gliconeogênese hepática e reduzindo a captação de glicose nos tecidos periféricos (BAUERLE & HARRIS, 2016). Além disso, induz resistência à insulina, agravando o controle glicêmico e elevando o risco de diabetes melitus tipo 2 (RHEN & CIDLOWSKI, 2005). Tais efeitos metabólicos, somados à supressão da função adrenal e alterações cardiovasculares, reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas que reduzam os riscos associados ao uso contínuo de glicocorticoides (LONGUI, 2007; HODGENS & SHARMAN, 2023).

Diante do exposto, a busca por novas intervenções terapêuticas para o tratamento de doenças inflamatórias tem sido crescente, especialmente incluindo produtos naturais ou sua combinação com fármacos, visando reduzir os efeitos colaterais por meio do uso de menores concentrações. Entre esses produtos destacam-se os de origem apícola e meliponícola, como a própolis e a geoprópolis (GEO). O uso desses produtos remonta à antiguidade, os quais, nas últimas décadas, têm sido amplamente estudados, sobretudo a própolis produzida por abelhas do gênero *Apis*.

As abelhas sociais da família Apidae dividem-se nas subfamílias Apinae, com a espécie *Apis mellifera* L., e Meliponinae, conhecidas como abelhas sem ferrão (SILVEIRA *et al.*, 2002). Os meliponíneos, distribuídos em regiões tropicais e subtropicais, incluem mais de 400 espécies nativas no Brasil, sendo criadas comercialmente devido à facilidade de manejo e segurança (LAVINAS *et al.*, 2019; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2019).

As abelhas coletam resinas vegetais e as misturam com secreções mandibulares para produzir própolis, cuja composição varia conforme a flora local e a subespécie de abelha (BANKOVA *et al.*, 2019). A GEO, por sua vez, é elaborada com adição de barro ou terra, como ocorre com a *Melipona fasciculata* Smith, popularmente conhecida como “tiúba do Maranhão” (SOUZA JUNIOR *et al.*, 2019; SILVEIRA *et al.*, 2002). Ambas são utilizadas

na colmeia como parte da estrutura interna, regulação térmica, barreira antimicrobiana e antisséptica (GHISALBERTI, 1979; SALATINO *et al.*, 2005).

A própolis de *A. mellifera* tem sido associada a propriedades imunomoduladora (ORSI *et al.*, 2000; SFORCIN, 2007), antitumoral (ORSOLIC & BASIC, 2005), antimicrobiana (MOHAMMADZADEH *et al.*, 2007), antifúngica (MURAD *et al.*, 2002), antioxidante (AHN *et al.*, 2004), hepatoprotetora (BHADAURIA *et al.*, 2008), cicatrizante e anti-inflamatória, atribuídas a compostos como ácidos fenólicos, flavonoides e terpenos (MENEZES, 2005). Sua composição é influenciada por fatores geográficos e florísticos (BANKOVA *et al.*, 2000).

Estudos mostram que o extrato de própolis inibe a proliferação de macrófagos RAW 264.7, reduz EROs, óxido nítrico (NO), COX-2, IL-1 β e IL-6, demonstrando potencial anti-inflamatório (ASGHARPOUR *et al.*, 2019). A própolis vermelha brasileira também inibiu citocinas inflamatórias e genes relacionados à migração celular, sendo tão eficaz quanto a DEXA, embora por mecanismos distintos (SILVA *et al.*, 2017).

A GEO é um produto elaborado por abelhas sem ferrão pertencentes à tribo *Meliponini*, amplamente distribuídas em regiões tropicais e subtropicais. Diferentemente da própolis produzida por *Apis mellifera*, a GEO é formada a partir da mistura de resinas vegetais coletadas pelas abelhas com secreções salivares, cera e partículas de solo ou barro, o que confere características físico-químicas distintas a esse produto. Essa composição complexa reflete diretamente a diversidade botânica da região onde as abelhas coletam os materiais e pode influenciar significativamente suas propriedades biológicas (SALATINO *et al.*, 2005; BANKOVA *et al.*, 2019).

Tradicionalmente, produtos derivados de abelhas têm sido utilizados na medicina popular para o tratamento de diferentes condições patológicas, incluindo infecções, processos inflamatórios e doenças de pele. No caso específico da GEO, seu uso empírico, por comunidades indígenas e populações regionais, tem sido descrito no tratamento de infecções, dermatoses e distúrbios imunológicos, o que despertou interesse científico na investigação de suas propriedades farmacológicas (FREITAS *et al.*, 2008; SOUZA *et al.*, 2019). Estudos têm demonstrado que esse produto apresenta uma composição química complexa, que pode incluir ácidos graxos, compostos fenólicos, flavonoides, triterpenos e saponinas, moléculas frequentemente associadas a atividades biológicas relevantes (DUTRA *et al.*, 2008).

Diversos trabalhos têm demonstrado que a GEO apresenta atividades biológicas importantes, como propriedades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias,

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEBERSOLD, R.; MANN, M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature*, v. 537, p. 347-355, 2016.
- AHN, M. R.; KUMAZAWA, S.; HAMASAKA, T.; BANG, K. S.; NAKAYAMA, T. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 52, p. 7286-7292, 2004.
- AKIRA, S.; UEMATSU, S.; TAKEUCHI, O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, v. 124, p. 783-801, 2006.
- ALANAZI, S.; ALENZI, N.; FEARNLEY, J.; HARNETT, W.; WATSON, D. G. Temperate propolis has anti-inflammatory effects and is a potent inhibitor of nitric oxide formation in macrophages. *Metabolites*, v. 10, p. 413, 2020.
- ALQARNI, A. M.; NIWASABUTRA, K.; SAHLAN, M.; FEARNLEY, H.; FEARNLEY, J.; FERRO, V. A.; WATSON, D. G. Propolis exerts an anti-inflammatory effect on PMA- differentiated THP-1 cells via inhibition of purine nucleoside phosphorylase. *Metabolites*, v. 9, p. 75, 2019.
- AMARAL, E. P.; RITEAU, N.; MOAYERI, M.; MAIER, N.; MAYER-BARBER, K. D.; PEREIRA, R. M.; LAGE, S. L.; KUBLER, A.; BISHAI, W. R.; D'IMPÉRIO-LIMA, M. R.; SHER, A.; ANDRADE, B. B. Lysosomal cathepsin release is required for NLRP3-inflammasome activation by *Mycobacterium tuberculosis* in infected macrophages. *Frontiers in Immunology*, v. 9, art. 1427, 2018.
- ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. Anti-inflamatórios hormonais: glicocorticóides. *Einstein*, v. 6, p. S159-S165, 2008.
- ARAÚJO, M. J. A. M. Estudo de parâmetros toxicológicos em animais tratados com própolis e geoprópolis de abelhas nativas do Maranhão. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade e Conservação) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2009.
- ARAÚJO, M. J. A. M.; BANKOVA, V.; SFORCIN, J. M. The chemical composition and pharmacological activities of geopropolis produced by *Melipona fasciculata* Smith in Northeast Brazil. *Journal of Molecular Pathophysiology*, v. 4, p. 12-20, 2015.
- ARULSELVAN, P.; FARD, M. T.; TAN, W. S.; GOTHAI, S.; FAKURAZI, S.; NORHAIZAN, M. E.; KUMAR, S. S. Role of antioxidants and natural products in inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2016, p. 1-15, 2016.
- ASGHARPOUR, F.; MOGHADAMNIA, A. A.; MOTALLEBNEJAD, M.; NOURI, H. R. Propolis attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses through intracellular ROS and NO levels along with downregulation of IL-1 β and IL-6 expressions in murine RAW 264.7 macrophages. *Journal of Food Biochemistry*, v. 43, p. 12926, 2019.
- ASSUNÇÃO, A. K. M. Efeito antitumoral do tratamento profilático com extrato hidroalcoólico de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2016.
- AUFFRAY, C.; SIEWEKE, M. H.; GEISSMANN, F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annual Review of Immunology*, v. 27, p. 669-692, 2009.
- AZAB, A.; NASSAR, A.; AZAB, A. N. Anti-inflammatory activity of natural products. *Molecules*, v. 21, p. 1-10, 2016.
- BACHIEGA, T. F.; ORSATTI, C. L.; PAGLIARONE, A. C.; SFORCIN, J. M. The effects of propolis and its isolated compounds on cytokine production by murine macrophages. *Phytotherapy Research*, v. 26, p. 1308-1313, 2012.

- BANKOVA, V.; BERTELLI, D.; BORBA, R.; CONTI, B. J.; CUNHA, I. B. S.; DANERT, C.; EBERLIN, M. N.; SFORCIN, J. M. Standard methods for *Apis mellifera* propolis research. *Journal of Apicultural Research*, v. 58, p. 1-49, 2019.
- BANKOVA, V.; CHRISTOV, R.; MARCUCCI, M. C.; POPOV, S. Constituents of Brazilian geopropolis. *Zeitschrift für Naturforschung*, v. 53, p. 402-406, 1998.
- BANKOVA, V.; POPOV, M. Propolis of stingless bees: a promising source of biologically active compounds. *Pharmacognosy Reviews*, v. 1, p. 88-92, 2007.
- BARRY, J.; SHAKIBAKHO, S.; DURRER, C.; KIRCHNER, T.; HEUSCHMANN, P.; HÖLSCHER, M. Hyporesponsiveness to the anti-inflammatory action of interleukin-10 in type 2 diabetes. *Scientific Reports*, v. 6, p. 21244, 2016.
- BASIL, M. C.; LEVY, B. D. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, v. 16, p. 51-67, 2016.
- BEDARD, K.; KRAUSE, K. H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, v. 87, p. 245-313, 2007.
- BHADAURIA, M.; NIRALA, S. K.; SHUKLA, S. Multiple treatment of propolis extract ameliorates carbon tetrachloride induced liver injury in rats. *Food and Chemical Toxicology*, v. 46, p. 2703-2712, 2008.
- BHOL, N. K.; BHANJADEO, M. M.; SINGH, A. K.; DASH, U. C.; OJHA, R. R.; MAJHI, S.; NAYAK, B.; MOHANTY, P. The interplay between cytokines, inflammation, and antioxidants: mechanistic insights and therapeutic potentials of various antioxidants and anti-cytokine compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 178, p. 117177, 2024.
- BLONSKA, M.; BRONIKOWSKA, J.; PIETSZ, G.; CZUBA, Z.P.; SCHELLER, S.; KROL, W. Effects of ethanol extract of propolis (EEP) and its flavones on inducible gene expression in J774A.1 macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 91, p. 25-30, 2004.
- BONYEK-SILVA, I.; NUNES, S.; SANTOS, R. L.; LIMA, F. R.; LAGO, A.; SILVA, J.; CARVALHO, L. P.; ARRUDA, S. M.; SEREZANI, H. C.; CARVALHO, E. M.; BRODSKYN, C. I.; TAVARES, N. M. Unbalanced production of LTB4/PGE2 driven by diabetes increases susceptibility to cutaneous leishmaniasis. *Emerging Microbes & Infections*, v. 9, p. 1275-1286, 2020.
- BUENO-SILVA, B.; KAWAMOTO, D.; ANDO-SUGUIMOTO, E. S.; CASARIN, R. C. V.; ALENCAR, S.M.; ROSALEN, P.L.; MAYER, M.P.A. Brazilian red propolis effects on peritoneal macrophage activity: Nitric oxide, cell viability, pro-inflammatory cytokines and gene expression. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 207, p. 100-107, 2017.
- BÚFALO, M. C.; CANDEIAS, J. M.; SFORCIN, J. M. In vitro cytotoxic effect of Brazilian green on human laryngeal epidermoid carcinoma (HEp-2) cells. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v. 6, p. 483-487, 2009.
- BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, v. 36, p. 347-363, 1998.
- CARVALHO, P. C.; LIMA, D. B.; LEPREVOST, F. V.; SANTOS, M. D.; FISCHER, J. S.; AQUINO, P. F.; BRIGGS, S. D.; BARBOSA, V. C. Integrated analysis of shotgun proteomic data with PatternLab for proteomics 4.0. *Nature Protocols*, v. 11, p. 102-117, 2016.
- CAYROL, C.; GIRARD, J. P. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunological Reviews*, v. 281, p. 154-168, 2018.
- CHANG, W. T.; HONG, M. Y.; CHEN, C. L.; HWANG, C. Y.; TSAI, C. C.; CHUANG, C. C. Mutant glucocorticoid receptor binding elements on the interleukin-6 promoter regulate dexamethasone effects. *BMC Immunology*, v. 22, p. 24, 2021.
- CHANPUT, W.; MES, J. J.; WICHERS, H. J. THP-1 cell line: an in vitro cell model for immune modulation approach. *International Immunopharmacology*, v. 23, p. 37-45,

- 2014.
- CHEN, L.; DENG, H.; CUI, H.; FANG, J.; ZUO, Z.; DENG, J.; LI, Y.; WANG, X.; ZHAO, L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, v. 9, p. 7204-7218, 2017.
- CHEN, S.; SAEED, A.; LIU, Q.; JIANG, Q.; XU, H.; XIAO, G. G.; LU, L.; LI, Y. Macrophages in immunoregulation and therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, p. 207, 2023.
- CONUS, S. Cathepsins and their involvement in immune responses. *Swiss Medical Weekly*, v. 140, p. w13156, 2010.
- COUTINHO, A. E.; CHAPMAN, K. E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 335, p. 2-13, 2011.
- CRABTREE, G. R.; GILLIS, S.; SMITH, K. A.; MUNCK, A. Glucocorticoids and immune responses. *Arthritis & Rheumatology*, v. 22, p. 1246-1256, 1979.
- CUNHA, M. G.; ROSALEN, P. L.; FRANCHIN, M.; ALENCAR, S. M.; IKEGAKI, M.; RANSOM, T.; BEUTLER, J. A. Antiproliferative constituents of geopropolis from the bee *Melipona scutellaris*. *Planta Medica*, v. 82, p. 190-194, 2015.
- DINARELLO, C. A.; NOVICK, D.; KIM, S.; KAPLANSKI, G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Frontiers in Immunology*, v. 4, p. 289, 2013.
- DOBROWOLSKI, J. W.; VOHORA, S. B.; SHARMA, K.; SHAH, S. A.; NAQVI, S. A.; DANDIYA, P. C. Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 35, p. 77-82, 1991.
- DUALIBE, S. A. C.; GONÇALVES, A. G.; AHID, F. J. M. Effect of a propolis extract on *Streptococcus mutans* counts in vivo. *Journal of Applied Oral Science*, v. 15, p. 420-423, 2007.
- DUTRA, R. P.; NOGUEIRA, A. M. C.; MARQUES, R. R. O.; COSTA, M. C. P.; RIBEIRO, M. N. S. Avaliação farmacognóstica de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith da Baixada Maranhense, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, p. 557-562, 2008.
- DUTRA, R. P.; ABREU, B. V. B.; CUNHA, M. S.; BATISTA, M. C. A.; TORRES, L. M. B.; NASCIMENTO, F. R. F.; RIBEIRO, M. N. S.; GUERRA, R. N. M. Phenolic acids, hydrolyzable tannins, and antioxidant activity of geopropolis from the stingless bee *Melipona fasciculata* Smith. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 62, p. 2549-2557, 2014.
- ERDOES, G.; BALMER, M. L.; SLACK, E.; KOCSIS, I.; LEHMANN, L. E.; EBERLE, B.; STUBER, F.; BOOK, M. CD62L (L-Selectin) shedding in monocytes/granulocytes: perioperative immune assessment. *PLOS One*, v. 8, p. 12, 2013.
- FERREIRA, B. L.; GONZAGA, L.V.; VITALI, L.; MICKE, G. A.; MALTEZ, H. F.; RESSUREIÇÃO, C.; COSTA, A. C. O. Southern-Brazilian geopropolis: a potential source of polyphenolic compounds and assessment of mineral composition. *Food Research International*, v. 126, p. 108683, 2019.
- FOUGÈRE, B.; BOULANGER, E.; NOURHASHÉMI, F.; GUYONNET, S.; CESARI, M. Chronic inflammation: accelerator of biological aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 72, p. 1218-1225, 2016.
- FRANCESCHI, C.; CAMPISI, J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 69, p. 4-9, 2014.
- FRANCHIN, M.; CUNHA, M. G.; DENNY, C.; NAPIMOGA, M. H.; CUNHA, T. M.; KOO, H.; DE ALENCAR, S. M.; IKEGAKI, M.; ROSALEN, P. L. Geopropolis from

- Melipona scutellaris decreases the mechanical inflammatory hypernociception by inhibiting the production of IL-1 β and TNF- α . *Journal of Ethnopharmacology*, v. 143, p. 709-715, 2012.
- FREITAS, M. O.; PONTE, F. A. F.; LIMA, M. A. S.; SILVEIRA, E. R. Flavonoids and triterpenes from the nest of the stingless bee *Trigona spinipes*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 19, p. 532-535, 2008.
- FURMAN, D.; CAMPISI, J.; VERDIN, E.; CARRERA-BASTOS, P.; TARG, S.; FRANCESCHI, C.; FERRUCCI, L.; GILROY, D. W.; FASANO, A.; MILLER, G. W.; MILLER, A. H.; MANTOVANI, A.; WEYAND, C. M.; BARIC, R.; GORONZY, J. J.; RANDO, T. A.; EFFROS, R. B.; LUCIA, A.; KLEINSTREUER, N.; SLAVICH, G. M. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, v. 25, p. 1822-1832, 2019.
- GARCÍA-DOMÍNGUEZ, M. The role of TNF- α in neuropathic pain: an immunotherapeutic perspective. *Life*, v. 15, p. 785, 2025.
- GHISALBERTI, E. L. Propolis: a review. *Bee World*, v. 60, p. 59-84, 1979.
- GHOLAMI, A.; DINARVAND, N.; HARIRI, M. Propolis supplementation can reduce serum level of interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor- α : an updated systematic review and dose-response meta-analysis on randomized clinical trials. *Journal of Health, Population and Nutrition*, v. 43, p. 119, 2024.
- GOMES, V. A. Estudo das atividades anti-inflamatória e antinociceptiva da própolis de *Melipona compressipis fasciculata* (tiúba). Monografia (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, UFMA, São Luís, 2005.
- GUAN, X.; LI, C.; WANG, X.; YANG, L. Engineered M2 macrophage-derived exosomes: mechanisms and therapeutic potential in inflammation regulation and regenerative medicine. *Acta Biomaterialia*, v. 203, p. 10, 2025.
- GUO, H.; CALLAWAY, J.B.; TING, J.P.Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*, v. 21, p. 677-687, 2015.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Textbook of medical physiology*. 11. ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006.
- HAMPTON, M. B.; O'CONNOR, K. M. Peroxiredoxins and the regulation of cell death. *Molecules and Cells*, v. 39, n. 1, p. 72-76, 2016.
- HAN, N. R.; KO, S. G.; PARK, H. J.; MOON, P. D. Dexamethasone attenuates oncostatin M production via suppressing PI3K/Akt/NF- κ B signaling in neutrophil-like differentiated HL-60 cells. *Molecules*, v. 27, p. 129, 2022.
- HENDERSON, N. C.; SETHI, T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunology Reviews*, v. 230, p. 160-171, 2009.
- HIRAIWA, M.; TAYLOR, E.M.; CAMPANA, W.M.; DARIN, S.J.; O'BRIEN, J.S. Prosaposin receptor: evidence for a G-protein-associated receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 240, p. 415-418, 1997.
- HODGENS, A.; SHARMAN, T. Corticosteroids. *StatPearls*, v. 2025, p. 1-6, 2025.
- HONORIO, M. da S.; SARTORI, A. A.; RIPARI, N.; SANTIAGO, K. B.; SFORCIN, J. M. Anti-inflammatory action of geopropolis produced by stingless bees on human peripheral blood mononuclear cells. *Human Immunology*, v. 85, n. 4, p. 110825, 2024.
- HORI, J. I.; ZAMBONI, D. S.; CARRÃO, D. B.; GOLDMAN, G. H.; BERRETTA, A. A. The inhibition of inflammasome by Brazilian propolis (EPP-AF). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2013, 2013.
- HORNUNG, V.; BAUERNFEIND, F.; HALLE, A.; SAMSTAD, E. O.; KONO, H.; ROCK, K. L.; FITZGERALD, K. A.; LATZ, E. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nature Immunology*, v. 9, n. 8, p. 847-856, 2008.

- HOSHINO, A.; COSTA-SILVA, B.; SHEN, T. L.; RODRIGUES, G.; HASHIMOTO, A.; TESIC MARK, M. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*, v. 527, p. 329–335, 2015.
- ITALIANI, P.; BORASCHI, D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Frontiers in Immunology*, v. 5, p. 514, 2014.
- ITO, Y.; NAKAHARA, F.; KAGOYA, Y.; KUROKAWA, M. CD62L expression level determines the cell fate of myeloid progenitors. *Stem Cell Reports*, v. 16, p. 2871–2886, 2021.
- IYER, S. S.; CHENG, G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Critical Reviews in Immunology*, v. 32, p. 23-63, 2012.
- JANEWAY, C. A.; MEDZHITOV, R. Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology*, v. 20, p. 197-216, 2002.
- JEON, Y. J.; HAN, S. H.; LEE, Y. W.; LEE, M.; YANG, K. H.; KIM, H. M. Dexamethasone inhibits IL-1 beta gene expression in LPS-stimulated RAW 264.7 cells by blocking NF-kappa B/Rel and AP-1 activation. *Immunopharmacology*, v. 48, p. 173-183, 2000.
- JIN, K.; QIAN, C.; LIN, J.; LIU, B. Cyclooxygenase-2-Prostaglandin E2 pathway: a key player in tumor-associated immune cells. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1099811, 2023.
- KAVAL, M.E.; CAKIR, B.; POLATLI, E.; RENÇBER, S.; KARAVANA, S.Y.; NALBANTSOY, A.; BALCI, T.; GÜNGÖR, T.; KIVÇAK, B. IL-1 β , IL-6 and TNF- α expression levels of macrophage cells induced by benzydamine hydrochloride, benzydamine hydrochloride with chitosan, calcium hydroxide and chlorhexidine medicaments: an ELISA study. *Dental Materials Journal*, v. 41, p. 545-551, 2022.
- KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity. *Nature Immunology*, v. 11, p. 373-384, 2010.
- KAWASAKI, T.; KAWAI, T. Toll-like receptor signaling pathways. *Frontiers in Immunology*, v. 5, p. 461, 2014.
- KERN, J.A.; LAMB, R.J.; REED, J.C.; DANIELE, R.P.; NOWELL, P.C. Dexamethasone inhibition of interleukin 1 beta production by human monocytes: posttranscriptional mechanisms. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 81, p. 237-244, 1988.
- KIM, B.Y.; SON, Y.; LEE, J.; CHOI, J.; KIM, C.D.; BAE, S.S. Dexamethasone inhibits activation of monocytes/macrophages in a milieu rich in 27-oxygenated cholesterol. *PLoS One*, v. 12, p. 0189643, 2017.
- KÖNIG, S.; PACE, S.; PEIN, H.; HEINEKAMP, T.; KRAMER, J.; ROMP, E.; STRAßBURGER, M.; TROISI, F.; PROSCHAK, E.; BRÄSE, S.; HERKER, E.; WERZ, O. Gliotoxin from *Aspergillus fumigatus* abrogates leukotriene B4 formation through inhibition of leukotriene A4 hydrolase. *Cell Chemical Biology*, v. 26, p. 524-534, 2019.
- KUROWSKA, A.; BODYS-CUPAK, I.; STASZKIEWICZ, M.; SZKLARCZYK, J.; ZALEWSKA-PUCHAŁA, J.; KLIŚ-KALINOWSKA, A.; MAZUR, A. Interleukin-6 and melatonin as predictors of cognitive, emotional and functional ageing of older people. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, p. 3623, 2020.
- LAVINAS, F.C.; MACEDO, E.H.B.C.; SÁ, G.B.L.; AMARAL, A.C.F.; SILVA, J.R.A.; AZEVEDO, M.M.B.; VIEIRA, B.A.; VERMILHO, A.B.; TELES, R.P.; MARINS, M.L.; NUNES, A.P.F. Brazilian stingless bee propolis and geopropolis: Promising sources of biologically active compounds. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 29, p. 389-399, 2019.
- LEE, J.K.; KIM, N.J. Recent advances in the inhibition of p38 MAPK as a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules*, v. 22, p. 1287, 2017.
- LI, H.; MENG, Y.; HE, S.; TAN, X.; ZHANG, Y.; ZHANG, X.; WANG, L. Macrophages, chronic inflammation, and insulin resistance. *Cells*, v. 11, p. 3001, 2022.

- LIBÉRIO, S.A.; PEREIRA, A.L.A.; ARAÚJO, M.J.A.M.; DUTRA, R.P.; NASCIMENTO, F.R.F.; MONTEIRO-NETO, V.; RIBEIRO, M.N.S.; GONÇALVES, A.G.; GUERRA, R.N.M. The potential use of propolis as a cariostatic agent and its actions on mutans group streptococci. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 125, p. 1-9, 2009.
- LIU, F.-T.; RABINOVICH, G.A. Galectins as modulators of tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, v. 5, p. 29-41, 2005.
- LIU, X.; WANG, K.; WANG, L.; KONG, L.; HOU, S.; WAN, Y.; MA, J.; XIAO, Y.; ZHANG, Y.; WANG, J.; ZHANG, J.; ZHANG, Y.; LIU, Y.; LI, X.; ZHANG, Y.; YANG, J.; WANG, X.; LIU, J. Hepatocyte leukotriene B4 receptor 1 promotes NAFLD development in obesity. *Hepatology*, v. 78, p. 562-577, 2023.
- LOCATI, M.; MANTOVANI, A.; SICA, A. Macrophage activation and polarization as an adaptive component of innate immunity. *Advances in Immunology*, v. 120, p. 163-184, 2013.
- LONGUI, C.A. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. *Jornal de Pediatria*, v. 83, p. 163-171, 2007.
- LORSCHERIDER, M.; TSAPIS, N.; UR-REHMAN, M.; GAUDIN, F.; STOLFA, I.; ABREU, S.; MURA, S.; CHAMINADE, P.; ESPELI, M.; FATTAL, E. Dexamethasone palmitate nanoparticles: An efficient treatment for rheumatoid arthritis. *Journal of Controlled Release*, v. 301, p. 130-141, 2019.
- LU, Y.C.; YEH, W.C.; OHASHI, P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*, v. 42, p. 145-151, 2008.
- MACEDO, J.M.S.; OLIVEIRA, I.R. Corticoesteróides. *Farmacologia*, v. 4, p. 760-775, 1998.
- MACEDO, R.B.V.; KAKEHASI, A.M.; MELO, A.M.V. Ação da IL-33 na artrite reumatoide: contribuição para a fisiopatologia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 56, p. 451-457, 2016.
- MAMUN, A.A.; SHAO, C.; GENG, P.; WANG, S.; XIAO, J. Polyphenols targeting NF- κ B pathway in neurological disorders: what we know so far? *International Journal of Biological Sciences*, v. 20, p. 1332-1355, 2024.
- MANTOVANI, A.; BISWAS, S.K.; GALDIERO, M.R.; SICA, A.; LOCATI, M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *The Journal of Pathology*, v. 229, p. 176-185, 2013.
- MCLEOD, K.; WALKER, J.T.; HAMILTON, D.W. Galectin-3 regulation of wound healing and fibrotic processes: insights for chronic skin wound therapeutics. *Journal of Cell Communication and Signaling*, v. 12, p. 281-287, 2018.
- MEDCALF, R. L.; STASIUK, R.; DAVIES, M. J. The serpin PAI-2: structure, function and role in disease. *Biochemical Society Transactions*, v. 35, p. 285-288, 2007.
- MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, v. 454, p. 428-435, 2008.
- MENEZES, H. Própolis: uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. *Arquivos do Instituto de Biologia*, v. 72, p. 405-411, 2005.
- MOHAMMADZADEH, S.; SHARRIATPANAH, M.; HAMED, M.; AHMADKHANIHA, R.; SAMADI, N.; OSTAD, S.N. Chemical composition, oral toxicity and antimicrobial activity of Iranian propolis. *Food Chemical*, v. 103, p. 1097-1103, 2007.
- MOSSER, D. M.; EDWARDS, J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*, v. 8, p. 958-969, 2008.
- MURAD, J. M.; CALVI, S. A.; SOARES, A. M. V. C.; BANKOVA, V.; SFORCIN, J. M. Effects of propolis from Brazil and Bulgaria on fungicidal activity of macrophages against *Paracoccidioides Brasiliense*'s. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 79, p. 331-

- 334, 2002.
- MURRAY, P. J.; WYNN, T. A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology*, v. 11, p. 723-737, 2011.
- NASCIMENTO, D. C.; VIEIRA, L. V.; OLIVEIRA, S. C.; SILVA, T. A.; GARCIA, M. A.; FERREIRA, B. R. Comparative analysis of macrophage responses derived from THP-1 cells and primary human monocytes. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 9677084, 2022.
- NUZZI, R.; ROSSI, A.; NUZZI, A. Intravitreal dexamethasone: variation of surgical technique and prevention of ocular complications with ASOCT follow-up. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, v. 260, p. 2819-2828, 2022.
- OKIN, D.; MEDZHITOV, R. Evolution of inflammatory diseases. *Current Biology*, v. 22, p. R733-R740, 2012.
- OLIVEIRA, L.P.G.; CONTE, F.L.; CARDOSO, E.O.; CONTI, B.J.; SANTIAGO, K.B.; GOLIM, M.A.; CRUZ, M.T.; SFORCIN, J.M. Immunomodulatory/inflammatory effects of geopropolis produced by *Melipona fasciculata* Smith in combination with doxorubicin on THP-1 cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 68, p. 1551-1558, 2016.
- OLIVEIRA, L.P.G.; CONTE, F.L.; OLIVEIRA CARDOSO, E.; CONTI, B.J.; SANTIAGO, K.B.; DE ASSIS GOLIM, M.; CRUZ, M.T.; SFORCIN, J.M. A new chemotherapeutic approach using doxorubicin simultaneously with geopropolis favoring monocyte functions. *Life Sciences*, v. 217, p. 81-90, 2019.
- ORSI, R.O.; FUNARI, S.R.C.; SOARES, A.M.V.C.; CALVI, S.A.; OLIVEIRA, S.L.; SFORCIN, J.M.; BANKOVA, V. Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, v. 6, p. 205-219, 2000.
- ORSOLIC, N.; BASIC, I. Antitumor, hematostimulative and radioprotective action of water-soluble derivative of propolis (WSDP). *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 59, p. 561-570, 2005.
- PAHWA, R.; GOYAL, A.; JIALAL, I. Chronic inflammation. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
- PAIVA-OLIVEIRA, E.L.; SILVA, A.C.; SILVA, R.M.; SEVENINI, L.A.; MELO, H.A.; LAGROTA-CANDIDO, J.; QUIRICO-SANTOS, T. Inflamassoma e sua repercussão clínica: revisão da literatura. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 11, p. 96-102, 2012.
- PANIGRAHY, D.; GILLIGAN, M.M.; SERHAN, C.N.; KASHFI, K. Resolution of inflammation: an organizing principle in biology and medicine. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 227, p. 107879, 2021.
- PARK, E.K.; PARK, E.Y.; SHIN, Y.W. et al. Optimized THP-1 differentiation for phenotypic and functional macrophage studies. *Inflammation Research*, v. 56, p. 45-50, 2007.
- PÉDRON, T; GIRARD, R; CHABY, R. Down-modulation of L-selectin by lipopolysaccharide is not required for lipopolysaccharide-induced expression of CD14 in mouse bone marrow granulocytes. *Infection and immunity*, v. 69, p. 4287-4294, 2001.
- PETTET, G.; BYRNE, H.M.; MCELWAIN, D.L.; NORBURY, J. A model of wound-healing angiogenesis in soft tissue. *Mathematics Biosciences*, v. 136, p. 35-63, 1996.
- PINHO-RIBEIRO, F.A.; VERRI, W.A. Jr.; CHIU, I.M. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends in Immunology*, v. 38, p. 5-19, 2017.
- PUNYAWATTHANANUKOOL, S.; MATSUURA, R.; WONGCHANG, T.; KATSURADA, N.; TSURUYAMA, T.; TAJIMA, M.; NAKAGAWA, H.;

- NAKAMURA, K.; YAMAMOTO, N.; OKUMURA, Y.; FUKUDA, K.; ISHIDA, T.; YAMAMOTO, T.; KUSUHARA, S.; NAKAMURA, T.; HOSONO, T.; IHARA, K.; OHNO, T.; OKAZAKI, Y.; HAYASHIDA, Y.; YOKOYAMA, M.; SATO, T.; IWAMOTO, H.; YAMASHITA, Y.; OTSU, I.; OKAMURA, H.; NAKAMURA, M.; MIYAZAKI, S.; NAKAMURA, T. Prostaglandin E2-EP2/EP4 signaling induces immunosuppression in human cancer by impairing bioenergetics and ribosome biogenesis in immune cells. *Nature Communications*, v. 15, p. 9464, 2024.
- RAMAMOORTHY, S.; CIDLOWSKI, J.A. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 42, p. 15-41, 2016.
- REDONDO, P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*, v. 296, p. 301-305, 2002.
- REDONDO, A.C.C.; CECCON, E.J.R.; SILVEIRA-LESSA, A.L.; QUINELLO, C.; PALMEIRA, P.; CARVALHO, W.B.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Expressão do TLR-2 e do TLR-4 em monócitos de recém-nascidos a termo com sepse tardia. *Jornal de Pediatria*, v. 90, p. 472-478, 2014.
- REICHARDT, S.D.; AMOURET, A.; MUZZI, C.; VETTORAZZI, S.; TUCKERMANN, J.P.; LÜHDER, F.; REICHARDT, H.M. The role of glucocorticoids in inflammatory diseases. *Cells*, v. 10, p. 2921, 2021.
- RHEN, T.; CIDLOWSKI, J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine*, v. 353, p. 1711-1723, 2005.
- RICCI, E.; ROSELLETTI, E.; GENTILI, M.; SABBATINI, S.; PERITO, S.; RICCARDI, C.; MIGLIORATI, G. Glucocorticoid-induced leucine zipper-mediated TLR2 downregulation accounts for reduced neutrophil activity following acute dexamethasone treatment. *Cells*, v. 10, p. 2228, 2021.
- RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G.A. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 31, p. 986-1000, 2011.
- ROH, J.S.; KIM, S.; CHOI, S.J. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Network*, v. 18, n. 4, 2018.
- RONCHETTI, S.; RICCI, E.; MIGLIORATI, G.; GENTILI, M.; RICCARDI, C. How glucocorticoids affect the neutrophil life. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, p. 4090, 2018.
- SALATINO, A.; TEIXEIRA, E.W.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2, p. 33- 38, 2005.
- SANTIAGO, K. B.; CONTI, B. J.; CARDOSO, E. O.; CONTE, F. L.; TASCA, K. I.; ROMAGNOLI, G. G.; GOLIM, M. A.; CRUZ, M. T.; SFORCIN, J. M. Propolis anti-inflammatory effects on MAGE-1 and retinoic acid-treated dendritic cells and on Th1 and T regulatory cells. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v. 29, e20220044, 2023.
- SARAIVA, M.; VIEIRA, P.; O'GARRA, A. Biology and therapeutic potential of interleukin- 10. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 217, p. e20190418, 2020.
- SHELLER, J.; CHALÁRIS, A.; SCHMIDT-ARRAS, D.; ROSE-JOHN, S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, v. 1813, p. 878–888, 2011.
- SCHMITT, P.; DUVAL, A.; CAMUS, M.; LEFRANÇAIS, E.; ROGA, S.; DEDIEU, C.; LEBRETON, L.; TOUITOU, R.; GIRARD, J.P. TL1A is an epithelial alarmin that cooperates with IL-33 for initiation of allergic airway inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 221, p. e20231236, 2024.
- SCHRODER, W.A.; HIRATA, T.D.; LE, T.T.; GARDNER, J.; BOYLE, G.M.; ELLIS, J.;

- NAKAYAMA, E.; PATHIRANA, D.; NAKAYA, H.I.; SUHRBIER, A. SerpinB2 inhibits migration and promotes a resolution phase signature in macrophages. *Scientific Reports*, v. 9, p. 31455834, 2019.
- SEREZANI, C.H.; KANE, S.; COLLINS, L.; MORATO-MARQUES, M.; OSTERHOLZER, J.J.; PETERS-GOLDEN, M. Macrophage dectin-1 expression is controlled by leukotriene B4 via a GM-CSF/PU.1 axis. *Journal of Immunology*, v. 189, p. 906-915, 2012.
- SFORCIN, J.M. Propolis and the immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 113, p. 1-14, 2007.
- SHAPOURI-MOGHADDAM, A.; MOHAMMADIAN, S.; VAZINI, H.; TAGHADOSI, M.; ESMAEILI, S.A.; MARDANI, F.; SEIFI, B.; MOHAMMADI, A.; AFARIDOUN, H.; SAHEBKAR, A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*, v. 233, p. 6425-6440, 2018.
- SHARMA, B.R.; KANNEGANTI, T.D. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. *Nature Immunology*, v. 22, p. 550-559, 2021.
- SHIMASAKI, M.; ICHISEKI, T.; UEDA, S.; HIRATA, H.; KAWAHARA, N.; UEDA, Y. Mesenchymal stem cells preconditioned with hypoxia and dexamethasone promote osteoblast differentiation under stress conditions. *International Journal of Medical Sciences*, v. 21, p. 1511–1517, 2024.
- SIGDEL, T.K.; SUR, S.; BOADA, P.; MCDERMOTT, S.M.; ARLEHAMN, C.S.L.; MURRAY, K.O.; JENKINS, F.J.; HANSEN, K.; NAYAK, U.; VAZQUEZ, L.A.; REYES-TERAN, G.; SARMIENTO-SILVA, R.; NAHMOD, K.; NAHMOD, V.; YANG, J.Y.C.; O'DONNELL, E.; NAIR, V.; BESTARD, O.; ROIG, E.; VALERO, M.; GARCIA, M.; CRESPO, M.; SARWAL, M.M. Proteome analysis for inflammation related to acute and convalescent infection. *Inflammation*, v. 47, p. 346-362, 2024.
- SILVA, B.B.; KAWAMOTO, D.; ANDO-SUGUIMOTO, E.S.; CASARIN, R.C.V.; ALENCAR, S.M.; ROSALEN, P.L.; MAYER, M.P.A. Brazilian red propolis effects on peritoneal macrophage activity: Nitric oxide, cell viability, pro-inflammatory cytokines and gene expression. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 207, p. 100-107, 2017.
- SILVEIRA, F.A.; MELO, G.A.R.; ALMEIDA, E.A.B. *Abelhas brasileiras: sistemática e identificação*. Belo Horizonte: Composição e Arte, v. 2002, p. 253, 2002.
- SOUZA JÚNIOR, U.P.; CABRERA, S.P.; GUEDES DA SILVA, T.M.; SARMENTO DA SILVA, E.M.; CAMARA, C.A.; SARMENTO SILVA, T.M. Geopropolis gel for the adjuvant treatment of candidiasis – formulation and in vitro release assay. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 29, p. 278-286, 2019.
- SOUZA, S.A.; DA SILVA, T.M.G.; DA SILVA, E.M.S.; CAMARA, C.A.; SILVA, T.M.S. Characterisation of phenolic compounds by UPLC-QTOF-MS/MS of geopropolis from the stingless bee *Melipona subnitida* (jandaíra). *Phytochemical Analysis*, v. 29, p. 549-558, 2017.
- STENMARK, H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 10, p. 513–525, 2009.
- SUGIMOTO, M.A.; SOUSA, L.P.; PINHO, V.; PERRETTI, M.; TEIXEIRA, M.M. Resolution of inflammation: what controls its onset? *Frontiers in Immunology*, v. 7, p. 160, 2016.
- TEDER, T.; KÖNIG, S.; SINGH, R.; SAMUELSSON, B.; WERZ, O.; GARSCHA, U.; RAUSCH, M.; STEINHILBER, D.; RÅDBERG, L.; SCHUBERT-ZSILAVECZ, M.; STARK, H. Modulation of the 5-lipoxygenase pathway by chalcogen-containing inhibitors of leukotriene A4 hydrolase. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 7539, 2023.
- TEDESCO, S.; DE MASI, L.; BARBARIN, A.; FAVERO, E.; GALLI, P.; ROMEO, A.;

- MAZZON, E. THP-1 cells as a model for monocyte/macrophage differentiation: an overview. *Frontiers in Pharmacology*, v. 5, p. 71, 2018.
- TURK, V.; TURK, D.; TURK, B. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation to new frontiers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, v. 1824, p. 68-88, 2012.
- TURNER, I.T.; LIN, C.C.; LIN, W.N.; WU, W.L.; HSIAO, L.D.; YANG, C.M. Lung inflammation caused by adenosine-5'-triphosphate is mediated via Ca²⁺/PKCs-dependent COX-2/PGE2 induction. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, v. 45, p. 1657-1668, 2013.
- TURNER, M.D.; NEDJAI, B.; HURST, T.; PENNINGTON, D.J. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1843, p. 2563-2582, 2014.
- TYANOVA, S.; COX, J. Perseus: a bioinformatics platform for integrative analysis of proteomics data in cancer research. *Methods in Molecular Biology*, v. 1711, p. 133-148, 2018.
- VANE, J.R.; BAKHLE, Y.S.; BOTTING, R.M. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 38, p. 97-120, 1998.
- WANG, S.; CHU, Y.; YUAN, J.; LI, Y.; LIU, Z.; CHEN, X.; LIU, X.; WANG, Y.; LIU, Q.; LIU, J. Application and prospects of proteomic technology in inflammation: a review. *Food Science and Human Wellness*, v. 13, p. 2373-2385, 2024.
- WILLIAMS, M.A.; O'CALLAGHAN, A.; CORR, S.C. IL-33 and IL-18 in inflammatory bowel disease etiology and microbial interactions. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 1091, 2019.
- WINTERBOURN, C.C. The biological chemistry of hydrogen peroxide. *Methods in Enzymology*, v. 528, p. 3-25, 2013.
- YAMAGUCHI, A.; BOTTA, E.; HOLINSTAT, M. Eicosanoids in inflammation in the blood and the vessel. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 997403, 2022.
- YANG, S.; ZHAO, M.; JIA, S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023.
- YASIN, R.; MUSTAFA, S.; RAHMAN, M.; HASSAN, R.; ISMAIL, N. THP-1 macrophages: an overview of their use, advantages and limitations in inflammation research. *Journal of Immunological Methods*, v. 510, p. 113347, 2022.
- YUANITA, T.; KUNARTI, S.; ZUBAIDAH, N. East Java propolis effect on toll-like receptor 2 and nuclear factor-kappa B expression in chronic apical periodontitis. *Saudi Endodontic Journal*, v. 3, n. 2, p. 107-112, 2018.
- ZHANG, S.; LIU, Y.; LIANG, Q. Low-dose dexamethasone affects osteoblast viability by inducing autophagy via intracellular ROS. *Molecular Medicine Reports*, v. 17, p. 4307-4316, 2018.
- ZHANG, H.; SHI, N.; DIAO, Z.; CHEN, Y.; ZHANG, Y. Therapeutic potential of TNF- α inhibitors in chronic immune-mediated inflammatory diseases: a review. *Journal of Inflammation Research*, v. 13, p. 721-733, 2020.
- ZHANG, H.; LI, Y.; LIU, Y. An updated review of the pharmacological effects and potential mechanisms of hederagenin and its derivatives. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, p. 1374264, 2024.
- ZOCCAL, K.F.; SORGIA, C.A.; HORI, J.I.; PAULA-SILVA, F.W.; ARANTES, E.C.; SEREZANI, C.H.; ZAMBONI, D.S.; FACCIOLI, L.H. Opposing roles of LTB₄ and PGE₂ in regulating the inflammasome-dependent scorpion venom-induced mortality. *Nature Communications*, v. 7, p. 10760, 2016.
- ZULHENDRI, F.; LESMANA, R.; TANDEAN, S.; CHRISTOPER, A.; CHANDRASEKARAN, K.; IRSYAM, I.; SUWANTARA, I.; TIAHJONO, H.;

WIJAYA, Y.; WATHONI, N.; FELICIA, C.; JALIL, A.T.; ELARAJ, A.; ALBARRAQ, A.A.; SALAM, A.; NAW, A.; KHAN, A. Recent update on the anti-inflammatory activities of propolis. *Molecules*, v. 27, p. 8473, 2022.