



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

FERNANDA SOARES RASQUEL DE OLIVEIRA

**ATIVIDADE E MECANISMOS DE MEDIADORES LIPÍDICOS
PRÓ-RESOLUÇÃO EM MODELOS DE ARTRITE SÉPTICA
INDUZIDA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* E
ENDOMETRIOSE EM CAMUNDONGOS**

Londrina
2024

FERNANDA SOARES RASQUEL DE OLIVEIRA

**ATIVIDADE E MECANISMOS DE MEDIADORES LIPÍDICOS
PRÓ-RESOLUÇÃO EM MODELOS DE ARTRITE SÉPTICA
INDUZIDA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* E
ENDOMETRIOSE EM CAMUNDONGOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. Waldiceu Ap^o Verri Jr.

Londrina
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

D278a de Oliveira, Fernanda Soares Rasquel.

Atividade e mecanismos de Mediadores Lipídicos Pró-Resolução em modelos de artrite séptica induzida por *Staphylococcus aureus* e endometriose em camundongos / Fernanda Soares Rasquel de Oliveira. - Londrina, 2024.
123 f. : il.

Orientador: Waldiceu Aparecido Verri Jr..

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2024.

Inclui bibliografia.

1. Inflamação - Tese. 2. Dor - Tese. 3. Infecção - Tese. I. Aparecido Verri Jr., Waldiceu . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

FERNANDA SOARES RASQUEL DE OLIVEIRA

**ATIVIDADE E MECANISMOS DE MEDIADORES LIPÍDICOS
PRÓ-RESOLUÇÃO EM MODELOS DE ARTRITE SÉPTICA
INDUZIDA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* E
ENDOMETRIOSE EM CAMUNDONGOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Waldiceu Ap^o Verri Jr
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Dra. Mariana Marques Bertozzi
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Dra. Nayara Anitelli Artero
Centro de Excelência em Pesquisa, Ensino e
Atenção à Saúde (GEM)

Dra. Telma Saraiva dos Santos
Washington University in Saint Louis

Dr. Tiago Henrique Zaninelli
Washington University in Saint Louis

Londrina, 26 de março de 2024.

RESUMO

OLIVEIRA, F. S. R. **Atividade e mecanismos de mediadores lipídicos pró-resolução em modelos de artrite séptica induzida por *Staphylococcus aureus* e endometriose em camundongos**. 2024. 123 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

A artrite séptica é uma doença caracterizada pela inflamação articular causada frequentemente pela bactéria gram-positiva *Staphylococcus aureus*. Após a colonização do líquido sinovial, há um intenso processo inflamatório que resulta na formação de edema, sensibilização neuronal e destruição do tecido articular. Já a endometriose é uma doença dependente de estrógeno, que cursa com dor abdominal debilitante, e afeta até 10% das mulheres em idade reprodutiva. O processo inflamatório exacerbado, alta inervação e angiogênese característicos das lesões endometrióticas são raízes para os principais sintomas. Para ambas as doenças, existe uma necessidade de alternativas terapêuticas eficazes com menos efeitos colaterais. Os mediadores lipídicos pró-resolução Maresina 1 (MaR1), Maresina 2 (MaR2) e Resolvina D2 (RvD2) são moléculas endógenas que contribuem para o controle da infecção e resolução da inflamação. Neste trabalho, avaliamos os efeitos da MaR1 e RvD2 em um modelo murino de artrite séptica, e da MaR2 em modelo de endometriose em camundongos. Para o modelo de artrite séptica, animais foram infectados com *S. aureus* (ATCC 6538) e tratados com MaR1 ou RvD2. O efeito do tratamento foi avaliado pela hiperalgesia mecânica, edema, desconforto articular, score clínico, destruição tecidual, migração leucocitária e controle da infecção. Em cultura celular, avaliamos a produção de citocinas e capacidade bactericida de macrófagos derivados da medula óssea (BMDM) infectados e tratados com MaR1 ou RvD2. Os resultados demonstram que os tratamentos com MaR1 ou RvD2 foram eficazes em reduzir a dor articular, edema, desconforto, destruição tecidual, e melhoraram o score clínico. Além disso, a migração de leucócitos e controle da proliferação bacteriana foram amenizados. O tratamento com MaR1 ou RvD2 aumentou a capacidade bactericida de macrófagos, reduzindo a produção de IL-1 β e TNF- α . Em conjunto, estes resultados demonstram que os mediadores pró-resolução MaR1 e RvD2 controlam a inflamação resultante da infecção por *S. aureus*, sem favorecer a proliferação bacteriana. Para avaliar o efeito do tratamento com MaR2 no modelo de endometriose, avaliamos a hiperalgesia mecânica, mudanças na preferência térmica (como indicativo de desconforto abdominal) e comportamentos de dor manifesta. Observamos também alterações de tamanho e características microscópicas das lesões endometrióticas, tipos celulares que compõe a lesão e a formação de fibrose. Foi feita análise da expressão de mRNA (*bulk RNAseq*), e níveis de citocinas pró-inflamatórias foram mensurados. O tratamento com MaR2 reduziu a hiperalgesia mecânica, dor espontânea, desconforto abdominal, tamanho das lesões e a área de fibrose. Células da cavidade peritoneal, microambiente das lesões, apresentaram expressão reduzida de mediadores inflamatórios após o tratamento com MaR2. O perfil de citocinas e quimiocinas na lesão, assim como a migração de leucócitos e a expressão de receptor de estrógeno α (ER α) foram atenuados no grupo tratado com MaR2. Diante dos resultados observados, podemos concluir que estes lipídios possuem potencial terapêutico no tratamento tanto de doenças infecciosas, como a artrite séptica, quanto em contextos estéreis como a endometriose.

Palavras-chave: MaR1, MaR2, RvD2, artrite infecciosa, hiperalgesia.

ABSTRACT

OLIVEIRA, F. S. R. **Activity and mechanisms of pro-resolution lipid mediators in *Staphylococcus aureus*-induced septic arthritis and endometriosis models in mice**. 2024. 123 p. Doctorate (PhD in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

Septic arthritis is characterized by joint inflammation frequently caused by the gram-positive bacterium *Staphylococcus aureus*. After colonization of the synovial fluid, there is an intense inflammatory process that results in edema, neuronal sensitization and destruction of the joint tissue. Endometriosis is an estrogen-dependent disease that causes debilitating abdominal pain and affects up to 10% of women of reproductive age. The exacerbated inflammatory process, innervation and angiogenesis associated with endometriotic lesions are the cause of the main symptoms. For both diseases, there is a need for effective therapeutic alternatives with fewer side effects. The pro-resolving lipid mediators Maresin 1 (MaR1), Maresin 2 (MaR2) and Resolvin D2 (RvD2) are endogenous molecules that contribute to the control of infection and resolution of inflammation. In the present study, we evaluated the effects of MaR1 and RvD2 in a murine model of septic arthritis, and of MaR2 in endometriosis mouse model. For the septic arthritis model, animals were infected with *S. aureus* (ATCC 6538) and treated with MaR1 or RvD2. The effect of the treatment was evaluated by mechanical hyperalgesia, edema, joint discomfort, clinical score, tissue destruction, leukocyte migration and infection control. In vitro, we evaluated the production of cytokines and bactericidal activity of infected bone marrow-derived macrophages (BMDM) treated with MaR1 or RvD2. Results demonstrate that treatments with MaR1 or RvD2 were effective reducing articular hyperalgesia and edema, normalizing weight distribution and improving clinical score. Furthermore, leukocyte migration and bacterial growth were diminished. Treatment with MaR1 or RvD2 also increased BMDM bactericidal activity, while reducing the production of IL-1 β and TNF α . Taken together, these results demonstrate that the pro-resolving mediators MaR1 and RvD2 control *S. aureus*-induced inflammation and limited bacterial proliferation. To evaluate the effect of MaR2 treatment in the endometriosis model, we assessed mechanical hyperalgesia, changes in thermal preference (as indicative of abdominal discomfort), and overt pain behaviors. We also observed changes in size and microscopic characteristics of endometriotic lesions, cell types that make up the lesion and the formation of fibrosis. Analysis of mRNA expression (bulk RNAseq) was performed, and levels of pro-inflammatory cytokines were measured. Treatment with MaR2 reduced mechanical hyperalgesia, spontaneous pain, abdominal discomfort, lesion size and fibrosis area. Cells from the peritoneal cavity, the microenvironment of the lesions, showed reduced expression of inflammatory mediators after treatment with MaR2. The lesion's cytokine and chemokine expression profile, as well as leukocyte migration and estrogen receptor α (ER α) expression were attenuated after treatment with MaR2. Therefore, these results suggest a therapeutic potential of the tested lipid mediators in the treatment of infectious diseases, such as septic arthritis, and also in sterile contexts such as endometriosis.

Key-words: MaR1; MaR2; RvD2; infectious arthritis; hyperalgesia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Vias de contaminação e componentes da resposta fisiopatológica da artrite séptica.	09
Figura 2 - Delineamento experimental do modelo de artrite séptica.....	18
Figura 3 - Delineamento experimental do modelo de endometriose.	20
Figura 4 - Delineamento experimental do modelo de peritonite.	24
Figura 5 - Delineamento experimental dos ensaios in vitro.	24
Figura 6 - O tratamento com MaR1 reduz a hiperalgesia mecânica, o edema, o escore clínico e normaliza a distribuição de peso das patas traseiras em camundongos estimulados com <i>S. aureus</i>	28
Figura 7 - O tratamento com Maresina 1 atenua a destruição da cartilagem causada pela infecção por <i>S. aureus</i> em camundongos.....	31
Figura 8 - O tratamento com Maresina 1 aumenta a atividade bactericida de macrófagos derivados da medula óssea (BMDM) infectados com <i>S. aureus</i>	32
Figura 9 - O tratamento com MaR1 reduz a migração de leucócitos durante a infecção por <i>S. aureus</i>	33
Figura 10 - O tratamento com MaR1 reduz a infecção por <i>S. aureus</i>	35
Figura 11 - O tratamento com RvD2 diminui a hiperalgesia mecânica, o edema, o escore clínico e normaliza a distribuição de peso das patas traseiras em camundongos estimulados com <i>S. aureus</i>	36
Figura 12 - Resolvina D2 reduz a destruição da cartilagem causada pela infecção por <i>S. aureus</i>	39
Figura 13 - O tratamento com RvD2 reduz a infecção por <i>S. aureus</i>	41
Figura 14 - O tratamento com Maresina 2 (MaR2) reduz a hiperalgesia mecânica e dor espontânea em modelo de endometriose em camundongos.....	43
Figura 15 - O tratamento com MaR2 reduz o tamanho das lesões, mas não afeta o percentual de animais com lesões.	44
Figura 16 - Maresina 2 normaliza as mudanças na preferência térmica associadas à dor causada pela endometriose.	45
Figura 17 - O perfil de expressão de genes associados principalmente à quimiotaxia muda em células da cavidade peritoneal de	

camundongos com endometriose, e o tratamento com MaR2 modifica o perfil observado	47
Figura 18 - O perfil de citocinas nas lesões endometrióticas é alterado pelo tratamento com MaR2.....	49
Figura 19 - A migração de monócitos e neutrófilos para a lesão é reduzida pelo tratamento com MaR2, assim como a expressão de Receptores de Estrógeno α (ER α) na lesão.....	52
Figura 20 - O tratamento com MaR2 reduz a fibrose na lesão de endometriose	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

12-LOX	12-Lipoxigenase
14S-HpDHA	14S-hidroperoxiDHA
15-LOX	15-Lipoxigenase
AA	Ácido araquidônico
AITC	Alil isotiocianato
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BPI	Proteína bactericida e indutora de permeabilidade
cAMP	adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
CCL	ligante de quimiocina
CFA	Adjuvante completo de Freund
cGMP	Monofosfato cíclico de guanosina
CGRP	peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
CLP	ligadura e perfuração cecal
COX1/2	Ciclooxigenase-1/2
CX3CL	ligante 3 de quimiocina (motif C-X3-C)
CXCL	Ligante de quimiocina (motif C-X-C)
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Danos
DHA	Ácido docosahexaenoico
DPA	Ácido docosapentaenoico
DRG	Gânglio da raiz dorsal
DSS	Dextran sulfato de sódio
EPA	Ácido eicosapentaenóico
ERK1/2	quinase regulada por sinal extracelular 1/2
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ER α	Receptor de estrógeno α
fMLP	N-formil-metionil-leucilfenilalanina
GPCRs	Receptores acoplados à proteína G
IASP	International Association for the Study of Pain
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1

IFN- γ	Interferon gamma
IL	Interleucina
iNOS	óxido nítrico sintase induzível
LPS	Lipopolissacarídeo
LT	Leucotrieno
LX	Lipoxina
MAPK	MAP quinase
MaR	Maresina
MCP	Proteína quimioatraente de monócitos 1
MMP-3	Metaloproteinases de Matriz 3
MPO	Mieloperoxidase
Nav1.8	canal de sódio dependente de voltagem subunidade 10
NETs	armadilhas extracelulares
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
NGF	Fator de crescimento neural
NLRP3	NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
NOX2/Gp91phox	NADPH oxidase 2
PAFs	Fator de ativação de plaquetas
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a patógenos
PD	Proteínas
PG	Prostaglandinas
PKA	proteína quinase A
PKC	proteína quinase C
PRRs	Receptor de reconhecimento de padrões
PUFAs	ácidos graxos poliinsaturados
Rac1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
Rv	Resolvinas
SPMs	Mediadores lipídicos especializados pró-resolução
STAT3	Signal transducers and activators of transcription 3
TGF	Fator do crescimento transformador
TLRs	Receptores do tipo toll
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TRPA1	Receptor de potencial transitório anquirina 1

TRPs	Receptores de potencial transitório
TRPV1	Receptor de potencial transitório vaniloide 1
VCAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	01
1.1	Inflamação	01
1.2	Dor	04
1.3	Artrite	06
1.3.1	Artrite séptica	07
1.4	Endometriose	09
1.5	Mediadores lipídicos pró-resolução (SPMs)	11
1.5.1	Maresina 1 (MaR1).....	12
1.5.2	Maresina 2 (MaR2).....	13
1.5.3	Resolvina D2 (RvD2).....	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo geral	16
2.2	Objetivos específicos	16
3	MATERIAIS E MÉTODOS	17
4	RESULTADOS	27
5	DISCUSSÃO	54
6	CONCLUSÃO	63
7	ARTIGO	64
7.1	Foi publicado o seguinte artigo de revisão como parte da tese desenvolvida no laboratório de dor, inflamação, neuropatia e câncer (LADINC) no periódico Molecules (e segue formatação da revista), de Qualis A2 na área de Ciências Biológicas II e fator de impacto 4.83, com o seguinte título:.....	64
7.2	Os seguintes trabalhos listados nos demais anexos foram desenvolvidos e publicados no período de doutorado, porém não fazem parte da tese:.....	64

1 1 INTRODUÇÃO

2 1.1 INFLAMAÇÃO

3 A inflamação é uma resposta de defesa por parte do hospedeiro frente à
4 uma injúria tecidual, resposta imunológicas e/ou infecções (Medzhitov, 2008). A resposta
5 inflamatória é um conjunto de alterações vasculares e celulares que caracterizam os 5 sinais
6 cardinais clássicos inflamatórios: dor, calor, rubor, edema e, quando existe exacerbação dos
7 4 primeiros sinais, pode ocorrer a perda da função do tecido e/ou órgão acometido (Rocha e
8 Silva, 1978).

9 Uma série de eventos dinamicamente coordenados ocorrem no processo
10 inflamatório, que possui uma fase inicial (aguda) e uma fase tardia (crônica). Inicialmente,
11 ocorre a fase vascular, com aumento do calibre vascular e, conseqüentemente, do fluxo
12 sanguíneo local. A maior parte das modificações vasculares iniciais são causadas por
13 mediadores inflamatórios liberados por células residentes no local da inflamação, tais como
14 histamina, fatores de ativação plaquetária (PAFs, do inglês *Platelet-Activating Factors*),
15 bradicinina, trombina, citocinas, quimiocinas e prostaglandinas (Medzhitov, 2008). Em
16 seguida, existe o aumento na permeabilidade vascular e extravasamento de exsudato que
17 contribui para formação do edema local. Em consequência, ocorre a lentificação do fluxo
18 sanguíneo (estase). A evolução do processo de estase altera as condições hemodinâmicas e
19 favorece a migração leucocitária: os mediadores inflamatórios liberados por células residentes
20 no foco inflamatório ativam as células endoteliais para aumentar a expressão de moléculas
21 de adesão, como selectinas e integrinas. Essas alterações ocorrem principalmente nas
22 vênulas endoteliais pós-capilares e são detectadas por neutrófilos circulantes, dando início à
23 marginalização leucocitária (Kienle; Lämmermann, 2016).

24 Posteriormente, na chamada de fase celular da resposta inflamatória,
25 leucócitos, como neutrófilos e monócitos, transmigram pelo endotélio vascular e migram até
26 o foco inflamatório (Abbas; Kumar; Fausto, 2005; Bottaro *et al.*, 1986; McDonald *et al.*, 2010;
27 Mittal *et al.*, 2014; Spector; Willoughby, 1964; Theoharides *et al.*, 2015). Especificamente, o
28 recrutamento de neutrófilos depende da característica inicial do estímulo nocivo e segue uma
29 cascata temporal, espacial e hierárquica de mediadores (McDonald *et al.*, 2010). Enquanto
30 em um contexto de inflamação estéril esse recrutamento se dá através da liberação de
31 Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs, do inglês *Damage-Associated Molecular*
32 *Patterns*), na presença de um patógeno, há também a liberação de Padrões Moleculares
33 Associados a Patógenos (PAMPs, do inglês *Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Além
34 disso, diversos trabalhos já demonstraram que existe uma hierarquia de quimioatraentes de

35 neutrófilos: os chamados de “*end-target*”, como o peptídeo formilado (fMLP) e proteína do
36 sistema complemento C5a, se sobrepõem na atração de neutrófilos quando comparados a
37 quimioatraentes intermediários, como a interleucina (IL)-8 ou leucotrieno (LT) B4 (Campbell;
38 Foxman; Butcher, 1997; Foxman; Campbell; Butcher, 1997; Li *et al.*, 2001; McDonald *et al.*,
39 2010).

40 Na fase inicial de um processo infeccioso, a presença de neutrófilos no local
41 é essencial para controlar a carga bacteriana e evitar a propagação sistêmica do micro-
42 organismo (Ermert; Zychlinsky; Urban, 2009). Já foi previamente demonstrado que a depleção
43 de neutrófilos em animais infectados com *Staphylococcus aureus* reduziu de maneira
44 significativa a eliminação da bactéria e a sobrevivência dos animais (Robertson *et al.*, 2008).
45 Em um contexto de inflamação estéril, produtos de células necróticas, partículas de sílica,
46 cristais de urato monossódico ou de colesterol são exemplos de DAMPs que estimulam a
47 migração neutrofílica (Chen; Nuñez, 2010; Zaninelli *et al.*, 2022). No foco inflamatório, ocorre
48 a ativação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), que contribui na amplificação da
49 resposta inflamatória com a produção de mais citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas
50 de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs) (Fattori; Amaral; Verri, 2016), além da liberação de
51 mieloperoxidase (MPO) e armadilhas extracelulares (NETs), conjuntamente servindo de
52 arsenal contra patógenos, partículas ou células necróticas (Mortaz *et al.*, 2018). No entanto,
53 neutrófilos também são conhecidos por possuir um papel dicotômico na inflamação. De
54 maneira crônica e/ou exacerbada, os produtos de neutrófilos resultam em dano tecidual,
55 estresse oxidativo, perpetuação da inflamação e dor (Sachs *et al.*, 2011). Além disso, A
56 superexpressão de genes relacionados à sobrevivência dessas células (como o foxO3a) vem
57 sendo correlacionados ao estabelecimento de doenças crônicas como a artrite (Turrel-Davin
58 *et al.*, 2010).

59 Além dos neutrófilos, macrófagos também contribuem para a resposta
60 inflamatória. Quando ativados por citocinas como o interferon (IFN)- γ ou infecções
61 bacterianas, macrófagos residentes ou monócitos recrutados são polarizados para o fenótipo
62 conhecido como classicamente ativados, relacionado a respostas pró-inflamatórias,
63 produzindo citocinas como IL-6, IL-1 β e fator de necrose tumoral α (TNF- α) (Pérez; Rius-
64 Pérez, 2022; Yunna *et al.*, 2020). Além disso, macrófagos classicamente ativados têm alta
65 capacidade de fagocitose e produzem grandes quantidades de EROs e ERNs – produtos da
66 oxidação do óxido nítrico (NO), como nitritos (NO₂⁻) e nitratos (NO₃⁻), auxiliam na eliminação
67 de patógenos e parasitas (Wink *et al.*, 2011). Dependendo da concentração, o NO favorece a
68 ação citotóxica de macrófagos ativados ou a transição para o fenótipo anti-inflamatório: baixas
69 concentrações (<1–30 nM) de NO elevam os níveis de guanosina monofosfato cíclico (cGMP),
70 resultando em um efeito anti-inflamatório e proliferativo (Flores-Costa *et al.*, 2020), enquanto
71 concentrações entre 30–400nM resultam em bloqueio da cadeia respiratória em patógenos e

72 favorecem a formação de ERNs (Brown; Cooper, 1994; Thomas *et al.*, 2008). Acima de
73 400nM, ocorre a fosforilação da p53, induzindo à apoptose celular (Brüne, 2003). Desta
74 maneira, um fino balanço entre as espécies reativas se faz necessário para promover a
75 remoção do agente infeccioso por macrófagos classicamente ativados e ao mesmo tempo
76 não favorecer dano tecidual.

77 O sistema imune inato é capaz de reconhecer os PAMPs expressos por uma
78 variedade enorme de tipos de patógenos, tais como bactérias, vírus e fungos, por meio de
79 Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs, do inglês *Pattern-Recognition*
80 *Receptors*), expressos por diversos tipos celulares, incluindo macrófagos, monócitos, células
81 dendríticas e neutrófilos, possibilitando assim uma resolução mais rápida do problema (Kawai;
82 Akira, 2011; Takeuchi; Akira, 2010). Exemplos de PAMPs comumente reconhecidos pelo
83 sistema imune são o lipopolissacarídeo (LPS), ácido lipoteicóico, zimosan e glicoproteínas de
84 superfície (Mogensen, 2009). Dentre os PRRs, podemos citar os Receptores tipo Toll (TLRs,
85 do inglês *Toll like receptors*), dos quais a ativação promove a ativação do NF-κB. Como
86 consequência, há um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (Lin; Kakkar; Lu,
87 2016; Medzhitov, 2008).

88 As citocinas são proteínas pleiotrópicas capazes de regular a morte celular
89 de tecidos inflamados, modificar a permeabilidade vascular, recrutar células para o foco
90 inflamatório e induzir a produção de proteínas de fase aguda (Takeuchi; Akira, 2010). Estudos
91 em modelo de artrite reumatoide em camundongos salientam a efetividade de terapias anti-
92 TNFα, cujo mecanismo envolve o bloqueio de uma cascata de citocinas passíveis de causar
93 dano tecidual ao hospedeiro (Brennan; McInnes, 2008; Feldmann; Brennan; Maini, 1996;
94 RANKIN *et al.*, 1995). Além do TNFα, a IL-1β é outra citocina conhecida por contribuir para a
95 fisiopatologia de artrites, sendo a citocina prototípica na artrite gotosa (Dinarello, 2010). A IL-
96 1β estimula a produção do fator de crescimento NGF (*nerve growth factor*), neurotrofina
97 relacionada com a manutenção do processo inflamatório e dor articular (Manni; Aloe, 1998).
98 Além disso, o TNFα e a IL-1β estimulam a produção de enzimas proteolíticas que degradam
99 tecidos, como por exemplo cartilagem e ossos (Molnar *et al.*, 2021). Além disso, como
100 demonstrado por Cunha *et al.* (2005), as citocinas também medeiam a dor inflamatória no
101 modelo da carragenina em camundongos (Cunha *et al.*, 2005). Como consequência da
102 ativação do NF-κB, mediadores pró-inflamatórios são produzidos, como quimiocinas, citocinas
103 (IL-1, TNFα, IL-1β) e mediadores lipídicos inflamatórios como leucotrieno B4 (LTB₄) e
104 prostaglandina E2 (PGE₂) (Gegout *et al.*, 1994; Guerrero *et al.*, 2008, 2012). A ação direta e
105 indireta destes e de outros mediadores inflamatórios nos neurônios nociceptivos facilitam a
106 despolarização e desencadeiam, conseqüentemente, a dor inflamatória.

108 O conceito de dor foi definido pela Associação Internacional para o Estudo
109 da Dor (IASP) como “experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou
110 semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” (Raja *et al.*, 2020). A
111 dor pode ser dividida em três classes: dor nociceptiva, que representa a sensação associada
112 à detecção de estímulos nocivos potencialmente prejudiciais aos tecidos, e é protetora; a dor
113 inflamatória, que está associada ao dano tecidual e à infiltração de células imunológicas,
114 causando hipersensibilidade até a resolução do estímulo inflamatório; a dor patológica, que é
115 um estado de doença causado por danos ao sistema nervoso (dor neuropática) ou por função
116 anormal (disfunção do processamento neurológico) (Woolf, 2010).

117 Durante a dor inflamatória, a sensibilização neuronal pode ser induzida
118 por diversos mediadores como citocinas, prostaglandinas e aminas vasoativas (Binshtok *et*
119 *al.*, 2008; Jin; Gereau IV, 2006; Verri *et al.*, 2006). Ao se ligarem em seus receptores, esses
120 mediadores ativam proteínas kinases (PKA e PKC, por exemplo) que fosforilam canais de
121 iônicos expressos pelos nociceptores (como o Receptor de potencial transitório vaniloide 1
122 [TRPV1], Receptor de potencial transitório anquirina 1 [TRPA1] e o canal de sódio dependente
123 de voltagem subunidade 10 [Nav1.8], por exemplo) (Verri *et al.*, 2006). A fosforilação destes
124 canais resulta no influxo de íons (Ca^{2+} e Na^+) no neurônio, diminuindo o limiar de ativação
125 (Benarroch, 2015). Ademais, já foi demonstrado que as citocinas IL-33, IL-6 e TNF- α induzem
126 a ativação de neurônios (Jin; Gereau IV, 2006; Liu *et al.*, 2016; Verri *et al.*, 2006). Em modelos
127 pré-clínicos, o papel da IL-6 na dor inflamatória é bem estabelecido (Cunha *et al.*, 1992;
128 Sainoh *et al.*, 2015; Vazquez *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2016). Um trabalho publicado por
129 Vazquez e colaboradores (2012) sugere o papel dessa citocina não somente na sensibilização
130 local, mas também na central, amplificando a hiperalgesia em um modelo de artrite em ratos
131 (Vazquez *et al.*, 2012). A ativação neuronal por citocinas pode acontecer de maneira direta,
132 ativando receptores para citocinas presentes no terminal do nociceptor, ou por ação indireta,
133 regulando a atividade de células não-neuronais que, por sua vez, liberam mediadores que
134 agem no neurônio (Cook *et al.*, 2018).

135 Além da ação de mediadores inflamatórios na sensibilização neuronal,
136 microorganismos patogênicos podem participar diretamente da modulação de nociceptores.
137 Bactérias como a *Staphylococcus aureus* induzem potenciais de ação em neurônios do
138 gânglio da raiz dorsal (DRGs), em parte por meio de peptídeos N-formilados e de toxinas
139 formadoras de poros, como a α -hemolisina (Chiu *et al.*, 2013). Essa ativação neuronal foi
140 independente da presença de leucócitos, e parece estar mais relacionada à carga bacteriana
141 do que ativação imune (Chiu *et al.*, 2013). Outra bactéria gram-positiva, *Streptococcus*
142 *pyogenes*, secreta estreptolisina S que ativa diretamente neurônios como mecanismo de

143 sobrevivência (Pinho-Ribeiro *et al.*, 2018). Outro exemplo é o LPS, presente em bactérias
144 gram-negativas, que pode ativar nociceptores por meio do TLR4 expresso pelo neurônio
145 (Wadachi; Hargreaves, 2006) ou pela sinalização direta por canais como o TRPA1 (Meseguer
146 *et al.*, 2014).

147 Além destes já citados, EROs e ERNs, que também são produzidas no
148 local da inflamação, contribuem para a manifestação da dor (Keeble *et al.*, 2009; Ndengele *et*
149 *al.*, 2008). Macrófagos são um importante tipo celular capaz de gerar EROs através da
150 ativação da enzima NOX2. Uma das espécies reativas produzidas pela enzima, o superóxido,
151 autorregula positivamente sua formação, aumentando a expressão do subunidades Rac1 e
152 gp91^{phox} da holoenzima (Salvemini *et al.*, 2011), além de regular a produção de citocinas pró-
153 inflamatórias como o TNF- α (Yamacita-Borin *et al.*, 2015) e ativação do NF- κ B (Pinho-Ribeiro
154 *et al.*, 2016). De modo geral, elevação na concentração de superóxido está ligada a ativação
155 e/ou indução das enzimas ciclooxigenase-1 e 2 (COX1 e COX2), com subsequente
156 desenvolvimento de sensibilização neuronal periférica e central, intimamente associada com
157 um processo inflamatório (Ndengele *et al.*, 2008). É importante salientar que a sensibilização
158 central contribui de maneira relevante para a cronificação da dor (Ashmawi; Freire, 2016).
159 Sabendo disso, é crescente o número de estudos demonstrando que a inibição, através de
160 fármacos, da produção de espécies reativas pode prevenir e até reverter doenças comumente
161 associadas à dor inflamatória, dor neuropática e hiperalgesia induzida por opioides (Salvemini
162 *et al.*, 2011).

163 Doenças que apresentam dor crônica como um dos sintomas são uma
164 grande causa de invalidez e, portanto, um problema de saúde pública (Gatchel *et al.*, 2007;
165 Lee *et al.*, 2015; Neogi, 2013; Peters; Vlaeyen; Weber, 2005). Em pacientes com dores
166 crônicas, a execução de tarefas do cotidiano se torna um desafio, predispondo ao estresse
167 emocional, ansiedade, sofrimento e depressão (Gatchel, 2004; Gatchel *et al.*, 2007). Em
168 indivíduos acometidos por doenças articulares, como alguns tipos de artrite, a dor é o principal
169 sintoma que leva à procura de tratamento médico (Mills *et al.*, 2019; Neogi, 2013). Além do
170 alívio sintomático, vários aspectos têm sido considerados no tratamento desses pacientes,
171 como comorbidades, aspectos psicossociais e variações clínicas e bioquímicas individuais
172 (Deveza *et al.*, 2017; Mills *et al.*, 2019). Outra doença de caráter crônico com grande impacto
173 na qualidade vida das pessoas acometidas é a endometriose. Um estudo prospectivo
174 multicêntrico realizado com mulheres de 10 países constatou que o ônus financeiro da
175 endometriose no sistema de saúde é economicamente similar aos gastos com outras doenças
176 crônicas como artrite reumatoide e diabetes (Simoens *et al.*, 2012). Os tratamentos
177 disponíveis apresentam diversos efeitos colaterais, portanto ainda se fazem necessárias
178 pesquisas que visem elucidar os mecanismos e busquem tratamentos mais eficazes para
179 melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

180 1.3 ARTRITE

181 A artrite pode ser definida genericamente como uma desordem músculo-
182 esquelética que afeta as articulações, acomete todos os sexos, idades e etnias e pode
183 apresentar causas diversas. Dentre os diversos tipos de artrite que existem, podemos citar a
184 artrite reumatoide, osteoartrite, artrite psoriática, gota, espondilite anquilosante e artrite
185 séptica. A importância do estudo e tratamento da artrite se dá pelo fato de que esta é uma
186 doença de alta prevalência e comumente associada a dores contínuas que diminuem a
187 qualidade de vida e podem levar à invalidez do paciente (Beukelman *et al.*, 2017; Sprangers
188 *et al.*, 2000), além de apresentar correlação com maiores índices de ansiedade e depressão
189 quando comparado à população em geral (Hawker *et al.*, 2011; Murphy *et al.*, 1999; Pincus *et*
190 *al.*, 1996).

191 Os mecanismos envolvidos na artrite estão intimamente relacionados com o
192 dano articular resultante (Yoshida *et al.*, 2012). Uma membrana sinovial saudável é
193 relativamente acelular, consistindo em macrófagos dispersos dentro de um estroma (Siouti;
194 Andreakos, 2019). Um dos fatores principais que levam à destruição tecidual local é a
195 infiltração de células inflamatórias. A infiltração dessas células está associada à severidade
196 do quadro clínico, e são comumente predominantes no exsudato de artropatias como a artrite
197 reumatóide (Bezerra *et al.*, 2007; Harris, 1991). Estudos apontam o envolvimento de citocinas
198 como a IL-1 β , TNF α , interferon-gamma (IFN- γ), fator de crescimento transformador alfa
199 (TGF α), IL-33 e óxido nítrico na mobilização dessas células (Cannon *et al.*, 1996; Farrell *et*
200 *al.*, 1992; Ferraccioli *et al.*, 2010). Uma vez recrutados e ativados, macrófagos são importantes
201 produtores de citocinas e quimiocinas (TNF α , IL-1 β , IL-6 e CCL2, por exemplo) (Feldmann;
202 Brennan; Maini, 1996; Koch *et al.*, 1992), são células apresentadoras de antígeno (Burger;
203 Dayer, 2002), além de secretar enzimas proteolíticas (Bartok; Firestein, 2010; Takayanagi *et*
204 *al.*, 2000) e contribuir para a cronicidade da doença (Siouti; Andreakos, 2019). Neutrófilos são
205 outro tipo celular comumente associado com o dano articular durante diversos tipos de artrite,
206 seja pela produção exacerbada de citocinas e quimiocinas, NETs, enzimas proteolíticas e
207 espécies reativas (Boff *et al.*, 2018b; Lögters *et al.*, 2009; Podolin *et al.*, 2002). As enzimas
208 proteolíticas produzidas pelos neutrófilos contribuem significativamente para a degradação
209 cartilaginosa na artrite (Schiller *et al.*, 2000).

210 Atualmente, o tratamento de artrites assépticas reside basicamente no uso
211 de corticosteroides e agentes imunobiológicos que reduzem a dor. Enquanto o uso crônico do
212 primeiro pode causar alterações hormonais, como a síndrome de Cushing iatrogênica (Lacroix
213 *et al.*, 2015), imunobiológicos podem levar à insuficiência cardíaca (Slørdal; Spigset, 2006).
214 Além disso, tanto corticosteroides quanto agentes imunobiológicos podem causar
215 imunossupressão (Bullock *et al.*, 2019). No caso de artrites infecciosas, apesar de menos

216 prevalentes, possuem maior taxa de mortalidade e o tratamento implica no uso de antibióticos,
217 além dos medicamentos comumente utilizados para alívio da dor articular (Boff *et al.*, 2018b;
218 Sharff; Richards; Townes, 2013). Além disso, a presença de doenças articulares prévias é
219 fator predisponente para o desenvolvimento de artrite infecciosa (Favero *et al.*, 2008; Shah *et*
220 *al.*, 2007). Por isso, têm-se dado atenção à elucidação de mecanismos fisiopatológicos e à
221 busca de alternativas terapêuticas para artrites infecciosas.

222

223 1.3.1 Artrite séptica

224 A artrite séptica pode ser definida como uma inflamação das articulações
225 secundária a uma etiologia infecciosa, podendo ser bacteriana, fúngica, micobacteriana ou
226 viral. Geralmente é monoarticular, afetando principalmente articulações maiores como joelho
227 ou quadril, mas também pode afetar múltiplas articulações e/ou articulações menores
228 (Momodu; Savaliya, 2023). A incidência da artrite séptica é de 2 a 6 casos para cada 100.000
229 pessoas, mas varia de acordo com a presença de fatores de risco (Hassan *et al.*, 2017). O
230 tratamento da artrite séptica consiste em uso de terapia antimicrobiana e drenagem dos fluidos
231 articulares (Ravn *et al.*, 2023). Apesar de não ser uma condição muito comum, o tratamento
232 tardio ou inadequado pode resultar na destruição irreversível das articulações, e a taxa de
233 letalidade é estimada em aproximadamente 11% (Coakley *et al.*, 2006).

234 A sinóvia articular é altamente vascularizada, mas não possui uma
235 membrana basal limitante. Logo, é propensa à infecção por disseminação hematogênica a
236 partir de uma infecção sistêmica. Além disso, a artrite bacteriana pode surgir secundária a um
237 trauma ou eventos iatrogênicos (como, por exemplo, durante punção do líquido sinovial, seja
238 para fins diagnósticos ou de tratamento). Cirurgias articulares têm sido uma frequente fonte
239 de artrite bacteriana, particularmente em associação com artroplastias de joelho e quadril.
240 Além destas causas, a artrite séptica pode ocorrer também por extensão a partir de uma
241 infecção adjacente (abscesso de partes moles ou osso infectado) (García-Arias; Balsa; Mola,
242 2011).

243 Os organismos mais prevalentes causadores da artrite séptica variam com
244 a idade do paciente. Em todas as idades e grupos de risco, com exceção das crianças
245 menores de 2 anos, o organismo mais frequente é a bactéria gram-positiva *Staphylococcus*
246 *aureus*, isolada em 37-56% dos casos (Ross; Davidson, 2005). Embora os isolados de *S.*
247 *aureus* tenham potencial patogênico, eles são frequentemente encontrados colonizando de
248 forma assintomática as narinas, a pele ou as membranas mucosas dos hospedeiros (humanos
249 e outros animais). As infecções patogênicas são geralmente iniciadas por rupturas nas
250 barreiras da pele ou mucosas, permitindo que as bactérias acessem os tecidos adjacentes ou

251 a corrente sanguínea (Lowy, 1998).

252 Após a colonização do líquido sinovial e rápida proliferação do micro-
253 organismo invasor, ocorre o início de uma resposta inflamatória (Figura 1). Há a produção de
254 citocinas inflamatórias, como IL-1 β e IL-6, que promovem maior expressão de receptores
255 envolvidos no sistema complemento (Markiewski; Lambris, 2007). Em paralelo, ocorre a
256 migração de leucócitos para o espaço sinovial. A fagocitose das bactérias por macrófagos,
257 sinoviócitos e células polimorfonucleares é estimulada pela produção de citocinas como o
258 TNF- α e IL-8 (Shirtliff; Mader, 2002). Os neutrófilos, também denominados
259 polimorfonucleares, são a principal defesa imunológica inata contra doenças infecciosas
260 causadas por *S. aureus*. Indivíduos com defeitos genéticos na função dos neutrófilos, como a
261 doença granulomatosa crônica, são mais suscetíveis à infecção por este microorganismo
262 (Dinauer, 2014). Os neutrófilos podem fazer reconhecimento da bactéria e serem ativados
263 através de vários receptores de reconhecimento de padrões, incluindo receptores Toll-like
264 (TLRs) e receptores de lectina tipo C (Thomas; Schroder, 2013). Neutrófilos, quando ativados,
265 são muito eficientes em fagocitar bactérias e utilizam tanto grânulos citoplasmáticos quanto a
266 formação de EROs por meio de uma explosão oxidativa intracelular para matar bactérias que
267 foram fagocitadas (Foster, 2005). Monócitos e macrófagos também são importantes tipos
268 celulares no curso da artrite séptica: após reconhecimento do patógeno, produzem EROs para
269 fins microbicidas, são bons apresentadores de antígeno e produzem citocinas, quimiocinas e
270 fatores de crescimento (como o TNF α , IL-1, IL-6, MCP-1) que favorecem o processo
271 inflamatório. Estas moléculas têm o potencial de proteger contra infecções microbianas, mas
272 se a produção for exacerbada ou demasiadamente prolongada, também podem causar danos
273 aos tecidos, como é observado na fase crônica da artrite séptica. Já foi previamente
274 demonstrado que a depleção de macrófagos protege completamente as articulações dos
275 danos ósseos causados pela Lpl1, uma subclasse de lipoproteína presente em cepas
276 patogênicas da *S. aureus* (e usada para indução de modelo pré-clínico de artrite infecciosa)
277 (Mohammad *et al.*, 2019).

278 Na maioria das circunstâncias, o hospedeiro é capaz de montar uma
279 resposta inflamatória protetora que elimina o patógeno e evolui para cicatrização. No entanto,
280 quando a infecção não é rapidamente eliminada pelo hospedeiro, a ativação da resposta
281 imune associada aos elevados níveis de citocinas e espécies reativas de oxigênio leva à
282 destruição do tecido articular: ocorre a liberação de metaloproteinases, enzimas lisossômicas
283 e toxinas bacterianas (Dayan *et al.*, 2016). Na articulação, proteoglicanos e colágeno são
284 degradados, e a liberação de enzimas proteolíticas pode levar à destruição permanente da
285 cartilagem intra-articular e à perda óssea subcondral em apenas 3 dias. As metaloproteinases
286 e a resposta inflamatória podem persistir e continuar a danificar a arquitetura articular mesmo
287 após a infecção ter sido eliminada (Sultana *et al.*, 2016). Por isso, a cronicidade da doença

288 resulta em diversos prejuízos para o paciente acometido.

289

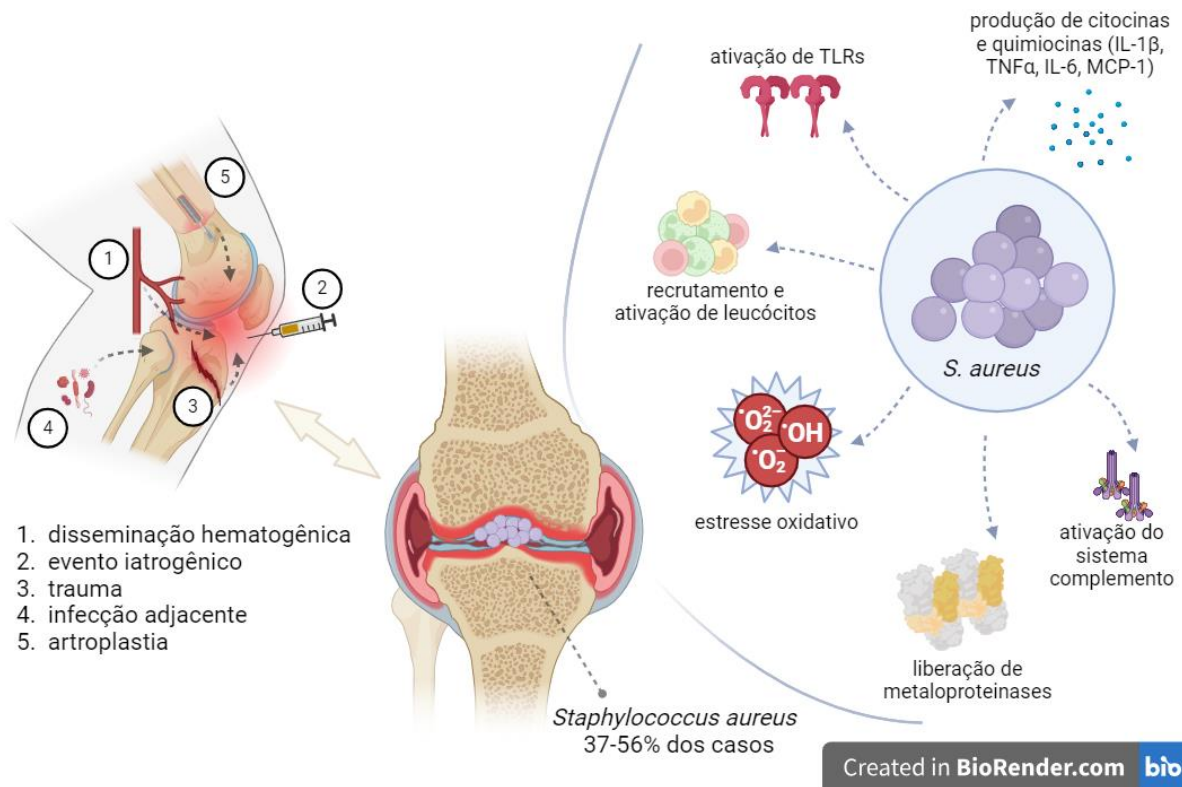


Figura 1. Vias de contaminação e componentes da resposta fisiopatológica da artrite séptica (criado com Biorender.com).

290 1.4 ENDOMETRIOSE

291 A endometriose é uma doença relativamente comum e uma condição potencialmente
292 debilitante que afeta de 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva (Farquhar, 2000).
293 Classicamente, é caracterizada por glândulas endometriais fora da cavidade uterina
294 (ectópicas), e frequentemente acompanhada por fibrose (Hickey; Ballard; Farquhar, 2014). A
295 presença ectópica de células endometriais induz o recrutamento de células imunológicas e
296 resulta em um microambiente inflamatório rico em macrófagos, neutrófilos e citocinas pró-
297 inflamatórias, como a IL-6, IL-1 β TNF- α . Isso favorece a formação de novos vasos sanguíneos
298 essenciais para o estabelecimento da doença (Izumi *et al.*, 2018). Nas lesões endometrióticas,
299 fibras nervosas se colocam com concentrações de macrófagos (Tran *et al.*, 2009). Em
300 conjunto, o processo inflamatório exacerbado, a alta inervação e vascularização
301 (angiogênese) da lesão podem causar cólicas uterinas, dispareunia, problemas na fertilidade,
302 favorecimento da sensibilização periférica e desenvolvimento de dores crônicas (Farquhar,
303 2000; Hickey; Ballard; Farquhar, 2014; Morotti *et al.*, 2014; Neziri *et al.*, 2014).

304 A diminuição da qualidade de vida das pacientes com endometriose influencia
305 diretamente nos custos de cuidado com a saúde, os quais crescem com o aumento da
306 gravidade da doença. Em um estudo prospectivo multicêntrico realizado com mulheres de 10
307 países, constatou-se que o ônus financeiro da endometriose no sistema de saúde é
308 substancial, com os gastos anuais diretos (exames, tratamentos, cirurgias) e indiretos (perda
309 de produtividade) da endometriose estimados em US\$ 12.419 por mulher afetada. Esse
310 montante é economicamente similar aos gastos com outras doenças crônicas como artrite
311 reumatoide e diabetes (Simoens *et al.*, 2012). Além disso, estima-se que as mulheres afetadas
312 perdem, em média, 10,8 horas de trabalho semanalmente, principalmente devido à eficácia
313 reduzida durante o trabalho. A perda de produtividade do trabalho se traduz em custos
314 significativos (Nnoaham *et al.*, 2011). Além de afetar fisicamente, a presença de dor pélvica
315 crônica e possibilidade de infertilidade decorrente da condição geram impactos psicológicos
316 nas pacientes. Estudos conduzidos no Brasil sobre o impacto psicológico da endometriose na
317 vida das mulheres mostraram que o índice de depressão pode ser de 86,5% a 92,4%
318 (Lorenatto *et al.*, 2002; Sepulcri; Amaral, 2009), e a ansiedade em até 87,5% das pacientes
319 avaliadas (Sepulcri; Amaral, 2009), além de afetar a qualidade de sono das mulheres
320 acometidas (Nunes; Ferreira; Bahamondes, 2015).

321 O tratamento da endometriose depende da gravidade dos sintomas, pretensão de
322 engravidar, idade da paciente, histórico médico e perfil de efeitos colaterais de tratamentos
323 cirúrgicos e médicos. Os tratamentos disponíveis mais comuns incluem terapia hormonal, em
324 combinação ou não, além de analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) para
325 alívio da dor. No entanto, muitas mulheres obtêm apenas benefícios limitados ou intermitentes
326 do tratamento. A remoção cirúrgica da lesão também pode ser indicada; contudo, dados
327 prospectivos indicam que a recorrência após a cirurgia varia de 10 a 50% em um ano e
328 aumenta com o tempo (Hickey; Ballard; Farquhar, 2014; Johnson; Hummelshoj, 2013).

329 O hormônio estradiol é de suma importância na manutenção da endometriose.
330 Terapias hormonais atualmente usadas para tratar a dor atuam principalmente suprimindo a
331 ovulação e, portanto, impactam diretamente a vida de mulheres que planejam engravidar (Tafi
332 *et al.*, 2015). Ademais, contraceptivos orais combinados e progestinas são comumente
333 administrados como terapias de primeira linha; no entanto, entre um quarto e um terço das
334 pacientes não respondem a esses tratamentos (Ferrero; Evangelisti; Barra, 2018). Agonistas
335 hormonais liberadores de gonadotrofina são prescritos quando as terapias de primeira linha
336 são ineficazes, não são toleradas ou contraindicadas, mas tem alto custo, necessitam ser
337 administrados por via subcutânea e possuem efeitos adversos relacionados ao
338 hipoenestrogenismo (Sadler Gallagher *et al.*, 2017). Por fim, apesar de eficazes para uma
339 parcela da população, a intervenção cirúrgica para o tratamento da infertilidade, dor crônica
340 ou cistos ovarianos possui várias limitações e contraindicações, além da possibilidade de

341 remissão (Johnson; Hummelshoj, 2013). Portanto, considerando que terapias hormonais,
342 quando eficazes, são atreladas a diversos efeitos colaterais, alternativas não-hormonais
343 capazes de agir no processo inflamatório e produzindo analgesia se mostram interessantes.

344 1.5 MEDIADORES LIPÍDICOS PRÓ-RESOLUÇÃO (SPMs)

345 Como mencionado anteriormente, os mediadores inflamatórios são
346 essenciais para combater o patógeno, mas podem ser prejudiciais ao hospedeiro,
347 especialmente quando a inflamação se torna crônica. A fase resolutive da inflamação
348 acontece para prevenir danos colaterais e é um processo ativo. Os chamados mediadores
349 lipídicos pró-resolução (*specialized pro-resolving lipid mediators*, ou SPMs) são moléculas
350 endógenas e peças-chave nesse processo, e são produzidos através do metabolismo de
351 ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) ômega-3 e ômega-6: ácido araquidônico (AA), ácido
352 eicosapentaenóico (EPA), ácido docosapentaenóico (DPA) e ácido docosahexaenóico (DHA).
353 Os SPMs são atualmente classificados em lipoxinas (LX), resolvinas (Rv), maresinas (MaR)
354 e protectinas (PD) (Julliard *et al.*, 2022).

355 Os SPMs atuam como “imuno resolventes”, promovendo a mudança do
356 perfil inflamatório para o resolutive, e atuam dentro da faixa de dose de picograma a
357 nanograma (Basil; Levy, 2016). Esses compostos agem de maneira específica de acordo com
358 o tecido e o contexto de doença em que estão sendo produzidos, dado que os mecanismos
359 fisiopatológicos de doenças como artrite, asma e colite diferem significativamente, exigindo
360 diferentes processos resolutivos (Schett; Neurath, 2018). Durante a infecção por *S. aureus*,
361 por exemplo, a toxina bacteriana α -hemolisina induz a produção de SPMs e seus precursores
362 (Jordan *et al.*, 2020). Em geral, os SPMs controlam o influxo de granulócitos para o local da
363 inflamação, estimulam o *killing* de micro-organismos e a fagocitose de restos celulares e
364 patógenos, amenizam a dor, ativam células residentes nos tecidos que promovem o reparo
365 (Fattori *et al.*, 2021; Schett; Neurath, 2018; Serhan; Savill, 2005) e reduzem a necessidade de
366 antibióticos no controle de infecções (Chiang *et al.*, 2012). Isto é acompanhado pela liberação
367 de moléculas anti-inflamatórias, diminuição da produção de pró-inflamatórias, mudança do
368 fenótipo dos macrófagos e restauração da arquitetura do tecido (Tavares *et al.*, 2022). Estes
369 efeitos se devem também por determinados SPMs servirem de antagonistas para receptores
370 conhecidos por induzir de atividades pró-inflamatórias, como é o caso do receptor do
371 leucotrieno B₄, BLT1, que medeia quimiotaxia, liberação de cálcio intracelular e ativação do
372 NF- κ B (Lämmermann *et al.*, 2013; Yokomizo *et al.*, 1997). A ligação das resolvinas D1 (RvD1)
373 e D2 (RvD2) a este receptor é capaz de inibir essas atividades (Arita *et al.*, 2007).

374 Dado que a inflamação crônica está implicada em diversas doenças, existe
375 um interesse crescente na descoberta de novos mediadores pró-resolução e na elucidação

376 de como eles atuam para promover a resolução. No início do processo resolutivo, sabe se
377 que há uma mudança de classe de mediadores pró-inflamatórios, como leucotrienos (LT) e
378 prostaglandinas (PG), para SPMs (Levy *et al.*, 2001; Serhan; Petasis, 2011). Para promover
379 suas ações imuno resolventes, os SPMs se ligam a receptores específicos acoplados à
380 proteína G (GPCRs) expressos por diversas células, como neutrófilos, eosinófilos,
381 macrófagos, células dendríticas, monócitos, linfócitos, células NK e células linfoides inatas.
382 Alguns exemplos de receptores já descritos por fazerem ligação com determinados SPMs
383 incluem ALX/FPR2, ERV1/ChemR23, GPR101, DRV2/GPR18, GPR37 e LRG6 (Rasquel-
384 Oliveira *et al.*, 2023).

385 Doenças infecciosas são responsáveis por 25% das mortes em todo o
386 mundo e representam uma das principais causas de comprometimento de órgãos/tecidos
387 devido a danos teciduais resultantes de inflamação não controlada e ação direta de patógenos
388 (Naghavi *et al.*, 2015; Zumla *et al.*, 2016). Além disso, a diminuição da qualidade de vida das
389 pacientes com endometriose influencia diretamente nos custos de cuidado com a saúde, cujo
390 montante é economicamente similar aos gastos com outras doenças crônicas como artrite
391 reumatoide e diabetes (Simoens *et al.*, 2012). Nesse sentido, esforços vêm sendo feitos de
392 maneira constante a fim de encontrar terapias que modulem o processo inflamatório, evitem
393 resistência a antibióticos, estimulem respostas imunes inatas e adaptativas e apresentem
394 baixa ou nenhuma toxicidade, reduzindo a mortalidade. Por possuírem essas propriedades,
395 SPMs são candidatos promissores a tratamentos para as mais diversas doenças, incluindo a
396 artrite séptica e a endometriose.

397

398 1.5.1 Maresina 1 (MaR1)

399 A classe de SPMs chamada de Maresinas são derivadas do DHA e
400 compreendem a Maresina 1 (MaR1) e Maresina 2 (MaR2). As maresinas são sintetizadas a
401 partir da lipoxigenação pela enzima 12-Lipoxigenase (12-LOX) que ocorre no carbono 14 do
402 DHA, formando o 14S-hidroperoxidDHA (14S-HpDHA), que por sua vez sofre uma segunda
403 lipoxigenação pela mesma enzima e forma o intermediário 13S,14S-epoxi-maresina. Este
404 intermediário é posteriormente convertido em MaR1 e MaR2 por meio da ação de uma
405 hidrolase ou de uma hidrolase solúvel, respectivamente (Ferreira *et al.*, 2022).

406 Evidências previamente publicadas demonstram que, em modelos animais
407 de doenças infecciosas, a administração de MaR1 resultou em efeito terapêutico significativo.
408 Em um modelo murino de sepse por ligadura e perfuração cecal (CLP), o tratamento com
409 MaR1 reduziu os níveis das citocinas TNF- α , IL-6 e IL-1 β , de marcadores de lesão renal (ureia
410 e creatinina) e hepática (AST e ALT), além da atividade do fator de transcrição NF- κ B,

411 resultando em maiores taxas de sobrevivência dos camundongos (Hao *et al.*, 2019; Li *et al.*,
412 2016; Sun *et al.*, 2019b). Em um modelo de infecção causada pelo vírus sincicial respiratório,
413 a inflamação pulmonar foi amenizada pelo tratamento com MaR1, com aumento significativo
414 na depuração viral e na produção de anfiregulina, um fator de crescimento epitelial que auxilia
415 no processo de resolução (Krishnamoorthy *et al.*, 2023). Além disso, apesar de não se tratar
416 de um modelo infeccioso, a MaR1 demonstrou relevante efeito analgésico duradouro: após
417 um único tratamento (10ng), reduziu a hiperalgesia por até 5 dias, além de diminuir
418 recrutamento leucocitário, produção de citocinas e ativação do NF-κB em camundongos
419 estimulados com CFA (Fattori *et al.*, 2018).

420 Além dos estudos que avaliam o efeito da MaR1 exógena (administrada), os
421 níveis endógenos desse mediador foram quantificados após a infecção peritoneal por *E. coli*
422 (Colas *et al.*, 2016). Nesse modelo, a resposta inflamatória é autolimitada, com o número de
423 neutrófilos atingindo o pico 12 horas pós estímulo, e posterior declínio até a 48^a hora. Nos
424 exsudatos coletados, foi observado que os níveis de MaR1 atingiram o pico 4h após a
425 inoculação e diminuíram gradualmente até 24h (Colas *et al.*, 2016). A biossíntese de MaR1
426 em momentos iniciais pode resultar da ativação de macrófagos residentes (Davies *et al.*, 2013)
427 e estimular a fagocitose bacteriana (Wang *et al.*, 2015), contribuindo, assim, para a resolução
428 da infecção. De fato, já foi demonstrado que macrófagos do perfil M2 liberam mediadores
429 lipídicos como a MaR1 e resolvinas da série D quando estimulados por cepas patogênicas de
430 *E. coli* e *S. aureus* (Werz *et al.*, 2018).

431 1.5.2 Maresina 2 (MaR2)

432 O segundo membro da classe das Maresinas, MaR2, possui efeito anti-
433 inflamatório previamente demonstrado *in vivo*, demonstrando reduzir em cerca de 40% o
434 recrutamento de neutrófilos em modelo de peritonite e estimular a atividade fagocítica de
435 macrófagos em 90% (Deng *et al.*, 2014). Além disso, o tratamento com MaR2 demonstrou ter
436 efeito analgésico na dor inflamatória induzida por LPS, e em modelos de dor espontânea
437 induzido por capsaicina (agonista de TRPV1) ou AITC (agonista de TRPA1) (Fattori *et al.*,
438 2022). Neste mesmo estudo, foi observado que a MaR2 exerceu efeito inibitório no
439 recrutamento leucocitário e alterou o perfil de expressão de citocinas no tecido plantar (Fattori
440 *et al.*, 2022). Em um modelo de dor neuropática do nervo trigêmeo, o tratamento com MaR2
441 reduziu a hiperalgesia mecânica e a ativação de neurônios CGRP⁺ (Lopes *et al.*, 2023).

442 Ademais, o tratamento com MaR2 alivia a inflamação das vias em um
443 modelo murino de asma, inibindo a ativação do inflamassoma NLRP3, a resposta imune do
444 tipo Th2 e o estresse oxidativo característicos do modelo (Yu *et al.*, 2022). Por fim, em outro
445 estudo com modelo de colite induzida por dextran sulfato de sódio (DSS), o tratamento com

446 nanopartículas de MaR2 auxiliou no reparo da mucosa inflamada (Miranda *et al.*, 2023). Em
447 conjunto, estes estudos sugerem que a MaR2 exerce, de maneira geral, um efeito anti-
448 inflamatório e pró-resolutivo, em diferentes contextos de doença. No entanto, não existem
449 evidências da atividade deste mediador no tratamento da endometriose. Sendo assim, o
450 presente estudo visa investigar o efeito da MaR2 na dor e inflamação associados à
451 endometriose.

452 1.5.3 Resolvina D2 (RvD2)

453 A classe de mediadores chamadas de Resolvinas compreende as da série
454 D (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5 e RvD6) e as da série E (RvE1 e RvE2), cujos precursores
455 são o DHA e o EPA, respectivamente. Quanto à síntese da Resolvina D2, um dos mediadores
456 utilizados neste estudo, ocorre pela conversão do DHA em 7S-HpDHA através da ação da 15-
457 LOX. Em seguida, sofre uma segunda lipoxigenação pela mesma enzima no carbono 7 (C-7),
458 gerando um peróxido intermediário que pode ser reduzido formando RvD5 ou transformado
459 em 7S,8S-epóxido. 7S,8S-epóxido, por sua vez, sofre hidrólise enzimática gerando RvD1 e
460 RvD2.

461 Em um estudo publicado por Dalli e colaboradores (Dalli *et al.*, 2017), os
462 autores quantificaram os níveis séricos de mediadores inflamatórios (LTB4, PGE2 α) e RvD2
463 (entre outros mediadores pró-resolução) em pacientes com sepse. Foi observado que os
464 indivíduos não sobreviventes apresentavam níveis mais baixos de mediadores pró-resolução,
465 especialmente na fase crônica da doença, do que os sobreviventes. Também foi demonstrado
466 que o perfil dos mediadores pode estar diretamente relacionado à gravidade do quadro de
467 sepse: pacientes com níveis acentuados de mediadores pró-inflamatórios apresentam
468 resposta acentuada e exagerada ao micro-organismo, resultando em piores prognósticos
469 (Dalli *et al.*, 2017). Além de infecções bacterianas, também há uma mobilização significativa
470 de mediadores pró-inflamatórios e pró-resolutivos durante a infecção viral por SARS-CoV-2:
471 níveis de LTB4, PGE2, DHA, RvD1, RvD2, RvD4 e RvD5 foram acentuadamente aumentados
472 em indivíduos com COVID-19 quando em comparação com o grupo não infectado
473 (Archambault *et al.*, 2021). Evidências sugerem que o tratamento *in vitro* com RvD1 e RvD2
474 promoveu resolução da infecção por SARS-CoV-2 ao diminuir a produção de IL-8, TNF- α e
475 MCP-1, aumentando a atividade fagocítica e reduzindo a ativação do NF- κ B (Recchiuti *et al.*,
476 2021). Estes estudos demonstram o importante papel endógeno dos SPMs no controle
477 necessário da inflamação, para que o agente infeccioso seja eliminado de forma eficiente,
478 porém sem causar danos extensivos ao organismo do hospedeiro.

479 Diversos modelos animais de doenças infecciosas já foram utilizados para
480 testar a eficácia do tratamento com RvD2 *in vivo*. Em modelo de sepse em camundongos, o

497 2 OBJETIVOS

498

499 2.1 OBJETIVO GERAL

500 Avaliar o efeito do tratamento com MaR1 ou RvD2 na dor e inflamação
501 causadas pela infecção com *Staphylococcus aureus*, e do tratamento com MaR2 em modelo
502 de endometriose em camundongos.

503

504 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

505 Investigar se o tratamento com MaR1 ou RvD2 reduz a hiperalgesia
506 mecânica (método de Von Frey eletrônico), o desconforto articular (através da alteração da
507 distribuição do peso entre as patas, pelo método de static weight bearing), edema e melhora
508 o score clínico pela infecção com *S. aureus*;

509 Investigar se o tratamento com MaR1 ou RvD2 reduz alterações
510 histopatológicas na articulação infectada por *S. aureus*;

511 Avaliar se o tratamento com MaR1 ou RvD2 altera a atividade bactericida e
512 produção de citocinas por macrófagos infectados por *S. aureus in vitro*;

513 Avaliar se o tratamento com MaR1 ou RvD2 altera a migração leucocitária
514 para a cavidade articular e reduz a infecção durante a artrite séptica por *S. aureus*;

515 Analisar se o tratamento com MaR1 ou RvD2 altera a migração de leucócitos
516 e o número de bactérias viáveis em modelo de peritonite induzida por *S. aureus*;

517 Investigar se o tratamento com MaR2 reduz a hiperalgesia mecânica
518 (método de filamentos de von frey), desconforto abdominal (ensaio de gradiente térmico) e a
519 dor abdominal espontânea associados à endometriose;

520 Avaliar se o tamanho das lesões formadas e o número de animais com lesão
521 são alterados pelo tratamento com MaR2;

522 Verificar se o perfil de expressão de RNAm nas células da cavidade
523 peritoneal é alterado pela endometriose e pelo tratamento com MaR2;

524 Avaliar se a MaR2 modifica a expressão de citocinas na lesão;

525 Avaliar se o recrutamento de leucócitos para a lesão e a expressão de
526 receptor de estrógeno α (ER α) são diminuídos após o tratamento com MaR2;

527 Verificar se a MaR2 tem efeito na formação de fibrose nas lesões no modelo
528 de endometriose.

529 3 MATERIAIS E MÉTODOS

530 3.1 ANIMAIS

531 Para os experimentos de infecção com *S. aureus*, foram realizados em
532 camundongos swiss (20-25 g), provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de
533 Londrina e mantidos no Biotério do Departamento de Ciências Patológicas da Universidade
534 Estadual de Londrina. Os animais foram mantidos em ciclo de claro/escuro (12/12 h). Os
535 animais foram divididos em gaiolas de polipropileno padrão medindo 41x34x16 cm de acordo
536 com os grupos experimentais (máximo de 06 animais por gaiola), com livre acesso à água e
537 ração, e foram adaptados aos ambientes e condições experimentais com pelo menos 1 hora
538 de antecedência em relação aos experimentos. Os procedimentos de cuidado e manuseio de
539 animais estavam de acordo com as diretrizes da Associação Internacional de Estudo da Dor
540 (IASP) e com a aprovação do Comitê de Ética (nº 13337.2018.89) para o Uso de Animais da
541 Universidade Estadual de Londrina (vide anexo VIII). Para os experimentos com modelo de
542 endometriose, foram utilizados camundongos C57BL/6 fêmeas, com 8 semanas de idade,
543 pesando 20-22g, adquiridos de Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME). Os camundongos
544 foram alojados em gaiolas de plástico transparente padrão com não mais que 5 animais por
545 gaiola em um ciclo claro/escuro de 12:12 horas com água e comida *ad libitum*. Os testes
546 comportamentais foram realizados entre 9h e 17h em uma sala mantida com temperatura de
547 21°C. O número de animais utilizados e os protocolos de cuidado e manejo foram avaliados
548 pelos órgãos competentes da Universidade Estadual de Londrina e de Harvard Medical
549 School. Além disso, todos os esforços foram feitos para minimizar o número de animais
550 utilizados e o sofrimento dos mesmos.

551 3.2 DROGAS E REAGENTES

552 As drogas e reagentes utilizados no presente estudo foram: Maresina 1
553 (MaR1) (item #10878) e Resolvina D2 (RvD2) (item #10007279) provenientes da empresa
554 Cayman Chemical (Ann Arbor, MI, USA); *Staphylococcus aureus* foi obtida da American Type
555 Culture Collection (ATCC, USA) número 6538; Solução Salina (NaCl, 0,9%) proveniente da
556 empresa Frenesius Kabi Brasil Ltda. (Arquiraz, CE, Brasil) e anestésico inalatório Isoflurano
557 proveniente da empresa Abbott Laboratories (Abbott Park, IL, USA). Os anticorpos primários
558 utilizados nas imunomarcações foram: anti-ER α (1:500, cat #ab3575, Abcam); anti-F4/80
559 (1:400, clone BM8, cat #14-4801-82, Life Technologies, Thermo Fisher Scientific, Waltham,
560 MA, USA); anti-Ly6C (1:50, clone G-3, cat #sc-271811, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX,

561 USA); anti-Ly6G (1:400, clone 1A8, cat #127636, San Diego, CA, USA). Os anticorpos
562 secundários utilizados foram: goat anti-rat 647 (1:500, cat #A-21247; Life
563 Technologies, Thermo Fisher Scientific); goat anti-mouse 488 (1:500, cat #A-11029, Life
564 Technologies, Thermo Fisher Scientific); goat anti-rabbit 488 (1:1000, cat #A-11034, Life
565 Technologies, Thermo Fisher Scientific).

566 3.3 MODELO EXPERIMENTAL DE ARTRITE SÉPTICA

567 O delineamento experimental e tempos de coleta utilizados neste trabalho
568 estão ilustrados na Figura 2. Vinte e quatro horas antes de cada experimento, a bactéria
569 *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) foi cultivada em meio ágar nutriente a 37°C. Após 24h,
570 foi feita uma suspensão bacteriana em salina estéril de modo a se ajustar à escala McFarland
571 4 por comparação visual. A artrite séptica foi induzida por injeção local de 10^7 unidades
572 formadoras de colônias (CFU) de *S. aureus* em 10 µl de solução salina (ou 10^9 CFU/mL) na
573 articulação femorotibial (Staurengo-Ferrari *et al.*, 2017). A injeção intra-articular (i.a.) de 10 µl
574 de solução salina estéril foi usada como controle negativo. Inicialmente, para estabelecer a
575 dose mais eficaz de MaR1 e RvD2, realizamos uma curva dose-resposta, testando duas doses
576 de MaR1 (1 e 10ng/animal) e RvD2 (0.3 e 3ng/animal). Os tratamentos foram feitos via
577 intraperitoneal (i.p.), iniciando 24h após o estímulo, e a cada 48h até o 28º dia do modelo.
578 Para avaliar a intensidade da artrite, foi realizada uma pontuação clínica (score clínico) por
579 visualização macroscópica das articulações, pontuando de 0 a 2 (0 – normal, 1 – leve a
580 moderado, 2 – grave) para cada um dos seguintes parâmetros: eritema, edema, perda de
581 função (dificuldade locomotora e rigidez articular), presença de abscesso.
582

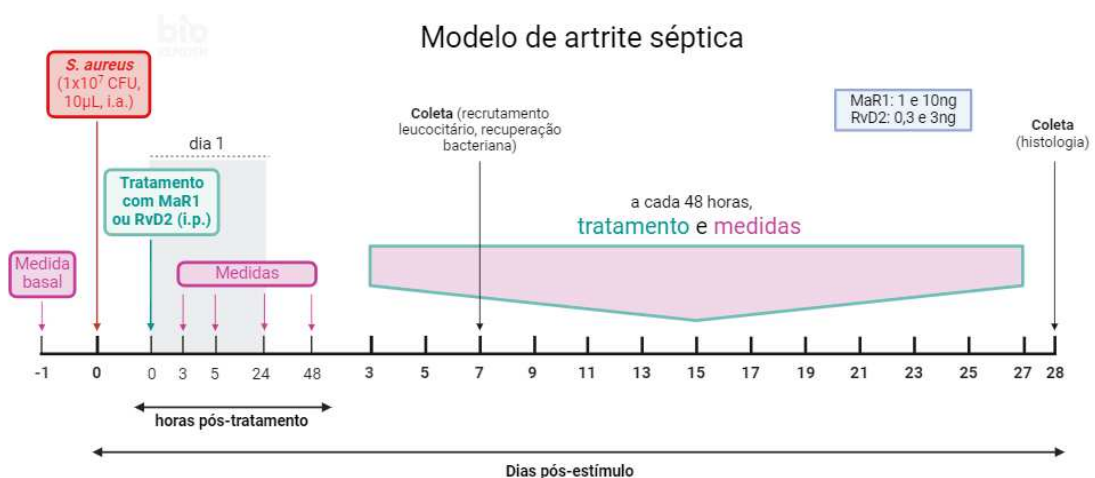


Figura 2. Delineamento experimental do modelo de artrite séptica.

583 3.4 MODELO EXPERIMENTAL DE ENDOMETRIOSE

584 O delineamento experimental utilizado neste trabalho para o modelo de
585 endometriose está ilustrado na figura 3. Foram utilizados camundongos C57BL/6 fêmeas.
586 Animais doadoras receberam uma injeção de benzoato de estradiol (3µg/animal,
587 subcutaneamente [s.c.]) para estimular o crescimento do endométrio. Após 3 dias, os úteros
588 dos camundongos doadores foram dissecados longitudinalmente em uma placa de Petri
589 contendo solução salina balanceada de Hank (HBSS) aquecida. Individualmente, cada corno
590 uterino foi particionado em fragmentos menores que 1 mm. A endometriose foi induzida em
591 camundongos receptores, através da injeção intraperitoneal do corno uterino dissociado (500
592 µL de HBSS, intraperitoneal [i.p.]). Um camundongo doador foi utilizado para induzir a
593 endometriose em dois camundongos receptores. Os camundongos *Sham* receberam uma
594 injeção i.p. de HBSS. Os animais foram tratados com MaR2 nas doses de 3, 10 ou 30
595 ng/animal (i.p.) a partir do 29º até o 56º dia após a indução da endometriose. A frequência dos
596 tratamentos e a melhor dose dos mediadores foram determinadas pelas análises
597 comportamentais de dor evocada e manifesta. Os testes foram realizados duas vezes
598 anteriormente a indução da endometriose (basal) e nos períodos de 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49
599 e 56 dias após indução (d.p.i.). Em todos os testes o experimentador estava cego para os
600 grupos e tratamentos. Os testes comportamentais avaliados foram a hiperalgesia mecânica,
601 gradiente térmico e comportamentos de dor manifesta (espontânea). De acordo com os
602 resultados obtidos nestes testes, foi escolhida a melhor dose e frequência de tratamento para
603 os demais experimentos. As lesões também foram dissecadas no 56º dia para análises de
604 tamanho e características microscópicas. Os tipos celulares que compõe a lesão e a
605 intensidade de infiltrado inflamatório foram avaliados por imunofluorescência. No mesmo
606 período, o lavado peritoneal foi coletado e processado para a análise da expressão de mRNA
607 (*bulk RNA seq*), a fim de indicar os mecanismos pelos quais a MaR2 estaria reduzindo a
608 inflamação e dor. Os níveis de citocinas pró-inflamatórias foram determinados por kits de
609 imunoenaios de membranas, “*Proteome Profiler Mouse XL Cytokine Array*” (R&D Systems),
610 que contém anticorpos para 111 diferentes citocinas e quimiocinas possivelmente presentes
611 nas lesões dissecadas no 56º dia.

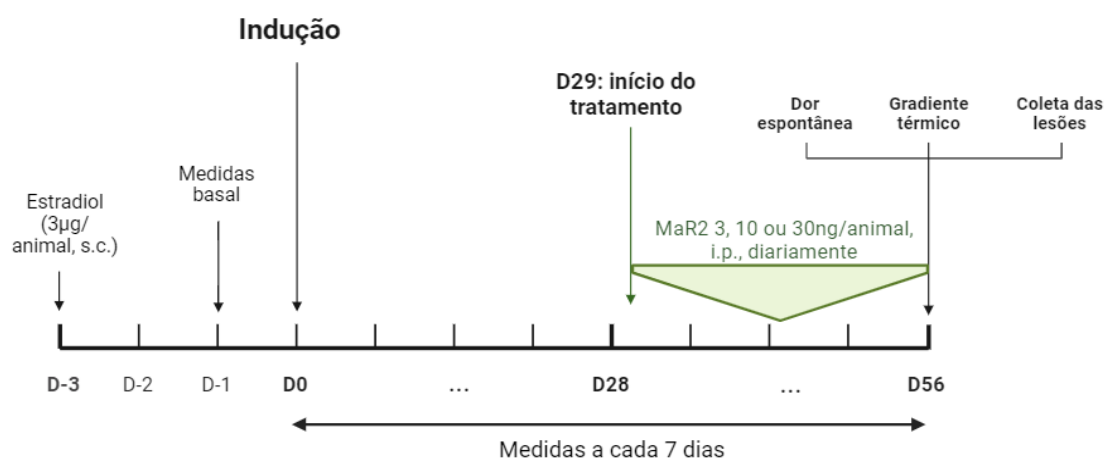


Figura 3. Delineamento experimental do modelo de endometriose.

612

613 3.5 AVALIAÇÃO DA HIPERALGESIA MECÂNICA

614 No modelo de artrite séptica, a avaliação da hiperalgesia mecânica foi
 615 realizada pelo método de von Frey eletrônico, com auxílio de um analgesímetro eletrônico
 616 (Insight ®). Esse aparelho consiste em um transdutor de pressão adaptado a um contador
 617 digital de força expressa em gramas (g). O contato do transdutor de pressão com a pata é
 618 realizado através de uma ponta descartável de polipropileno. Os animais foram colocados em
 619 placas de acrílico, constituídas por uma rede de arame não maleável, durante 15 minutos
 620 antes do experimento para adaptação ao ambiente. Foi realizada uma medição antes da
 621 indução do modelo, tempo zero, após a indução (estímulo com *S. aureus*) e após os
 622 tratamentos nos intervalos de tempo determinados. Para cada tempo, foi considerada a média
 623 de três medições. Os resultados foram relatados como valor absoluto da força (g).

624 No modelo de endometriose, a intensidade de dor pélvica a estímulos
 625 mecânicos foi avaliada pelo método de filamentos de von Frey, iniciando com o filamento de
 626 0.4g, nos dias -2, -1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 e 56 após indução da endometriose. Os
 627 comportamentos de pulso e a sacudida de patas foram considerados como comportamentos
 628 indicativos de limiar mecânico. Os cálculos foram realizados pelo software livre Up-Down
 629 Reader (Gonzalez-Cano *et al.*, 2018).

630

631 3.6 ENSAIO DE GRADIENTE TÉRMICO

632 Este ensaio consiste em uma plataforma metálica com um gradiente térmico
 633 (7°-48°C) no qual o camundongo anda livremente enquanto tem sua trajetória gravada por

634 uma câmera sobreposta (Bioseb, França). No 56º dia após a indução, depois de um período
635 de exploração de 30 min, cada animal mostra uma preferência distinta por uma zona térmica
636 considerada mais confortável. Por conta disto, para cada animal, a zona térmica preferida foi
637 selecionada como a área onde o animal passou o maior tempo durante o período de análise.
638 Apesar da variação nas zonas térmicas preferidas, um menor tempo gasto na zona térmica
639 preferida sinaliza maior desconforto abdominal. Os resultados foram demonstrados como
640 tempo total, em segundos (s), de permanência na zona térmica preferida durante 60 min de
641 análise.

642 3.7 DOR ABDOMINAL ESPONTÂNEA

643 Foram quantificados os comportamentos de alongamento do abdômen
644 (contorções abdominais) e pressionamento do abdômen contra o chão, como descrito
645 anteriormente (Sanoja; Cervero, 2005). Todos os comportamentos foram confirmados
646 utilizando gravação de vídeo com uma câmera de alta resolução posicionada de baixo para
647 cima. Essa estratégia (em detrimento de análises com câmera posicionada acima) se mostra
648 efetiva para detectar comportamentos relacionados a dor (Fattori *et al.*, 2020a). Ademais,
649 esses comportamentos foram quantificados usando um aparato à prova de som externo (o
650 que ajuda a manter os animais calmos) e sem a presença de um investigador.
651

652 3.8 EDEMA

653 O edema da articulação foi avaliado ao longo de 27 dias após a indução da
654 infecção i.a. por *S. aureus* utilizando paquímetro digital (Digmatic Caliper, Mitutoyo Corp.,
655 Kanagawa, Japão). Os resultados foram expressos como a diferença (delta, Δ) entre o
656 diâmetro medido antes (basal) e após a indução da infecção articular, em milímetros
657 (Staurengo-Ferrari *et al.*, 2017).

658 3.9 AVALIAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE PESO ENTRE AS PATAS TRASEIRAS DO ANIMAL (STATIC 659 WEIGHT BEARING)

660 O Static Weight Bearing (SWB) é um aparelho que analisa a distribuição de
661 peso entre as patas traseiras do camundongo. A avaliação consiste em manter o animal
662 imóvel no aparato, onde o corpo do camundongo é mantido confortavelmente e as patas
663 traseiras ficam posicionadas sobre dois sensores que detectam a distribuição de peso
664 corpóreo. O animal permanece e faz ajustes naturais de distribuição do peso, assim, na

665 presença de dor, essa distribuição entre as duas patas traseiras se torna desigual, sendo o
666 peso aplicado na pata contralateral ao estímulo infeccioso. O valor do peso aplicado em
667 gramas sobre cada sensor é detectado pelo equipamento e o resultado foi expresso pela
668 razão do peso do lado esquerdo pelo direito. No modelo de artrite séptica, a distribuição do
669 peso foi avaliada antes da administração do estímulo, no tempo 0 (basal), 3h, 5h, 24h, 48h
670 após o tratamento, e a cada 48h até o 28º dia do modelo (adaptado de (Staurengo-Ferrari *et*
671 *al.*, 2017).

672

673 3.10 TAMANHO DA LESÃO

674 No modelo experimental de endometriose, as lesões foram dissecadas no
675 56º d.p.i. e medidas com um paquímetro. Os resultados foram expressos em milímetros pela
676 média de duas medidas (largura e altura).

677 3.11 MIGRAÇÃO DE LEUCÓCITOS E RECUPERAÇÃO BACTERIANA NA ARTICULAÇÃO

678 Animais estimulados com *S. aureus* foram eutanasiados 7 dias após a
679 indução do modelo, e as cavidades articulares foram lavadas 3 vezes com 3,3 µl de solução
680 salina estéril com EDTA 1 mM (Pinto *et al.*, 2010). O número total de leucócitos foi
681 determinado em câmara de Neubauer diluída em solução de Turk, e contagens diferenciais
682 foram realizadas após coloração com kit panóptico rápido, com uso de microscópio óptico. Os
683 resultados foram expressos como o número total de leucócitos, neutrófilos ou células
684 mononucleares por cavidade. Amostras de lavado articular (10 µl) foram plaqueadas em ágar
685 sangue e o número de colônias contadas após 24h para determinar a carga bacteriana nas
686 articulações. Os resultados foram expressos como unidades formadoras de colônia (CFU) por
687 cavidade.

688 3.12 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

689 Para o modelo de artrite séptica, articulações tibiofemorais de animais
690 infectados e não infectados foram dissecadas, descalcificadas, embebidas em parafina e
691 seccionadas com uso um micrótomo. Em seguida, os cortes foram corados com
692 hematoxilina/eosina (HE) e azul de toluidina. As lâminas coradas com HE foram avaliadas
693 microscopicamente e pontuadas quanto ao grau de destruição da cartilagem (0 a 4, sendo 0
694 – aspecto morfológico normal e 4 – alto grau de alteração morfológica). Os cortes corados
695 com azul de toluidina foram avaliados como descrito anteriormente (Lourenco-Gonzalez *et al.*,

696 2019). Utilizando a ferramenta de limiar do software ImageJ 1.44 (domínio público:
697 <http://rsb.info.nih.gov/ij/>), imagens histológicas RGB foram analisadas para determinar a
698 porcentagem de coloração da cartilagem, a fim de determinar o grau de degradação
699 cartilaginosa do fêmur, tíbia e tibiofemoral.

700 Para o modelo de endometriose, as lesões foram dissecadas no 56º dia após
701 a indução da endometriose e, processadas para análises histopatológicas utilizando coloração
702 de tricromo de Masson. Para a técnica de imunofluorescência, as lesões foram dissecadas no
703 56º d.p.i., processadas e incluídos em reagente OCT (*optimum cutting temperature*). As
704 amostras foram seccionadas (5µm) e colocadas em lâminas de vidro sinalizadas com carga
705 positiva para marcação imunológica. Os anticorpos utilizados para imunomarcações estão
706 listados no item 3.2. As imagens foram obtidas e processadas em um microscópio confocal
707 na objetiva de 20x.

708

709 3.13 PERITONITE COM *S. AUREUS*

710 O delineamento experimental utilizado para o modelo de peritonite com *S.*
711 *aureus* está ilustrado na Figura 3. Vinte e quatro horas antes de cada experimento, amostras
712 de *S. aureus* (ATCC 6538) foram cultivadas em ágar nutriente a 37°C. Posteriormente, foi
713 preparada uma suspensão bacteriana de 1×10^8 CFU/mL e injetados 100 µl/animal (ou seja,
714 $1 \times 10^7/100\mu\text{l}$) i.p. Os tratamentos com MaR1 ou RvD2 foram feitos 24h pós estímulo, via i.p. O
715 lavado peritoneal foi coletado 48h pós estímulo para determinação do recrutamento
716 leucocitário por meio da contagem total e diferencial, com uso de microscópio de luz. Os
717 resultados foram expressos em número de mononucleares ou polimorfonucleares/cavidade).
718 A recuperação bacteriana foi realizada nas amostras de lavado peritoneal centrifugadas,
719 ressuspensas em 10 µl, plaqueadas em ágar sangue e posteriormente o número de colônias
720 foi contado após 24h. Os resultados foram expressos em como unidades formadoras de
721 colônia [CFU] por cavidade.

722

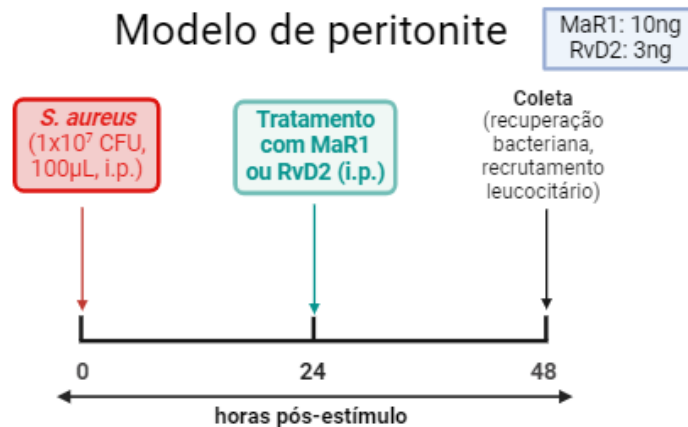


Figura 4. Delineamento experimental do modelo de peritonite.

723 3.14 ENSAIO *IN VITRO* DE VIABILIDADE BACTERIANA (KILLING)

724 O delineamento experimental dos ensaios realizados *in vitro* estão ilustrados
 725 na Figura 4. Para obter macrófagos derivados da medula óssea (BMDM), as amostras obtidas
 726 da medula óssea do fêmur de camundongos foram diferenciadas durante 6 dias em meio
 727 RPMI com 20% de sobrenadante de células L929 (Nascimento *et al.*, 2017). Macrófagos
 728 BMDM (1×10^6 /poço) foram aderidos a uma placa de 24 poços. Após adesão, os macrófagos
 729 foram pré-tratados por 1 hora com MaR1 (1-100 nM), RvD2 (1-100 nM) ou veículo (etanol +
 730 RPMI) seguido de infecção com *S. aureus* ATCC 6538 (MOI = 3) por 5 horas. Poços contendo
 731 apenas bactérias e meio RPMI foram preparados como controle positivo. As placas foram
 732 centrifugadas por 3 minutos a 5.000 rpm e retornadas à incubadora de células por 3 horas,
 733 quando os sobrenadantes foram coletados para avaliar a produção de nitrito, ou o
 734 sobrenadante foi imediatamente coletado para dosagem de citocinas. As células foram lisadas
 735 por adição de Triton X-100 a 0,2%. Os lisados foram diluídos em série 1: 100.000 em PBS 1x
 736 e plaqueados em placas de ágar sangue e incubados overnight a 37°C. Os resultados foram
 737 expressos como % de bactérias viáveis em comparação com o controle positivo.
 738

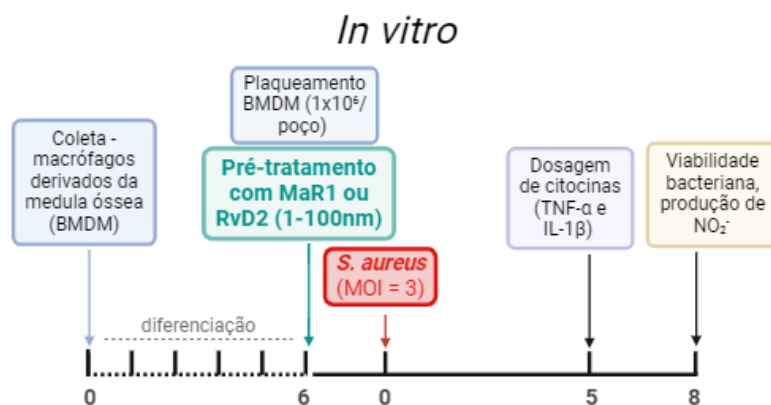


Figura 5. Delineamento experimental dos ensaios *in vitro*.

739 3.15 PRODUÇÃO DE NITRITO (NO₂⁻)

740 O acúmulo de nitrito (NO₂⁻), como indicação da produção de NO, foi medido
741 utilizando o reagente de Griess. Neste ensaio, 0,1 ml de amostra (sobrenadante de
742 macrófagos BMDM tratados com MaR1, RvD2 ou veículo) foi misturado com 0,1 ml de
743 reagente de Griess em uma microplaca e a absorbância foi lida a 550 nm após 10 min. As
744 concentrações de nitrito foram determinadas por referência a uma curva padrão de nitrito de
745 sódio (1–200 µmol/l) (Gutierrez *et al.*, 2008).

746 3.16 DOSAGEM DE CITOCINAS

747 Para o modelo de infecção por *S. aureus*, a análise *in vitro* dos níveis de
748 citocinas foi realizada utilizando o sobrenadante da cultura de macrófagos BMDM, coletado 5
749 horas após o estímulo com *S. aureus* ATCC 6538 (MOI = 3). Os níveis de TNF-α e IL-1β foram
750 quantificados utilizando kits comerciais de ELISA (eBioscience, San Diego, CA, EUA). As
751 placas foram lidas a 450 nm, utilizando um espectrofotômetro (Multiskan GO, Thermo
752 Scientific). Os resultados foram expressos em picogramas (pg) de cada citocina/mL.

753 No modelo de endometriose, lesões foram dissecadas e homogeneizadas
754 em tampão apropriado com inibidores de proteases. Como camundongos *sham* não
755 desenvolvem a lesão os cornos uterinos de camundongos doadores foram usados para
756 estabelecer os níveis basal das citocinas. Os níveis de citocinas e quimiocinas foram
757 determinados por kits comerciais R&D Systems, “*Proteome Profiler Mouse XL Cytokine*
758 *Array*”, que contém membranas com 111 diferentes anticorpos para diferentes proteínas pró-
759 inflamatórias e anti-inflamatórias presentes em camundongos.

760 3.17 SEQUENCIAMENTO DE RNA TOTAL (BULK RNA SEQ)

761 O lavado peritoneal foi coletado no 56º d.p.i. e utilizado para extração de
762 RNA usando kits comerciais (Invitrogen) e enviados para a empresa Novogene (USA) para
763 quantificação, sequenciamento e análise.

764 3.18 ANÁLISE ESTATÍSTICA

765 Os resultados foram analisados com o programa estatístico GraphPad Prism
766 9 (GraphPad software, Inc.). Os dados dos parâmetros hiperalgésicos são apresentados como
767 média ± erro padrão médio (EPM) de medições feitas em 6 camundongos por grupo (no
768 modelo de artrite séptica) ou 10 camundongos (modelo de endometriose), em 2 repetições. A

769 normalidade dos resultados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk e foi realizado
770 ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Tukey, para comparar os grupos e as doses em
771 todos os momentos em que foram realizadas medidas em diferentes tempos. Para os
772 experimentos com tempos específicos, foi realizado ANOVA de uma via seguido pelo teste de
773 Tukey para resultados dentro da normalidade e o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis
774 seguido pelo teste de Dunn para resultados fora da normalidade. Foram consideradas
775 significativas as diferenças para $p < 0,05$ em todas as análises.

776 4 RESULTADOS

777

778 4.1 RESULTADOS OBTIDOS A PARTIR DO MODELO DE INFECÇÃO POR *S. AUREUS*

779 4.1.1 O tratamento com MaR1 reduz a hiperalgesia mecânica, edema, score clínico e
780 desconforto articular causado pela infecção com *S. aureus*

781 Uma suspensão de *S. aureus* (ATCC 6538) na concentração de 1×10^7
782 CFU/10 μ l/animal foi injetada via intra-articular (i.a.) para indução do modelo (Staurengo-
783 Ferrari *et al.*, 2017). O estímulo foi capaz de induzir dor (avaliada pelo método de Von Frey
784 eletrônico), edema local, desconforto (avaliado pela distribuição do peso nas patas – teste de
785 incapacidade estático) e o score de alterações macroscópicas (score clínico – pontuando de
786 0 a 2 a intensidade do eritema, edema, perda de função e abscesso observados na articulação
787 infectada) (figura 6). A fim de determinar a eficácia do tratamento com MaR1, inicialmente foi
788 realizado um experimento de dose-resposta com duas doses de MaR1 (1ng e 10ng/animal,
789 intraperitoneal [i.p.]), 24h pós estímulo com *S. aureus*. Foram avaliados a hiperalgesia
790 mecânica e desconforto nos tempos 3h, 5h, 24h e 48h pós-tratamento, para determinar o
791 tempo de duração da analgesia e o regime de tratamento a ser seguido. Foi constatado que,
792 na medida realizada na 48^a hora, houve redução do efeito analgésico do tratamento com
793 MaR1, e, portanto, os tratamentos foram realizados em dias alternados, cinco horas antes das
794 medidas a serem realizadas. A hiperalgesia mecânica, edema, desconforto e score clínico
795 foram avaliados a cada dois dias ao longo de 28 dias. A eficácia do tratamento com MaR1
796 10ng/animal em reduzir os parâmetros avaliados foi superior à dose de 1ng/animal, logo, foi
797 a dose escolhida para realizar os demais experimentos.

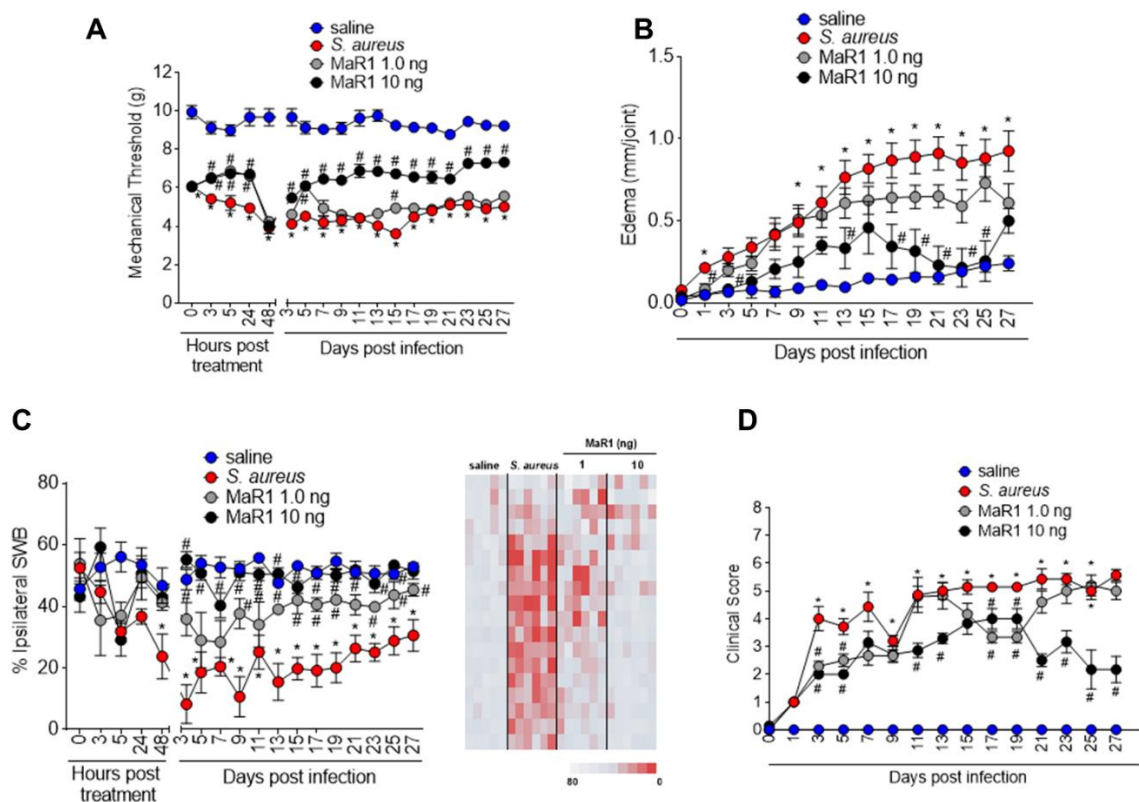


Figura 6. O tratamento com MaR1 reduz a hiperalgesia mecânica, o edema, o escore clínico e normaliza a distribuição de peso das patas traseiras em camundongos estimulados com *S. aureus*. Camundongos Swiss foram estimulados via intra-articular (i.a.) com *S. aureus*. Camundongos Swiss foram estimulados via intra-articular (i.a.) com *S. aureus* ($1 \times 10^7/10 \mu\text{l}$ UFC) e, após 24h, foram tratados com MaR1 (1 ou 10ng, intraperitoneal [i.p.]). A hiperalgesia mecânica (A) e o teste de distribuição de peso estático (C) foram medidos 1, 3, 5, 24 e 48 horas após o tratamento, e em dias alternados, durante 28 dias (em C, o mapa de calor apresenta a porcentagem de distribuição do peso na pata ipsilateral de cada animal, individualmente). Edema (B) e score clínico (D) foram avaliados em dias alternados durante 28 dias. Cinco horas antes de cada medição, os animais foram tratados com MaR1. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM) de 6 animais por grupo experimental. * $P < 0,05$ vs grupo solução salina, # $P < 0,05$ vs grupo *S. aureus* (Two-way ANOVA seguida de pós-teste de Tukey).

798 4.1.2 MaR1 previne a destruição da cartilagem articular causada pela infecção com *S. aureus*

799 O infiltrado inflamatório e a excessiva produção de citocinas pró-inflamatórias e
800 metaloproteínas são eventos comumente observados durante a artrite séptica (Roy;
801 Bhawan, 1975). Por consequência, há a destruição do tecido cartilaginoso. Para avaliar se o
802 tratamento com MaR1 seria capaz de reduzir a destruição cartilaginosa causada por *S.*
803 *aureus*, amostras de articulações infectadas (tratadas com MaR1 10ng/animal ou veículo) e
804 não-infectadas (grupo salina) foram coletadas no 28º dia do modelo para análise histológica
805 (coloração HE [Figura 7A] e azul de toluidina [Figura 7B]). Para os cortes corados com HE

806 (Figura 7A), foi atribuída uma pontuação (de 0 a 4) proporcional ao grau de intensidade de
807 destruição da arquitetura tecidual (Staurengo-Ferrari *et al.*, 2017). Os cortes corados com azul
808 de toluidina (Figura 7B) foram analisados utilizando a ferramenta de *threshold* do software
809 ImageJ para avaliação da porcentagem de coloração da cartilagem do fêmur, tibia e
810 tibiofemoral (Lourenco-Gonzalez *et al.*, 2019). Foi observado que o tratamento com MaR1
811 (10ng/animal) foi eficaz em conter a destruição tecidual local causada pela infecção, quando
812 comparado ao grupo tratado somente com veículo em todas as regiões analisadas.

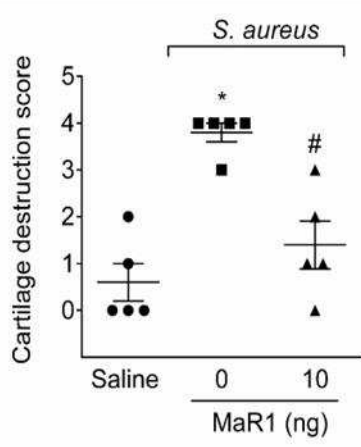
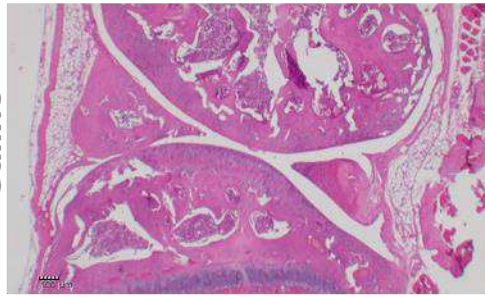
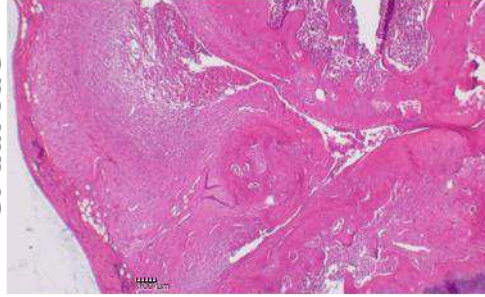
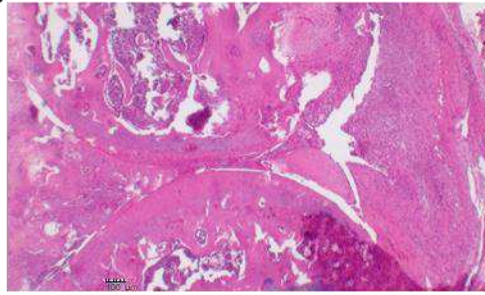
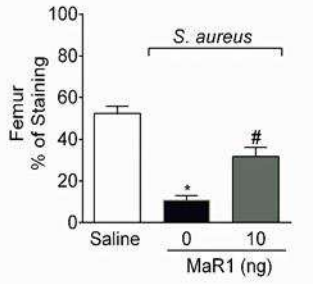
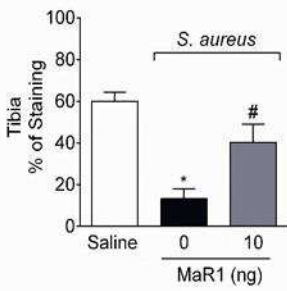
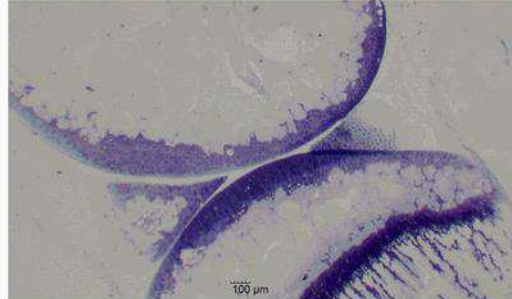
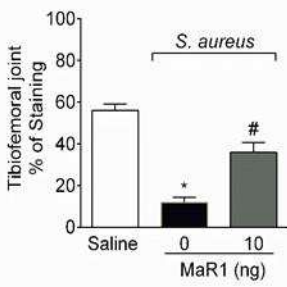
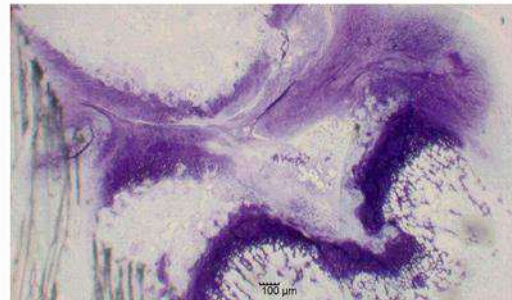
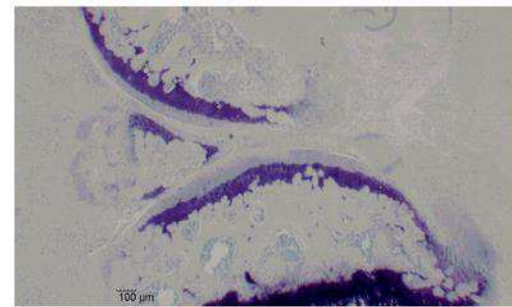
A**Saline*****S. aureus******S. aureus* + MaR1 10ng****B****Saline*****S. aureus******S. aureus* + MaR1 10ng**

Figura 7. O tratamento com Maresina 1 atenua a destruição da cartilagem causada pela infecção por *S. aureus* em camundongos. (A) Amostras da articulação tibiofemoral foram coletadas no 28º dia pós-infecção para análise histológica por coloração com hematoxilina/eosina para determinar o score de destruição da cartilagem (intensidade 0-4). (B) Amostras da articulação foram coletadas no 28º dia pós-infecção para análise histológica pela coloração com azul de toluidina. O escore histopatológico foi realizado conforme descrito anteriormente por Lourenco-Gonzalez et al. 2019. Utilizando a ferramenta de limiar do software ImageJ 1.44 (domínio público: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>), imagens histológicas RGB foram analisadas para determinar a porcentagem de coloração da cartilagem. Todas as imagens representativas das articulações estão na ampliação original $\times 4$. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM) de 6 animais por grupo experimental. *P <0,05 vs grupo solução salina, #P <0,05 vs grupo *S. aureus* (One-way ANOVA seguida de pós-teste de Tukey).

816 4.1.3 O tratamento *in vitro* com MaR1 reduz a produção de citocinas inflamatórias e aumenta
817 a atividade bactericida de macrófagos derivados da medula óssea

818 Os macrófagos são um importante tipo celular, que atua na produção de mediadores
819 inflamatórios durante a resposta imune infecciosa por *S. aureus*, além de apresentar atividade
820 fagocítica/antimicrobiana (Pidwill *et al.*, 2020). Para avaliar se o tratamento com MaR1 poderia
821 modular a atividade bactericida e produção de IL-1 β e TNF α após estímulo com *S. aureus*,
822 macrófagos derivados da medula óssea (BMDM) foram mantidos em cultura e tratados com
823 MaR1 (1, 10 e 100nM) ou veículo e a viabilidade bacteriana (ensaio de *killing*) (Fig. 8A),
824 produção de nitrito (como medição indireta da produção de óxido nítrico) (Fig. 8B) e das
825 citocinas IL-1 β e TNF α (Fig. 8C e 8D) foram quantificados *in vitro*. O tratamento com MaR1
826 100nM reduziu significativamente a viabilidade bacteriana e a produção de nitrito, além de
827 elevar a produção de citocinas *in vitro*. A concentração de 10nM foi eficaz em reduzir a
828 viabilidade bacteriana e todas as concentrações testadas diminuíram a produção de IL-1 β por
829 BMDM. Portanto, o mediador lipídico MaR1 mostrou eficácia em induzir atividade bactericida
830 e controlar a produção de citocinas durante a infecção por *S. aureus*.
831

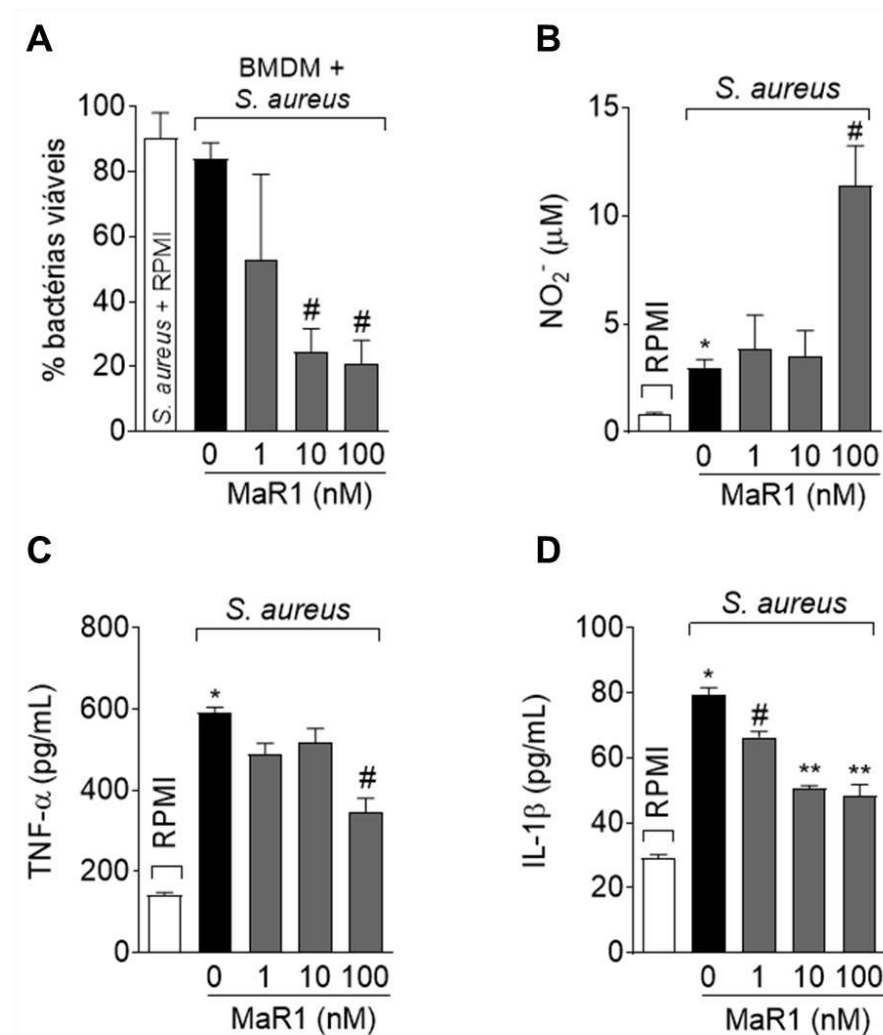


Figura 8. O tratamento com Maresina 1 aumenta a atividade bactericida de macrófagos derivados da medula óssea (BMDM) infectados com *S. aureus*. Macrófagos BMDM (1×10^6 /poço) foram aderidos a uma placa de 24 poços. Após a adesão, os macrófagos foram pré-tratados por 1 hora com MaR1 (1-100 nM) ou veículo (etanol + RPMI) seguido de infecção com *S. aureus* ATCC 6538 (MOI = 3) por 5 horas para avaliar: (A) a capacidade bactericida de macrófagos (killing); (B) produção de nitrito pelo ensaio de Griess no sobrenadante; (C) níveis de TNF- α e (D) IL-1 β por kits ELISA. Os resultados são apresentados como média \pm SEM de 5 poços/grupo. * $P < 0,05$ vs grupo RPMI, ** $P < 0,05$ vs tratamento 1nM, # $P < 0,05$ vs macrófagos tratados com veículo (One-way ANOVA seguida pelo pós-teste de Tukey).

832 4.1.4 O tratamento com MaR1 altera a migração leucocitária durante a infecção por *S. aureus*

833 Para avaliar o perfil leucocitário local durante a infecção por *S. aureus*, dois modelos
 834 foram utilizados: estímulo intra-articular (i.a.) para indução do modelo de artrite séptica (*S.*
 835 *aureus* 1×10^7 CFU/10 μ L/animal), ou estímulo intra-peritoneal (i.p.) para a peritonite (*S. aureus*
 836 1×10^7 CFU/100 μ L/animal). Para o modelo de artrite séptica, os animais foram tratados com

837 MaR1 (10ng/animal) ou veículo, em dias alternados, durante 7 dias, quando o lavado articular
 838 foi coletado. O número de leucócitos totais (Fig 9A), mononucleares (Fig. 9B) e
 839 polimorfonucleares (Fig. 9C) foram expressivamente aumentados no grupo infectado e tratado
 840 com veículo. A contagem de leucócitos totais (Fig. 9A) e polimorfonucleares (Fig. 9C) da
 841 articulação foram significativamente reduzidas pelo tratamento com MaR1. No modelo de
 842 peritonite, o tratamento com MaR1 (10ng/animal) foi realizado 24h após o estímulo com *S.*
 843 *aureus*. O lavado peritoneal coletado após 48h apresentou elevação significativa do número
 844 de leucócitos totais (Fig. 9D), mononucleares (Fig. 9E) e polimorfonucleares (Fig. 9F), e os
 845 mesmos parâmetros foram reduzidos após o tratamento com MaR1.

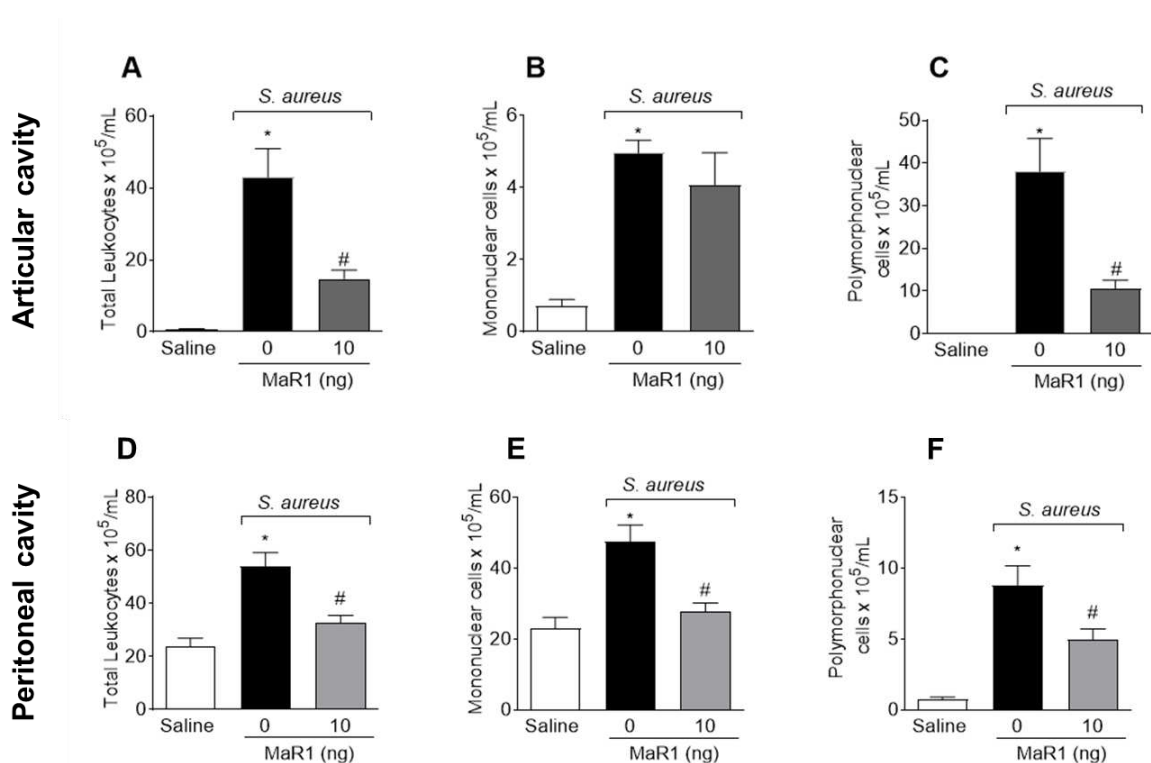


Figura 9. O tratamento com MaR1 reduz a migração de leucócitos durante a infecção por *S. aureus*. (A, B, C) Camundongos foram infectados com *S. aureus* 1×10^7 CFU/10 μ L/animal (i.a.) e tratados com MaR1 (10ng/animal) ou veículo, i.p., em dias alternados, por 7 dias. (A) contagem de leucócitos totais, (B) contagem de mononucleares, (C) contagem de polimorfonucleares. (D, E, F) O modelo de peritonite por *S. aureus* foi induzido pela injeção intra-peritoneal (i.p.) de 1×10^7 CFU/100 μ L/animal. O tratamento com MaR1 (10ng/animal), i.p., foi realizado 24h após a infecção. Os animais foram eutanasiados 48h após a indução do modelo e o lavado peritoneal foi então coletado em EDTA 2mM. (D) contagem de leucócitos totais, (E) contagem de mononucleares, (F) contagem de polimorfonucleares. Os resultados estão expressos em número de células $\times 10^5/\text{mL}$. * $P < 0,05$ vs grupo salina; # $P < 0,05$ vs grupo aureus; (One-way ANOVA seguida do pós-teste de Tukey).

846 4.1.5 O tratamento com MaR1 possui efeito microbicida contra *S. aureus*.

847 Uma característica comumente atribuída aos SPMs é o fato de não induzirem
848 imunossupressão, apesar de reduzirem a infiltração leucocitária durante o processo
849 inflamatório (Fattori *et al.*, 2020b). Para confirmar que o menor número de leucócitos
850 observados na cavidade articular e peritoneal não seriam acompanhados por um descontrole
851 na proliferação bacteriana, avaliamos o número de bactérias viáveis recuperadas em dois
852 modelos (Figura 10). (A) Para o modelo de arite séptica, animais foram estimulados com *S.*
853 *aureus* (1×10^7 CFU/10 μ L/animal, i.a.), tratados com MaR1 (10ng/animal) ou veículo, por 7
854 dias, em dias alternados, e o lavado articular coletado no 7^o dia. (B) Para o modelo de
855 peritonite, estímulo foi realizado com *S. aureus* (1×10^7 CFU/100 μ L/animal, i.p.), tratamento
856 com MaR1 (10ng/animal) ou veículo, 24h após o estímulo, e o lavado peritoneal coletado 48h
857 após o estímulo. O 7^o dia foi escolhido para realizar a coleta no modelo de artrite séptica pois
858 representa o pico da recuperação bacteriana no modelo, como mostrado por estudos
859 previamente publicados (Staurengo-Ferrari *et al.*, 2017). Em ambos os modelos, os grupos
860 que receberam tratamento com MaR1 tiveram o número de unidades formadoras de colônias
861 reduzido de maneira significativa. Esses resultados sugerem que a redução no número de
862 leucócitos nestas cavidades não prejudicou a atividade microbicida e fagocítica das células
863 presentes.
864

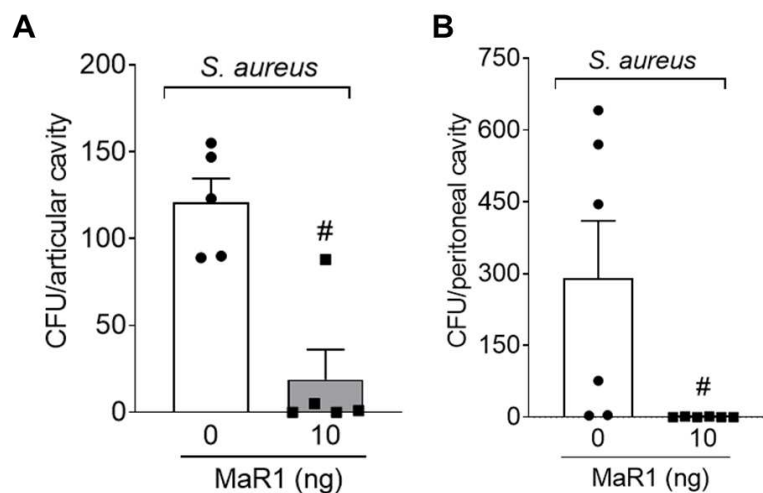


Figura 10. O tratamento com MaR1 reduz a infecção por *S. aureus*. (A) Para o modelo de artrite séptica, camundongos foram infectados com *S. aureus* (1×10^7 CFU/animal, i.a.) e tratados com MaR1 (10ng/animal, i.p.), em dias alternados, por 7 dias. Os animais foram então eutanasiados, e o espaço articular foi lavado três vezes com 3,3 μ l de salina estéril. (B) Para a indução da peritonite, *S. aureus* foi administrada (1×10^7 CFU/animal, i.p.) e o tratamento com MaR1 (10ng/animal, i.p.) foi realizado 24h após a infecção. Os animais foram eutanasiados 48h após a indução do modelo, e o lavado peritoneal coletado em salina estéril. Os lavados foram imediatamente semeados em ágar sangue para contagem do número de unidades formadoras de colônia 24h após a coleta. # $P < 0,05$ vs grupo aureus (Teste de Mann-Whitney).

865 4.1.6 O tratamento com Resolvina D2 (RvD2) reduz a hiperalgesia mecânica, edema, score
866 clínico e desconforto articular causado pela infecção com *S. aureus*

867 A bactéria *S. aureus* é o agente etiológico mais comumente associado a casos clínicos
868 de artrite séptica, e, portanto, utilizado há décadas como estímulo infeccioso em modelos pré-
869 clínicos para estudo dessa doença (Tarkowski *et al.*, 2001). Uma suspensão de *S. aureus*
870 (ATCC 6538) na concentração de 1×10^7 CFU/10 μ l/animal foi injetada via intra-articular (i.a.)
871 para indução do modelo (Staurengo-Ferrari *et al.*, 2017). O estímulo foi capaz de induzir dor
872 (avaliada pelo método de Von Frey eletrônico) (Fig. 11A), edema local (Fig. 11B), desconforto
873 (avaliado pela distribuição do peso nas patas – teste de incapacidade estático) (Fig. 11C) e o
874 score de alterações macroscópicas (score clínico – pontuando de 0 a 2 a intensidade do
875 eritema, edema, perda de função e abscesso observados na articulação infectada) (Fig. 11D).
876 A fim de determinar a eficácia do tratamento com RvD2, inicialmente foi realizado um
877 experimento de dose-resposta com duas doses de RvD2 (0,3 ng e 3ng/animal, intraperitoneal
878 [i.p.]), 24h pós estímulo com *S. aureus*. Foram avaliados a hiperalgesia mecânica e

879 desconforto nos tempos 3h, 5h, 24h e 48h pós-tratamento, para determinar o tempo de
 880 duração da analgesia e o regime de tratamento a ser seguido. Foi constatado que, na medida
 881 realizada na 48ª hora, houve redução do efeito analgésico do tratamento com RvD2, e,
 882 portanto, os tratamentos foram realizados a cada 48h, antes das medidas a serem realizadas.
 883 A hiperalgesia mecânica, edema, desconforto e score clínico foram avaliados a cada dois dias
 884 ao longo de 28 dias. A eficácia do tratamento com RvD2 3ng/animal em reduzir os parâmetros
 885 avaliados foi superior à dose de 0,3ng/animal. Logo, foi a dose escolhida para realizar os
 886 demais experimentos.

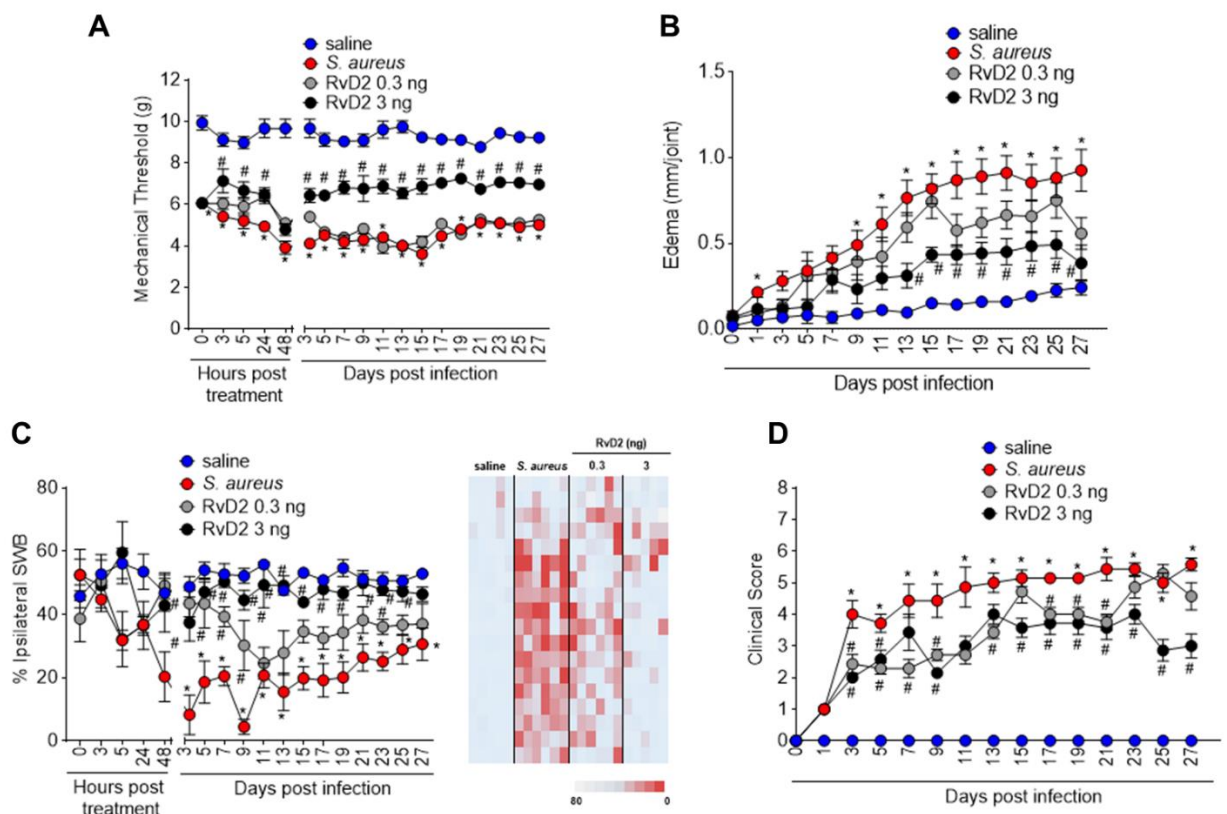


Figura 11. O tratamento com RvD2 diminui a hiperalgesia mecânica, o edema, o escore clínico e normaliza a distribuição de peso das patas traseiras em camundongos estimulados com *S. aureus*. Camundongos Swiss foram estimulados via intra-articular (i.a.) com *S. aureus* ($1 \times 10^7/10 \mu\text{l}$ UFC) e, após 24h, foram tratados com RvD2 (0,3 ou 3ng/animal, intraperitoneal [i.p.]). A hiperalgesia mecânica (A) e o teste de distribuição de peso estático (C) foram medidos 1, 3, 5, 24 e 48 horas após o tratamento, e em dias alternados, durante 28 dias (em C, o mapa de calor apresenta a porcentagem de distribuição do peso na pata ipsilateral de cada animal, individualmente). Edema (B) e escore clínico (D) foram avaliados em dias alternados durante 28 dias. Três horas antes de cada medição, os animais foram tratados com RvD2. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM) de 6 animais por grupo experimental. * $P < 0,05$ vs grupo solução salina, # $P < 0,05$ vs grupo *S. aureus* (Two-way ANOVA seguida de pós-teste de Tukey).

887 4.1.7 A destruição da cartilagem articular causada pela infecção com *S. aureus* é amenizada

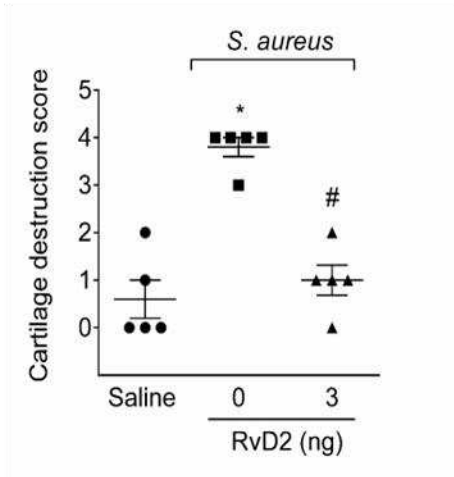
888 pelo tratamento com RvD2

889 Para avaliar se o tratamento com RvD2 seria capaz de reduzir a destruição
890 cartilaginosa após a infecção *S. aureus*, amostras de articulações estimuladas (tratadas com
891 RvD2 3ng/animal ou veículo) e não-infectadas (grupo salina) foram coletadas no 28º dia do
892 modelo para análise histológica (coloração HE [Figura 12A] e azul de toluidina [Figura 12B]).
893 Para os cortes corados com HE (Figura 12A), foi atribuída uma pontuação (de 0 a 4)
894 proporcional ao grau de intensidade de destruição da arquitetura tecidual (Staurengo-Ferrari
895 *et al.*, 2017). Os cortes corados com azul de toluidina (Figura 12B) foram analisados utilizando
896 a ferramenta de *threshold* do software ImageJ para avaliação da porcentagem de coloração
897 da cartilagem do fêmur, tibia e tibiofemoral (Lourenco-Gonzalez *et al.*, 2019). Foi observado
898 que o tratamento com RvD2 (3ng/animal) foi eficaz em conter a destruição tecidual local
899 causada pela bactéria, quando comparado ao grupo tratado somente com veículo.

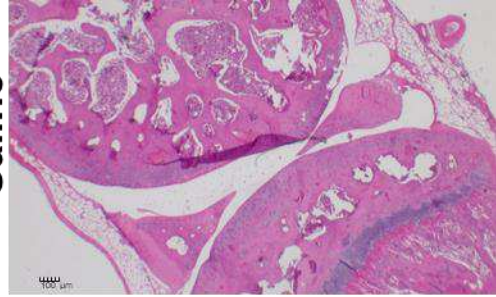
900

901

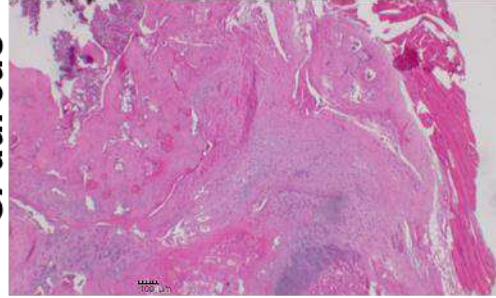
A



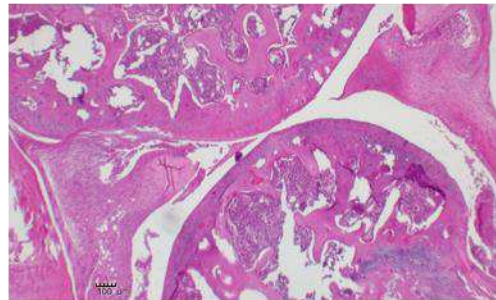
Saline



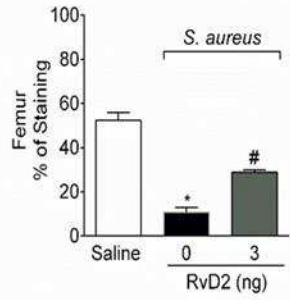
S. aureus



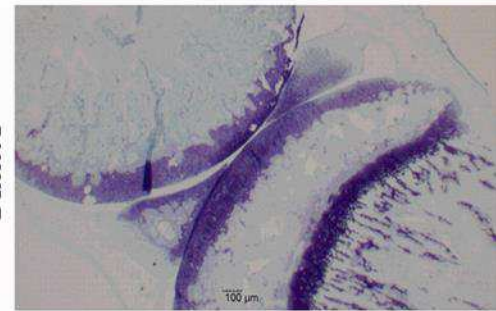
***S. aureus* + RvD2 3ng**



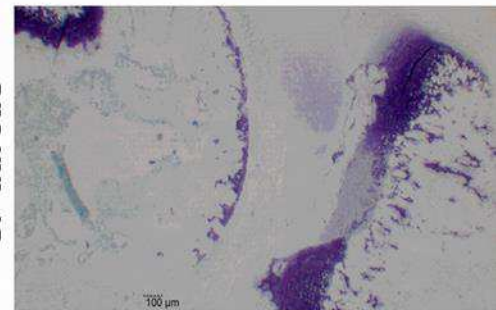
B



Saline



S. aureus



***S. aureus* + RvD2 3ng**

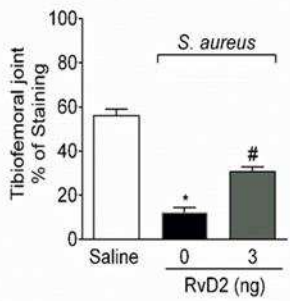
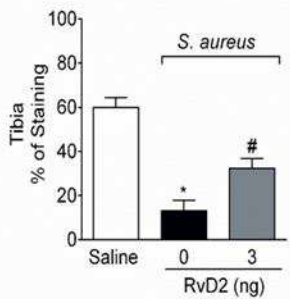


Figura 12. Resolvina D2 reduz a destruição da cartilagem causada pela infecção por *S. aureus*. (A) Amostras da articulação tibiofemoral foram coletadas no 28º dia pós-infecção para análise histológica por coloração com hematoxilina/eosina para determinar o score de destruição da cartilagem (intensidade 0-4). (B) Amostras da articulação foram coletadas no 28º dia pós-infecção para análise histológica pela coloração com azul de toluidina. O escore histopatológico foi realizado conforme descrito anteriormente por Lourenco-Gonzalez et al. 2019. Utilizando a ferramenta de limiar do software ImageJ 1.44 (domínio público: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>), imagens histológicas RGB foram analisadas para determinar a porcentagem de coloração da cartilagem. Todas as imagens representativas das articulações estão na ampliação original $\times 4$. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM) de 6 animais por grupo experimental. *P <0,05 vs grupo solução salina, #P <0,05 vs grupo *S. aureus* (Two-way ANOVA seguida de pós-teste de Tukey).

902

903 4.1.8 O tratamento *in vitro* com RvD2 reduz a produção de citocinas inflamatórias e aumenta
904 a atividade bactericida de macrófagos derivados da medula óssea

905 A fim de avaliar se o tratamento com RvD2 seria capaz de alterar a produção de
906 citocinas e capacidade microbicida de macrófagos após estímulo com *S. aureus*, macrófagos
907 derivados da medula óssea (BMDM) foram mantidos em cultura e tratados com RvD2 (1, 10
908 e 100nM) ou veículo e a viabilidade bacteriana (ensaio de killing) (Fig. 13A), produção de
909 nitrito (como medição indireta da produção de óxido nítrico) (Fig. 13B) e das citocinas IL-1 β e
910 TNF α (Fig. 13C e 13D) foram quantificados *in vitro*. A concentração de 10nM e 100nM foi
911 eficaz em reduzir a viabilidade bacteriana, enquanto a concentração de 100nM elevou de
912 maneira significativa a produção de nitrito. Quanto à produção de citocinas, as concentrações
913 de 10 e 100nM diminuíram a produção de TNF α , e a concentração de 1nM reduziu a produção
914 de IL-1 β por BMDM. Esses resultados demonstram a capacidade da RvD2 em modular a
915 atividade microbicida e reduzir a produção de citocinas durante a infecção por *S. aureus*.
916

917
918
919

920 4.1.9 O tratamento com RvD2 reduz a migração de leucócitos durante a infecção por *S.*
921 *aureus*

922 Para avaliar se a RvD2 alteraria o perfil de migração de leucócitos durante a infecção
923 por *S. aureus*, dois modelos foram utilizados: estímulo intra-articular (i.a.) para indução do
924 modelo de artrite séptica (*S. aureus* 1×10^7 CFU/10 μ L/animal), ou estímulo intra-peritoneal
925 (i.p.) para a peritonite (*S. aureus* 1×10^7 CFU/100 μ L/animal). Para o modelo de artrite séptica,

926 os animais foram tratados com RvD2 (3ng/animal) ou veículo, em dias alternados, durante 7
 927 dias, quando o lavado articular foi coletado. A infecção aumentou consideravelmente o
 928 número de leucócitos totais (Fig 9A), mononucleares (Fig. 9B) e polimorfonucleares (Fig. 9C).
 929 Após o tratamento com RvD2, a contagem de leucócitos totais (Fig. 9A), mononucleares (Fig.
 930 9B) e polimorfonucleares (Fig. 9C) da articulação foram significativamente reduzidas. No
 931 modelo de peritonite, o tratamento com RvD2 (3ng/animal) foi realizado 24h após o estímulo
 932 com *S. aureus*. O lavado peritoneal foi coletado após 48h. Houve aumento significativo do
 933 número de leucócitos totais (Fig. 9D), mononucleares (Fig. 9E) e polimorfonucleares (Fig. 9F).
 934 O número absoluto de leucócitos totais, mononucleares e polimorfonucleares foi reduzido pelo
 935 tratamento com RvD2. O número de polimorfonucleares, no entanto, não diferiu do grupo
 936 tratado com veículo.
 937

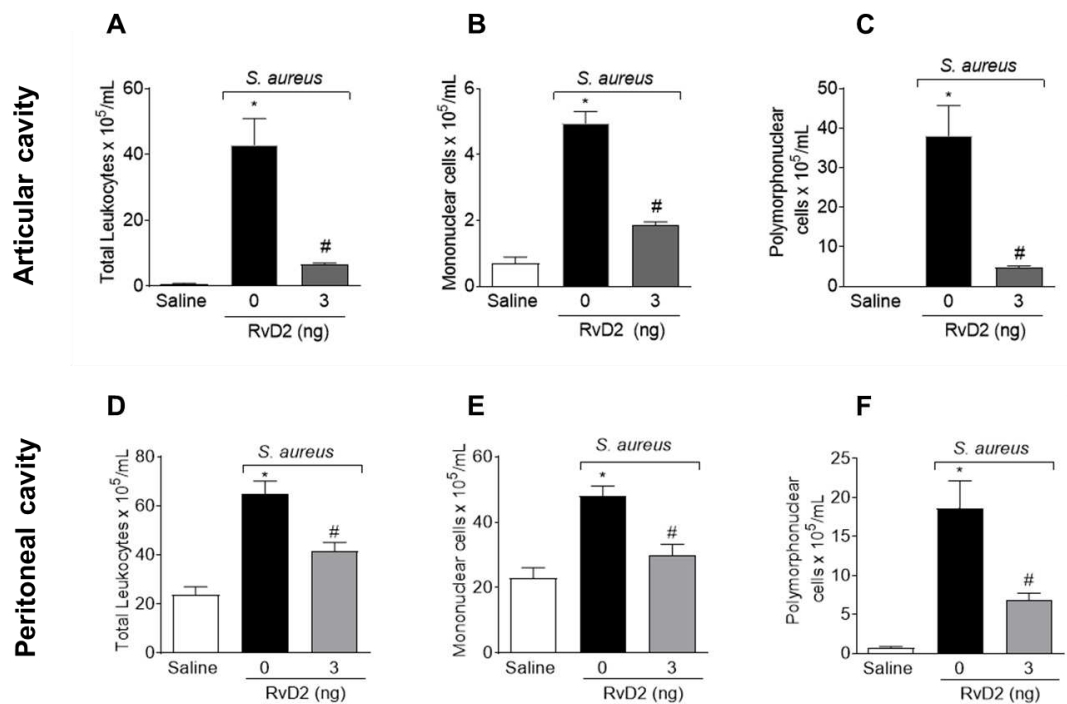


Figura 9. O tratamento com RvD2 reduz a migração de leucócitos durante a infecção por *S. aureus*. (A, B, C) Camundongos foram infectados com *S. aureus* 1×10^7 CFU/10 μ L/animal (i.a.) e tratados com RvD2 (3ng/animal) ou veículo, i.p., em dias alternados, por 7 dias. (A) contagem de leucócitos totais, (B) contagem de mononucleares, (C) contagem de polimorfonucleares. (D, E, F) O modelo de peritonite por *S. aureus* foi induzido pela injeção intra-peritoneal (i.p.) de 1×10^7 CFU/100 μ L/animal. O tratamento com RvD2 (3ng/animal), i.p., foi realizado 24h após a infecção. Os animais foram eutanasiados 48h após a indução do modelo e o lavado peritoneal foi então coletado em EDTA 2mM. (D) contagem de leucócitos totais, (E) contagem de mononucleares, (F) contagem de polimorfonucleares. Os resultados estão expressos em número de células x 10⁵/mL. *P<0,05 vs grupo salina; #P<0,05 vs grupo aureus; (One-way ANOVA seguida do pós-teste de Tukey).

938
 939

940 4.1.10O tratamento com RvD2 reduz a infecção por *S. aureus*

941 Para confirmar que, apesar do menor número de leucócitos observados na cavidade
942 articular e peritoneal, a quantidade de bactérias vivas seria controlada pelas células imunes
943 locais, dois experimentos foram realizados. Para o modelo de artrite séptica (figura 10A),
944 animais foram estimulados com *S. aureus* (1×10^7 CFU/10 μ L/animal, i.a.), tratados com RvD2
945 (3ng/animal) ou veículo, por 7 dias, em dias alternados, e o lavado articular coletado no 7 $^{\circ}$ dia;
946 para o modelo de peritonite (figura 10B), o estímulo foi realizado com *S. aureus* (1×10^7
947 CFU/100 μ L/animal, i.p.), tratamento com RvD2 (3ng/animal) ou veículo, 24h após o estímulo,
948 e o lavado peritoneal coletado 48h após o estímulo. O 7 $^{\circ}$ dia foi escolhido para realizar a coleta
949 no modelo de artrite séptica pois representa o pico da recuperação bacteriana no modelo,
950 como mostrado por estudos previamente publicados (Staurengo-Ferrari *et al.*, 2017). O
951 tratamento com RvD2 reduziu de maneira eficaz o número de colônias de *S. aureus* tanto no
952 espaço articular (figura 13A) quanto no peritoneal (figura 13B), mostrando, assim, que não
953 houve prejuízo das capacidades antimicrobianas das células imunes presentes em cada
954 cavidade.

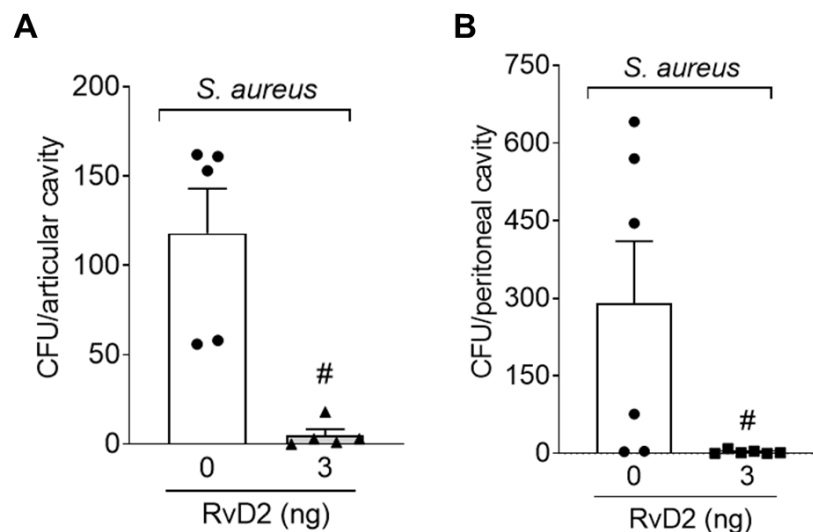


Figura 13. O tratamento com RvD2 reduz a infecção por *S. aureus*. (A) Para o modelo de artrite séptica, camundongos foram infectados com *S. aureus* (1×10^7 CFU/animal, i.a.) e tratados com RvD2 (3ng/animal, i.p.), em dias alternados, por 7 dias. Os animais foram então eutanasiados, e o espaço articular foi lavado três vezes com 3,3 μ l de salina estéril. (B) Para a indução da peritonite, *S. aureus* foi administrada (1×10^7 CFU/animal, i.p.) e o tratamento com RvD2 (3ng/animal, i.p.) foi realizado 24h após a infecção. Os animais foram eutanasiados 48h após a indução do modelo, e o lavado peritoneal coletado em salina estéril. Os lavados foram imediatamente semeados em ágar sangue para contagem do número de unidades formadoras de colônia 24h após a coleta. # $P < 0,05$ vs grupo aureus (Teste de Mann-Whitney).

955 4.2 RESULTADOS OBTIDOS A PARTIR DO MODELO DE ENDOMETRIOSE

956 4.2.1 O tratamento com Maresina 2 reduz a hiperalgesia mecânica e dor espontânea em
957 modelo de endometriose em camundongos

958 A dor pélvica é uma das queixas mais comuns e debilitantes relatadas por pacientes
959 com endometriose (Song *et al.*, 2023). Para verificar se o tratamento com MaR2 possui efeito
960 analgésico no modelo, inicialmente foi desenvolvido uma curva dose-resposta testando três
961 doses de MaR2: 3ng, 10ng e 30ng/animal, i.p. Vinte e nove dias após a indução do modelo,
962 os animais foram tratados com veículo ou MaR2 nas doses mencionadas, uma vez ao dia, até
963 o 56º dia. Foi observado que o tratamento com as doses de 10ng e 30ng/animal foi eficaz em
964 reduzir a hiperalgesia mecânica (avaliada pelo método de Von Frey eletrônico, figura 14A) e
965 comportamentos de dor espontânea (avaliados pelo número de contorções abdominais, figura
966 14B e *squashing*, figura 14C).

967

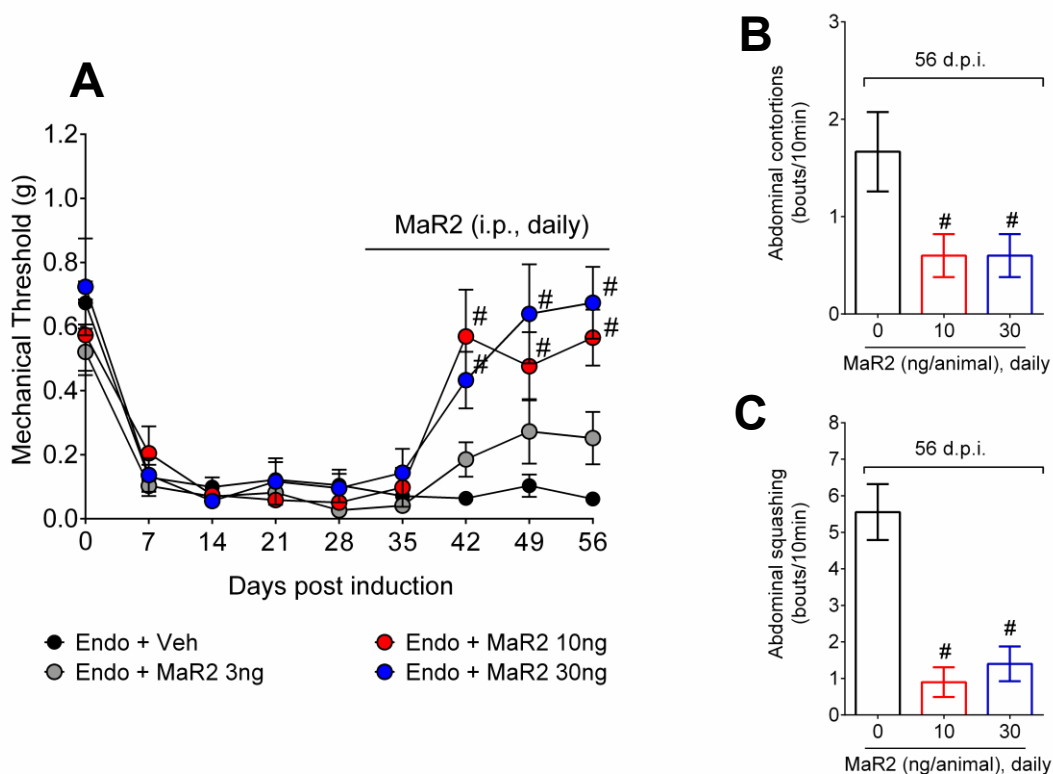


Figura 14. O tratamento com Maresina 2 (MaR2) reduz a hiperalgesia mecânica e dor espontânea em modelo de endometriose em camundongos. Os animais foram tratados com MaR2 nas doses de 3, 10 ou 30 ng/animal (i.p.) ou veículo (salina) a partir do 29° até o 56° dia após a indução da endometriose. A hiperalgesia mecânica **(A)** foi avaliada duas vezes anteriormente à indução da endometriose (basal) e nos períodos de 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 e 56 dias após indução (d.p.i.). Os comportamentos de dor espontânea **(B-C)** foram avaliados no 56° dia após a indução, somente os grupos em que foi observado redução significativa na hiperalgesia mecânica e grupo veículo. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (SEM) de 10 animais por grupo experimental. # $P < 0,05$ vs grupo veículo (ANOVA de duas vias seguida de pós-teste de Tukey).

968 4.2.2 O tratamento com MaR2 reduz o tamanho das lesões de endometriose, sem afetar
969 percentual de animais com lesões

970 Após ser constatado um efeito analgésico do tratamento com MaR2 no modelo de
971 endometriose, ao final do modelo (56° dia), lesões foram dissecadas e medidas para
972 determinar se o tratamento teria impacto sobre o tamanho das lesões formadas e o número
973 de animais com lesões. Foi observado que os animais tratados com MaR2 (3ng, 10ng ou
974 30ng/animal) não diferiram dos tratados com veículo quanto ao número de animais com lesões
975 visíveis (figura 15B). No entanto, as lesões presentes nestes animais foram significativamente
976 menores, em todos os grupos tratados com MaR2 (figura 15A).
977

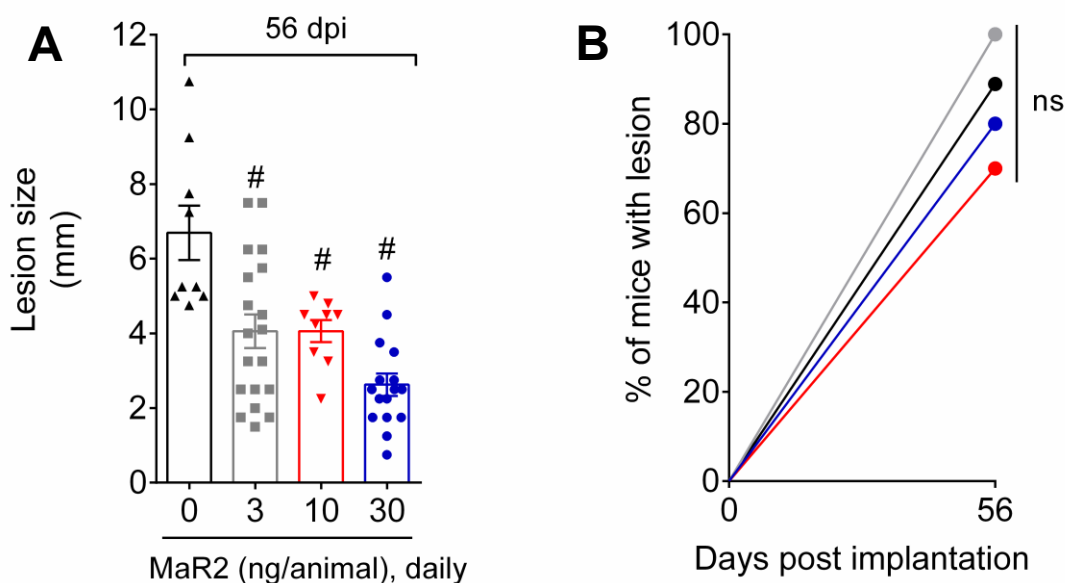


Figura 15. O tratamento com MaR2 reduz o tamanho das lesões, mas não afeta o percentual de animais com lesões. (A) As lesões endometrióticas foram dissecadas no 56° dia após indução (d.p.i.) e medidas com um paquímetro. Os resultados foram expressos em milímetros pela média de duas medidas (largura e altura). **(B)** Percentual de animais com ao menos uma lesão ao fim do 56° d.p.i. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (SEM) de 10 animais por grupo experimental. #P <0,05 vs grupo veículo (ANOVA de duas vias seguida de pós-teste de Tukey).

978 4.2.3 O desconforto abdominal resultante da endometriose é amenizado pela MaR2

979 Em seguida, usamos um ensaio de gradiente térmico para medir a determinação do
 980 desconforto geral dos camundongos (figura 16). Este ensaio utiliza gravações de vídeo para
 981 registrar o movimento livre de camundongos sobre a plataforma com um gradiente térmico,
 982 que varia entre 7 e 48°C, sem a presença de um investigador humano. Camundongos sham
 983 tendem a passar mais tempo em uma determinada temperatura preferida (que pode variar de
 984 maneira individual). Já camundongos que apresentam desconforto abdominal ficam mais
 985 dispersos ao longo da plataforma, permanecendo menos tempo em cada zona térmica.
 986 Quatro grupos foram analisados: sham, endometriose + tratamento com veículo,
 987 endometriose + tratamento com MaR2 10ng/animal, e endometriose + tratamento com MaR2
 988 30ng/animal. O mapa de calor mostra que, apesar de haver diferenças na preferência
 989 individual por determinadas zonas de temperatura, animais do grupo tratado com MaR2
 990 10ng/animal se assemelharam ao grupo sham, passando mais tempo (em segundos) na zona
 991 de temperatura preferida. O grupo tratado somente com veículo, assim como o grupo tratado
 992 com MaR2 na dose de 30ng/animal permaneceram menos tempo nas zonas de preferência,
 993 sinalizando maior desconforto abdominal. Logo, a dose de 10ng/animal de MaR2 foi a
 994 escolhida para prosseguir com os demais experimentos do estudo.

995
996

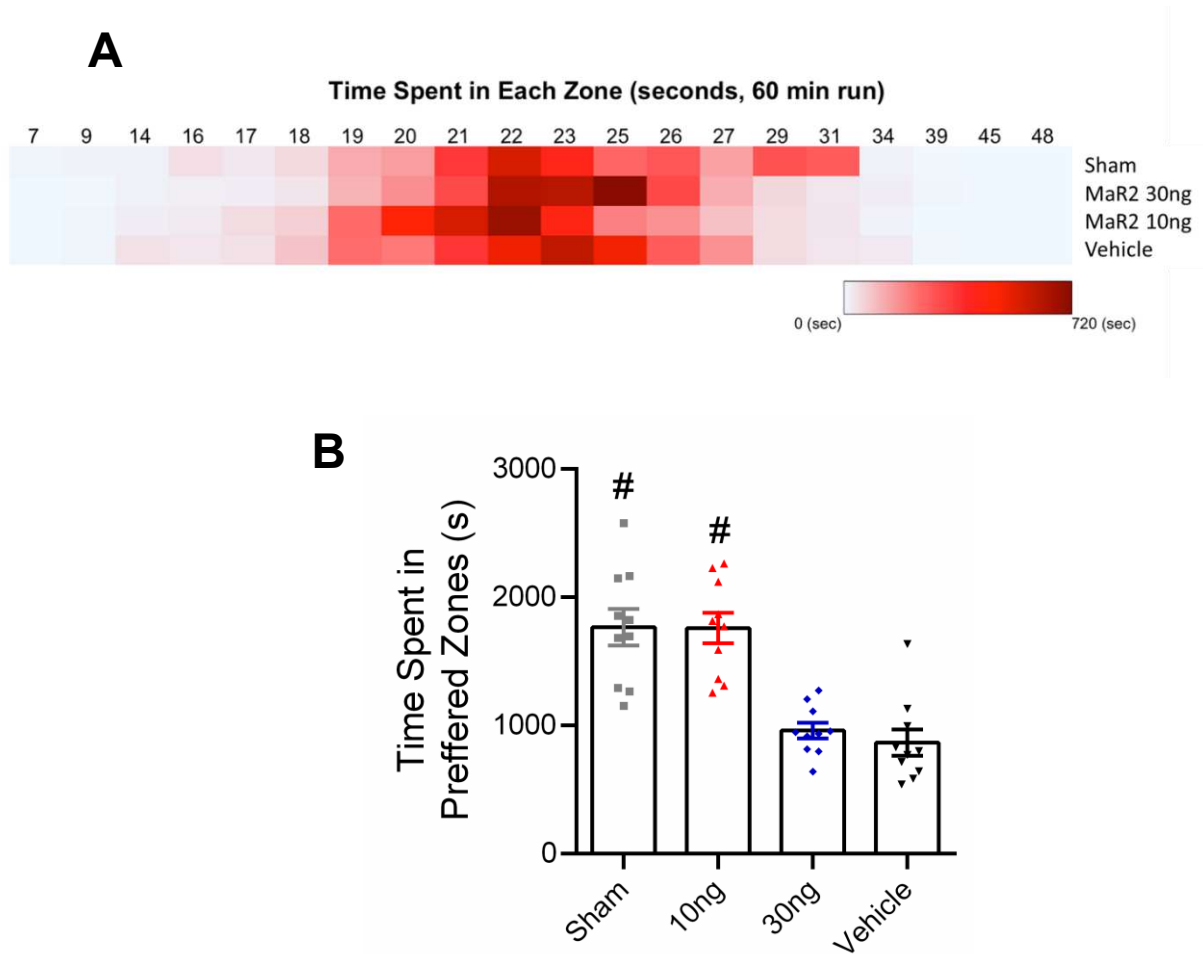


Figura 16. Maresina 2 normaliza as mudanças na preferência térmica associadas à dor causada pela endometriose. (A) Mapa de calor do tempo médio gasto (em segundos) por cada grupo em cada uma das zonas no ensaio de gradiente térmico. **(B)** A fim de minimizar diferenças relativas às preferências individuais por determinadas temperaturas dentro de cada grupo, foi analisado o tempo gasto nas duas zonas preferidas por cada animal (duas zonas em que cada um passou mais tempo dentro do tempo total de análise – 60 minutos). Considerando que o desconforto causado pela dor associada à endometriose leva os animais à uma maior dispersão entre as zonas, um maior tempo gasto nas zonas preferidas sugere menor desconforto. O tratamento com MaR2 ou veículo foi realizado diariamente a partir de 29 d.p.i. e ocorreu após testes comportamentais. Os resultados são expressos como média \pm erro padrão da média (SEM) de 10 animais por grupo por experimento, 2 experimentos independentes ($\#P < 0,05$ vs grupo veículo; ANOVA de uma via seguida pelo post hoc de Tukey).

997 4.2.4 Maresina 2 altera o perfil de expressão de RNAm nas células da cavidade peritoneal

998 de animais com endometriose

999 Para auxiliar na elucidação dos mecanismos pelos quais a MaR2 reduz a dor e o
1000 tamanho da lesão, utilizamos a técnica de bulk *RNAseq*, que analisa o perfil de expressão
1001 gênica, das células do lavado peritoneal, ou seja, do ambiente onde se estabelecem as lesões
1002 de endometriose. Duas análises foram realizadas, comparando amostras de camundongos
1003 sem lesões (sham, controle negativo) com amostras de camundongos com endometriose e
1004 tratados com veículo (figuras 17A e 17B); e uma segunda análise, comparando amostras de
1005 camundongos com endometriose e tratados com veículo com amostras de camundongos com
1006 lesões e tratados com MaR2 (figuras 17C e 17D). Os genes diferencialmente expressos (entre
1007 os grupos comparados) estão visualmente representados no *volcano plot* (figuras 17A e 17C).
1008 Na figura 17A, podemos observar que 123 genes foram regulados positivamente no grupo
1009 veículo e 124 regulados negativamente, quando comparados com o grupo controle negativo.
1010 Vários destes genes estão relacionados a macrófagos e mediadores produzidos por
1011 macrófagos. A figura 14B, análise *Go Pathway*, que aponta as categorias de genes com
1012 maiores diferenças observadas, mostra que essas categorias têm relação com a quimiotaxia
1013 e sobrevivência de leucócitos (alguns exemplos incluem CCR5 e CCR2, Gas6 e CCL6). Além
1014 disso, genes relacionados a citocinas, quimiocinas e alterações vasculares foram afetados
1015 pela endometriose. Na segunda análise (figura 17C), 80 genes foram regulados positivamente
1016 no grupo veículo e 64 regulados negativamente, quando comparados com o grupo tratado
1017 com MaR2. Nesta análise, o *volcano plot* (figura 17C) mostra novamente genes relacionados
1018 a macrófagos sendo regulados positivamente no veículo, o que significa que o tratamento foi
1019 capaz de regular negativamente esses genes no grupo MaR2. A análise *Go Pathway* (figura
1020 17D), mais uma vez, demonstrou haver vários genes envolvidos na regulação positiva da
1021 quimiotaxia no controle positivo quando comparado ao grupo tratado com MaR2
1022 (representados, por exemplo, pelas proteínas Gas6, CCR7, CX3CR1, TRPV4). Estes
1023 resultados sugerem que o tratamento com MaR2 modifica o ambiente das lesões de
1024 endometriose de modo a atenuar a quimiotaxia de leucócitos, reduzindo a inflamação
1025 associada à endometriose no microambiente peritoneal.

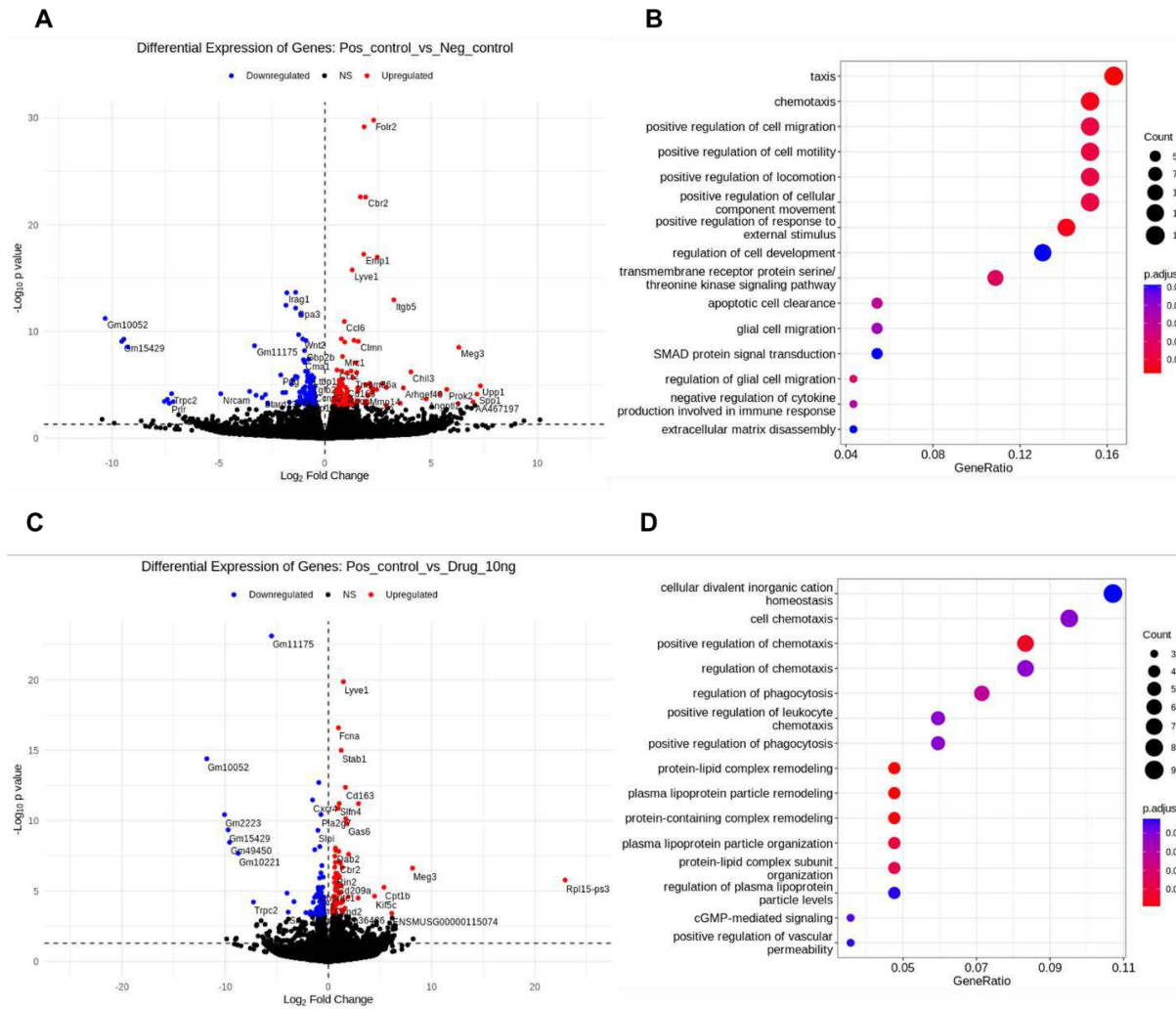


Figura 17. O perfil de expressão de genes associados principalmente à quimiotaxia muda em células da cavidade peritoneal de camundongos com endometriose, e o tratamento com Mar2 modifica o perfil observado. O lavado peritoneal de camundongos saudáveis (sham) e com endometriose e tratados com veículo ou Mar2 (10ng/animal, i.p.) foram coletadas no dia 56 do modelo. O RNA foi extraído e amostras foram enviadas para sequenciamento e análise através da técnica de Bulk RNAseq. Foram comparadas amostras de camundongos sham versus grupo veículo (painéis A e B), assim como amostras de camundongos tratados com veículo versus Mar2 (painéis C e D). Em (A) e (C), o gráfico volcano plot representa os genes diferencialmente expressos (Log_2 fold change) entre os grupos comparados. Em (B) e (D), a análise *Go Pathway* exibe categorias de genes com maior diferença entre os grupos.

1027 4.2.5 O perfil de citocinas nas lesões endometrióticas é alterado pelo tratamento com Mar2

1028 Como as citocinas e quimiocinas são importantes mediadores inflamatórios envolvidos
 1029 na migração leucocitária e na dor, utilizamos um kit de *Cytokine Array* para verificar o perfil de
 1030 produção dessas moléculas em lesões de endometriose, e se a Mar2 alteraria esse perfil. O
 1031 kit em questão detecta 111 citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. Foram analisados

1032 tecidos uterinos de camundongos sham, lesões de endometriose de camundongos tratados
1033 com veículo e lesões de camundongos tratados com MaR2. Imagens das membranas
1034 resultantes do ensaio estão mostradas na figura 18B. Após a revelação das membranas, o
1035 background foi subtraído de cada leitura e foi estabelecido um limite (threshold) mínimo para
1036 todos os grupos (valores >0,07 foram considerados como expressão positiva). No total, 62
1037 citocinas e quimiocinas foram diferencialmente expressas. Na figura 18A, as moléculas
1038 diferencialmente expressas estão representadas em um mapa de calor, e os valores
1039 representam a razão entre as leituras Veículo/Sham e MaR2/Sham. Dentre elas, destacam-
1040 se a angiopoietina 2 e VEGF, que são importantes no estabelecimento das lesões devido à
1041 extensa angiogênese; ICAM-1, VCAM-1, moléculas de adesão que participam da migração
1042 de leucócitos para o tecido; CCL12, CX3CL1, CXCL13, quimioatraentes de leucócitos durante
1043 o processo inflamatório; Gas6, M-CSF, G-CSF, proteínas estimuladoras da sobrevivência,
1044 proliferação e diferenciação de leucócitos; proteína C-reativa, cujas concentrações circulantes
1045 aumentam em resposta à inflamação; todas elevadas nas lesões de camundongos tratados
1046 com veículo, quando comparados ao tecido uterino saudável (sham). Nas lesões do grupo
1047 que recebeu tratamento com MaR2, a expressão de todas as proteínas citadas foi menor. Isso
1048 indica que a MaR2, em certo nível, normaliza as alterações no panorama de mediadores pró-
1049 inflamatórios das lesões de endometriose.

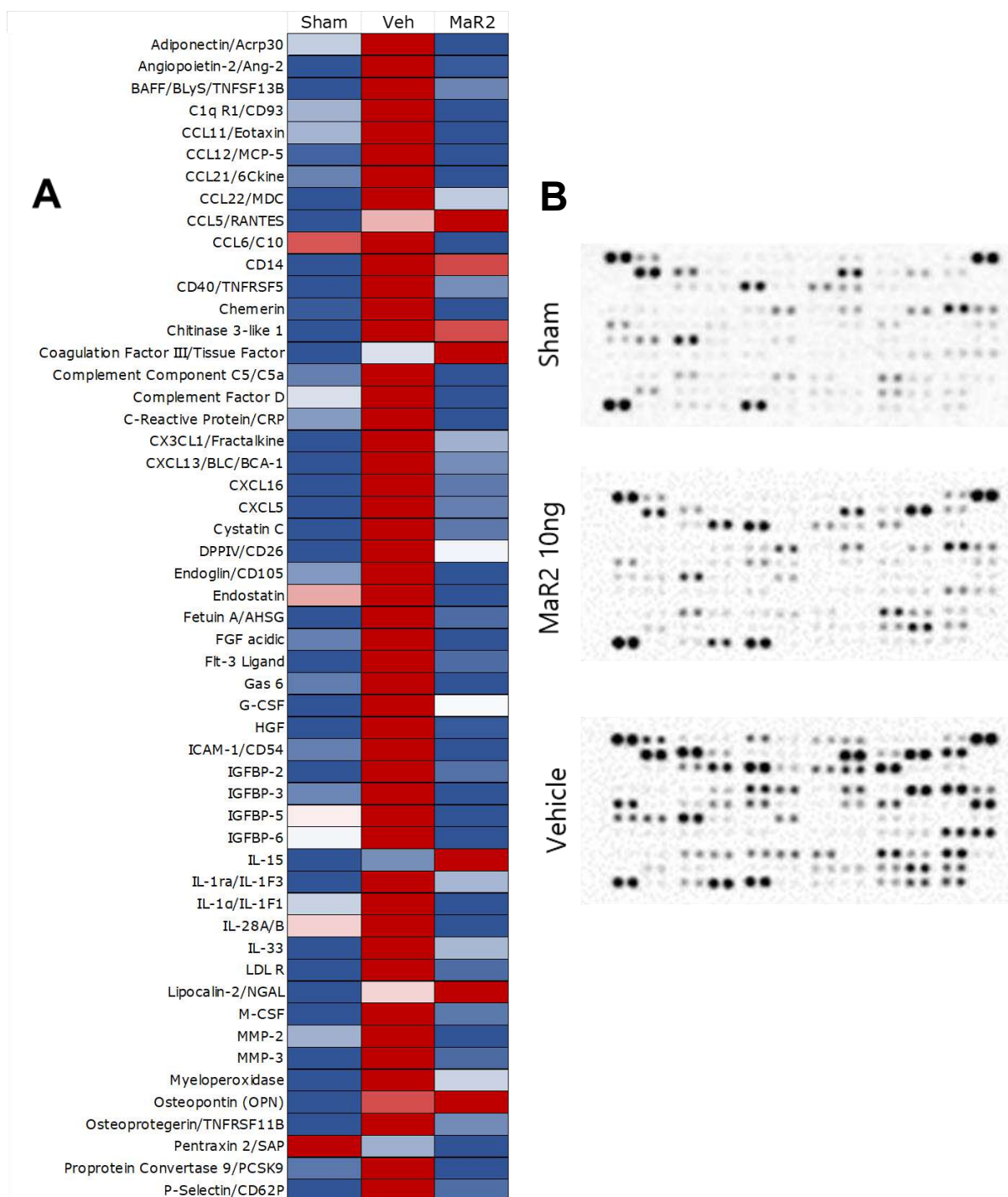


Figura 18. O perfil de citocinas nas lesões endometrióticas é alterado pelo tratamento com MaR2. As lesões foram coletadas no 56º dia d.p.i. (grupos Veículo e MaR2 10ng) assim como o tecido uterino de animais Sham para fins comparativos do perfil de citocinas. O kit “Proteome Profiler Mouse XL Cytokine Array” (R&D Systems) utilizado consiste em um ensaio baseado em membranas (B) com anticorpos para 111 diferentes citocinas e quimiocinas presentes em camundongos. As citocinas e quimiocinas com leitura positiva no resultado do ensaio estão exibidas em (A), representadas em um mapa de calor de acordo com a intensidade de expressão. Após a leitura das membranas, o background foi subtraído de cada leitura e com esse resultado foi estabelecido um threshold para todos os grupos (valores >0,07 foram considerados expressão positiva).

1050 4.2.6 A migração de leucócitos e a expressão de Receptores de Estrógeno α (ER α) na lesão
1051 são reduzidos após o tratamento com MaR2

1052 Como a endometriose é uma doença inflamatória altamente dependente de estrógeno
1053 (Chantalat *et al.*, 2020) o próximo passo foi avaliar se a migração de leucócitos para a lesão
1054 e a expressão do receptor de estrógeno α (ER α) seriam alterados pela MaR2. Foi realizado
1055 um ensaio de imunofluorescência das lesões coletadas de animais tratados com veículo ou
1056 MaR2. Os cortes foram marcados com F4/80 (macrófagos residentes) e Ly6C (monócitos)
1057 (figura 19A), ou Receptor de Estrógeno α (ER α) e Ly6G (neutrófilos) (figura 19B). A
1058 intensidade média de fluorescência (MFI) foi quantificada para cada marcação. Os resultados
1059 obtidos sugerem que a quantidade de monócitos (células Ly6C⁺) e neutrófilos (células Ly6G⁺)
1060 presentes nas lesões foi menor no grupo que recebeu tratamento com MaR2. O número de
1061 macrófagos residentes (células F4/80⁺), por sua vez, não foi alterado de forma significativa.
1062 Além disso, a expressão de ER α , receptor de estrógeno necessário para o estabelecimento e
1063 crescimento das lesões de endometriose (Burns *et al.*, 2012), foi atenuada após o tratamento
1064 com MaR2.

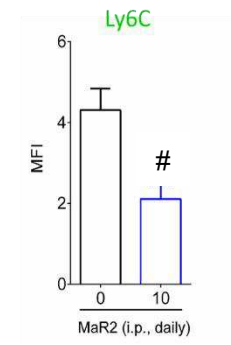
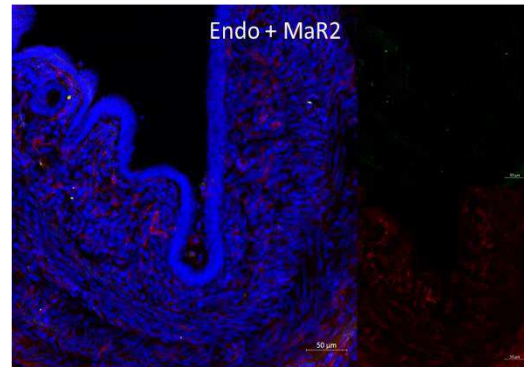
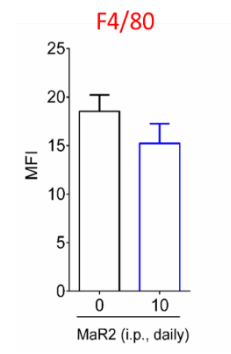
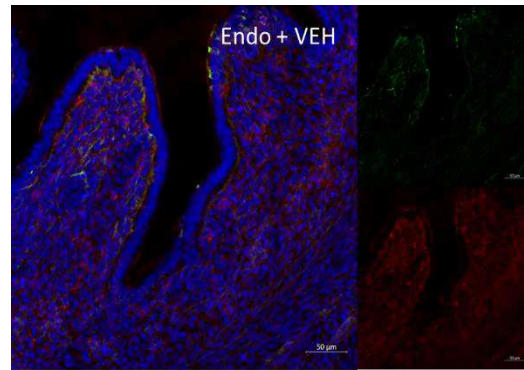
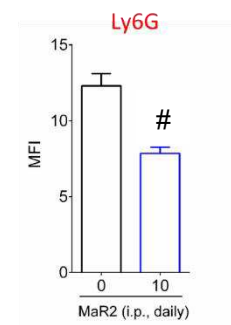
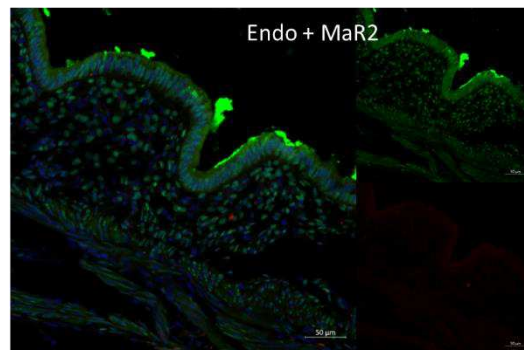
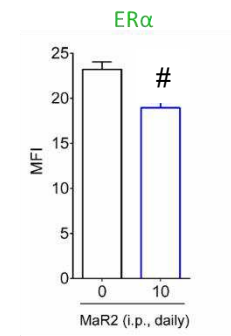
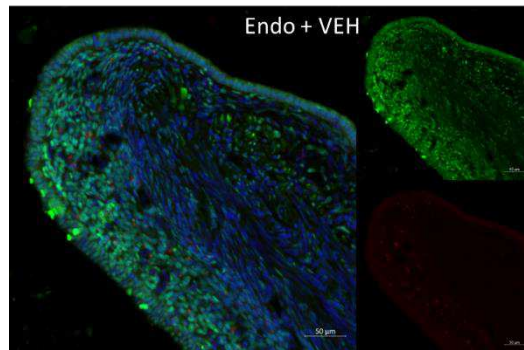
A**B**

Figura 19. A migração de monócitos e neutrófilos para a lesão é reduzida pelo tratamento com MaR2, assim como a expressão de Receptores de Estrógeno α (ER α) na lesão. Após 56 dias, as lesões de animais induzidos e tratados com MaR2 10ng ou veículo foram coletadas e marcadas com F4/80 (macrófagos residentes) e Ly6C (monócitos), ou Receptor de Estrógeno α (ER α) e Ly6G (neutrófilos). O tratamento com MaR2 foi eficaz em reduzir a migração de monócitos (A – painel inferior) e neutrófilos (B – painel inferior) para a lesão, mas não reduziu o número de macrófagos teciduais (A – painel superior). O mediador lipídico também reduziu a expressão de ER α (B – painel superior), um receptor de relevância no desenvolvimento da endometriose. Imagens representativas de cada grupo estão exibidas em (A) e (B). Os resultados são expressos como média \pm erro padrão da média (SEM) de 10 animais por grupo, 2 experimentos independentes (*P<0,05 vs veículo; teste t de Student).

1065

1066 4.2.7 O tratamento com MaR2 reduz a fibrose na lesão

1067 O próximo passo foi verificar se a MaR2 teria impacto na formação de fibrose das
1068 lesões, uma vez que a fibrose é uma característica da inflamação crônica. Lesões de grupos
1069 tratados com veículo ou MaR2 foram coletadas e coradas com tricrômio de masson (Figura
1070 20), para evidência das fibras colágenas, indicativas de fibrose. A porcentagem da área
1071 positiva para fibras colágenas foi significativamente maior no grupo tratado com veículo, o que
1072 sinaliza maior formação de fibrose. Juntamente com o resultado da expressão de ER α , menor
1073 formação de fibrose e menor expressão de receptor para estrógeno pode ser um mecanismo
1074 pelo qual observamos uma redução no tamanho da lesão no grupo tratado com MaR2.

1075

1076

1077

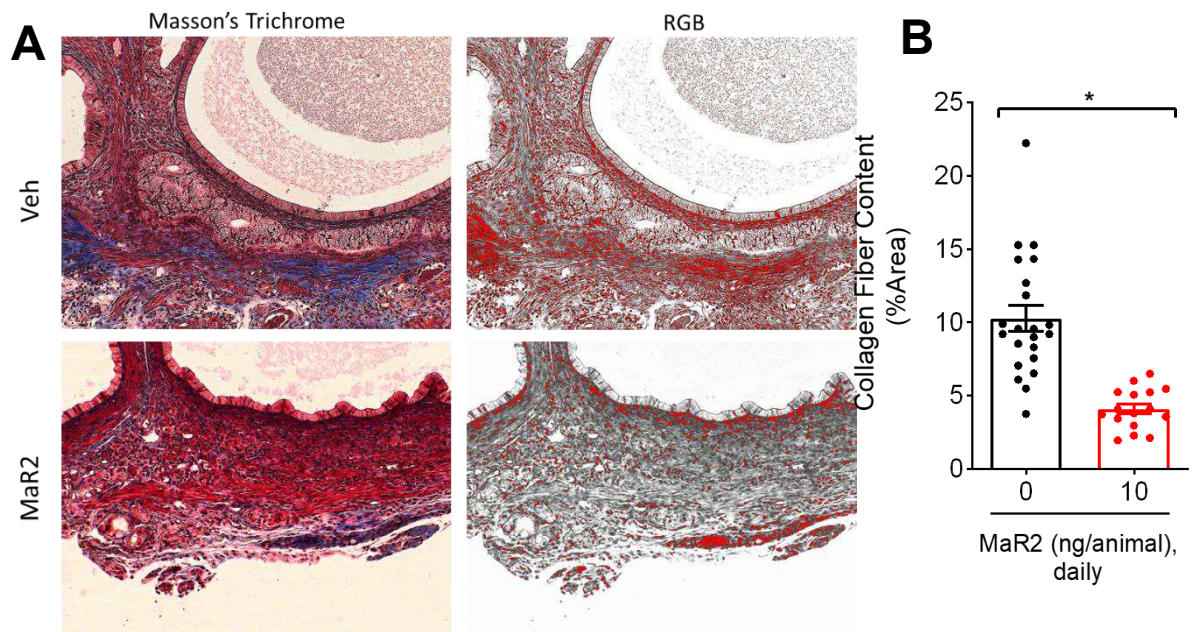


Figura 20. O tratamento com MaR2 reduz a fibrose na lesão de endometriose. As lesões coletadas no dia 56 foram enviadas para serem seccionadas e coradas para tricromo de Masson; usando o software de imagem J, calculou-se a porcentagem (%) de área contendo fibras colágenas (indicativas de fibrose) (B). A fibrose no tecido foi significativamente maior no grupo veículo quando comparada ao grupo tratado com MaR2, como mostrado nas imagens representativas em (A).

1078

1079 5 DISCUSSÃO

1080 Dor e edema articular acarretam a perda da funcionalidade articular, e são os principais
1081 sintomas relatados por pacientes acometidos pela artrite séptica (Rowton, 2013). A redução
1082 da dor e inflamação aliados ao controle do processo infeccioso é o principal objetivo
1083 terapêutico do tratamento da artrite séptica. Os resultados apresentados no presente estudo
1084 sugerem um efeito benéfico dos mediadores lipídicos pró-resolução MaR1 e RvD2 no
1085 tratamento da infecção causada por *S. aureus* em um modelo murino de artrite séptica. Nós
1086 observamos com os tratamentos uma redução no desconforto e alívio da dor articular, com
1087 atenuação do edema articular e melhora nos sinais clínicos visuais avaliados pelo score
1088 clínico. Como demonstrado previamente na literatura, o pico da proliferação bacteriana no
1089 modelo acontece no 7º dia (Staurengo-Ferrari *et al.*, 2017, 2018). O número de bactérias
1090 viáveis recuperadas na articulação no 7º dia pós infecção foi expressivamente menor nos
1091 grupos tratados com MaR1 ou RvD2, respectivamente. A destruição cartilaginosa
1092 consequente da própria infecção juntamente com o infiltrado inflamatório foi significativamente
1093 reduzida pelos tratamentos, o que condiz com o menor número de leucócitos observados no
1094 espaço articular nos mesmos grupos, bem como o aumento do efeito bactericida e anti-
1095 inflamatório, demonstrado *in vitro* e em modelo de peritonite induzida por *S. aureus*.

1096 A injeção intra-articular de *S. aureus* produz um quadro hiperalgésico que se mantém
1097 ao longo de todos os 28 dias do modelo e se assemelha a outros estudos anteriormente
1098 publicados avaliando infecção articular bacteriana (Boff *et al.*, 2018a; Staurengo-Ferrari *et al.*,
1099 2017, 2018). Durante a infecção, além de mediadores pró-inflamatórios liberados por
1100 leucócitos agirem diretamente em nociceptores durante a comunicação neuroimune causando
1101 uma sensibilização neuronal (Pinto; Pinho-Ribeiro; Verri, 2021), micro-organismos (como a *S.*
1102 *aureus*, por exemplo) são descritos por ativarem diretamente o nociceptor, induzindo o influxo
1103 de cálcio neuronal por meio de peptídeos N-formilados e toxinas formadoras de poros (Chiu
1104 *et al.*, 2013). Desta maneira, aqui demonstramos que os tratamentos com MaR1 ou RvD2
1105 reduzem a hiperalgesia mecânica e desconforto articular causados pela infecção bacteriana,
1106 controlando o processo inflamatório local como observado pela diminuição do inchaço
1107 articular e melhora no score clínico, que abrange a observação macroscópica do eritema,
1108 edema, perda de função e presença de abscesso no local. Estudos prévios descrevem que
1109 mediadores lipídicos pró-resolução controlam a dor inflamatória sem causar imunossupressão
1110 (Fattori *et al.*, 2020b). Por exemplo, o tratamento com MaR1 reduz a hiperalgesia induzida por
1111 adjuvante completo de Freund (CFA) (Fattori *et al.*, 2018) e o influxo de cálcio induzido por
1112 capsaicina em neurônios TRPV1 (Serhan *et al.*, 2009). Similarmente, RvD2 inibe a ativação
1113 de neurônios TRPV1 e TRPA1 (Lu *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2011), além de diminuir a

1114 hiperalgesia em modelo de dor neuropática em ratos (Yang *et al.*, 2023). O edema tecidual
1115 também foi reduzido por estes mediadores em modelos de cistite e lesão pulmonar aguda (Lu
1116 *et al.*, 2021; Qiao *et al.*, 2020).

1117 O recrutamento leucocitário é um evento de suma importância durante o processo
1118 inflamatório. A ativação de células residentes e recrutadas resultam na produção de
1119 mediadores inflamatórios que modulam a resposta imune, contribuindo para a contenção
1120 bacteriana, mas também para a destruição tecidual (Nathan; Ding, 2010). Neutrófilos, também
1121 chamados de polimorfonucleares, são as primeiras células fagocíticas a serem mobilizadas
1122 para o local primário da infecção durante a fase aguda da inflamação (Phillipson; Kubes, 2011)
1123 com subsequente liberação de proteases, citocinas e quimiocinas, que estimulam o
1124 recrutamento de mais leucócitos e degradam a matriz extracelular (Faurischou; Borregaard,
1125 2003; Soehnlein *et al.*, 2008). Os resultados aqui apresentados sugerem que o recrutamento
1126 leucocitário exacerbado causado pela infecção com *S. aureus*, tanto no espaço articular
1127 quanto em modelo de peritonite, foram amenizados pelos tratamentos com MaR1 ou RvD2.
1128 De fato, o controle do influxo de leucócitos frente a quadros infecciosos realizado por estes
1129 mediadores é um efeito observado por diversos outros trabalhos na literatura, sem que
1130 houvesse prejuízo ao hospedeiro por descontrole da proliferação microbiana (Chiang *et al.*,
1131 2015; Li *et al.*, 2016; Siddiqui *et al.*, 2019; Spite *et al.*, 2009; Tang *et al.*, 2019).

1132 Como um dos mecanismos microbicidas exercidos por células fagocíticas, há a
1133 produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. O óxido nítrico (NO), por exemplo, é
1134 capaz de contribuir para a função antimicrobiana da explosão respiratória sem deixar de
1135 preservar as células hospedeiras de lesões oxidativas: ao mesmo tempo que pode
1136 potencializar a citotoxicidade do peróxido de hidrogênio contra bactérias como a *E. coli*, o NO
1137 protege contra a mesma citotoxicidade em células de mamíferos (Pacelli *et al.*, 1995). Através
1138 do ensaio de Griess, que é usado para medir concentrações de óxido nítrico que, em soluções
1139 líquidas (sobrenadante da cultura celular), é convertido em nitrito (NO₂⁻), foram observados
1140 um aumento significativo da concentração de NO₂⁻ após o tratamento de macrófagos com
1141 MaR1 ou RvD2. Além disso, o NO também é um modulador endógeno que regula
1142 negativamente a adesão de leucócitos (Kubes; Suzuki; Granger, 1991). Um estudo publicado
1143 por Spite e colaboradores (Spite *et al.*, 2009) mostrou que a redução do recrutamento de
1144 leucócitos pela RvD2 é dependente do óxido nítrico. Assim, o aumento na produção de NO
1145 subsequente ao tratamento com SPMs pode ser um dos mecanismos pelos quais esses
1146 mediadores são capazes de exercer efeito microbicida enquanto controlam a migração celular
1147 exacerbada para o foco inflamatório.

1148 A destruição da cartilagem causada pelo acúmulo de neutrófilos é uma característica
1149 proeminente da artrite séptica (Alder *et al.*, 2020; Hellvard *et al.*, 2013). Citocinas como o TNF α

1150 e IL-1 β são responsáveis pela ativação de células imunes que geram proteases, contribuindo
1151 para a degradação tecidual (Cassatella, 1995; Kwon *et al.*, 2021). A perda de função articular
1152 permanente por consequência dos danos na cartilagem e erosão óssea se desenvolve em
1153 25–50% dos pacientes que sofrem de artrite séptica (Chen *et al.*, 2013). O modelo utilizado
1154 neste projeto é caracterizado por espessamento da membrana sinovial e da articulação como
1155 um todo, sendo preenchida por um exsudato inflamatório denso e desorganização morfológica
1156 articular (Staurengo-Ferrari *et al.*, 2017), mimetizando assim o dano tecidual observado em
1157 pacientes. Nos grupos tratados com MaR1 ou RvD2, o score de destruição cartilaginosa assim
1158 como o percentual da área cartilaginosa corada por azul de toluidina foram significativamente
1159 melhorados, preservando a arquitetura do tecido infectado por *S. aureus*. Alguns dos fatores
1160 contribuintes para este desfecho podem ser a capacidade de inibir o influxo leucocitário, a
1161 menor produção de citocinas inflamatórias e a capacidade desses SPMs em aumentar o *killing*
1162 bacteriano, como demonstrado pelos demais resultados deste estudo. Outro fator
1163 possivelmente contribuinte é a maior capacidade de regeneração tecidual proporcionada pela
1164 ação dos SPMs: estudos previamente publicados mostram que animais tratados com RvD2
1165 ou MaR1 apresentaram cicatrização mais rápida e regeneração óssea significativa
1166 (Albuquerque-Souza *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Menon; Krzyszczyk; Berthiaume, 2017;
1167 Siddiqui *et al.*, 2019).

1168 Uma abordagem comumente explorada para estudo e tratamento da artrite séptica é a
1169 determinação de imunomarcadores da doença em pacientes. Um estudo comparou níveis de
1170 biomarcadores no líquido sinovial de pacientes com pós-operatório de prótese articular mal-
1171 sucedido, tanto por causas infecciosas quanto assépticas. Os níveis de IL-1 β no líquido
1172 sinovial foram em média 258 vezes maiores em pacientes com infecção periprotética em
1173 comparação aos pacientes sem quadro infeccioso (Deirmengian *et al.*, 2010). Similarmente,
1174 outros estudos associaram maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias, entre elas IL-1 β e
1175 TNF α , com infecções periprotéticas por *Staphylococcus* (Gollwitzer *et al.*, 2013; Masters *et al.*,
1176 2022). Ghosh e colaboradores demonstraram que o uso de anticorpos anti-TNF α e anti-
1177 IL-1 β em combinação com o uso de antibiótico melhora de maneira significativa o quadro de
1178 animais com artrite séptica induzida por *S. aureus*, diminuindo a carga bacteriana e a
1179 produção de EROs e MPO por neutrófilos (Ghosh *et al.*, 2023). Portanto, podemos inferir que
1180 a produção exacerbada dessas citocinas durante a artrite infecciosa resulta em prejuízos ao
1181 hospedeiro. Experimentos realizados *in vitro* com macrófagos BMDM estimulados por *S.*
1182 *aureus* mostraram que o aumento dos níveis de IL-1 β e TNF α foram significativamente
1183 atenuados pelos tratamentos com MaR1 ou RvD2 neste estudo. Evidências sugerem que a
1184 RvD2 é capaz de inibir o *priming* e ativação do inflamassoma NLRP3 em macrófagos,
1185 resultando em menor liberação de IL-1 β no modelo de peritonite (Lopategi *et al.*, 2019),

1186 enquanto a MaR1 diminui níveis de TNF α e IL-1 β por inibir as vias NF- κ B/STAT3/MAPK em
1187 modelo de sepse (Sun *et al.*, 2019a) e por induzir a translocação do fator nuclear eritroide 2
1188 relacionado ao fator 2 (Nrf2) (Ruiz *et al.*, 2019). Estes mecanismos poderiam explicar, ao
1189 menos parcialmente, a redução nos níveis de citocinas observadas *in vitro*; no entanto, novos
1190 experimentos serão realizados para confirmação, assim como a dosagem desses níveis
1191 também *in vivo*.

1192 Tão essencial quanto o controle do processo inflamatório é a contenção da replicação
1193 bacteriana durante um quadro infeccioso. Um dos principais fatores de risco associados à
1194 morte diretamente atribuível à artrite séptica é a bacteremia (Ferrand *et al.*, 2016). Evidências
1195 da literatura mostram que uso de SPMs é eficaz no combate de quadros infecciosos (Chiang
1196 *et al.*, 2015; Diaz *et al.*, 2017; Seki *et al.*, 2010; Walker *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2015, 2016),
1197 haja vista que eles conseguem reduzir o processo inflamatório, com redução do recrutamento
1198 de leucócitos, e os que são recrutados para o tecido infectado apresentam uma capacidade
1199 bactericida elevada, sugerindo o efeito superior desta classe de moléculas quando
1200 comparamos com anti-inflamatórios não esteroidais que reduzem a inflamação e
1201 recrutamento de leucócitos, porém sem ação no controle infeccioso. Dessa forma, os SPMs
1202 são descritos por não causar imunossupressão no hospedeiro, mas sim modulam as
1203 atividades antimicrobianas em macrófagos, os tornando mais eficientes em sua atividade
1204 bactericida. Demonstramos que macrófagos infectados com *S. aureus* tiveram a capacidade
1205 fagocítica aumentada após o tratamento com MaR1 ou RvD2, como demonstrado pela
1206 viabilidade bacteriana *in vitro*. Já foi constatado previamente que a ligação da RvD2 com seu
1207 receptor, GPR18, resulta na fosforilação de CREB, ERK1/2 e STAT3, que são componentes
1208 e vias de sinalização envolvidas no aumento da atividade fagocítica de macrófagos,
1209 resultando em menor carga bacteriana — efeito que foi abolido em animais deficientes para o
1210 receptor GPR18 (Chiang *et al.*, 2017). Já a MaR1 é capaz de induzir a expressão da proteína
1211 bactericida e indutora de permeabilidade (BPI), que causa lise bacteriana (Ruiz *et al.*, 2019).
1212 Além do ensaio de *killing in vitro*, também foi demonstrado uma redução expressiva na
1213 recuperação bacteriana no espaço articular e em modelo de peritonite nos grupos tratados
1214 com MaR1 ou RvD2, quando comparados ao grupo tratado somente com veículo. Esses
1215 resultados corroboram com outros da literatura onde o tratamento com RvD2 diminuiu a carga
1216 bacteriana local e sistêmica em modelo de ligadura e punção cecal (CLP) (Spite *et al.*, 2009)
1217 e periodontite periapical (Siddiqui *et al.*, 2019), enquanto o SPM MaR1 exibiu efeito protetor
1218 em modelo de sepse por reduzir a bacteremia no soro de camundongos (Li *et al.*, 2016). Um
1219 estudo conduzido por Chiang e colaboradores (Chiang *et al.*, 2012) mostrou que animais
1220 tratados com SPMs ou antibióticos, isoladamente, apresentam diminuição na quantidade de
1221 colônias de *S. aureus* em dez vezes, mas, quando combinados, reduzem a contagem

1222 bacteriana em cem vezes (Chiang *et al.*, 2012), reduzindo significativamente a quantidade de
1223 antibiótico necessária para conter a infecção. Apesar do estudo em questão não ter avaliado
1224 especificamente a MaR1 e RvD2, pode-se sugerir que os mediadores lipídicos analisado
1225 neste estudo possuem um potencial microbicida relevante, podendo contribuir no tratamento
1226 de doenças infecciosas.

1227 A polarização de macrófagos pode ser dividida simplificada em macrófagos
1228 classicamente ativados ou alternativamente ativados (Murray; Wynn, 2011). O primeiro tipo
1229 secreta principalmente mediadores pró-inflamatórios/antimicrobianos e desempenha um
1230 papel importante na fase inicial da inflamação, enquanto o alternativamente ativado exibe um
1231 perfil anti-inflamatório e participa da reparação tecidual. Macrófagos pró-resolutivos (Mres),
1232 por sua vez, possuem um fenótipo inflamatório único, mantendo um certo nível de capacidade
1233 microbicida ao mesmo tempo em que expressam marcadores relacionados ao fenótipo
1234 alternativamente ativados. A mudança de fenótipo de classicamente ativado para o pró-
1235 resolutivo é um mecanismo exercido pelos SPMs que confere os efeitos característicos.
1236 Macrófagos em cultura, quando tratados com MaR1 ou RvD2, expressam marcadores
1237 característicos do fenótipo alternativo como a superexpressão de CD163 (receptor de
1238 hemoglobina-haptoglobina), e MCP1 (também chamado de CD206, ou receptor de manose)
1239 (Dalli *et al.*, 2013; Marcon *et al.*, 2013; Shan *et al.*, 2020). Em um contexto em que há
1240 inflamação autorresolutiva, Mres expressam significativamente IL-10, óxido nítrico sintase
1241 induzível (iNOS), COX2, receptor de manose e AMP cíclico (cAMP), sendo este último um
1242 potente imunomodulador: os níveis de cAMP são expressivamente maiores em Mres quando
1243 comparados aos macrófagos pró-inflamatórios (Bystrom *et al.*, 2008). Dessa forma,
1244 macrófagos Mres preservam em parte a capacidade antimicrobiana do tipo classicamente
1245 ativado, ao mesmo tempo em que produzem mediadores anti-inflamatórios e de reparo.

1246 O segundo modelo de doença avaliado no presente trabalho, o modelo não cirúrgico de
1247 endometriose, apresenta um quadro de hiperalgesia mecânica e formação de lesões, e que
1248 responde a drogas comumente utilizadas na clínica para tratamento da dor associada à
1249 endometriose (Fattori *et al.*, 2020a). O modelo também recapitula muitas características do
1250 fenótipo da doença observado em mulheres, principalmente em relação à dor espontânea —
1251 o desconforto pélvico é um dos principais sintomas que levam à procura por atendimento
1252 médico (Song *et al.*, 2023). Até o momento, este é o primeiro trabalho a avaliar a eficácia da
1253 MaR2 em um modelo pré-clínico de endometriose. Os resultados obtidos demonstram que a
1254 hiperalgesia foi atenuada após o início do tratamento com MaR2 nas doses de 10 e 30ng, e
1255 as mesmas doses também reduziram parâmetros de dor espontânea em animais com
1256 endometriose. Em outros modelos de dor, a MaR2 se mostrou um tratamento analgésico
1257 eficaz também na faixa de nanogramas (Fattori *et al.*, 2022; Lopes *et al.*, 2023). O desconforto

1258 e sensibilidade abdominal causados pela endometriose também foram detectados pelo ensaio
1259 de gradiente térmico, onde uma maior dispersão pela plataforma é comumente observada em
1260 camundongos com dor (Alexandre *et al.*, 2017; Fattori *et al.*, 2020a); o tratamento com MaR2
1261 resultou em um maior tempo gasto em zonas térmicas específicas, indicando melhora no
1262 desconforto pélvico .

1263 Já foi demonstrado anteriormente que células da cavidade peritoneal, microambiente
1264 onde se estabelecem grande parte das lesões de endometriose, apresentam um perfil
1265 imunológico alterado durante o desenvolvimento dessa doença (Zou *et al.*, 2021). Tanto
1266 células da imunidade inata quanto adaptativa presentes na cavidade peritoneal
1267 desempenham um papel central na patogênese da endometriose (Chen *et al.*, 2023), e a
1268 desregulação imunológica peritoneal facilita o crescimento de lesões endometrióticas
1269 (Symons *et al.*, 2018). Através da técnica de *bulk RNAseq*, observamos que 123 genes foram
1270 supregulados e 124 infraregulados nas células do lavado peritoneal de camundongos com
1271 endometriose (e tratados com veículo), quando comparados a camundongos sem a doença.
1272 Estas modificações no perfil de expressão foram, em grande parte, relativas à quimiotaxia e
1273 fagocitose. O microambiente peritoneal, durante a endometriose, superexpressa, por
1274 exemplo, CCL6, CCR5, CCL2, Gas6, SPP1, TGFB2, NRP1 e LYVE1. Genes comumente
1275 ligados à atividade quimiotática incluem CCL6, CCR5 e CCR2, sendo este último um dos
1276 principais receptores envolvidos na migração de fagócitos mononucleares (Stokes;
1277 Surprenant, 2007). A ligação da proteína Gas6 (*growth arrest-specific gene 6*) ao seu receptor
1278 afeta a proliferação, sobrevivência, adesão e migração celular e apresenta um efeito anti-
1279 inflamatório ou pró-inflamatório, dependendo do tipo celular envolvido (Van Der Meer; Van
1280 Der Poll; Van't Veer, 2014). Camundongos deficientes para Gas6 apresentaram redução da
1281 inflamação hepática, menor infiltração de macrófagos, e diminuição da expressão de IL-1 β ,
1282 TNF- α , linfotóxina- β e MCP-1/CCL2 (Fourcot *et al.*, 2011). Apesar de ser expressa tanto em
1283 tecido uterino saudável quanto na endometriose, o RNAm para Gas6 é significativamente
1284 mais expresso no tecido endometriótico (Sun *et al.*, 2002). O gene SPP1 (*secreted*
1285 *phospholipase protein 1*) está ligado a um subtipo de macrófagos pró-fibróticos (Hoeft *et al.*,
1286 2023), e é superexpresso por um cluster específico de macrófagos peritoneais na
1287 endometriose (Zou *et al.*, 2021).

1288 Além dos já citados, a NRP1 (*neuropilin 1*), glicoproteína envolvida no processo de
1289 angiogênese, é superexpresso no tecido ectópico (Yerlikaya *et al.*, 2016) e já foi descrita como
1290 biomarcador sérico no diagnóstico da endometriose (Barberic *et al.*, 2020). Ademais, células
1291 endometrióticas positivas para LYVE1 (um marcador de vasos linfáticos) estão relacionadas
1292 com casos de endometriose profunda infiltrativa (Keichel *et al.*, 2011) e com linfangiogênese
1293 em determinados adenocarcinomas endometriais (Koukourakis *et al.*, 2005). Além disso, os
1294 níveis do fator de crescimento transformante beta (TGF- β) estão aumentados no líquido

1295 peritoneal, soro, endométrio ectópico e peritônio de mulheres com endometriose, além de
1296 estar ligado ao aumento da sobrevivência, proliferação e invasão de células de tecido ectópico
1297 na formação das lesões (Young *et al.*, 2017). Logo, diversos genes que se mostraram
1298 suprarregulados na análise do *bulk RNAseq* condizem com o ambiente inflamatório da
1299 endometriose observado por outros estudos publicados na literatura.

1300 Ainda na análise do *bulk RNAseq*, comparamos também o perfil de expressão gênica
1301 de células da cavidade peritoneal de camundongos endometrióticos tratados com veículo com
1302 aqueles tratados com MaR2. O *volcano plot* mostra diversos genes relacionados a
1303 macrófagos sendo regulados positivamente no veículo, o que significa que o tratamento com
1304 MaR2 foi capaz de regular negativamente esses genes. No total, 80 genes estão
1305 suprarregulados e 64 infraregulados no grupo veículo, quando comparado ao grupo MaR2. O
1306 gene *Gas6* está significativamente mais expresso no grupo veículo do que no grupo tratado
1307 com MaR2. O gene *TGFBI*, cujos níveis são mais altos no fluido peritoneal de mulheres com
1308 endometriose (Janša *et al.*, 2021), está consideravelmente mais expresso nas células do
1309 grupo veículo. No câncer de ovário, o *TGFBI* expresso por células peritoneais aumenta a
1310 adesão, motilidade e invasão celular, aumentando a capacidade metastática das células
1311 cancerígenas (Ween *et al.*, 2011). Os receptores de potencial transitório (TRPs), canais
1312 iônicos expressos em neurônios sensoriais, já foram descritos por participarem da dor pélvica
1313 na endometriose (Rocha *et al.*, 2011) e fibras *TRPV1⁺* e *TRPA1⁺* já foram observadas nas
1314 lesões formadas no modelo utilizado neste estudo (Fattori *et al.*, 2020a). O *TRPV4*, outro
1315 membro da família TRPV, está superexpresso no grupo veículo, o que sugere que o
1316 tratamento com MaR2 reduziu sua expressão nas células da cavidade peritoneal. Já foi
1317 demonstrado que o *TRPV4* medeia a adesão e quimiotaxia de neutrófilos, bem como a
1318 produção de espécies reativas de oxigênio por macrófagos (Michalick; Kuebler, 2020).
1319 Evidências mostram que a Resolvina D1, outro mediador lipídico pró-resolução, inibe o
1320 *TRPV4*, atenuando a dor (Bang *et al.*, 2010). De modo geral, estes resultados sugerem que o
1321 microambiente onde se estabelecem as lesões de endometriose apresentaram um perfil
1322 inflamatório atenuado, desfavorecendo o desenvolvimento de lesões e de fibras sensoriais
1323 que contribuiriam para a gravidade da doença no modelo.

1324 Após analisar o microambiente das lesões (cavidade peritoneal), buscamos
1325 compreender como o perfil de mediadores inflamatórios se apresentaria no tecido das lesões
1326 coletadas. Através do ensaio de *cytokine array*, analisamos amostras do tecido uterino de
1327 camundongos sham, lesões de animais tratados com veículo e lesões de camundongos
1328 tratados com MaR2. No total, 62 citocinas e quimiocinas foram diferencialmente expressas
1329 entre os grupos. A angiogênese é um processo crucial durante o estabelecimento das lesões,
1330 para que o tecido ectópico prolifere e sobreviva (García Manero *et al.*, 2013). O VEGF e a
1331 angiopoietina-2, duas importantes moléculas envolvidas na angiogênese (Bohn *et al.*, 2017),

1332 foram detectadas em maior quantidade nas lesões do grupo tratado veículo, quando
1333 comparado ao tecido uterino (sham). Já no grupo tratado com MaR2, a proporção foi bem
1334 menor, sugerindo que este SPM interfere no progresso das lesões também por diminuir a
1335 angiogênese. ICAM-1 e VCAM-1, que desempenham função de ativação do endotélio e
1336 promovem a adesão leucocitária durante a migração (Singh *et al.*, 2023), também tiveram
1337 seus níveis aumentados no tecido ectópico e atenuados pela MaR2. De fato, os níveis de
1338 RNAm para ICAM-1 e VCAM-1 são significativamente maiores no tecido ectópico do que no
1339 endométrio (García Manero *et al.*, 2013).

1340 Comparavelmente ao observado na análise *RNAseq*, os níveis de várias citocinas e
1341 quimiocinas detectadas no *cytokine array* foram atenuados pela MaR2: CCL12, CX3CL1,
1342 CXCL13, CXCL5, CXCL16 — todas previamente detectadas em altos níveis durante a
1343 endometriose (Franasiak *et al.*, 2015; Han *et al.*, 2015; Ji *et al.*, 2023; Kitaya; Yasuo, 2010;
1344 Peng; Ma; Lin, 2019). Proteínas envolvidas na sobrevivência, proliferação e diferenciação de
1345 leucócitos como o M-CSF (*macrophage colony-stimulating fator*) e G-CSF (*granulocyte*
1346 *colony-stimulating fator*) estão presentes em maior quantidade nas lesões do grupo veículo,
1347 assim como a Gas6, detectada também pela análise do *RNAseq*. A citocina IL-33, cujos níveis
1348 estão elevados em mulheres com endometriose (Mbarik *et al.*, 2015) e está relacionada com
1349 a incidência de endometriose profunda infiltrativa (Santulli *et al.*, 2012), foi atenuada pelo
1350 tratamento com a MaR2. A IL-33 também estimula a proliferação e vascularização de lesões
1351 de endometriose em camundongos (Miller *et al.*, 2017). Além dos mediadores inflamatórios
1352 mencionados, lesões de animais tratados com MaR2 também apresentaram níveis reduzidos
1353 de proteína C reativa, metaloproteinase-3 (MMP-3), proteínas do sistema complemento e
1354 mieloperoxidase — todos parâmetros inflamatórios anteriormente associados à endometriose
1355 (Cho *et al.*, 2008; Luddi *et al.*, 2020; Rahal *et al.*, 2023; Santanam; Zoneraich; Parthasarathy,
1356 2017). Em concordância com a análise do *bulk RNAseq*, demonstramos que o tecido das
1357 lesões tratadas com MaR2 apresentaram uma redução em moléculas pró-inflamatórias, efeito
1358 comumente exercido por lipídios pró-resolução.

1359 Por apresentar níveis reduzidos de quimioatraentes de leucócitos, testamos se a
1360 migração de mononucleares e neutrófilos para a lesão seria afetada também pelo tratamento
1361 com MaR2. Imunomarcações para monócitos (Ly6C⁺) e neutrófilos (Ly6G⁺) evidenciaram que
1362 a MaR2 reduziu o recrutamento dessas células para a lesão, quando comparado ao grupo
1363 veículo. Uma vez na lesão, neutrófilos e macrófagos produzem mediadores inflamatórios
1364 adicionais que contribuem para o estabelecimento e crescimento da lesão, além da
1365 sensibilização neuronal (Izumi *et al.*, 2018; McKinnon *et al.*, 2015). Além disso, a expressão e
1366 sinalização por receptores de estrógeno também contribui significativamente para o
1367 crescimento das lesões (Burns *et al.*, 2012). A expressão do receptor de estrógeno α (ER α) é
1368 positivamente correlacionada com a expressão de citocinas inflamatórias em mulheres com

1369 endometriose (Montagna *et al.*, 2008). Observamos que a expressão do ER α foi reduzida
1370 após o tratamento com MaR2, sugerindo mais uma via pela qual a MaR2 contribua para o
1371 alívio da endometriose.

1372 Uma característica relevante da endometriose é a presença de tecido fibrótico nas
1373 lesões, contribuindo assim para os sintomas clássicos, como dor e infertilidade, relacionados
1374 à doença (Garcia Garcia *et al.*, 2023). Através de análise histológica, identificamos que
1375 animais tratados com MaR2 apresentaram menor área de fibrose interna as lesões.
1376 Juntamente com a menor expressão de ER α e menor recrutamento de leucócitos, a menor
1377 formação de fibrose pode justificar, ao menos em parte, a redução no tamanho das lesões.
1378 No entanto, novos experimentos são necessários para avaliar os possíveis mecanismos pelos
1379 quais o SPM MaR2 atenua a gravidade da endometriose em camundongos.

1380 Considerando o conjunto de resultados obtidos no presente estudo, podemos concluir
1381 que SPMs se apresentam como abordagens terapêuticas promissoras para controle da
1382 processos inflamatórios, sejam infecciosos ou assépticos. Foi demonstrado que os
1383 mediadores lipídicos pró-resolução MaR1 e RvD2 inibe a dor e a inflamação na artrite séptica
1384 induzida por *S. aureus*, limitando a resposta inflamatória e apresentando efeitos microbicidas,
1385 evitando assim a perda de função relacionada à cronicidade e gravidade da artrite séptica,
1386 enquanto a MaR2 atenua parâmetros inflamatórios e hiperalgésicos associados à
1387 endometriose.

1388 **6 CONCLUSÃO**

1389 Em conclusão, os resultados aqui apresentados demonstram que o
1390 tratamento com os mediadores lipídicos pró-resolução Maresina 1 e Resolvina D2 reduzem a
1391 dor, edema e desconforto articular causado pela artrite séptica, concomitantemente à redução
1392 de parâmetros inflamatórios como a destruição do tecido cartilaginoso articular, o
1393 recrutamento de leucócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias durante a infecção por
1394 *S. aureus*. Além disso, MaR1 e RvD2 aumentam a capacidade bactericida *in vitro* e auxiliam
1395 no controle da infecção, reduzindo o número de bactérias viáveis, demonstrando, assim,
1396 possuir potencial terapêutico no controle da inflamação e infecção causadas por *S. aureus*.
1397 Investigando a eficácia do tratamento com MaR2 em modelo de endometriose, observamos
1398 que animais tratados com MaR2 apresentaram menor desconforto abdominal, como
1399 evidenciado pela hiperalgesia mecânica, dor espontânea e ensaio de gradiente térmico. As
1400 lesões formadas nestes animais também foram menores, assim como a área fibrótica e a
1401 expressão de ER α . Análises de expressão de RNAm de células do peritônio de animais
1402 tratados com MaR2 indicaram atenuação do processo inflamatório, assim como o perfil de
1403 citocinas na lesão. Concomitante à menor produção de quimiocinas e citocinas, detectamos
1404 um menor número de leucócitos presentes na lesão. Em conjunto, os resultados apresentados
1405 indicam que o efeito pró-resolutivo da MaR2 possui efeito terapêutico no tratamento da
1406 endometriose em camundongos, e novos estudos são necessários para contribuir para
1407 elucidação dos mecanismos pelos quais esse SPM estaria agindo.

1408 **7 ARTIGO**

1409 7.1 FOI PUBLICADO O SEGUINTE ARTIGO DE REVISÃO COMO PARTE DA TESE DESENVOLVIDA NO
1410 LABORATÓRIO DE DOR, INFLAMAÇÃO, NEUROPATIA E CÂNCER (LADINC) NO PERIÓDICO
1411 MOLECULES (E SEGUE FORMATAÇÃO DA REVISTA), DE QUALIS A2 NA ÁREA DE CIÊNCIAS
1412 BIOLÓGICAS II E FATOR DE IMPACTO 4.83, COM O SEGUINTE TÍTULO:

1413 **“Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators: Endogenous Roles and**
1414 **Pharmacological Activities in Infections”**. Fernanda S. Rasquel-Oliveira, Matheus Deroco
1415 Veloso da Silva, Geovana Martellosi-Cebinelli, Victor Fattori, Rubia Casagrande, Waldiceu A.
1416 Verri, Jr. *Molecules*. 2023 Jun 27;28(13):5032. doi: 10.3390/molecules28135032. PMID:
1417 37446699; PMCID: PMC10343836.
1418

1419 7.2 OS SEGUINTE TRABALHOS LISTADOS NOS DEMAIS ANEXOS FORAM DESENVOLVIDOS E
1420 PUBLICADOS NO PERÍODO DE DOUTORADO, PORÉM NÃO FAZEM PARTE DA TESE:

1421 Zaninelli, T. H., Fattori, V., Saraiva-Santos, T., Badaro-Garcia, S., Staurengo-Ferrari,
1422 L., Andrade, K. C., Artero, N. A., Ferraz, C. R., Bertozzi, M. M., Rasquel-Oliveira,
1423 F., Manchope, M. F., Amaral, F. A., Teixeira, M. M., Borghi, S. M., Rogers, M.
1424 S., Casagrande, R., & Verri, W. A. (2022). RvD1 disrupts nociceptor neuron and
1425 macrophage activation and neuroimmune communication, reducing pain and
1426 inflammation in gouty arthritis in mice. **British Journal of**
1427 **Pharmacology**, 179(18), 4500–4515. DOI: 10.1111/bph.15897.

1428 Borghi SM, Bussulo SKD, Pinho-Ribeiro FA, Fattori V, Carvalho TT, Rasquel-Oliveira
1429 FS, Zaninelli TH, Ferraz CR, Casella AMB, Cunha FQ, Cunha TM, Casagrande R, Verri
1430 WA Jr. (2022). Intense Acute Swimming Induces Delayed-Onset Muscle Soreness
1431 Dependent on Spinal Cord Neuroinflammation. **Front Pharmacol**. 12:734091. doi:
1432 10.3389/fphar.2021.734091.

1433 Borghi SM, Domiciano TP, Rasquel-Oliveira FS, Ferraz CR, Bussmann AJC, Vignoli
1434 JA, Camilios-Neto D, Ambrósio SR, Arakawa NS, Casagrande R, Verri WA Jr. (2022).
1435 *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski-derived kaurenoic acid prevents ovalbumin-induced
1436 asthma in mice: Effect on Th2 cytokines, STAT6/GATA-3 signaling, NFκB/Nrf2 redox
1437 sensitive pathways, and regulatory T cell phenotype markers. **J Ethnopharmacol**.
1438 :114708. DOI: 10.1016/j.jep.2021.

- 1439 Borghi SM, Mizokami SS, Carvalho TT, Rasquel-Oliveira FS, Ferraz CR, Fattori V,
1440 Hayashida TH, Peron JPS, Camilios-Neto D, Ambrosio SR, Arakawa NS, Casagrande
1441 R, Verri WA Jr. (2021). The diterpene from *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski,
1442 kaurenoic acid, reduces lipopolysaccharide-induced peritonitis and pain in mice. *J*
1443 **Ethnopharmacol.** 273:113980. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113980.
- 1444 Fattori V, Ferraz CR, Rasquel-Oliveira FS, Verri WA Jr. (2021). Neuroimmune
1445 communication in infection and pain: Friends or foes? **Immunol Lett.** 229:32-43. DOI:
1446 10.1016/j.imlet.2020.11.009.
- 1447 de Jager L, Vidigal CB, de Campos BH, Reginato GS, Fernandes LM, Ariza D, Higashi-
1448 Mckeown CM, Bertozzi MM, Rasquel de Oliveira FS, Verri WA Jr, Ceravolo GS,
1449 Crestani CC, Pinge-Filho P, Martins-Pinge MC. (2023) Role of the iNOS isoform in the
1450 cardiovascular dysfunctions of male rats with 6-OHDA-induced Parkinsonism. **Nitric**
1451 **Oxide.**134-135:49-60. DOI: 10.1016/j.niox.2023.04.003.

Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators: Endogenous Roles and Pharmacological Activities in Infections

Fernanda S. Rasquel-Oliveira ¹, Matheus Deroco Veloso da Silva ¹, Geovana Martelossi-Cebinelli ¹, Victor Fattori ^{2,*}, Rubia Casagrande ^{3,*}, Waldiceu A. Verri, Jr. ^{1,*}

¹ Laboratory of Pain, Inflammation, Neuropathy, and Cancer, Department of Pathology, Center of Biological Sciences, Londrina State University, Londrina 86057-970, Paraná, Brazil; fernandarasquel@gmail.com (F.S.R.-O.); matheus.deroco@gmail.com (M.D.V.d.S.); geovana.martelossi@uel.br (G.M.-C.)

² Vascular Biology Program, Boston Children's Hospital, Department of Surgery, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

³ Department of Pharmaceutical Sciences, Center of Health Science, Londrina State University, Londrina 86038-440, Paraná, Brazil

* Correspondence: victor.fattori@childrens.harvard.edu (V.F.); rubiacasa@uel.br (R.C.); waverri@uel.br (W.A.V.J.); Tel.: +55-43-3371-4979 (W.A.V.J.); Fax: +55-43-3371-4387 (W.A.V.J.)

Abstract: During an infection, inflammation mobilizes immune cells to eliminate the pathogen and protect the host. However, inflammation can be detrimental when exacerbated and/or chronic. The resolution phase of the inflammatory process is actively orchestrated by the specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs), generated from omega-3 and -6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) that bind to different G-protein coupled receptors to exert their activity. As immunoresolvents, SPMs regulate the influx of leukocytes to the inflammatory site, reduce cytokine and chemokine levels, promote bacterial clearance, inhibit the export of viral transcripts, enhance efferocytosis, stimulate tissue healing, and lower antibiotic requirements. Metabolomic studies have evaluated SPM levels in patients and animals during infection, and temporal regulation of SPMs seems to be essential to properly coordinate a response against the microorganism. In this review, we summarize the current knowledge on SPM biosynthesis and classifications, endogenous production profiles and their effects in animal models of bacterial, viral and parasitic infections.

Keywords: SPMs; inflammation; resolution; bacteria; virus; parasites

Citation: Rasquel-Oliveira, F.S.; da Silva, M.D.V.; Martelossi-Cebinelli, G.; Fattori, V.; Casagrande, R.; Verri, W.A., Jr.. Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators: Endogenous Roles and Pharmacological Activities in Infections. *Molecules* **2023**, *28*, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Academic Editors: Syam Mohan, Eva de Lago Femia

Received: 28 April 2023

Revised: 7 June 2023

Accepted: 19 June 2023

Published: date



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Physiological response of the body to an infection consists in orchestrating a complex immunological defense, including triggering the inflammatory process. Acute inflammation is characterized by the production and release of molecules such as cytokines, chemokines, metalloproteinases, prostaglandins, and leukotrienes, which attract leukocytes, mainly neutrophils and macrophages, at the inflammation site [1,2]. Inflammatory mediators are essential to fight the pathogen, but may be detrimental to the host tissue, especially when inflammation becomes chronic. The “resolution” phase of the inflammation happens to prevent collateral damage and it is an active process: the so-called Specialized Pro-resolving lipid Mediators (SPMs) are key players

produced by the metabolism of polyunsaturated fatty acids (PUFAs): arachidonic acid (AA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosapentaenoic acid (DPA) and docosahexaenoic acid (DHA). SPMs are currently classified into lipoxins (LX), resolvins (Rv), maresins (MaR), and protectins (PD) [3].

SPMs act as immunoresolvents by sending “stop signals” within the picogram to nanogram dose range [4] in a time- and context-dependent manner [5]. These compounds have also been described to act in a tissue- and disease-specific manner [6]. As a result of that, SPMs control the influx of granulocytes to the site of the inflammation, stimulate microbe killing and phagocytosis of cell debris and pathogens, limit pain, activate tissue-resident cells that promote repair [6–9], and lower antibiotic requirement [10].

Infectious diseases account for one in four deaths worldwide and represent one of the major causes of organ/tissue impairment due to both pathogen and uncontrolled inflammation-induced tissue damage [11,12]. In this sense, significant effort is constantly being made to find antimicrobial therapies that modulate the inflammatory process, avoid antibiotic resistance, stimulate innate and adaptive immune responses, and have low or no toxicity, reducing mortality.

Given that chronic inflammation is implicated in several diseases, there is a growing interest in discovering new pro-resolving mediators and elucidating how they act to promote resolution. In this review, we summarize and discuss the current knowledge on the biosynthetic pathways and classification regarding SPMs, including the ways in which production of these mediators occurs upon an infection, pointing out the main cell types, signaling molecules and pathways involved in this process. We also compile pre-clinical and clinical studies that have investigated the effect and/or levels of SPMs in infectious diseases.

2. SPM Biosynthesis

Resolution is an active and highly regulated process [13]. A class switch from pro-inflammatory mediators such as leukotrienes (LT) and prostaglandins (PG) to SPMs drives resolution of the inflammatory response. To promote their immunoresolvent actions, SPMs bind to specific G protein-coupled receptors (GPCR) expressed by several cells [14,15], which are summarized in Table 1. SPMs are synthesized endogenously from the metabolization of omega-3 (i.e., DHA, EPA, and DPA) PUFAs or omega-6 PUFAs (i.e., AA) (Figure 1) [16]. DHA can be converted into D-series resolvins (RvD; RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, and RvD6) [17–19], protectins (PD1)/neuroprotectins (NPD1) [20,21], and maresins (MaRs; MaR1 and MaR2) [22]. EPA, on the other hand, is converted into the E-series resolvins (RvE; RvE1 and RvE2) [23]. There is an additional series of SPMs formed by the presence of aspirin, which have been coined aspirin-triggered SPMs [24]. Figure 1 presents a schematic representation of the SPM synthetic pathways and chemical structures.

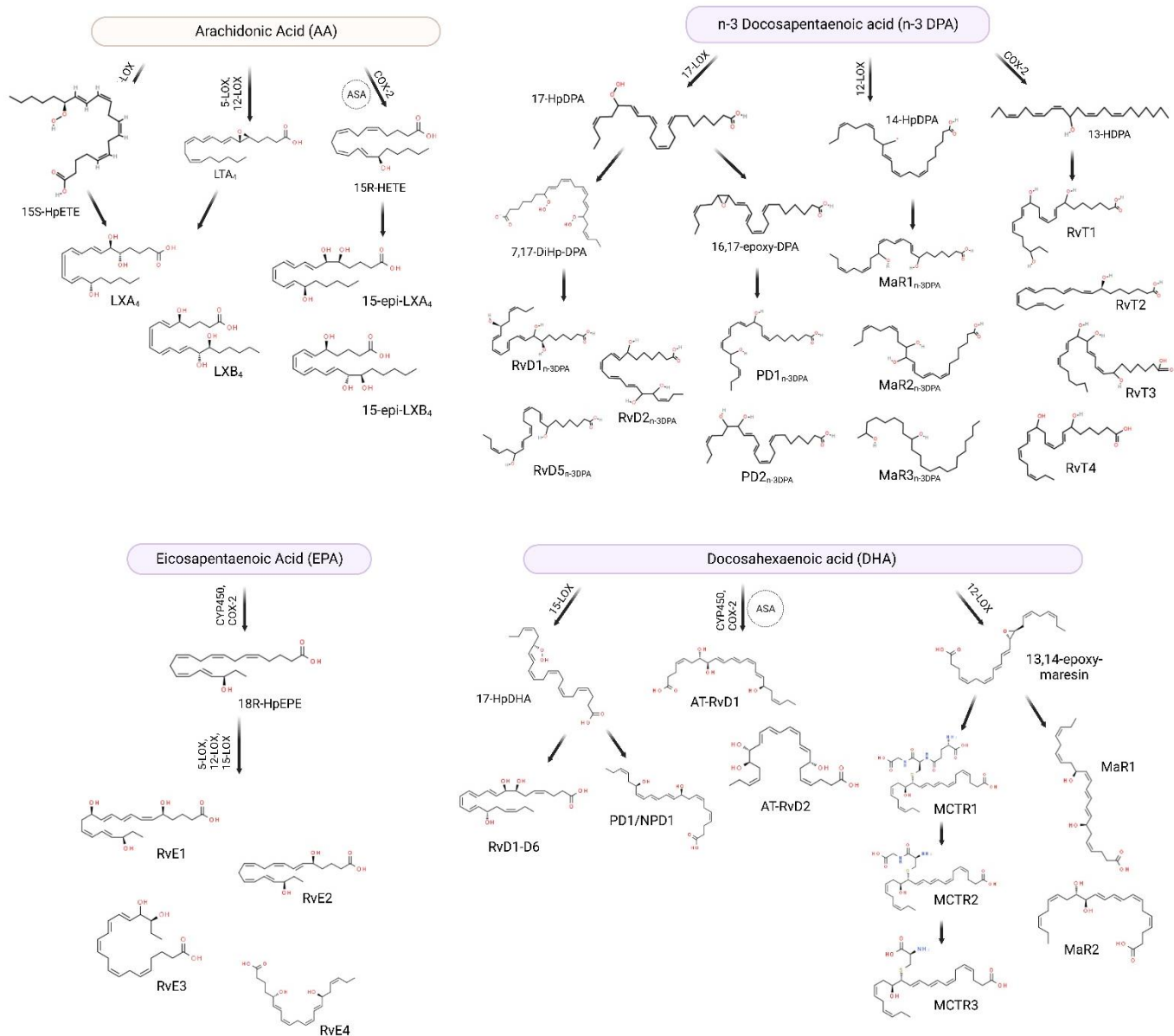


Figure 1. SPMs can be biosynthesized from omega-3 and omega-6 fatty acids through different enzymes. Arachidonic acid (AA) originates lipoxins (LXs) and 15-epi lipoxins (15-epi-LXs), eicosapentaenoic acid (EPA) originates E-series resolvins (RvE), omega-3 docosapentaenoic acid (n-3 DPA) can be converted into D-series resolvins_{n-3 DPA}, protectins_{n-3 DPA}, maresins_{n-3 DPA}, and 13-series resolvins (RvTs), while docosahexaenoic acid (DHA) can be transformed into D-series resolvins (RvDs), protectins (PDs), aspirin-triggered D-series resolvins (AT-RvDs), maresins (MaRs) or maresin conjugate tissue regeneration (MCTRs). ASA: acetylsalicylic acid. Created using BioRender.com (accessed on 17th April 2023).

RvDs are formed from conversion of DHA through two lipoxygenations. First, DHA is converted to (17*S*,4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,15*E*,19*Z*)-17-hydroperoxydocosahexaenoic acid (17*S*-HpDHA) through the action of 15-LOX in the carbon-17 (C-17) position. It then undergoes a second lipoxygenation by the same enzyme in C-7, generating an intermediate peroxide which can be reduced forming RvD5 or transformed into 7*S*, 8*S*-epoxide. 7*S*, 8*S*-epoxide can further undergo enzymatic hydrolysis generating RvD1 and RvD2. Alternatively, the second lipoxygenation may occur in the C-4 position forming another peroxide intermediate, which is similarly converted to RvD3, RvD4

and RvD6 [15,17]. There are also aspirin-triggered (AT) RvDs, such as AT-RvD1 and AT-RvD2—the difference in biosynthesis is in the initial lipoxygenation of C-17, which occurs in the presence of aspirin through acetylated COX-2 or via cytochrome P450 [25]. RvEs, in turn, are generated from the oxygenation of the EPA by acetylated COX-2 or via cytochrome P450. This oxygenation generates the intermediate acid 18*R*-hydroperoxy-eicosapentaenoic (18*R*-HpEPE), which is transformed into 18*R*-hydroxyEPA (18*R*-HEPE) by the action of a peroxidase [23]. Subsequently, 5-LOX promotes the lipoxygenation of 18*R*-HEPE into hydroperoxide, which can be transformed into epoxide and hydrolyzed into RvE1 [15] or may be reduced by means of a peroxidase in RvE2 [26]. Alternatively, the 18*R*-HEPE intermediate can undergo lipoxygenation through the action of 12-LOX or 15-LOX, becoming converted into 17,18-diHEPE, also called RvE3 [27]. Furthermore, EPA can be converted into 15*S*-HpEPE through lipoxygenation by 15-LOX, subsequently reduced to 15*S*-HEPE by peroxidase. The 15*S*-HEPE intermediate undergoes a second lipoxygenation by 5-LOX, becoming converted into 15*S*-hydroxy-5*S*-HpEPE (15*S*-H,5*S*-HpEPE), which is reduced to RvE4 through the action of a peroxidase [28,29].

Also synthesized from DHA, PD1 and NPD1 (when produced in neural tissues) are formed from the lipoxygenation of 17*S*-HpDHA through 15-LOX [20,30], generating the epoxide intermediate 16(17)-epoxydocosatriene. This intermediate is subsequently converted into PD1/NPD1 through the action of a hydrolase [31]. Additionally, maresins are synthesized from lipoxygenation that occurs in C-14 through 12-LOX, forming the 14*S*-hydroperoxyDHA (14*S*-HpDHA), which undergoes a second lipoxygenation by the same enzyme and forms the intermediate epoxide 13*S*,14*S*-epoxy-maresin [31]. This intermediate is subsequently converted into MaR1 and MaR2 by means of the action of a hydrolase or a soluble hydrolase, respectively [31]. Additionally, 13*S*,14*S*-epoxy-maresin can be converted into maresin conjugates in tissue regeneration (MCTRs). MCTR1 (13*R*-glutathionyl, 14*S*-hydroxy-4*Z*,7*Z*,9*E*,11*E*,13*R*,14*S*,16*Z*,19*Z*-docosahexaenoic acid) is catalyzed by both leukotriene C4 synthase (LTC4S) and glutathione S-transferase Mu 4 (GSTM4). γ -glutamyl transferase (GGT) converts MCTR1 in MCTR2 (13*R*-cysteinylglycyl, 14*S*-hydroxy-4*Z*,7*Z*,9*E*,11*E*,13*R*,14*S*,16*Z*,19*Z*-docosahexaenoic acid) that, in turn, can be transformed into MCTR3 (13*R*-cysteinyl, 14*S*-hydroxy-4*Z*,7*Z*,9*E*,11*E*,13*R*,14*S*,16*Z*,19*Z*-docosahexaenoic acid) by a dipeptidase enzyme [32].

In addition to DHA and EPA, arachidonic acid, derived from the enzymatic oxygenation of omega-6, is also involved in the biosynthesis of SPMs, more specifically in the synthesis of the lipoxin family (LX; LXA₄ and LXB₄) and aspirin-triggered lipoxins (ATLs) [33]. As previously mentioned, a lipid mediator class switch is necessary to begin resolution, and that happens by polymorphonuclear cells (PMNs) reducing production of LT and PG and that of increasing SPMs such as LX [14]. For LX synthesis to occur, cell-cell interaction is necessary. This occurs through a process known as transcellular biosynthesis, and can be achieved through two main pathways [34]. The first pathway occurs through lipoxygenation of AA in C-15 by 15-LOX, forming 15*S*-HpETE, which is secreted from cells (i.e., eosinophils, monocytes, and epithelial cells). 15*S*-HpETE is then converted into 5,6-epoxytetraene by the action of 5-LOX in PMNs and monocytes and subsequently hydrolyzed into LXA₄ and LXB₄ [34]. The second pathway occurs in an LTA₄-dependent manner. Initially, the conversion of AA to LTA₄ occurs through the action of 5-LOX, which is secreted and subsequently absorbed by adherent platelets. In platelets, LTA₄ is transformed into LXA₄ and LXB₄ by 12-LOX [34,35]. In addition to the two main pathways, alternative pathway may occur where the presence of aspirin acts on COX-2, redirecting its catalytic activity and promoting the formation of LX. The initial acetylation of COX-2 by aspirin promotes the formation of 15*R*-hydroxyeicetetraenoic acid (15*R*-HETE), which is converted into 15-epimeric-LXs (15-epi-LXs) by the action of 5-LOX called aspirin-triggered lipoxins [24,34,36].

Table 1. Receptors for SPMs and their cellular expression.

Precursor	SPM	Receptor		Expressed by	Reference
		Human	Mice		
AA	LXA ₄	ALX/FPR2	ALX/FPR2	Neutrophils, eosinophils, macrophages, monocytes, NK cells, innate lymphoid cells (ILCs)	[37,38]
	Aspirin-triggered LXs (ATLs)	ALX/FPR2	ALX/FPR2	Neutrophils, eosinophils, macrophages, monocytes, NK cells, innate lymphoid cells (ILCs)	[37–40]
EPA	RvE1	BLT1, ERV1/ChemR23	BLT1, ERV1/ChemR23	Neutrophils, macrophages, eosinophils, monocytes, dendritic cells, lymphocytes, mast cells, NK cells, innate lymphoid cells (ILCs)	[38,41–43]
	RvE2	BLT1	BLT1	Neutrophils, macrophages, eosinophils, monocytes, dendritic cells, lymphocytes, mast cells	[38,42,43]
n-3 DPA	RvD5 _{n-3 DPA}	GPR101	GPR101	Macrophages, neutrophils, monocytes	[44]
DHA	RvD1	ALX/FPR2, DRV1/GPR32	ALX/FPR2	Neutrophils, eosinophils, macrophages, monocytes, lymphocytes, NK cells, innate lymphoid cells (ILCs)	[37,38,45–47]
	RvD2	DRV2/GPR18	DRV2/GPR18	Macrophages, monocytes, neutrophils	[38,48]
	RvD3	ALX/FPR2, DRV1/GPR32	ALX/FPR2	Neutrophils, eosinophils, macrophages, monocytes, lymphocytes, NK cells, innate lymphoid cells (ILCs)	[38,40,49]
	RvD5	DRV1/GPR32	Unknown	Macrophages, neutrophils, monocytes, lymphocytes	[10,38]
	PD1/NPD1	GPR37	GPR37	Macrophages	[50]
	MaR1	LGR6	LGR6	Macrophages, neutrophils, monocytes	[51,52]

LXA₄: Lipoxin A₄; FPR2: N-formyl peptide receptor 2; ALX: LX A₄ receptor; DRV1/GPR32: G-protein-coupled receptor 32; RvE1: Resolvin E1; BLT1: Leukotriene B₄ receptor 1; ERV1/ChemR23: Chemerin chemokine-like receptor 1; RvE2: Resolvin E2; RvD1: Resolvin D1; RvD2: Resolvin D2; RvD3: Resolvin D3; DRV2/GPR18: G-protein-coupled receptor 18; PD1: Protectin D1; NPD1: Neuroprotectin D1; GPR37: G-protein-coupled receptor 37; MaR1: Maresin 1; LGR6: Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 6.

There are also reports in the literature of SPMs like RvD, PD and MaR being biosynthesized from docosapentaenoic acid (n-3 DPA), an intermediate metabolite in the conversion of EPA to DHA [53]. Among these SPMs are PD1_{n-3 DPA}, PD2_{n-3 DPA}, MaR1_{n-3 DPA}, MaR2_{n-3 DPA}, MaR3_{n-3 DPA}, RvD1_{n-3 DPA}, RvD2_{n-3 DPA}, and RvD5_{n-3 DPA} [53,54]. At the site of the inflammatory response, n-3 DPA is converted into the intermediate 17-hydroperoxy-8Z,10Z,13Z,15E,19Z-docosapentaenoic acid (17-HpDPA) through the action of 17-LOX, acting as a substrate for the formation of SPMs [53]. First, this intermediate can be transformed into the intermediate epoxide 7,17-dihydro(peroxy)-DPA, which is sequentially converted into RvD5_{n-3 DPA} or into the 7,8-epoxy,17-hydroxy-DPA molecule; both actions are performed via 5-LOX. Finally, 7,8-epoxy,17-hydroxy-DPA can be converted into RvD1_{n-3 DPA} and RvD2_{n-3 DPA}, also by lipoxygenation by 5-LOX [53]. Furthermore, 17-HpDPA can be transformed into the epoxide intermediate 16-17-epoxy-DPA, which is enzymatically hydrolyzed into PD1_{n-3 DPA} and PD2_{n-3 DPA} [53]. Alternatively, n-3 DPA can be converted to the intermediate 14-hydroperoxy-7Z,10Z,12E,16Z,19Z-docosapentaenoic acid (14-HpDPA) through the action of 12-LOX. This intermediate can undergo a second lipoxygenation, becoming converted to MaR3_{n-3 DPA}, or it can be converted to the intermediate epoxide 13,14-epoxy-DPA, which is enzymatically hydrolyzed to MaR1_{n-3 DPA} and MaR2_{n-3 DPA} [53]. In addition, n-3 DPA can

generate 13-hydroxy-docosahexaenoic acid (13-HDPA) through COX-2, and neutrophils are able to convert 13-HDPA via lipoxygenation to the 13-series resolvins RvT1, RvT2, RvT3 and RvT4 [55]. To date, studies addressing n-3 DPA-derived SPMs are not as numerous as those for EPA- or DHA-derived SPMs. The lack of data makes it difficult to compare the potency of n-3 DPA-derived SPMs with that of EPA- or DHA-derived SPMs. The effects of n-3 DPA-derived SPMs, however, seem to be generally comparable to those of other SPMs [53,56].

Among the lipoxygenases involved in the biosynthesis of SPMs mentioned above, 15-LOX (ALOX15), mainly the 15-LOX-1 isoform, plays an important role in the pathways by catalyzing the initial transformation reactions of PUFAs [57]. LOX are found in organisms from two of the three domains, namely Bacteria and Eukarya [58]. In this context, it is important to understand the existence of orthologous enzymes between species (i.e., mice, rats, and humans). In humans, there are six LOX genes (ALOX5, ALOX15, ALOX15B, ALOX12, ALOX12B and ALOXE3) that encode six different isoforms of LOX. In comparison, mice have orthologs for all human ALOX isoforms [59]. However, these orthologs vary in their specificity, exhibiting differences in enzymatic oxygenation. For example, human ALOX15 acts enzymatically as 15-LOX, whereas murine ALOX15 acts enzymatically as 12-LOX [57,60,61]. Furthermore, human ALOX15 is expressed in epithelial cells, red blood cells and eosinophils, in addition to monocytes/macrophages and neutrophils through induction by interleukins (IL). In mice, on the other hand, it is found in resident macrophages [57,62]. Studies have shown that this difference in lipoxygenation from 12-LOX to 15-LOX improves the ability to synthesize LX, optimizing the process of inflammation resolution [61]. However, when it comes to DHA oxygenation, both ALOX15 (human and murine) produce similar amounts of 17-HDHA and 14-HDHA [60], showing similar actions.

SPMs actively induce the inflammation resolution process [63] by reestablishing tissue homeostasis, increasing host defense, and interfering with the maintenance of pain signals [15]. In addition, they promote the cessation of the influx of PMNs [23], reduce the production of pro-inflammatory mediators [24,64] and induce phagocytic activity of macrophages [65]. Failures in anti-inflammatory actions may contribute to the development of chronic inflammation [65,66]. Some factors, such as age, sex, and race, can influence the formation of SPMs and their pro-resolution abilities. In humans, aging contributes to the development of a heightened inflammatory state and decline in physiological functions, characterized by increased tumor necrosis factor (TNF)- α , nuclear factor kappa B (NF- κ B), IL-1 β and IL-6 [67]. In this context, studies demonstrate that elderly mice have reduced local levels of PMNs and increased levels of PMNs in inflammatory exudates, delaying the resolution process [65]. Regarding sex and race, one study with 53 participants found that after myocardial infarction (MI), plasma levels of metabolites from AA and DHA were higher in white individuals of both sexes (female and male) than those in Black male and female individuals. EPA levels were higher in white males than in white females and Black individuals of both sexes [68]. Regarding endogenous SPM levels, RvE1 was significantly lower in Black patients, while PD1 levels were lower in white, male patients [68]. Despite disparities in lifestyle (such as physical exercise and diet) that are suggested as the cause of higher incidence of MI among Black individuals [69], distinct SPM signatures may provide a better understanding and clinical guidance on personalized therapies in the future.

Cross-Linking Pro-Inflammatory and Pro-Resolving Mediator's Biosynthesis

It is well described that some mediators of inflammation with contrasting activities share common precursors: one example is LX and PG that share arachidonic acid as the substrate during enzymatic conversions. It is also true that metabolization of one substrate can be performed by multiple enzymes, and the same enzyme can convert different substrates into multiple metabolites, sometimes with divergent actions. So, what regulates this process during inflammation?

While this question cannot be fully answered with the current available experimental data, some evidence suggests that there are substrate preferences for each enzyme. Conversion of omega-3 and omega-6 happens by oxidation by lipoxygenases, cyclooxygenases, or the cytochrome P450 oxidase/epoxygenases. Arachidonic acid is the preferred substrate for COX-2 [70,71], originating pro-inflammatory mediators. COX-2 oxygenates EPA at about 45% the rate of AA [71], despite AA and EPA displaying Km values similar to those of COX-2, individually [72]. When aspirin (ASA) acetylates COX-2, however, it prevents the formation of prostanoids, favoring the lipoxygenase-type reaction, generating 15R-HETE from AA, that can be metabolized into 15-epi-LXs [73].

Lipoxygenases, one of the main types of enzymes in SPM biosynthesis, accept AA, DHA and EPA as substrates, but with differences: 15-LOXs preferentially converts DHA > EPA > AA, while 12S-LOX's preference is DHA > EPA > AA and that of 5-LOX's is AA and 5S-HpETE [74]. In fact, human lipoxygenases have different kinetics with each metabolite serving as a substrate, which are deeply discussed by Kahnt et al. [75].

The third route of metabolization of PUFAs is through cytochrome P450, or CYP450. The first double bond on C3, present in omega-3 but not omega-6, is a preferred site of epoxidation catalyzed by CYP450 [76]. Most CYP isoforms have EPA as preferred substrate, while AA and DHA are converted at similar rates [76]. Examples of isoforms with higher rates of conversion of EPA over AA and DHA are CYP2J2 and CYP2C23 isoforms present in human heart and rat kidney, respectively [77,78].

Another factor that dictates SPM production over pro-inflammatory biosynthesis is that, depending on the activation status of macrophages on the inflammatory foci, these cells change the expression of lipoxygenases: macrophages that differentiate to the M2-like phenotype by IL-4 or IL-13 or, upon efferocytosis of apoptotic cells, upregulate the expression of 15-LOX-1 [79–82]. In addition, monocytes and macrophages minimally express 15-LOX-2 unless these cells undergo long-term stimulation by zymosan or lipopolysaccharide (LPS) via toll-like receptor activation [80,83]. In parallel with M2 polarization, PGE₂ production decreases [84,85].

Additionally, SPM receptor expression likely influences regulation of resolution versus inflammation: a study published by Krishnamoorthy and colleagues [86] showed that less RvD1 is required to lower neutrophil migration in human ALX/FPR2-overexpressing transgenic mice. Proper or stimulated expression of receptors for SPMs in order to maximize beneficial effects during resolution seems to be decisive, but further evidence is needed.

As the same enzymes operate for both omega-3 and omega-6 conversion pathways, the bioavailability ratio of EPA, DHA and AA during inflammatory process may be critical, which further supports the intake of EPA- and DHA-rich diets to increase SPM production. There are several phospholipases A2 (PLA2s) responsible for remodeling the cell membrane that directly impacts PUFA bioavailability and metabolism. Evidence suggests that certain phospholipases also have preferences: human cytosolic cPLA2 prefers AA, calcium-independent iPLA2 prefers EPA, and secreted sPLA2 selectively prefers DHA as a substrate [87]. Secreted PLA2 group IID (PLA2G2D) appears to be linked to pro-resolution activity, and it is preferentially expressed by macrophages and dendritic cells [88]. Another study observed that DHA enrichment of mononuclear cell membranes was directly correlated with phospholipases D (PLD) activation by DHA [89].

It is important to highlight that each experimental condition is unique, and these results may not be fully extrapolated to the context of infections since not all results described above were observed upon pathogen stimuli. However, these data bring potential approaches to be investigated in order to potentiate SPM production and effectively induce resolution.

3. SPM Levels in Patients with Infectious Diseases

There are a limitingly small number of clinical studies on SPM levels in patients with infectious diseases. However, this also highlights the need of further studies in this field. Despite not being fully elucidated, a growing body of evidence correlates better clinical prognosis and better survival rates with increased levels of SPMs. Therefore, in this section, we discuss the current data on how SPMs levels can affect the evolution of the clinical picture of patients with infections.

3.1. Bacterial Infections

In a study led by Jesmond Dalli [90], the authors quantified the serum levels of LTB₄, PGE₂ α and pro-resolving mediators RvD1, RvD2, and PD1 in patients with sepsis. It was found that non-survivors had lower levels of pro-resolution mediators, especially in the chronic phase of the disease, than survivors. It has also been demonstrated that the profile of lipid mediators can be directly related to the severity of the sepsis condition; patients with marked levels of pro-inflammatory lipid mediators have a marked and exaggerated response to the microorganism, resulting in worse prognoses. In addition, surviving patients needed smaller amounts of antibiotics since they had a more efficient immune response. The authors also point out that the severity of sepsis is directly associated with platelet aggregation, as this factor is directly linked to organ failure and death [90]. It is believed that high levels of AT-RvD1, AT-RvD3, and AT-PD1 may decrease the expression of COX-2 and LTB₄. Hence, proper pro-resolving mediator production seems to regulate a balanced immune response and correlate with better survival rates, as the cytokine storm present during sepsis can be as detrimental as the infection.

In another study, plasma from 66 patients with sepsis in intensive care units and 20 healthy subjects (controls) were analyzed [91]. Sepsis patients were grouped into survivors or non-survivors, depending on their outcome on day 28 of the study. Pro-inflammatory and pro-resolutive mediators were detected: cytokines IL-6 and IL-8 were higher in concentration on non-survivors when compared to controls, while LXA₄ and Annexin A1—pro-resolution mediators that inhibit leukocyte migration and eicosanoid production—levels were lower in survivors and non-survivors compared to the control patients [91]. In individuals with tuberculosis, AA-derived pro-inflammatory lipids were abundantly present, such as PGE₂, LTB₄ and PGF₂ α . Among the most prominent SPMs detected, there were LXB₄ and 5S,15S-diHETE [92]. Indeed, infections trigger the generation of prominent inflammatory mediators, but the host capacity to correctly produce endogenous pro-resolving molecules that actively regulate the response also has a significant role in establishing or a chronic inflammatory process, or resolving it. In this sense, further investigation is needed to explore the correlation between higher circulating SPM levels and better outcomes.

As DHA and EPA, precursors of some SPMs, are present in plants and animal sources, consumption of omega-3 rich foods impact bioavailability of these precursors to form SPMs [93]. To investigate how omega-3 supplementation could affect the levels of PUFAs and oxylipins—metabolites of PUFAs that can be converted into SPMs—upon endotoxin (LPS) challenge in men, Walker and colleagues [94] designed a randomized crossover study. Blood samples were collected at baseline, 1, 2, 4 and 8 h after the challenge. The authors observed that EPA and DHA levels were increased in the omega-3-treated group by 432% and 142%, respectively, when compared to controls. Some oxylipins, such as HEPES (from EPA), were strongly increased [94]. In a similar study,

adults challenged with endotoxin and treated with omega-3 presented higher levels of circulating 18-HEPE, 17-HDHA, AT-LXA₄, LXB₄, RvE1 and RvD1 [95]. Despite the small number of participants in both studies, the results provide initial evidence of lipid profile modulation by the presence of LPS and how omega-3 bioavailability alters the synthesis of pro-resolution mediators during bacterial infections.

3.2. Viral Infections

The COVID-19 pandemic highlighted the importance and urgency of understanding the impact of this infectious disease on the immune system. To compare serum levels of pro-inflammatory molecules and SPMs between SARS-CoV-2 patients and healthy subjects, Turnbull and colleagues performed a lipidomic analysis where 44 bioactive lipids were quantified [96]. The SARS-CoV-2 infection was associated with a significant mobilization of both pro-resolutive and pro-inflammatory mediators' production when compared to matching controls, as increased levels of LTB₄, PGE₂, 5-HETE, 13-HODE and 17-HDHA were detected [96]. In bronchoalveolar lavages, this strong sign of immune response was also observed—levels of LTB₄, PGE₂, DHA, n-3 DPA, RvD1, RvD2, RvD4, RvD5, PDX, 17-HDPA_{n-3}, 14-HDHA and 17-HDHA were markedly boosted in COVID-19 subjects when compared to the non-infected group [97].

This increase, though, may differ in patients that are more affected by this infection. In a cohort study conducted in Beaumont Hospital, Ireland, 38 patients who tested positive for the SARS-CoV-2 virus had their plasma lipid mediators profile analyzed. Comparing two main groups, critically ill (patients that required invasive mechanical ventilation) and severe disease cohorts (the ones that required supplemental oxygen or non-invasive ventilation), a downregulation of the 5-lipoxygenase (*ALOX5*) pathway in critically ill patients who had lower levels of RvD1 and RvD3 was reported. Additionally, severe disease patients had higher concentrations of PD1_{n-3} DPA and MCTR1, and both cumulative SPM concentration and ratio of SPM concentration to pro-inflammatory mediators indicate that increased SPM production is linked to better outcomes [98]. Comparably, serum from severe patients showed a significant increase in RvE1 and MaR2 [99]. Moreover, COVID-19 alters the activation and function of circulating phagocytes, as PD1, RvT1, RvE3, and 10S,17S-diHDPAs positively correlate with phagocytic ability of monocytes and neutrophils [100].

The possible mechanisms by which SPMs would improve COVID-19 outcomes are speculated elsewhere [101–104]. Recent evidence shows that the SARS-CoV-2 virion spike 1 glycoprotein (S1) can induce cytokine and chemokine release by macrophages and modulate microRNAs miR-103, miR-16 and miR-29a, known to control the inflammatory responses. Interestingly, *in vitro* treatment with RvD1 and RvD2 promoted resolution by lowering S1-induced production of IL-8, TNF- α , MCP-1, augmented macrophage phagocytic activity and regulated miRNAs expression to reduce IKK/NF- κ B activation and downstream signaling cytokines [105].

This variation in SPM production among differently affected patients may not be restricted to COVID-19. Lipidomic profiling of nasal washes from patients with influenza, categorized in low, medium and high clinical scores, revealed that samples from individuals with a high clinical score and elevated levels of cytokines/chemokines also presented notable higher percentages of PGE₂, LTE₄, and mediators from the lipoxygenase, DHA, and EPA pathways [106].

Altogether, these data indicate that elucidating how each SPM is produced during different disease profiles may help clinicians to better understand a patient's prognosis and plan effective therapies in the future. Moreover, using supervised machine-learning methodologies, a study highlighted that increased plasma levels of RvD4, 10S,17S-diHDPAs, 15R-LXA₄, and MaR1 are linked to therapy responsiveness in rheumatoid arthritis patients [107]. This might suggest a potential biomarker role for SPMs in the context of disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) responsiveness [107].

These results might provide important disease monitoring information to clinicians, but also could be extrapolated to other diseases as well, including infectious ones.

4. SPM Regulation of Infection in Animal Models

During an infection, it is essential that the host immune system regulates the production and release of pro-inflammatory and pro-resolutive mediators to maintain the integrity of tissues and cells while it fights pathogens. This proper balance leads to homeostasis instead of chronic inflammation. Thus, SPMs have an important role regulating inflammatory infection in many animal models (Figure 2), as previously demonstrated. In general, SPMs limit the neutrophil-mediated tissue [4] in addition to increasing the repair capacity of macrophages [108]. Therefore, for a better understanding of their mechanisms, we divide the actions of SPMs into bacterial, viral, and parasitic animal models of infections, as summarized on Table 2 and Figure 2.

4.1. Bacterial Infections

SPMs are known to control bacterial infections, and bacteria or their products can shape the production of SPMs in different steps of the inflammatory response.

Table 2. Pharmacological activities of SPMs on animal models of infection.

SPM	Dose	Animal Model	Infectious Agent	Effect/Outcome	Ref.	
15-epi-LXA ₄	1 µg/animal	C57BL/6 mice	Sepsis	<i>E. coli</i>	↓ systemic inflammation ↑ survival	[109]
	200 µg/kg	Balb/c mice	Acute lung injury	<i>E. coli</i>	↓ number of neutrophils ↓ edema ↑ survival	[110]
	1 µg/animal (LXA ₄ and 15-epi-LXA ₄)	C57Bl/6J mice	Cerebral malaria	<i>P. berghei</i>	↓ mortality ↓ accumulation of CD8 + IFN-γ+ cells	[111]
LXA ₄	40 µg/kg	Sprague–Dawley rats	Sepsis (CLP)	Polymicrobial	↓ bacterial load ↑ survival	[112]
	7 µg/kg	Sprague–Dawley rats	Sepsis (CLP)	Polymicrobial	↓ neutrophil migration ↑ neutrophil phagocytic ability ↓ bacterial load	[113,114]
	0.5 µg/kg	C57Bl/6J mice	Cerebral malaria	<i>P. berghei</i>	↑ HO-1 expression ↓ capillary congestion and endothelial dysfunction ↓ ICAM-1 expression	[115]
LXA ₄ analogs	100 µg/kg (LXA ₄ analog),	Swiss mice	Pneumosepsis	<i>K. pneumoniae</i>	↑ improvement of the survival rate when administered on later phase of sepsis	[116]
	2.5 µg/kg (LXA ₄) 5–6 µg/2–3 µL/tooth	Rabbits	Periodontitis	<i>P. gingivalis</i>	↓ leukocyte infiltration ↓ bone loss	[117]
LXB ₄	1 µg/animal	C57Bl/6J, Nlrp3 ^{-/-} , Asc ^{-/-} , P2rx7 ^{-/-} , Casp7 ^{-/-} , and Il18 ^{-/-} mice	Sepsis (CLP)	Polymicrobial	↑ survival ↓ leukocyte migration ↓ pyroptosis	[118]
RvE1	4 µg/tooth	Rabbits	Periodontitis	<i>P. gingivalis</i>	↑ healing of tissue and bone ↓ systemic inflammation ↓ C-reactive protein levels ↓ neutrophil accumulation	[119]
	100 ng/animal	C57Bl/6J mice	Pneumonia and acute lung injury	<i>E. coli</i>	↑ bacterial clearance ↓ IL-1β, IL-6, HMGB-1, MIP-1α, MIP-1β, MCP-1 ↓ mortality	[120]

	300 ng/eye	Balb/c mice	Stromal keratitis	Herpes simplex virus-1 (HSV-1)	↓ angiogenesis ↓ lesions ↓ IL-6, IFN- γ , IL-17, KC, VEGF-A, MMP-2 and MMP-9 ↑ IL-10	[121]
	20ng	Wistar rats	Periapical periodontitis	Polymicrobial	↑ calcification, healing bone tissue	[122]
RvD2	100 ng/animal	FVB and GPR18 ^{-/-} mice	Peritonitis	<i>E. coli</i>	↓ PMN recruitment ↑ efferocytosis	[123]
	200 ng/animal		Skin pouches	<i>S. aureus</i>	↑ PMN apoptosis ↓ PMN recruitment	[123]
	100 ng/animal	FVB mice	Sepsis (CLP)	Polymicrobial	↓ bacterial load ↓ IL-6, IL-1 β , IL-23, TNF- α , IL-17, IL-10, PGE ₂ and LTB ₄ ↑ survival ↑ phagocytosis	[124]
	50 ng/animal	FVB mice	Peritonitis	<i>E. coli</i>	↑ bacterial killing and accelerated onset of resolution ↓ antibiotic requirements ↓ IL-1 β , IL-6, IFN γ ↓ corneal neovascularization ↓ severity of lesions	[10]
	150 ng/eye	Balb/c mice	Stromal keratitis	Herpes simplex virus-1 (HSV-1)	↓ neutrophils, Th1 and Th17 cells ↓ IL-1 β , IL-6, IL-12, CXCL1, MCP-1, CXCL2, VEGF, MMP-9	[125]
RvD1 or AT-RvD1	100 ng/animal	C57Bl/6J mice	Pneumonia	<i>E. coli</i> or <i>P. aeruginosa</i>	↑ phagocytosis/efferocytosis ↑ bacterial clearance	[126]
	100 ng/animal	Cftr ^{-/-} mice	Cystic fibrosis (lung infection)	<i>P. aeruginosa</i>	↓ bacterial burden ↓ neutrophil infiltration improvement of clinical scores	[127]
	5 μ g/kg	C57Bl/6J mice	Chagas disease	<i>T. cruzi</i>	↓ parasite load ↓ IFN γ , IL-1 β ↑ IL-10 ↓ cardiac fibrosis ↓ neutrophil infiltration ↓ apoptosis of CD3 + T lymphocytes	[128]
	100 ng/animal	C57Bl/6J mice	Sepsis (CLP)	Polymicrobial	↑ survival ↑ bacterial clearance ↓ NF- κ B phosphorylation ↑ efferocytosis	[129]
	20 ng or 100 ng/animal	C57Bl/6J mice	Upper respiratory tract infection	Nontypeable <i>H. influenzae</i>	temporal regulation of inflammatory cytokines and enzymes ↓ weight loss, hypothermia, hypoxemia ↓ bacterial burden	[130]
RvD5	100 ng/animal	C57Bl/6J mice	Intestinal disease (to mimic enteropathogenic <i>E. coli</i> (EPEC) in humans)	<i>C. rodentium</i>	↓ bacteremia ↑ survival development of immunological memory	[131]
RvT1						
RvT2						
RvT3	50 ng (each)	Mice	Skin pouches	<i>S. aureus</i>	↓ bacterial titers ↓ leukocyte migration ↓ NET formation	[132]
RvT4						
PDX	300 ng/animal	C57Bl/6J mice	Sepsis (CLP)	Polymicrobial	↓ bacterial burden ↓ multiple organ injury ↑ survival ↑ phagocytosis ↓ TNF- α , IL-6 and MCP-1	[133]

	500–1000 ng/animal	C57Bl/6J mice	Sepsis-induced acute lung injury	Polymicrobial	↓ pulmonary edema ↓ leukocyte recruitment ↓ IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MCP-1 upregulation of PPAR γ and suppression of NF- κ B	[134]
PD1/ NPD1	100 ng-1 μ g/animal	C57Bl/6J, 12/15-LOX ^{-/-} mice	Severe influenza	PR8 (mouse-adapted H1N1 influenza virus), 2009 H1N1 virus	↑ survival ↓ viral replication improvement of pulmonary functions	[135]
	300 ng/eye	C57Bl/6J mice	Stromal keratitis	Herpes simplex virus (HSV)	↓ neutrophil infiltration ↓ IL-6, CXCL1, CXCL-10, CCL-20, VEGF-A, MMP-2, and MMP-9	[136]
MaR1	1–100 ng/animal	Balb/c mice	Sepsis (CLP)	Polymicrobial	↑ survival ↓ TNF- α , IL-6, IL-1 β ↓ AST, ALT, Cre, BUN, NF- κ B activity ↓ mitochondrial damage	[137] [138]
	10 ng/animal	Balb/cByJ and Lgr6 ^{-/-} mice	Respiratory tract infection	Respiratory syncytial virus	↑ amphiregulin ↓ viral transcripts ↓ IL-13	[139]

15-epi-LXA4: 15-epi Lipoxin A4; LXA4: Lipoxin A4; LXB4: Lipoxin B4; RvE1: Resolvin E1; RvD2: Resolvin D2; RvD1: Resolvin D1; AT-RvD1: aspirin-triggered Resolvin D1; RvD5: Resolvin D5; RvT1-T4: 13-series Resolvins; PDX: Protectin DX; PD1/NPD1: Protectin D1/neuroprotectin D1; MaR1: Maresin 1; AST: aspartate transaminase; ALT: alanine transaminase; Cre: creatinine; BUN: blood urea nitrogen; ↑: increased; ↓: decreased.

Interestingly, if not by bactericidal effect per se, SPMs stimulate the phagocytosis and clearance of different pathogens. For instance, RvD1 synergizes with ciprofloxacin to promote the non-phlogistic phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* during lung infection [140] and against *Escherichia coli* [10]. Similarly, other SPMs such as RvD2 [124], MaR1 [141], or PDX [133] decrease local and systemic bacterial burden, which leads to increased survival in a model of sepsis [82]. In this section, we review the literature on the possible outcomes of SPMs applied as treatments in disease models caused by bacteria.

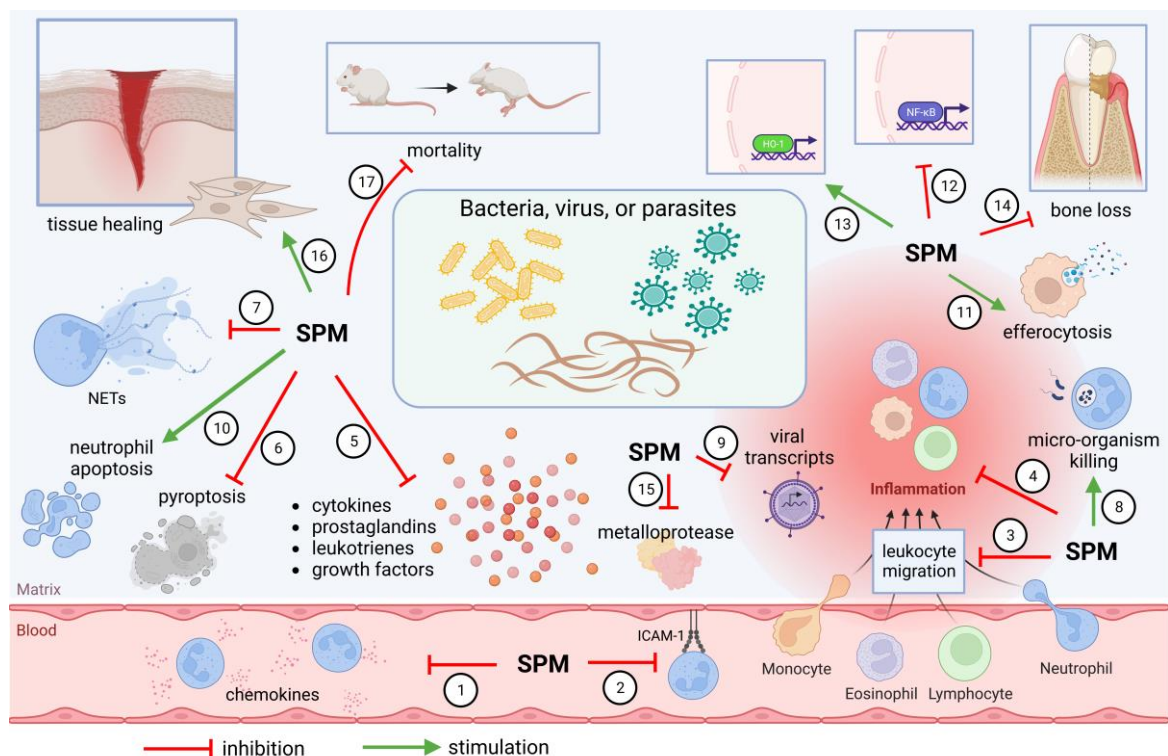


Figure 2. SPMs control infection by different mechanisms. SPMs limit chemokine release (1) [120,125,133,136] and ICAM-1 expression (2) [115], reducing migration of leukocytes (3) [110,113,114,117,118,120,123,125,127,129,132,134,136,142] to the inflammatory site. Systemic inflammation (4) is also diminished [109,119], together with prominent reduction in pro-inflammatory molecules' release (5) [10,120,121,124,125,128,130,133,134,136,137,139,141]. SPMs also decrease pyroptosis (6) [118] and NET formation (7) [132], without compromising microbicidal activities (8 and 9) [10,112–114,120,124,126,127,129,131–133,135,141]. Neutrophil accumulation is avoided also by stimulating neutrophil apoptosis (10) [110,123] and clearance of cell debris by macrophages (11) [123,126,130]. Inhibition of NF- κ B (12) [129,134,137,138] and upregulation of HO-1 (13) [115] favor inflammation control. As a result, less bone loss is observed (14) [117,119,122], and tissue architecture is preserved by reducing the activity of metalloproteases (15) [121,125,136] and stimulating tissue healing (16) [119,122,128]. Improvement of survival was also observed (17) [109,110,112,116,118,120,124,129,131,133,135,137,141]. Created using BioRender.com (accessed on 6th April 2023).

Effects of SPMs in Animal Models of Bacterial Infections

One of the most extensively studied models of infectious disease is sepsis, a severe worldwide health concern and a leading cause of disability and mortality. Improper host immunological response to pathogens and excessive inflammation can lead to multi-organ dysfunction and death [143]. Therefore, adequate innate and adaptive immune defense against the microorganism allied with a controlled inflammatory process is the key to reduce severity of sepsis. Due to SPMs ability to induce both features, bioactive lipid mediators have been studied in models of induced sepsis, mainly using cecal ligation and puncture (CLP), that results in a systemic polymicrobial infection that mimics sepsis in humans. LXA₄ treatment significantly reduced mortality of CLP rats. Despite not affecting phagocytic activity, bacterial load was reduced. This was accompanied by reduced IL-6, monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) and IL-10 levels, in addition to inhibition of NF- κ B activation in peritoneal macrophages [112]. Likewise, in a different study, LXA₄ controlled neutrophil migration while increasing the phagocytic ability of the ones that were able to migrate to the inflammatory foci [113,114]. The authors observed that apoptotic, bacterial clearance and phagocytic activities were induced without uncontrolled free radical production [113]. Moreover, LXA₄ can affect the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* by acting as an antagonist and partial agonist of LasR, an important transcription factor that coordinates production and release of pathogenic factors of *P. aeruginosa* [114]. Treatment with LXB₄ reduced inflammation and improved survival of mice after CLP by limiting neutrophil infiltration and protecting cells from pyroptosis [118]. In a model of *E. coli*-induced sepsis, 15-epi-LXA₄ presented a synergic effect with antibiotics by regulating IL-6 and TNF- α production by macrophages, thus limiting bacterial replication, neutrophil migration, and resulting in better survival rates [109]. Administration of LXA₄ during the late phase of *Klebsiella pneumoniae*-induced pneumosepsis reduced mortality significantly by ablating excessive inflammation and bacterial load [116].

Resolvins also demonstrated promising results in treating sepsis. Following CLP, mice that received RvD1 treatment had lower numbers of bacteria in blood and peritoneal fluid, and also inhibited uncontrolled neutrophil migration and NF- κ B activation. RvD1 also diminished the rate of apoptosis of CD3⁺ T cells of the thymus [129], which is a relevant cause of immunosuppression that is highly detrimental during sepsis. Another member of the resolvins family, RvD2, exerted pro-resolutive effects upon CLP by lowering local and systemic bacterial burden, reducing neutrophil and increasing mononuclear peritoneal counts. This increase in macrophages was also correlated with improvement of phagocytosis of *E. coli* by macrophages as well as changes on IL-17, IL-10, PGE₂, IL-6, IL-1 β , IL-23, TNF- α , PGE₂, and LTB₄ levels [124].

Xia et al. [133] demonstrated that PDX also had an impact on sepsis outcomes after CLP. Following treatment with PDX, the authors observed improvement in survival

rates, prevention of multiple-organ injury (as demonstrated by liver and kidney function markers), reduced bacterial colony formation unit (CFU) counts from both blood and peritoneal fluid, and suppressed neutrophil recruitment while increasing macrophage numbers with higher phagocytic abilities. Cytokine production and polarization of macrophages were also affected by PDX, as M2 macrophages (F4/80⁺CD206⁺) were increased and IL-6, TNF- α and MCP-1, markers of M1 macrophages, were decreased after treatment [133]. Similar promising results were attributed to MaR1 that effectively reduced lactate, acetate, and pyruvate levels in serum of CLP mice, downregulating proinflammatory cytokines and NF- κ B, mitigating mitochondrial damage of lung tissues and resulting in better survival ratios [137,138].

Airway infections are caused by bacteria, fungus, or viruses, which can be spread through direct or indirect contact and eventually increase the risk of a secondary coinfection [144–146]. Respiratory tract infections gained particular attention in the last few years after the SARS-CoV-2 global pandemic. Commonly, prominent inflammation is one of the hallmarks of airborne infections, which leads to significant tissue injury. Hence, pre-clinical models are being extensively employed to study the role of SPMs on pathogen-induced airway diseases. Using a sepsis-induced acute lung injury (ALI) model, the authors determined that PDX ameliorated histopathological changes in lung tissue, reduced bacterial load, pulmonary edema, PMN migration, and production of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MCP-1. Mechanistically, these effects were likely linked to suppression of NF- κ B and upregulation of PPAR γ , a natural receptor of PUFAs with regulatory role in the inflammatory process [134]. In mice, hydrochloric acid aspiration plus administration of *E. coli* mimics aspiration pneumonia in patients, one of the leading causes of ALI and acute respiratory distress. Treatment with 100 ng RvE1 promoted bacterial clearance, lowered PMN counts and several proinflammatory markers on lung homogenates. Inhibition of NF- κ B and survival improvement were also observed [120].

In a slightly distinct model of pneumonia, induced by *E. coli* and *P. aeruginosa*, AT-RvD1 reduced CFU counts alone and potentialized ciprofloxacin activity when combined with it. Moreover, neutrophil numbers on bronchoalveolar fluid were reduced by AT-RvD1 but not by ciprofloxacin alone. Promotion of efferocytosis by macrophages also contributed to a better disease outcome [126]. Similar results were found by Isopi et al. [127]—RvD1 promoted resolution of *P. aeruginosa* infection and inflammation in cystic fibrosis. In addition, the Gram-negative bacterium *Haemophilus influenzae* is an opportunistic pathogen that can infect the upper respiratory tract and exacerbate inflammation in susceptible patients. AT-RvD1 alters the inflammatory cell profile and promotes efferocytosis of apoptotic neutrophils, dampening COX-2, IL-6, and TNF- α in a murine nontypeable *H. influenzae* infection model [130].

Pre-clinical models of peritonitis have been employed to study antimicrobial and/or anti-inflammatory therapies for several decades. It is an important and reproducible approach to investigate infections [147,148]. Using an *E. coli*-induced peritonitis model, the authors observed a protective effect of RvD2 by promoting PMN apoptosis, limiting neutrophil migration and enhancing macrophage phagocytic ability, effects that were absent in mice deficient in GPR18, an RvD2 receptor [123]. Similarly, RvD1 shortened the resolution interval of *E. coli* peritonitis, and when combined with antibiotic therapy, significantly raised bacterial phagocytosis and reduced IL-1 β and IL-6 [10]. The culture of human neutrophils with RvE1 also enhances phagocytosis of opsonized *E. coli* [149]. When RvD1, RvD5 and PD1 (50 ng) were combined with a suboptimal dose of ciprofloxacin, bacterial titers were diminished and mice were protected from hypothermia. Additionally, levels of IL-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) were reduced, and the production of the precursor of D-series resolvins, 17-HDHA, was increased [10]. These results highlight a promising ability to potentiate antibiotic efficacy. A combination of these three pro-resolving mediators as a treatment at endogenous levels induced phagocytosis of *E. coli* by human

macrophages in vitro, and pro-inflammatory genes related to the expression of NF- κ B and TNF- α were downregulated by RvD5 through activation of a GPR32 receptor [10]. In a different study, after *E. coli* intraperitoneal injection, treatment with LXA₄ was able to induce neutrophil apoptosis through phosphorylation of the BCL-2-associated death promoter (BAD) and reduced expression of the myeloid leukemia sequence 1 (MCL1) anti-apoptotic protein [110]. Additionally, treatment with RvE1 can decrease MPO activity and production of IL-1 β , and IL-6, and increase bacterial clearance [120].

Intestinal infection by the enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) is a leading cause of mortality among infants. The Gram-negative bacteria *Citrobacter rodentium* shares many pathogenic mechanisms with EPEC in humans, and is therefore used as a model of intestinal infection in newborn rodents. Therapeutic effects of RvD1 and RvD5 were observed in *C. rodentium* infection, showing substantial decrease in bacterial load, lessening neutrophil influx and rescuing 33–100% of infected infants from death (depending on the number of CFU injected). In addition, the treated groups of neonates developed serum IgG responses comparable to those of infected adults, suggesting a remarkable impact of RvD1 and RvD5 on immunological memory establishment [131].

Periodontitis is an inflammatory disease primarily caused by a microbiota dysbiosis and raising of a pathobiont with excessive proliferation and invasion of oral cavity, destroying periodontal tissues; it is commonly associated with the onset of systemic illnesses if left untreated [150–152]. Experimental periodontitis shares pathogenic features with other inflammatory diseases such as septic arthritis and is employed to study inflammation and bone loss in oral cavity, which are easily observable. In rabbits, topical application of an LXA₄ analog prevented loss of connective tissue and alveolar bone and significantly diminished inflammatory infiltrate [117]. Restoration of soft tissues and resolution of the intense inflammation were attributed to RvE1, in contrast to PGE₂ and LTB₄ administration which worsened the disease. In addition, RvE1 reduced bone resorption and serum IL-1 β and C-reactive protein (CRP), which are markers of systemic inflammation [119]. Similar results were observed on a periapical periodontitis model in rats treated with RvD2, as well as healing of periapical lesions and lower bacterial burden [122].

Despite *Staphylococcus aureus* being a commensal microorganism of the body, it can become opportunistic and cause skin and articular infections. Commonly, murine skin pouch models are employed to assess *S. aureus*-induced infections. Coadministration of RvD2 and *S. aureus* via intra-pouch injection reduced bacterial titers and neutrophil numbers [123]. The combination of PD1, RvD5 and RvD1 reduced bacterial load by 10-fold; strikingly, a combination of PD1, RvD5 and RvD1 with suboptimal doses of vancomycin reduced bacterial load by 100-fold. This demonstrates that, in parallel with classic antibiotic strategies, SPMs may be suitable as a promising approach against pathogens.

Neutrophil extracellular traps (NETs) are scaffolds of chromatin released by neutrophils along with proteases and enzymes that help entrap invading microorganisms [153]. Excessive NET production is linked to collateral tissue damage [154]. During murine *S. aureus* infection, RvT1, RvT2, RvT3 and RvT4 reduced bacterial titers and NET formation, and in vitro, the treatment stimulated NET clearance by human monocyte-derived macrophages, promoting resolution [132]. This points to another mechanism by which SPMs could control tissue destruction caused by inflammatory products.

In addition, growing evidence highlights the importance of time-regulated production of SPMs. An interesting study published by Sordi and colleagues [116] demonstrated that LXA₄ played a detrimental role when administered at an early phase of sepsis, worsening the infection, versus a protective effect when administered during the late phase of the disease. Additionally, distinct outcomes were observed when administering RvD2 at different timepoints in an *E. coli* peritonitis model. A higher number of apoptotic PMN were detected when treatment was provided during the

peak of the inflammation, but no such effect was observed when RvD2 was administered during the onset of inflammation [123]. Therefore, these studies guide our attention to certain particularities of each context, timepoint of administration and disease profile that should be considered (and deeply explored) in future research to maximize SPMs' beneficial potential.

Altogether, these effects stimulated by SPMs could be helpful because they might contribute to the reduction in new bacterial antibiotic resistance mechanisms given the pro-efferocytosis actions of SPMs. Moreover, some antibiotics, such as β -lactams, induce bacteriolysis releasing LPS and lipoteichoic acid (LTA) that can induce post-infection sequelae due to persistent activation of immune cells [155]. Therefore, the ability of SPMs to enhance bacterial clearance, lower antibiotic requirements, and shorten resolution time interval [10] can be essential to uncover new ways to treat infection. Ultimately, these effects can contribute to reduce antibiotic resistance and post-infectious sequelae.

4.2. *Viral Infections*

The span and magnitude of the immune response against viruses depends on how the virus interacts with host cells, the stages of replication, dissemination, and infection. Humoral immunity assumes that viruses or infected cells stimulate B lymphocytes to produce antibodies aimed at neutralizing and/or opsonizing the infected cell. The binding between antibodies with the virus/infected cell can block the interaction of the virus with the host cell, as well as facilitate recognition by cells of the immune system, especially by cytotoxic cells, and activate the lysis of the infected cell by the complement system [156]. Cell-mediated immunity, on the other hand, assumes that the infected cells will be recognized by cells of the immune system, through the recognition of MHC molecules, molecules related to DAMPs cell damage, or through the production of cytokines by the infected cells. Among the main cells involved in this mechanism are cytotoxic and helper T lymphocytes as well as NK cells [156]. Many viruses capable of causing chronic infections tend to activate dendritic cells and macrophages, stimulating them to produce TGF β and IL-10, and these cytokines limit the inflammatory response against the virus [156–160].

Effects of SPMs in Animal Models of Viral Infections

Many studies involving viral infections and SPMs investigate the interaction of mediators with the influenza virus [102]. The current understanding is that there is a direct relationship between the virulence of the virus strain and the production of SPMs [102] since strains with high virulence (H5N1 and H1N1) can reduce lipoxin levels. It was previously demonstrated that this decrease caused by H5N1 occurs mainly due to the inhibition of ALOX5, the gene of the enzyme responsible for the synthesis of lipoxins, and that its inhibition results in the dissemination of the virus to other tissues, since the reparative tissue response was compromised [161]. PD1 was also previously demonstrated to be effective against influenza, improving mice survival rates, pulmonary functions, and infection by inhibiting nuclear export of viral transcripts [135]. In addition, SPMs may help humoral immunity against viruses. The production of IgG was stimulated by LXB₄ in B cells collected from individuals vaccinated against influenza, and the authors concluded that the mechanism involved was related to the increase in COX2 induced by LXB₄, which in turn led to an increase in BLIMP1 and XBP1 expression in B cells. Both are plasmatic cell differentiation factors that are directly linked to the activity of memory B cells [162].

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common cause of viral pneumonia among children. In mice, lung inflammation caused by RSV was mitigated by MaR1, with significant increase in viral clearance and amphiregulin production, an epithelial growth factor that aids in the resolution process [139]. These effects were, at least in part, attributed to MaR1 ability to modulate aberrant inflammatory regulatory T cells

(Tregs) that express FoxP3 and signal through LGR6, as LGR6-deficient mice presented high viral load and exacerbated type-2 immune response [139]. Both macrophages and Tregs express LGR6 constitutively [139].

In a murine stromal keratitis model of ocular infection by herpes simplex virus (HSV)-1, untreated eye lesions do not regress even after viral clearance due to excessive local inflammatory process and Th1/Th17 cells influx. Corneal ulceration, edema and neovascularization arise from the local inflammatory response. Combined with excessive infiltration of neutrophils, macrophages, dendritic and natural killer cells [163], it may result in blindness [164]. Rajasagi and collaborators demonstrated that, in mice, the administration of RvE1 [121] or AT-RvD1 [125] minimized the disease severity by limiting leukocyte migration, neovascularization and production of pro-inflammatory cytokines, contributing to lesion healing. Also, the AT-RvD1 treatment upregulated IL-10 production, a major regulator of T-helper cell activation and secreted by resolution type macrophages in response to RvE1 [165,166] and suppressing STAT1, which influences in Th1 cell differentiation and IFN- γ expression [121,125]. Comparable results were described after topical application of NPD1, which mitigated the severity of the disease, dampening leukocyte infiltration, as well as cytokine and chemokine (IL-6, CXCL1, CXCL-10, CCL-20), metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and vascular growth factor (VEGF-A) production, therefore controlling tissue destruction and abnormal vascularization [136]. Thus, SPMs may represent a safe and interesting addition to current therapies to mitigate viral infections.

4.3. Parasitic Infections

Diseases caused by protozoan parasites and helminths still account for an enormous social and health impact in tropical regions of the world, costing billions of dollars annually [167]. The pathogenesis of parasitic infections is complex and differ by pathogen. For example, eggs and larvae frequently induce granuloma formation and fibrosis, protozoans trigger Th1 response with high levels of IFN- γ and TNF- α , and helminths induce a strong Th2 response with significant eosinophilia [168]. Furthermore, parasitic infections often feature acute or chronic neuroinflammation and are linked to an assortment of clinical outcomes, as pro-inflammatory cytokines released by microglial cells and astrocytes are key players of the pathological process [169]. The presence of parasites can impair the activity of glial cells, and this is commonly related with pro-inflammatory mediators' levels, cytotoxic action of nitric oxide, and reactive oxygen species [169]. When the infection becomes chronic, persistence of the pathogen leads to tissue damage and perpetuates inflammatory processes, markedly characterized by cellular infiltrate, composed mainly of T cytotoxic and T helper lymphocytes, macrophages, and B cells [170].

Effects of SPMs in Animal Models of Parasitic Infections

Although limited, some studies have addressed the role of SPMs as treatments for parasitic infections. Cerebral malaria, caused by the parasite *Plasmodium berghei* in mice, is mitigated by 15-epi-LXA₄ [111]. The pathogenesis observed in this animal model resembles infection by *P. falciparum* in humans. The relevance of lipid mediators produced by 5-LOX, including LXA₄, was demonstrated by the infection of mice deficient in this enzyme (Alox5-deficient mouse) that presented intense lymphocyte infiltration and high pro-inflammatory cytokine expression, and also accelerated mortality. These parameters were ameliorated by the LXA₄ epimer, 15-epi-LXA₄ [111]. In another study, Souza and colleagues [115] described protective effects of LXA₄ on cerebral malaria by reducing vascular dysfunction and edema, inducing hemeoxygenase-1 (HO-1) expression and improving survival percentage. A distinct—but not mild—parasitic disease caused by *Trypanosoma cruzi*, Chagas disease, can lead to heart failure and death, if neglected [171]. A serious clinical manifestation of this

disease is chronic cardiomyopathy, with significant focal leukocyte infiltration and fibrosis. Mice infected with *T. cruzi* received AT-RvD1, antiparasitic therapy or a combination of both; AT-RvD1 alone reduced serum levels of IFN γ and IL-1 β , along with inflammatory infiltrate and molecular markers of cardiac hypertrophy and tissue fibrosis. Moreover, AT-RvD1 alone or in combination with an antiparasitic drug reduced parasitic load [128]. This indicates that, similarly to what happens in bacterial infections, SPMs could be used in combination to current clinically active drugs to improve their efficacy.

4.4. What Mechanisms Are Shared by SPMs upon Infection Caused by Different Pathogens?

When comparing the described effects of SPMs between different types of pathogens (e.g. bacteria vs. virus), some similarities can be noticed. As described above, these pro-resolution mediators are able to limit the production and release of chemokines [120,125,133,136], resulting in fewer cells recruited to the inflammatory site [110,113,114,117,118,120,123,125,127,129,132,134,136,142] and strongly downregulate pro-inflammatory cytokine release [10,120,121,124,125,128,130,133,134,136,137,139,141], without compromising the microbicidal capacity of phagocytes [10,112–114,120,124,126,127,129,131–133,135,141] that is an essential feature during an infection. As a consequence of controlled inflammation, tissue healing is improved [119,122,128] and survival rates are higher [109,110,112,116,118,120,124,129,131,133,135,137,141].

On the other hand, differences in SPM effects between different types of pathogens are harder to point out. This is due to two main reasons: first, the immunopathology mechanisms of infections can differ tremendously from each other, and naturally, different aspects are considered and measured in each study. Therefore, there are some knowledge gaps due to a lack of comparable data. And second, each SPM has different chemical structures and kinetics, and their activity can be similar or different depending on the context. Hopefully, novel studies will help fill this gap in the future.

5. Endogenous Production of SPMs in Animal Models of Infection

In addition to the studies evaluating the effect of exogenous (administrated) SPMs in different disease contexts, endogenous lipid mediator levels have been quantified upon infection in certain animal studies, as summarized in Table 3.

5.1. Production of SPMs in Animals upon Bacterial Infection

While SPMs have been shown to control *E. coli* infection, as discussed above, *E. coli* is also known to induce the production of SPMs by different cells. In a self-resolving model of the *E. coli* infection, endogenous RvD3 [172] and MaR1 [173] were detected in inflammatory peritoneal exudates (24 h and 4 h after infection, respectively), indicating that production of these mediators is induced upon infection. Similarly, after stimulus with *E. coli*, mouse and human vagus nerves produce SPMs to contribute to host homeostasis [174]. The human vagus nerve produces RvD4, RvD6, MaR1, 4S,14S-diHDHA, and 15-epi-LXA₄ while the mouse vagus nerve produces only PDX [174], showing a species-specific production of SPM upon *E. coli* infection. This is in accordance with a study showing that vagotomy delays resolution of self-limiting *E. coli* infection by controlling the production of PD conjugate in tissue regeneration (PCTR1) and PD1 [175]. Therefore, in self-resolving *E. coli* infection, bacteria stimulate the vagus nerve to produce SPM that have a role in resolution of inflammation and infection. The role of the vagus nerve is biologically relevant since vagotomy delays resolution by impairing SPM production.

Table 3. Studies that verified endogenous production of SPMs upon administration of bacteria, viruses, or parasites.

Infectious Agent	Model	SPMs	Timepoint	Peak	Method of	Ref
------------------	-------	------	-----------	------	-----------	-----

			Detected	Analyzed		Detection		
Bacteria	<i>E. coli</i>	Peritonitis	RvD3	24 h after infection	N/A	LC-MS/MS and MRM	[172]	
	<i>E. coli</i>	Peritonitis	MaR1	0, 4, 12, 24 h after infection	4 h	LC-MS/MS and MRM	[173]	
	<i>E. coli</i>	Pneumonia	RvD1	0, 24, and 72 h after infection	72 h	LC-MS/MS and MRM	[126]	
	<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588	Antibiotic-Induced Dysbiosis	PD1	4 and 8 days after administration	N/A	UHPLC-Triple TOF/MS	[176]	
	Polymicrobial	Sepsis	LXA ₄			6 h	LC-MS/MS	[118]
			LXB ₄			6 h		
RvD1				6 and 12 h after CLP	6 h			
RvD5					12 h			
Parasite	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis	LXA ₄	0, 5, 10, 15, 20, 25 days after infection	15th day	Commercial kit (Neogen)	[177]	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pneumosepsis	LXA ₄	6 and 24 h after infection	6 h	Commercial kit (Oxford Biomedical Research)	[116]	
	<i>Toxocara canis</i>	Neurotoxocarosis	NPD1	7, 14, 28, 42, 70, and 98 days after infection	28th day (cerebrum),	LC-MS/MS following negative electrospray ionization	[178]	
	<i>Toxocara cati</i>				98th day (cerebellum)			
Virus	Influenza A virus strain A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (PR8 virus)	Severe influenza	PD1, LXA ₄	0, 6, 12, 24, and 48 h after infection	N/A	LC-MS/MS and MRM	[135]	

Acetylcholine derived from neurons acts on CD335⁺ILC3 to increase the production of the PCTR1 pathway marker 17-hydroxy-4Z,7Z,10Z,13Z,15E,19Z-docosahexaenoic acid (17-HDHA). Additionally, adoptive transfer of ILC3 in *E. coli*-infected and vagotomized mice restore resolution index by reducing neutrophil recruitment and shortening resolution interval [175], demonstrating the relevance of vagus nerve-ILC3 communication. Expanding this cross-talk, in case of depletion of ILC3 or in vagotomized mice, peritoneal macrophages produce lower levels of PCTR1, indicating a role for ILC3-macrophage cross-talk in PCTR1 production. Reduction in peritoneal ILC3, furthermore, results in impaired *E. coli* phagocytosis, increased peritoneal bacterial load, and increased inflammation-initiating eicosanoids PGD₂, PGE₂, PGF₂α, TXB₂ and LTB₄ [175]. In accordance, adoptive transfer of ILC3 treated with a lipoxygenase inhibitor abrogates the beneficial effect of these cells, indicating that ILC3 needs active lipoxygenase likely to produce SPMs, which then actively induce peritonitis resolution and host responses to infections [175]. Altogether, these data not only show the immunoresolvent properties of SPMs but also that cellular communications exist through the release of SPM. These cellular communications can be both from immune cell to immune cell and from neuron to immune cell. These types of cellular communications use SPMs to regulate infection outcome.

Pneumonia caused by *E. coli* in mice resulted in temporal synthesis and release of AT-RvD1, detected 24 h and peaking 72 h after infection, as determined by metabololipidomics performed on lung tissue [126]. In a similar model of pneumococcal pneumonia in mice, blockade of ALX/FPR2 (lipoxins and some D-series resolvins receptor) increased pulmonary edema, bacterial burden, and protein accumulation on air spaces [179]. This indicates that impairment of the resolution phase of the

inflammation may contribute to disease worsening and progression to chronic disease. In fact, upregulation of the production of SPMs may be a protective mechanism exerted by beneficial microorganisms—the probiotic bacteria *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 helps protect the gut epithelial barrier from damage caused by antibiotic treatment by upregulating PD1, palmitoleic acid and 15d-prostaglandin J₂ [176]. Furthermore, in animals lacking a nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat-containing receptor, pyrin domain-containing-3 (NLRP3) inflammasome, CLP-induced sepsis resulted in decreased mortality due to reduced proinflammatory mediators and augmented LXA₄ generation [118]; in addition, *M. tuberculosis*-infected mice produce LXA₄ to enhance control of the infection [180].

Although not in a mouse model of infection induced by bacteria, α -Hemolysin (Hla) from *S. aureus* induces SPM formation. Intraperitoneal injection of Hla increases production of 15-lipoxygenase-1 (15-LOX-1) enzyme in murine M2-like macrophages. This effect is correlated to an increase in Hla phagocytosis and depletion of Hla impaired SPM formation, indicating that recognition of Hla by macrophages is important to promote bactericidal effects [181]. Interestingly, it was also noted that a particular threshold of bacterial challenge is required to activate different mediator pathways: 15-LOX-1-mediated SPM production required higher *S. aureus* multiplicity of infection (MOI) than that for 5-LOX or COX products. Also, SPM levels were detected later than COX/5-LOX products (starting at 90 min and 30 min, respectively) [181]. This suggests that different pathways may be activated during the response against *S. aureus* to promote distinct lipid mediator production.

5.2. Production of SPMs in Animals upon Viral Infection

Unfortunately, there is limited evidence on the quantification of SPM levels in animal models of viral infections. Animals that undergo severe influenza infection show increased levels of COX pathway products, such as PGE₂, and decreased levels of DHA metabolites: 17-HDoHE—resolvin and protectin precursor—PD1, and LXA₄ in lung tissue. Interestingly, these metabolites showed a large impact on the viral replication in vitro and on survival rates, when administered, in mice [135]. Similarly, 17-HDoHE was identified in murine samples following administration of sublethal doses of different influenza viruses, PR8/H1N1 (high pathogenicity) and X31/H3N2 (low pathogenicity). In the same study, different forms of hydroxylated DHA were detected in specific stages of the infection: 4-, 10-, 13-, and 20-HDoHE levels increased between days 3 and 5 after infection with lethal doses of PR8/H1N1, while 8-, 14-, and 16-HDoHE peaked at day 3 [106]. The importance of temporal identification of SPMs and their precursors relies on the fact that contrasting results have been reported on pro-resolving mediator administration in early versus late phase of the infection, highlighting the relevance of completely elucidating the way in which resolution is orchestrated as well as the beneficial SPM treatment administration time frame [116,123].

5.3. Production of SPMs in Animals upon Parasitic Infection

As previously mentioned, since SPMs are endogenous players of inflammation resolution, regulation of production of these mediators in a timely manner is essential. Parasitic infections are not different. Cytokines such as TNF α , IFN- γ and IL-12 are essential for host resistance against the protozoan *Toxoplasma gondii*. During the early phase (5–10 days after inoculation), IL-10 seems to be the main player regulating IL-12-dependent IFN- γ production, but after IL-10 levels decrease, there is a substantial production of LXA₄, beginning at day 10 and reaching a plateau at day 15 after infection, limiting excessive cytokine production and mortality during a late phase of the infection. Therefore, LXA₄ seems to work in synergy with IL-10, as the mouse strain deficient in the enzyme that produces LXA₄, 5-LOX^{-/-} succumb two weeks after inoculation [177]. In another article, the authors inoculated *Toxocara canis* and *Toxocara cati* eggs in mice to induce neurotoxocarosis, a common and underestimated parasitic

infection that affects populations globally [178]. Temporal analysis of bioactive lipid metabolites during the infection showed a significant increase in LOX-derived metabolites when compared to noninfected group. In addition, significantly elevated levels of NPD1 were detected at days 14, 28 and 42 after infection (p.i.) in *T. canis*-infected and at days 14 and 42 p.i. in *T. cati*-infected mouse brain. In the cerebellum, increased levels of NPD1 were additionally detected on day 98 (*T. canis*) and day 28 (*T. cati*) [178]. Neuronal cell survival, control of leukocyte infiltration, oxidative stress protection, and inhibition of COX-2 expression and NF- κ B activation are some of the effects of NPD1 in the brain [182,183]. These studies contribute to understanding the temporal production profile of these mediators and the ways in which they coordinate resolution, infection control and healing.

In this manner, these data suggest that impairment of the resolution phase of the inflammation, either by compromising cell signaling, pathogen recognition by the host or disruption of temporally regulated SPM production and release are directly related to worsening disease progression and outcomes.

6. Conclusions

Management of diseases caused by pathogens have been a challenge for centuries, and infections are one of the leading causes of morbidity and mortality globally. Factors that contribute to this problem can be pathogen-related, such as antibiotic resistance and virulence factors, or host-related, such as a lack of basic resources to prevent or treat infections and a debilitated immune response (due to comorbidities, stress, habits, etc.), and all directly impact morbidity and mortality of infections. In fact, perpetuation of the inflammatory response is commonly associated with high-prevalence neurodegenerative, cardiovascular, and rheumatic diseases [184]. A previous assumption was that resolution of inflammation would be a passive process; however, it is currently understood as an active process which is induced by SPMs.

As key players of resolution, SPMs are produced during self-resolving sterile and non-sterile inflammation. During infections, accumulating evidence shows that endogenous production of pro-resolving mediators correlates with lower cytokine levels and is linked to a better prognosis in patients [90,98], and disruption of SPM production or signaling negatively impacts microbicidal response in animals [175,179]. Pre-clinical studies point out the bacterial clearance capacity of SPMs [10,112–114,120,124,126,127,129,131–133,141], reduction in leukocyte influx [110,113,114,117,118,120,123,125,127,129,132,134,136,142] and enhanced phagocytosis/efferocytosis [113,114,118,123,124,126,130,133]. These activities are tissue- and disease-specific [6], and temporal regulation of SPM production seems to be essential to orchestrate a beneficial instead of a deleterious response [116,123]. We have summarized the SPM mechanisms in Figure 2.

Along with proper elucidation of the ways in which SPMs act during infections, future research is needed to address current limitations in this field. First, new families of SPMs are being discovered, and the receptors they may act on still need to be investigated. Second, orthologs from different species need to be explored and part of lipid mediator profiling in pre-clinical studies may not be transferable to humans [185]. There are a few interventional clinical trials involving SPMs or their precursors (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02719665; NCT01675570; NCT04088240; NCT04308889; NCT01865448); unfortunately, none of them involve infectious diseases and all lack results and conclusions thus far. This fact limits the discussion of the clinical pharmacological perspectives of SPMs in infections. Third, development of analogs with increased biostability may overcome challenges and help uncover physiologic roles of these mediators, so SPMs can become useful tools as biomarkers and effective treatments soon. Fourth, lipidomic studies are extremely useful; however, it seems that we also need information about the profile of SPM receptors and the cells that are expressing those receptors. Evidence has determined that enhancing SPM receptor

increases the final biological activity without alteration of SPM concentration [186]. This indicates that in addition to the levels of SPMs, the profile of receptor expression is essential information to understand their contribution to disease outcomes. Therefore, knocking out specific receptors in selected cell types would be an essential approach to bring definitive evidence on the endogenous roles of SPMs in infections and other diseases. In any case, the pharmacological use of SPMs is also a valid approach evidencing the therapeutic application of exogenous SPMs administration.

Author Contributions: Conception and design of the article, F.S.R.-O., V.F., R.C. and W.A.V.J.; writing—original draft preparation, F.S.R.-O., M.D.V.d.S., G.M.-C. and V.F.; writing—critical review and editing for important intellectual content, V.F., R.C. and W.A.V.J.; supervision, V.F., R.C. and W.A.V.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; #309633/2021-4; #307852/2019-9; #405027/2021-4; #427946/2018-2; #203112/2020-2); PPSUS grant funded by Decit/SCTIE/MS intermediated by CNPq with support of Fundação Araucária and SESA-PR (agreement #041/2017); PRONEX grant supported by SETI/Fundação Araucária and MCTI/CNPq, and Governo do Estado do Paraná (agreement #014/2017); Fundação Araucária (PBA/ PROPPG 13/2021 agreements #276/2022-PBA and #250/2022-PBA); Financiadora de Estudos e Projetos—FINEP; and CAPES (finance code #001).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: Images were created using BioRender.com. The authors would like to thank Benjamin Zhu for English language revisions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Sample Availability: Not applicable.

References

1. Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* **2008**, *454*, 428–435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>.
2. Nathan, C.; Ding, A. Nonresolving Inflammation. *Cell* **2010**, *140*, 871–882. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>.
3. Julliard, W.A.; Myo, Y.P.A.; Perelas, A.; Jackson, P.D.; Thatcher, T.H.; Sime, P.J. Specialized pro-resolving mediators as modulators of immune responses. *Semin. Immunol.* **2022**, *59*, 101605. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101605>.
4. Basil, M.C.; Levy, B.D. Specialized pro-resolving mediators: Endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* **2015**, *16*, 51–67. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.4>.
5. Fredman, G.; Li, Y.; Dalli, J.; Chiang, N.; Serhan, C.N. Self-Limited versus Delayed Resolution of Acute Inflammation: Temporal Regulation of Pro-Resolving Mediators and MicroRNA. *Sci. Rep.* **2012**, *2*, 639. <https://doi.org/10.1038/srep00639>.
6. Schett, G.; Neurath, M.F. Resolution of chronic inflammatory disease: Universal and tissue-specific concepts. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3261. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05800-6>.
7. Serhan, C.N.; Savill, J. Resolution of inflammation: The beginning programs the end. *Nat. Immunol.* **2005**, *6*, 1191–1197. <https://doi.org/10.1038/ni1276>.
8. Fattori, V.; Ferraz, C.R.; Rasquel-Oliveira, F.S.; Verri, W.A. Neuroimmune communication in infection and pain: Friends or foes? *Immunol. Lett.* **2020**, *229*, 32–43. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.11.009>.
9. Fattori, V.; Zaninelli, T.H.; Rasquel-Oliveira, F.S.; Casagrande, R.; Verri, W.A. Specialized pro-resolving lipid mediators: A new class of non-immunosuppressive and non-opioid analgesic drugs. *Pharmacol. Res.* **2019**, *151*, 104549. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104549>.
10. Chiang, N.; Fredman, G.; Bäckhed, F.; Oh, S.F.; Vickery, T.; Schmidt, B.A.; Serhan, C.N. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature* **2012**, *484*, 524–528. <https://doi.org/10.1038/nature11042>.
11. Zumla, A.; Rao, M.; Wallis, R.S.; E Kaufmann, S.H.; Rustomjee, R.; Mwaba, P.; Vilaplana, C.; Yeboah-Manu, D.; Chakaya, J.; Ippolito, G.; et al. Host-directed therapies for infectious diseases: Current status, recent

- progress, and future prospects. *Lancet Infect. Dis.* **2016**, *16*, e47–e63. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)00078-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)00078-5).
12. Naghavi, M.; Wang, H.; Lozano, R.; Davis, A.; Liang, X.; Zhou, M.; Vollset, S.E.; Abbasoglu Ozgoren, A.; Abdalla, S.; Abd-Allah, F.; et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015**, *385*, 117–171.
 13. Serhan, C.N.; Brain, S.D.; Buckley, C.D.; Gilroy, D.W.; Haslett, C.; O'Neill, A.J.; Perretti, M.; Rossi, A.G.; John, L. Resolution of Inflammation: State of the Art, Definitions and Terms. *FASEB J.* **2011**, *21*, 325–332. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7227rev.Resolution>.
 14. Levy, B.D.; Clish, C.B.; Schmidt, B.; Gronert, K.; Serhan, C.N. Lipid mediator class switching during acute inflammation: Signals in resolution. *Nat. Immunol.* **2001**, *2*, 612–619. <https://doi.org/10.1038/89759>.
 15. Serhan, C.N.; Petasis, N.A. Resolvins and Protectins in Inflammation Resolution. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5922–5943. <https://doi.org/10.1021/cr100396c>.
 16. Schwab, J.M.; Serhan, C.N. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, *6*, 414–420. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.02.006>.
 17. Serhan, C.N.; Hong, S.; Gronert, K.; Colgan, S.P.; Devchand, P.R.; Mirick, G.; Moussignac, R.-L. Resolvins: A Family of Bioactive Products of Omega-3 Fatty Acid Transformation Circuits Initiated by Aspirin Treatment That Counter Proinflammation Signals. *J. Exp. Med.* **2002**, *196*, 1025–1037. <https://doi.org/10.1084/jem.20020760>.
 18. Sun, Y.-P.; Oh, S.F.; Uddin, J.; Yang, R.; Gotlinger, K.; Campbell, E.; Colgan, S.P.; Petasis, N.A.; Serhan, C.N. Resolvin D1 and Its Aspirin-triggered 17R Epimer: Stereochemical Assignments, Anti-Inflammatory Properties, and Enzymatic Inactivation. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 9323–9334. <https://doi.org/10.1074/jbc.m609212200>.
 19. Hellmann, J.; Sansbury, B.E.; Wong, B.; Li, X.; Singh, M.; Nuutila, K.; Chiang, N.; Eriksson, E.; Serhan, C.N.; Spite, M. Biosynthesis of D-Series Resolvins in Skin Provides Insights into Their Role in Tissue Repair. *J Invest Dermatol* **2018**, *138*, 2051–2060, doi:10.1016/j.jid.2018.03.1498.
 20. Serhan, C.N.; Gotlinger, K.; Hong, S.; Lu, Y.; Siegelman, J.; Baer, T.; Yang, R.; Colgan, S.P.; Petasis, N.A.; Anti-Inflammatory Actions of Neuroprotectin D1/Protectin D1 and Its Natural Stereoisomers: Assignments of Dihydroxy-Containing Docosatrienes. *J. Immunol.* **2006**, *176*, 1848–1859.
 21. Mukherjee, P.K.; Marcheselli, V.L.; Serhan, C.N.; Bazan, N.G. Neuroprotectin D1: A docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 8491–8496. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402531101>.
 22. Serhan, C.N.; Yang, R.; Martinod, K.; Kasuga, K.; Pillai, P.S.; Porter, T.F.; Oh, S.F.; Spite, M. Maresins: Novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J. Exp. Med.* **2008**, *206*, 15–23. <https://doi.org/10.1084/jem.20081880>.
 23. Serhan, C.N.; Clish, C.B.; Brannon, J.; Colgan, S.P.; Chiang, N.; Gronert, K. Novel Functional Sets of Lipid-Derived Mediators with Antiinflammatory Actions Generated from Omega-3 Fatty Acids via Cyclooxygenase 2–Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Transcellular Processing. *J. Exp. Med.* **2000**, *192*, 1197–1204. <https://doi.org/10.1084/jem.192.8.1197>.
 24. Serhan, C.N.; Yacoubian, S.; Yang, R. Anti-Inflammatory and Pro-Resolving Lipid Mediators. *Annu. Rev. Pathol.* **2009**, *3*, 279–312. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151409>.
 25. Hong, S.; Gronert, K.; Devchand, P.R.; Moussignac, R.L.; Serhan, C.N. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells: Autacoids in anti-inflammation. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 14677–14687.
 26. Tjonahen, E.; Oh, S.F.; Siegelman, J.; Elangovan, S.; Percarpio, K.B.; Hong, S.; Arita, M.; Serhan, C.N. Resolvin E2: Identification and Anti-Inflammatory Actions: Pivotal Role of Human 5-Lipoxygenase in Resolvin E Series Biosynthesis. *Chem Biol* **2006**, *13*, 1193–1202, doi:10.1016/J.CHEMBIOL.2006.09.011.
 27. Isobe, Y.; Arita, M.; Matsueda, S.; Iwamoto, R.; Fujihara, T.; Nakanishi, H.; Taguchi, R.; Masuda, K.; Sasaki, K.; Urabe, D.; et al. Identification and Structure Determination of Novel Anti-inflammatory Mediator Resolvin E3, 17,18-Dihydroxyeicosapentaenoic Acid. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 10525–10534. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.340612>.
 28. Libreros, S.; Shay, A.E.; Nshimiyimana, R.; Fichtner, D.; Martin, M.J.; Wourms, N.; Serhan, C.N. A New E-Series Resolvin: RvE4 Stereochemistry and Function in Efferocytosis of Inflammation-Resolution. *Front. Immunol.* **2021**, *11*, 631319. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.631319>.
 29. Reinertsen, A.F.; Primdahl, K.G.; Shay, A.E.; Serhan, C.N.; Hansen, T.V.; Aursnes, M. Stereoselective Synthesis and Structural Confirmation of the Specialized Pro-Resolving Mediator Resolvin E4. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3535–3545. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02913>.
 30. Duvall, M.G.; Levy, B.D. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, *785*, 144–155. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.001>.

31. Ferreira, I.; Falcato, F.; Bandarra, N.; Rauter, A.P. Resolvins, Protectins, and Maresins: DHA-Derived Specialized Pro-Resolving Mediators, Biosynthetic Pathways, Synthetic Approaches, and Their Role in Inflammation. *Molecules* **2022**, *27*, 1677. <https://doi.org/10.3390/molecules27051677>.
32. Dalli, J.; Vlasakov, I.; Riley, I.R.; Rodriguez, A.R.; Spur, B.W.; Petasis, N.A.; Chiang, N.; Serhan, C.N. Maresin conjugates in tissue regeneration biosynthesis enzymes in human macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2016**, *113*, 12232–12237. <https://doi.org/10.1073/pnas.1607003113>.
33. Serhan, C.N. Lipoxin biosynthesis and its impact in inflammatory and vascular events. *Biochim. Et Biophys. Acta (BBA)-Lipids Lipid Metab.* **1994**, *1212*, 1–25. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(94\)90185-6](https://doi.org/10.1016/0005-2760(94)90185-6).
34. Bennett, M.; Gilroy, D.W. Lipid Mediators in Inflammation. *Microbiol. Spectr.* **2016**, *4*, 1–21. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0035-2016>.
35. Romano, M.; Serhan, C.N. Lipoxin generation by permeabilized human platelets. *Biochemistry* **1992**, *31*, 8269–8277. <https://doi.org/10.1021/bi00150a021>.
36. Romano, M. Lipoxin and Aspirin-Triggered Lipoxins. *ScientificWorldJournal* **2010**, *10*, 1048–1064, doi:10.1100/TSW.2010.113.
37. Maderna, P.; Cottell, D.C.; Toivonen, T.; Dufton, N.; Dalli, J.; Perretti, M.; Godson, C. FPR2/ALX receptor expression and internalization are critical for lipoxin A₄ and annexin-derived peptide-stimulated phagocytosis. *FASEB J.* **2010**, *24*, 4240–4249. <https://doi.org/10.1096/fj.10-159913>.
38. Krishnamoorthy, N.; Abdalnour, R.-E.E.; Walker, K.H.; Engstrom, B.D.; Levy, B.D. Specialized Proresolving Mediators in Innate and Adaptive Immune Responses in Airway Diseases. *Physiol. Rev.* **2018**, *98*, 1335–1370. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2017>.
39. Chiang, N.; Arita, M.; Serhan, C.N. Anti-inflammatory circuitry: Lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2005**, *73*, 163–177. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2005.05.003>.
40. Dalli, J.; Winkler, J.W.; Colas, R.A.; Arnardottir, H.; Cheng, C.-Y.C.; Chiang, N.; Petasis, N.A.; Serhan, C.N. Resolvin D3 and Aspirin-Triggered Resolvin D3 Are Potent Immunoresolvents. *Chem. Biol.* **2013**, *20*, 188–201. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2012.11.010>.
41. Arita, M.; Ohira, T.; Sun, Y.-P.; Elangovan, S.; Chiang, N.; Serhan, C.N. Resolvin E1 Selectively Interacts with Leukotriene B₄ Receptor BLT1 and ChemR23 to Regulate Inflammation. *J. Immunol.* **2007**, *178*, 3912–3917. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3912>.
42. Oh, S.F.; Dona, M.; Fredman, G.; Krishnamoorthy, S.; Irimia, D.; Serhan, C.N. Resolvin E2 Formation and Impact in Inflammation Resolution. *J. Immunol.* **2012**, *188*, 4527–4534. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103652>.
43. Toda, A.; Yokomizo, T.; Shimizu, T. Leukotriene B₄ receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2002**, *68–69*, 575–585. [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(02\)00056-4](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(02)00056-4).
44. Flak, M.B.; Koenis, D.S.; Sobrino, A.; Smith, J.; Pistorius, K.; Palmas, F.; Dalli, J. GPR101 mediates the pro-resolving actions of RvD5n-3 DPA in arthritis and infections. *J. Clin. Investig.* **2019**, *130*, 359–373. <https://doi.org/10.1172/jci131609>.
45. Liu, G.-J.; Tao, T.; Wang, H.; Zhou, Y.; Gao, X.; Gao, Y.-Y.; Hang, C.-H.; Li, W. Functions of resolvin D1-ALX/FPR2 receptor interaction in the hemoglobin-induced microglial inflammatory response and neuronal injury. *J. Neuroinflamm.* **2020**, *17*, 239. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01918-x>.
46. Krishnamoorthy, S.; Recchiuti, A.; Chiang, N.; Yacoubian, S.; Lee, C.H.; Yang, R.; Petasis, N.A.; Serhan, C.N. Resolvin D1 Binds Human Phagocytes with Evidence for Proresolving Receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 1660–1665. https://doi.org/10.1073/PNAS.0907342107/SUPPL_FILE/PNAS.200907342SI.PDF.
47. Chiurchiù, V.; Leuti, A.; Dalli, J.; Jacobsson, A.; Battistini, L.; Maccarrone, M.; Serhan, C.N. Proresolving lipid mediators resolvin D1, resolvin D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci. Transl. Med.* **2016**, *8*, 353ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf7483>.
48. Chiang, N.; de la Rosa, X.; Libreros, S.; Serhan, C.N. Novel Resolvin D2 Receptor Axis in Infectious Inflammation. *J. Immunol.* **2017**, *198*, 842–851. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601650>.
49. Arnardottir, H.H.; Dalli, J.; Norling, L.V.; Colas, R.A.; Perretti, M.; Serhan, C.N. Resolvin D3 Is Dysregulated in Arthritis and Reduces Arthritic Inflammation. *J. Immunol.* **2016**, *197*, 2362–2368. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502268>.
50. Qu, L.; Caterina, M.J. Accelerating the reversal of inflammatory pain with NPD1 and its receptor GPR37. *J. Clin. Investig.* **2018**, *128*, 3246–3249. <https://doi.org/10.1172/jci122203>.
51. Chiang, N.; Libreros, S.; Norris, P.C.; de la Rosa, X.; Serhan, C.N. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Investig.* **2019**, *129*, 5294–5311. <https://doi.org/10.1172/jci129448>.
52. Zhao, M.; Li, C.; Zhang, J.; Yin, Z.; Zheng, Z.; Wan, J.; Wang, M. Maresin-1 and its receptors ROR α /LGR6 as potential therapeutic target for respiratory diseases. *Pharmacol. Res.* **2022**, *182*, 106337. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106337>.
53. Dalli, J.; Colas, R.A.; Serhan, C.N. Novel n-3 Immunoresolvents: Structures and Actions. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, srep01940. <https://doi.org/10.1038/srep01940>.

54. Vik, A.; Dalli, J.; Hansen, T.V. Recent advances in the chemistry and biology of anti-inflammatory and specialized pro-resolving mediators biosynthesized from n-3 docosapentaenoic acid. *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2259–2266. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.079>.
55. Dalli, J.; Chiang, N.; Serhan, C.N. Elucidation of novel 13-series resolvins that increase with atorvastatin and clear infections. *Nat. Med.* **2015**, *21*, 1071–1075. <https://doi.org/10.1038/nm.3911>.
56. Weylandt, K.H. Docosapentaenoic Acid Derived Metabolites and Mediators – The New World of Lipid Mediator Medicine in a Nutshell. *Eur J Pharmacol* **2016**, *785*, 108–115, doi:10.1016/J.EJPHAR.2015.11.002.
57. Jordan, P.M.; Werz, O. Specialized pro-resolving mediators: Biosynthesis and biological role in bacterial infections. *FEBS J.* **2021**, *289*, 4212–4227. <https://doi.org/10.1111/febs.16266>.
58. Horn, T.; Adel, S.; Schumann, R.; Sur, S.; Kakularam, K.R.; Polamarasetty, A.; Redanna, P.; Kuhn, H.; Heydeck, D. Evolutionary aspects of lipoxygenases and genetic diversity of human leukotriene signaling. *Prog. Lipid Res.* **2014**, *57*, 13–39. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2014.11.001>.
59. Funk, C.D.; Chen, X.-S.; Johnson, E.N.; Zhao, L. Lipoxygenase genes and their targeted disruption. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2002**, *68–69*, 303–312. [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(02\)00036-9](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(02)00036-9).
60. Singh, N.K.; Rao, G.N. Emerging Role of 12/15-Lipoxygenase (ALOX15) in Human Pathologies. *Prog Lipid Res* **2019**, *73*, 28, doi:10.1016/J.PLIPRES.2018.11.001.
61. Adel, S.; Karst, F.; González-Lafont, À.; Pekárová, M.; Saura, P.; Masgrau, L.; Lluch, J.M.; Stehling, S.; Horn, T.; Kuhn, H.; et al. Evolutionary alteration of ALOX15 specificity optimizes the biosynthesis of antiinflammatory and proresolving lipoxins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2016**, *113*, E4266–E4275. <https://doi.org/10.1073/pnas.1604029113>.
62. Ivanov, I.; Kuhn, H.; Heydeck, D. Structural and functional biology of arachidonic acid 15-lipoxygenase-1 (ALOX15). *Gene* **2015**, *573*, 1–32. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.07.073>.
63. Pan, G.; Zhang, P.; Yang, J.; Wu, Y. The Regulatory Effect of Specialized Pro-Resolving Mediators on Immune Cells. *Biomed Pharmacother* **2022**, *156*, doi:10.1016/J.BIOPHA.2022.113980.
64. James, M.; Proudman, S.; Cleland, L.; James, M.; Proudman, S.; Cleland, L. Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in a prototypic inflammatory disease: Issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2003**, *68*, 399–405. [https://doi.org/10.1016/s0952-3278\(03\)00064-4](https://doi.org/10.1016/s0952-3278(03)00064-4).
65. Arnardottir, H.H.; Dalli, J.; Colas, R.A.; Shinohara, M.; Serhan, C.N. Aging Delays Resolution of Acute Inflammation in Mice: Reprogramming the Host Response with Novel Nano-Proresolving Medicines. *J. Immunol.* **2014**, *193*, 4235–4244. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401313>.
66. Serhan, C.N.; Chiang, N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: Agonists of resolution. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2013**, *13*, 632–640. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.012>.
67. Shaw, A.C.; Goldstein, D.R.; Montgomery, R.R. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **2013**, *13*, 875–887. <https://doi.org/10.1038/nri3547>.
68. Halade, G.V.; Kain, V.; Dillion, C.; Beasley, M.; Dudenbostel, T.; Oparil, S.; Limdi, N.A. Race-based and sex-based differences in bioactive lipid mediators after myocardial infarction. *ESC Hear. Fail.* **2020**, *7*, 1700–1710. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12730>.
69. Howard, G.; Cushman, M.; Moy, C.S.; Oparil, S.; Muntner, P.; Lackland, D.T.; Manly, J.J.; Flaherty, M.L.; Judd, S.E.; Wadley, V.G.; et al. Association of Clinical and Social Factors with Excess Hypertension Risk in Black Compared with White US Adults. *JAMA* **2018**, *320*, 1338–1348. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13467>.
70. Laneuville, O.; Breuer, D.K.; Xu, N.; Huang, Z.; Gage, D.A.; Watson, J.T.; Lagarde, M.; DeWitt, D.L.; Smith, W.L. Fatty Acid Substrate Specificities of Human Prostaglandin-endoperoxide H Synthase-1 and -2. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 19330–19336. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.33.19330>.
71. Sharma, N.P.; Dong, L.; Yuan, C.; Noon, K.R.; Smith, W.L. Asymmetric Acetylation of the Cyclooxygenase-2 Homodimer by Aspirin and Its Effects on the Oxygenation of Arachidonic, Eicosapentaenoic, and Docosahexaenoic Acids. *Mol. Pharmacol.* **2010**, *77*, 979–986. <https://doi.org/10.1124/mol.109.063115>.
72. Wada, M.; DeLong, C.J.; Hong, Y.H.; Rieke, C.J.; Song, I.; Sidhu, R.S.; Yuan, C.; Warnock, M.; Schmaier, A.H.; Yokoyama, C.; et al. Enzymes and Receptors of Prostaglandin Pathways with Arachidonic Acid-derived Versus Eicosapentaenoic Acid-derived Substrates and Products. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 22254–22266. <https://doi.org/10.1074/jbc.m703169200>.
73. Fierro, I.M.; Kutok, J.L.; Serhan, C.N. Novel Lipid Mediator Regulators of Endothelial Cell Proliferation and Migration: Aspirin-Triggered-15R-Lipoxin A(4) and Lipoxin A(4). *J Pharmacol Exp Ther* **2002**, *300*, 385–392, doi:10.1124/JPET.300.2.385.
74. Kutzner, L.; Goloshchapova, K.; Heydeck, D.; Stehling, S.; Kuhn, H.; Schebb, N.H. Mammalian ALOX15 orthologs exhibit pronounced dual positional specificity with docosahexaenoic acid. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Lipids* **2017**, *1862*, 666–675. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.04.001>.
75. Kahnt, A.S.; Schebb, N.H.; Steinhilber, D. Formation of lipoxins and resolvins in human leukocytes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2023**, *166*, 106726. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2023.106726>.

76. Arnold, C.; Konkel, A.; Fischer, R.; Schunck, W.-H. Cytochrome P450-dependent metabolism of ω -6 and ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol. Rep.* **2010**, *62*, 536–547. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(10\)70311-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(10)70311-x).
77. Fer, M.; Dréano, Y.; Lucas, D.; Corcos, L.; Salaün, J.-P.; Berthou, F.; Amet, Y. Metabolism of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids by recombinant human cytochromes P450. *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, *471*, 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.01.002>.
78. Barbosa-Sicard, E.; Markovic, M.; Honeck, H.; Christ, B.; Muller, D.N.; Schunck, W.-H. Eicosapentaenoic acid metabolism by cytochrome P450 enzymes of the CYP2C subfamily. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *329*, 1275–1281. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.02.103>.
79. Wuest, S.J.; Crucet, M.; Gemperle, C.; Loretz, C.; Hersberger, M. Expression and regulation of 12/15-lipoxygenases in human primary macrophages. *Atherosclerosis* **2012**, *225*, 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.022>.
80. Ebert, R.; Cumbana, R.; Lehmann, C.; Kutzner, L.; Toewe, A.; Ferreirós, N.; Parnham, M.J.; Schebb, N.H.; Steinhilber, D.; Kahnt, A.S. Long-term stimulation of toll-like receptor-2 and -4 upregulates 5-LO and 15-LO-2 expression thereby inducing a lipid mediator shift in human monocyte-derived macrophages. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Lipids* **2020**, *1865*, 158702. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158702>.
81. Conrad, D.J.; Kuhn, H.; Mulkins, M.; Highland, E.; Sigal, E. Specific inflammatory cytokines regulate the expression of human monocyte 15-lipoxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 217–221. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.1.217>.
82. Snodgrass, R.G.; Benatzy, Y.; Schmid, T.; Namgaladze, D.; Mainka, M.; Schebb, N.H.; Lütjohann, D.; Brüne, B. Efferocytosis potentiates the expression of arachidonate 15-lipoxygenase (ALOX15) in alternatively activated human macrophages through LXR activation. *Cell Death Differ.* **2020**, *28*, 1301–1316. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00652-4>.
83. von Hegedus, J.H.; Kahnt, A.S.; Ebert, R.; Heijink, M.; Toes, R.E.; Giera, M.; Ioan-Facsinay, A. Toll-like receptor signaling induces a temporal switch towards a resolving lipid profile in monocyte-derived macrophages. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Lipids* **2020**, *1865*, 158740. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158740>.
84. Werz, O.; Gerstmeier, J.; Libreros, S.; De la Rosa, X.; Werner, M.; Norris, P.C.; Chiang, N.; Serhan, C.N. Human macrophages differentially produce specific resolvin or leukotriene signals that depend on bacterial pathogenicity. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 59. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02538-5>.
85. Werner, M.; Jordan, P.M.; Romp, E.; Czapka, A.; Rao, Z.; Kretzer, C.; Koeberle, A.; Garscha, U.; Pace, S.; Claesson, H.E.; et al. Targeting biosynthetic networks of the proinflammatory and proresolving lipid metabolome. *FASEB J.* **2019**, *33*, 6140–6153. <https://doi.org/10.1096/fj.201802509r>.
86. Krishnamoorthy, S.; Recchiuti, A.; Chiang, N.; Fredman, G.; Serhan, C.N. Resolvin D1 Receptor Stereoselectivity and Regulation of Inflammation and Proresolving MicroRNAs. *Am. J. Pathol.* **2012**, *180*, 2018–2027. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.01.028>.
87. Hayashi, D.; Mouchlis, V.D.; Dennis, E.A. Omega-3 versus Omega-6 fatty acid availability is controlled by hydrophobic site geometries of phospholipase A2s. *J. Lipid Res.* **2021**, *62*, 100113. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100113>.
88. Miki, Y.; Yamamoto, K.; Taketomi, Y.; Sato, H.; Shimo, K.; Kobayashi, T.; Ishikawa, Y.; Ishii, T.; Nakanishi, H.; Ikeda, K.; et al. Lymphoid tissue phospholipase A2 group IID resolves contact hypersensitivity by driving antiinflammatory lipid mediators. *J. Exp. Med.* **2013**, *210*, 1217–1234. <https://doi.org/10.1084/jem.20121887>.
89. Diaz, O.; Berquand, A.; Dubois, M.; Di Agostino, S.; Sette, C.; Bourgoin, S.; Lagarde, M.; Némoz, G.; Prigent, A.-F. The Mechanism of Docosahexaenoic Acid-induced Phospholipase D Activation in Human Lymphocytes Involves Exclusion of the Enzyme from Lipid Rafts. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 39368–39378. <https://doi.org/10.1074/jbc.m202376200>.
90. Dalli, J.; Colas, R.A.; Quintana, C.; Barragan-Bradford, D.; Hurwitz, S.; Levy, B.D.; Choi, A.M.; Serhan, C.N.P.; Baron, R.M. Human Sepsis Eicosanoid and Proresolving Lipid Mediator Temporal Profiles: Correlations with Survival and Clinical Outcomes. *Crit. Care Med.* **2017**, *45*, 58–68. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002014>.
91. Tsai, W.-H.; Shih, C.-H.; Yu, Y.-B.; Hsu, H.-C. Plasma levels in sepsis patients of annexin A1, lipoxin A4, macrophage inflammatory protein-3a, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Chin. Med. Assoc.* **2013**, *76*, 486–490. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.05.004>.
92. Shivakoti, R.; Dalli, J.; Kadam, D.; Gaikwad, S.; Barthwal, M.; Colas, R.A.; Mazzacuva, F.; Lokhande, R.; Dharmshale, S.; Bharadwaj, R.; et al. Lipid mediators of inflammation and Resolution in individuals with tuberculosis and tuberculosis-Diabetes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2020**, *147*, 106398–106398. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106398>.
93. Calder, P.C. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid derived specialised pro-resolving mediators: Concentrations in humans and the effects of age, sex, disease and increased omega-3 fatty acid intake. *Biochimie* **2020**, *178*, 105–123. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.08.015>.

94. Walker, R.E.; Richter, C.K.; Skulas-Ray, A.C.; Flock, M.R.; Harsch, B.A.; Annevelink, C.E.; Kris-Etherton, P.M.; Jensen, G.L.; Shearer, G.C. Effect of omega-3 ethyl esters on the triglyceride-rich lipoprotein response to endotoxin challenge in healthy young men. *J. Lipid Res.* **2023**, *64*, 100353. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100353>.
95. Norris, P.C.; Skulas-Ray, A.C.; Riley, I.; Richter, C.K.; Kris-Etherton, P.M.; Jensen, G.L.; Serhan, C.N.; Maddipati, K.R. Identification of specialized pro-resolving mediator clusters from healthy adults after intravenous low-dose endotoxin and omega-3 supplementation: A methodological validation. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 18050. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36679-4>.
96. Turnbull, J.; Jha, R.R.; A Ortori, C.; Lunt, E.; Tighe, P.J.; Irving, W.L.; A Gohir, S.; Kim, D.-H.; Valdes, A.M.; Tarr, A.W.; et al. Serum Levels of Proinflammatory Lipid Mediators and Specialized Proresolving Molecules Are Increased in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Correlate With Markers of the Adaptive Immune Response. *J. Infect. Dis.* **2022**, *225*, 2142–2154. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab632>.
97. Archambault, A.-S.; Zaid, Y.; Rakotoarivelo, V.; Turcotte, C.; Doré, É.; Dubuc, I.; Martin, C.; Flamand, O.; Amar, Y.; Cheikh, A.; et al. High levels of eicosanoids and docosanoids in the lungs of intubated COVID-19 patients. *FASEB J.* **2021**, *35*, e216662021, 35, e21666. <https://doi.org/10.1096/fj.202100540r>.
98. Palmas, F.; Clarke, J.; Colas, R.A.; Gomez, E.A.; Keogh, A.; Boylan, M.; McEvoy, N.; McElvaney, O.J.; McElvaney, O.; Alalqam, R.; et al. Dysregulated plasma lipid mediator profiles in critically ill COVID-19 patients. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e02562262021, 16, e0256226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256226>.
99. Irún, P.; Gracia, R.; Piazuelo, E.; Pardo, J.; Morte, E.; Paño, J.R.; Boza, J.; Carrera-Lasfuentes, P.; Higuera, G.A.; Lanas, A. Serum lipid mediator profiles in COVID-19 patients and lung disease severity: A pilot study. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 6497. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33682-2>.
100. Koenis, D.S.; Beegun, I.; Jouvène, C.C.; Aguirre, G.A.; Souza, P.R.; Gonzalez-Nunez, M.; Ly, L.; Pistorius, K.; Kocher, H.M.; Ricketts, W.; et al. Disrupted Resolution Mechanisms Favor Altered Phagocyte Responses in COVID-19. *Circ. Res.* **2021**, *129*, e54–e712021, 129, e54–e71. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.319142>.
101. Panigrahy, D.; Gilligan, M.M.; Huang, S.; Gartung, A.; Cortés-Puch, I.; Sime, P.J.; Phipps, R.P.; Serhan, C.N.; Hammock, B.D. Inflammation resolution: A dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev.* **2020**, *39*, 337–340. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09889-4>.
102. Lee, C.H. Role of specialized pro-resolving lipid mediators and their receptors in virus infection: A promising therapeutic strategy for SARS-CoV-2 cytokine storm. *Arch. Pharmacol. Res.* **2021**, *44*, 84–98. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01299-y>.
103. Das, U.N. Bioactive Lipids in COVID-19-Further Evidence. *Arch. Med. Res.* **2021**, *52*, 107–120. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.09.006>.
104. Batiha, G.E.-S.; Al-Gareeb, A.I.; Elekhawy, E.; Al-Kuraishy, H.M. Potential role of lipoxin in the management of COVID-19: A narrative review. *Inflammopharmacology* **2022**, *30*, 1993–2001. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01070-3>.
105. Recchiuti, A.; Patrino, S.; Mattoscio, D.; Isopi, E.; Pomilio, A.; Lamolinara, A.; Iezzi, M.; Pecce, R.; Romano, M. Resolvin D1 and D2 reduce SARS-CoV-2-induced inflammatory responses in cystic fibrosis macrophages. *FASEB J.* **2021**, *35*, e21441. <https://doi.org/10.1096/fj.202001952r>.
106. Tam, V.C.; Quehenberger, O.; Oshansky, C.M.; Suen, R.; Armando, A.M.; Treuting, P.M.; Thomas, P.G.; Dennis, E.A.; Aderem, A. Lipidomic Profiling of Influenza Infection Identifies Mediators that Induce and Resolve Inflammation. *Cell* **2013**, *154*, 213–227. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.052>.
107. Gomez, E.A.; Colas, R.A.; Souza, P.R.; Hands, R.; Lewis, M.J.; Bessant, C.; Pitzalis, C.; Dalli, J. Blood pro-resolving mediators are linked with synovial pathology and are predictive of DMARD responsiveness in rheumatoid arthritis. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5420. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19176-z>.
108. Prieto, P.; Rosales-Mendoza, C.E.; Terron, V.; Toledano, V.; Cuadrado, A.; López-Collazo, E.; Bannenberg, G.; Martín-Sanz, P.; Fernández-Velasco, M.; Boscá, L. Activation of Autophagy in Macrophages by Pro-Resolving Lipid Mediators. *Autophagy* **2015**, *11*, 1729–1744. https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1078958/SUPPL_FILE/KAUP_A_1078958_SM4219.ZIP.
109. Ueda, T.; Fukunaga, K.M.; Seki, H.M.; Miyata, J.M.; Arita, M.; Miyasho, T.; Obata, T.; Asano, K.M.; Betsuyaku, T.M.; Takeda, J.M. Combination Therapy of 15-Epi-Lipoxin A4 With Antibiotics Protects Mice from Escherichia coli-Induced Sepsis. *Crit. Care Med.* **2014**, *42*, e288–e295. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000162>.
110. El Kebir, D.; József, L.; Pan, W.; Wang, L.; Petasis, N.A.; Serhan, C.N.; Filep, J.G. 15-Epi-lipoxin A₄ Inhibits Myeloperoxidase Signaling and Enhances Resolution of Acute Lung Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2009**, *180*, 311–319. <https://doi.org/10.1164/rccm.200810-1601oc>.
111. Shryock, N.; McBerry, C.; Gonzalez, R.M.S.; Janes, S.; Costa, F.T.M.; Aliberti, J. Lipoxin A4 and 15-Epi-Lipoxin A4 Protect against Experimental Cerebral Malaria by Inhibiting IL-12/IFN- γ in the Brain. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e61882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061882>.

112. Walker, J.; Dichter, E.; Lacorte, G.; Kerner, D.; Spur, B.; Rodriguez, A.; Yin, K. Lipoxin A4 Increases Survival by Decreasing Systemic Inflammation and Bacterial Load in Sepsis. *Shock* **2011**, *36*, 410–416. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e31822798c1>.
113. Wu, B.; Walker, J.; Spur, B.; Rodriguez, A.; Yin, K. Effects of Lipoxin A4 on antimicrobial actions of neutrophils in sepsis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2014**, *94*, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.11.005>.
114. Wu, B.; Capilato, J.; Pham, M.P.; Walker, J.; Spur, B.; Rodriguez, A.; Perez, L.J.; Yin, K. Lipoxin A₄ augments host defense in sepsis and reduces *Pseudomonas aeruginosa* virulence through quorum sensing inhibition. *FASEB J.* **2016**, *30*, 2400–2410. <https://doi.org/10.1096/fj.201500029r>.
115. Souza, M.C.; Pádua, T.A.; Torres, N.D.; Costa, M.F.S.; Candéa, A.P.; Maramaldo, T.; Seito, L.N.; Penido, C.; Estado, V.; Antunes, B.; et al. Lipoxin A 4 attenuates endothelial dysfunction during experimental cerebral malaria. *Int. Immunopharmacol.* **2015**, *24*, 400–407. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.12.033>.
116. Sordi, R.; Menezes-De-Lima, O., Jr.; Horewicz, V.; Scheschowitsch, K.; Santos, L.F.; Assreuy, J. Dual role of lipoxin A4 in pneumosepsis pathogenesis. *Int. Immunopharmacol.* **2013**, *17*, 283–292. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.06.010>.
117. Serhan, C.N.; Jain, A.; Marleau, S.; Clish, C.; Kantarci, A.; Behbehani, B.; Colgan, S.P.; Stahl, G.L.; Merched, A.; Petasis, N.A.; et al. Reduced Inflammation and Tissue Damage in Transgenic Rabbits Overexpressing 15-Lipoxygenase and Endogenous Anti-inflammatory Lipid Mediators. *J. Immunol.* **2003**, *171*, 6856–6865. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.12.6856>.
118. Lee, S.; Nakahira, K.; Dalli, J.; Siempos, I.I.; Norris, P.C.; Colas, R.A.; Moon, J.-S.; Shinohara, M.; Hisata, S.; Howrylak, J.A.; et al. NLRP3 Inflammasome Deficiency Protects against Microbial Sepsis via Increased Lipoxin B₄ Synthesis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *196*, 713–726. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0892oc>.
119. Hasturk, H.; Kantarci, A.; Goguet-Surmenian, E.; Blackwood, A.; Andry, C.; Serhan, C.N.; Van Dyke, T.E. Resolvin E1 Regulates Inflammation at the Cellular and Tissue Level and Restores Tissue Homeostasis In Vivo. *J. Immunol.* **2007**, *179*, 7021–7029. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.10.7021>.
120. Seki, H.; Fukunaga, K.; Arita, M.; Arai, H.; Nakanishi, H.; Taguchi, R.; Miyasho, T.; Takamiya, R.; Asano, K.; Ishizaka, A.; et al. The Anti-Inflammatory and Proresolving Mediator Resolvin E1 Protects Mice from Bacterial Pneumonia and Acute Lung Injury. *J. Immunol.* **2009**, *184*, 836–843. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901809>.
121. Rajasagi, N.K.; Reddy, P.B.J.; Suryawanshi, A.; Mulik, S.; Gjorstrup, P.; Rouse, B.T. Controlling Herpes Simplex Virus-Induced Ocular Inflammatory Lesions with the Lipid-Derived Mediator Resolvin E1. *J. Immunol.* **2011**, *186*, 1735–1746. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003456>.
122. Siddiqui, Y.D.; Omori, K.; Ito, T.; Yamashiro, K.; Nakamura, S.; Okamoto, K.; Ono, M.; Yamamoto, T.; Dyke, T.E.V.; Takashiba, S. Resolvin D2 Induces Resolution of Periapical Inflammation and Promotes Healing of Periapical Lesions in Rat Periapical Periodontitis. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 307. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00307/BIBTEX>.
123. Chiang, N.; Dalli, J.; Colas, R.A.; Serhan, C.N. Identification of resolvin D2 receptor mediating resolution of infections and organ protection. *J. Exp. Med.* **2015**, *212*, 1203–1217. <https://doi.org/10.1084/jem.20150225>.
124. Spite, M.; Norling, L.V.; Summers, L.; Yang, R.; Cooper, D.; Petasis, N.A.; Flower, R.J.; Perretti, M.; Serhan, C.N. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature* **2009**, *461*, 1287–1291. <https://doi.org/10.1038/nature08541>.
125. Rajasagi, N.K.; Bhela, S.; Varanasi, S.K.; Rouse, B.T. Frontline Science: Aspirin-triggered resolvin D1 controls herpes simplex virus-induced corneal immunopathology. *J. Leukoc. Biol.* **2017**, *102*, 1159–1171. <https://doi.org/10.1189/jlb.3hi1216-511rr>.
126. Abdulnour, R.; Sham, H.; Douda, D.; Colas, R.; Dalli, J.; Bai, Y.; Ai, X.; Serhan, C.; Levy, B. Aspirin-triggered resolvin D1 is produced during self-resolving gram-negative bacterial pneumonia and regulates host immune responses for the resolution of lung inflammation. *Mucosal Immunol.* **2015**, *9*, 1278–1287. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.129>.
127. Isopi, E.; Mattoscio, D.; Codagnone, M.; Mari, V.C.; Lamolinara, A.; Patrino, S.; D'aurora, M.; Cianci, E.; Nespoli, A.; Franchi, S.; et al. Resolvin D1 Reduces Lung Infection and Inflammation Activating Resolution in Cystic Fibrosis. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00581>.
128. Carrillo, I.; Rabelo, R.A.N.; Barbosa, C.; Rates, M.; Fuentes-Retamal, S.; González-Herrera, F.; Guzmán-Rivera, D.; Quintero, H.; Kemmerling, U.; Castillo, C.; et al. Aspirin-triggered resolvin D1 reduces parasitic cardiac load by decreasing inflammation in a murine model of early chronic Chagas disease. *PLOS Negl. Trop. Dis.* **2021**, *15*, e0009978. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009978>.
129. Chen, F.; Fan, X.H.; Wu, Y.P.; Zhu, J.L.; Wang, F.; Bo, L.L.; Li, J.B.; Bao, R.; Deng, X.M. Resolvin D1 improves survival in experimental sepsis through reducing bacterial load and preventing excessive activation of inflammatory response. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2013**, *33*, 457–464. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1978-6>.

130. Croasdell, A.; Lacy, S.H.; Thatcher, T.H.; Sime, P.J.; Phipps, R.P. Resolvin D1 Dampens Pulmonary Inflammation and Promotes Clearance of Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *J. Immunol.* **2016**, *196*, 2742–2752. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502331>.
131. Diaz, L.A.; Altman, N.H.; Khan, W.; Serhan, C.N.; Adkins, B. Specialized Proresolving Mediators Rescue Infant Mice from Lethal *Citrobacter Rodentium* Infection and Promote Immunity against Reinfection. *Infect. Immun.* **2017**, *85*, e00464-17. https://doi.org/10.1128/IAI.00464-17/SUPPL_FILE/ZII009172148S1.PDF.
132. Chiang, N.; Sakuma, M.; Rodriguez, A.R.; Spur, B.W.; Irimia, D.; Serhan, C.N. Resolvin T-series reduce neutrophil extracellular traps. *Blood* **2022**, *139*, 1222–1233. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013422>.
133. Xia, H.; Chen, L.; Liu, H.; Sun, Z.; Yang, W.; Yang, Y.; Cui, S.; Li, S.; Wang, Y.; Song, L.; et al. Protectin DX increases survival in a mouse model of sepsis by ameliorating inflammation and modulating macrophage phenotype. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 99. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00103-0>.
134. Xia, H.; Ge, Y.; Wang, F.; Ming, Y.; Wu, Z.; Wang, J.; Sun, S.; Huang, S.; Chen, M.; Xiao, W.; et al. Protectin DX Ameliorates Inflammation in Sepsis-Induced Acute Lung Injury through Mediating PPAR γ /NF-KB Pathway. *Immunol. Res.* **2020**, *68*, 280–288. <https://doi.org/10.1007/S12026-020-09151-7/FIGURES/7>.
135. Morita, M.; Kuba, K.; Ichikawa, A.; Nakayama, M.; Katahira, J.; Iwamoto, R.; Watanebe, T.; Sakabe, S.; Daidoji, T.; Nakamura, S.; et al. The Lipid Mediator Protectin D1 Inhibits Influenza Virus Replication and Improves Severe Influenza. *Cell* **2013**, *153*, 112–125. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.027>.
136. Rajasagi, N.K.; Reddy, P.B.J.; Mulik, S.; Gjorstrup, P.; Rouse, B.T. Neuroprotectin D1 Reduces the Severity of Herpes Simplex Virus-Induced Corneal Immunopathology. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **2013**, *54*, 6269–6279. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12152>.
137. Li, R.; Wang, Y.; Ma, Z.; Ma, M.; Wang, D.; Xie, G.; Yin, Y.; Zhang, P.; Tao, K. Maresin 1 Mitigates Inflammatory Response and Protects Mice from Sepsis. *Mediat. Inflamm.* **2016**, *2016*, 3798465. <https://doi.org/10.1155/2016/3798465>.
138. Sun, S.J.; Wang, J.M.; Wang, J.X.; Wang, F.Q.; Yao, S.L.; Xia, H.F. Maresin 1 Mitigates Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in Mice via Inhibition of the NF-KB/STAT3/MAPK Pathways. *Front Pharmacol* **2019**, *10*, doi:10.3389/FPHAR.2019.01323.
139. Krishnamoorthy, N.; Walker, K.H.; Brüggemann, T.R.; Tavares, L.P.; Smith, E.W.; Nijmeh, J.; Bai, Y.; Ai, X.; Cagnina, R.E.; Duvall, M.G.; et al. The Maresin 1-LGR6 Axis Decreases Respiratory Syncytial Virus-Induced Lung Inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2023**, *120*, e2206480120. https://doi.org/10.1073/PNAS.2206480120/SUPPL_FILE/PNAS.2206480120.SAPP.PDF.
140. Codagnone, M.; Cianci, E.; Lamolinara, A.; Mari, V.C.; Nespoli, A.; Isopi, E.; Mattosco, D.; Arita, M.; Bragonzi, A.; Iezzi, M.; et al. Resolvin D1 enhances the resolution of lung inflammation caused by long-term *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Mucosal Immunol.* **2018**, *11*, 35–49. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.36>.
141. Hao, Y.; Zheng, H.; Wang, R.-H.; Li, H.; Yang, L.-L.; Bhandari, S.; Liu, Y.-J.; Han, J.; Smith, F.G.; Gao, H.-C.; et al. Maresin1 Alleviates Metabolic Dysfunction in Septic Mice: A ¹H NMR-Based Metabolomics Analysis. *Mediat. Inflamm.* **2019**, *2019*, 2309175. <https://doi.org/10.1155/2019/2309175>.
142. Jin, S.-W.; Zhang, L.; Lian, Q.-Q.; Liu, D.; Wu, P.; Yao, S.-L.; Ye, D.-Y. Posttreatment with Aspirin-Triggered Lipoxin A4 Analog Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice: The Role of Heme Oxygenase-1. *Obstet. Anesth. Dig.* **2007**, *104*, 369–377. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000252414.00363.c4>.
143. Cutuli, S.L.; Cascarano, L.; Lazzaro, P.; Tanzarella, E.S.; Pintaudi, G.; Grieco, D.L.; De Pascale, G.; Antonelli, M. Antimicrobial Exposure in Critically Ill Patients with Sepsis-Associated Multi-Organ Dysfunction Requiring Extracorporeal Organ Support: A Narrative Review. *Microorganisms* **2023**, *11*, 473. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020473>.
144. Sandhaus, S.; Swick, A.G. Specialized proresolving mediators in infection and lung injury. *Biofactors* **2020**, *47*, 6–18. <https://doi.org/10.1002/biof.1691>.
145. Stetzenbach, L.D. Airborne Infectious Microorganisms. *Encycl. Microbiol.*, 3rd ed.; Academic Press, San Diego, CA, USA, 2009; pp. 175–182. <https://doi.org/10.1016/B978-012373944-5.00177-2>.
146. Iqbal, H.; Rhee, D.-K. Ginseng alleviates microbial infections of the respiratory tract: A review. *J. Ginseng Res.* **2019**, *44*, 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2019.12.001>.
147. Frimodt-Møller, N.; Knudsen, J.D.; Espersen, F. Chapter 14 - The Mouse Peritonitis/Sepsis Model. In *Handb. Anim. Model. Infect.* Editor 1: Oto Zak, Editor 2: Merle A. Sande; Academic Press, 1999, pp. 127–136. <https://doi.org/10.1016/B978-012775390-4/50153-6>.
148. Frimodt-Møller, N. The mouse peritonitis model: Present and future use. *J. Antimicrob. Chemother.* **1993**, *31*, 55–60. https://doi.org/10.1093/jac/31.suppl_d.55.
149. El Kebir, D.; Gjorstrup, P.; Filep, J.G. Resolvin E1 promotes phagocytosis-induced neutrophil apoptosis and accelerates resolution of pulmonary inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 14983–14988. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206641109>.
150. Hajishengallis, G.; Darveau, R.P.; Curtis, M.A. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, *10*, 717–725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>.

151. Petersen, P.E.; Baehni, P.C. Periodontal health and global public health. *Periodontol. 2000* **2012**, *60*, 7–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00452.x>.
152. Vitkov, L.; Muñoz, L.E.; Knopf, J.; Schauer, C.; Oberthaler, H.; Minnich, B.; Hannig, M.; Herrmann, M. Connection between Periodontitis-Induced Low-Grade Endotoxemia and Systemic Diseases: Neutrophils as Protagonists and Targets. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 4647. <https://doi.org/10.3390/ijms22094647>.
153. Albregues, J.; Shields, M.A.; Ng, D.; Park, C.G.; Ambrico, A.; Poindexter, M.E.; Upadhyay, P.; Uyeminami, D.L.; Pommier, A.; Küttner, V.; et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science* **2018**, *361*, 4227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>.
154. Schoen, J.; Euler, M.; Schauer, C.; Schett, G.; Herrmann, M.; Knopf, J.; Yaykasli, K.O. Neutrophils' Extracellular Trap Mechanisms: From Physiology to Pathology. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 12855. <https://doi.org/10.3390/ijms232112855>.
155. Ginsburg, I. The role of bacteriolysis in the pathophysiology of inflammation, infection and post-infectious sequelae. *Apmis* **2002**, *110*, 753–770. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2002.1101101.x>.
156. Rouse, B.T.; Sehrawat, S. Immunity and immunopathology to viruses: What decides the outcome? *Nat. Rev. Immunol.* **2010**, *10*, 514–526. <https://doi.org/10.1038/nri2802>.
157. Elrefaei, M.; Burke, C.M.; Baker, C.A.R.; Jones, N.G.; Bousheri, S.; Bangsberg, D.R.; Cao, H. TGF- β and IL-10 Production by HIV-Specific CD8+ T Cells Is Regulated by CTLA-4 Signaling on CD4+ T Cells. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e8194. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008194>.
158. Hyodo, N.; Nakamura, I.; Imawari, M. Hepatitis B core antigen stimulates interleukin-10 secretion by both T cells and monocytes from peripheral blood of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin. Exp. Immunol.* **2004**, *135*, 462–466. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2003.02376.x>.
159. Brockman, M.; Kwon, D.S.; Tighe, D.P.; Pavlik, D.F.; Rosato, P.C.; Sela, J.; Porichis, F.; Le Gall, S.; Waring, M.T.; Moss, K.; et al. IL-10 is up-regulated in multiple cell types during viremic HIV infection and reversibly inhibits virus-specific T cells. *Blood* **2009**, *114*, 346–356. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-191296>.
160. Schultz-Cherry, S.; Hinshaw, V.S. Influenza virus neuraminidase activates latent transforming growth factor beta. *J. Virol.* **1996**, *70*, 8624–8629. <https://doi.org/10.1128/jvi.70.12.8624-8629.1996>.
161. Cilloniz, C.; Pantin-Jackwood, M.J.; Ni, C.; Goodman, A.G.; Peng, X.; Proll, S.C.; Carter, V.S.; Rosenzweig, E.R.; Szretter, K.J.; Katz, J.M.; et al. Lethal Dissemination of H5N1 Influenza Virus Is Associated with Dysregulation of Inflammation and Lipoxin Signaling in a Mouse Model of Infection. *J. Virol.* **2010**, *84*, 7613–7624. <https://doi.org/10.1128/jvi.00553-10>.
162. Kim, N.; Lannan, K.L.; Thatcher, T.H.; Pollock, S.J.; Woeller, C.F.; Phipps, R.P. Lipoxin B4 Enhances Human Memory B Cell Antibody Production via Upregulating Cyclooxygenase-2 Expression. *J. Immunol.* **2018**, *201*, 3343–3351. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700503>.
163. Wang, L.; Wang, R.; Xu, C.; Zhou, H. Pathogenesis of Herpes Stromal Keratitis: Immune Inflammatory Response Mediated by Inflammatory Regulators. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 766. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00766>.
164. Deshpande, S.; Banerjee, K.; Biswas, P.S.; Rouse, B.T. Herpetic eye disease: Immunopathogenesis and therapeutic measures. *Expert Rev. Mol. Med.* **2004**, *6*, 1–14. <https://doi.org/10.1017/s1462399404007604>.
165. Couper, K.N.; Blount, D.G.; Riley, E.M. IL-10: The master regulator of immunity to infection. *J. Immunol.* **2008**, *180*, 5771–5777. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.9.5771>.
166. Navarro-Xavier, R.A.; Newson, J.; Silveira, V.L.F.; Farrow, S.N.; Gilroy, D.W.; Bystrom, J. A New Strategy for the Identification of Novel Molecules with Targeted Proresolution of Inflammation Properties. *J. Immunol.* **2009**, *184*, 1516–1525. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902866>.
167. World Health Organization (WHO). *Neglected Tropical Diseases – Road Map for Neglected Tropical Diseases 2021–2030*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
168. Rogerio, A.P.; Anibal, F.F. Role of Leukotrienes on Protozoan and Helminth Infections. *Mediat. Inflamm.* **2012**, *2012*, 595694. <https://doi.org/10.1155/2012/595694>.
169. Alloo, J.; Leleu, I.; Grangette, C.; Pied, S. Parasite infections, neuroinflammation, and potential contributions of gut microbiota. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 1024998. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1024998>.
170. Argüello, R.J.; Vigliano, C.; Cabeza-Meckert, P.; Viotti, R.; Garelli, F.; Favalaro, L.E.; Favalaro, R.R.; Laguens, R.; Laucella, S.A. Presence of Antigen-Experienced T Cells with Low Grade of Differentiation and Proliferative Potential in Chronic Chagas Disease Myocarditis. *PLOS Negl. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e2989. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002989>.
171. Echeverria, L.E.; Morillo, C.A. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2019**, *33*, 119–134. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.015>.
172. Norris, P.C.; Arnardottir, H.; Sanger, J.M.; Fichtner, D.; Keyes, G.S.; Serhan, C.N. Resolvin D3 multi-level proresolving actions are host protective during infection. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2016**, *138*, 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.01.001>.

173. Colas, R.A.; Dalli, J.; Chiang, N.; Vlasakov, I.; Sanger, J.M.; Riley, I.R.; Serhan, C.N. Identification and Actions of the Maresin 1 Metabolome in Infectious Inflammation. *J. Immunol.* **2016**, *197*, 4444–4452. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600837>.
174. Serhan, C.N.; de la Rosa, X.; Jouvencé, C.C. Cutting Edge: Human Vagus Produces Specialized Proresolving Mediators of Inflammation with Electrical Stimulation Reducing Proinflammatory Eicosanoids. *J. Immunol.* **2018**, *201*, 3161–3165. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800806>.
175. Dalli, J.; Colas, R.A.; Arnardottir, H.; Serhan, C.N. Vagal Regulation of Group 3 Innate Lymphoid Cells and the Immunoresolvent PCTRI Controls Infection Resolution. *Immunity* **2017**, *46*, 92–105. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.009>.
176. Hagihara, M.; Kuroki, Y.; Ariyoshi, T.; Higashi, S.; Fukuda, K.; Yamashita, R.; Matsumoto, A.; Mori, T.; Mimura, K.; Yamaguchi, N.; et al. Clostridium butyricum Modulates the Microbiome to Protect Intestinal Barrier Function in Mice with Antibiotic-Induced Dysbiosis. *iScience* **2019**, *23*, 100772. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.100772>.
177. Aliberti, J.; Serhan, C.; Sher, A. Parasite-induced Lipoxin A4 Is an Endogenous Regulator of IL-12 Production and Immunopathology in Toxoplasma gondii Infection. *J. Exp. Med.* **2002**, *196*, 1253–1262. <https://doi.org/10.1084/jem.20021183>.
178. Waindok, P.; Janecek-Erfurth, E.; Lindenwald, D.; Wilk, E.; Schughart, K.; Geffers, R.; Balas, L.; Durand, T.; Rund, K.M.; Schebb, N.H.; et al. Multiplex profiling of inflammation-related bioactive lipid mediators in Toxocara canis- and Toxocara cati-induced neurotoxocarosis. *PLOS Negl. Trop. Dis.* **2019**, *13*, e0007706. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007706>.
179. Siegel, E.R.; Croze, R.H.; Fang, X.; Matthay, M.A.; Gotts, J.E. Inhibition of the lipoxin A4 and resolvin D1 receptor impairs host response to acute lung injury caused by pneumococcal pneumonia in mice. *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.* **2021**, *320*, L1085–L1092. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00046.2021>.
180. Bafica, A.; Scanga, C.A.; Serhan, C.; Machado, F.; White, S.; Sher, A.; Aliberti, J. Host control of Mycobacterium tuberculosis is regulated by 5-lipoxygenase-dependent lipoxin production. *J. Clin. Investig.* **2005**, *115*, 1601–1606. <https://doi.org/10.1172/jci23949>.
181. Jordan, P.M.; Gerstmeier, J.; Pace, S.; Bilancia, R.; Rao, Z.; Börner, F.; Miek, L.; Gutiérrez-Gutiérrez, Ó.; Arakandy, V.; Rossi, A.; et al. Staphylococcus aureus-Derived α -Hemolysin Evokes Generation of Specialized Pro-resolving Mediators Promoting Inflammation Resolution. *Cell Rep.* **2020**, *33*, 108247–108247. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108247>.
182. Bazan, N.G. Neuroprotectin D1 (NPD1): A DHA-Derived Mediator that Protects Brain and Retina Against Cell Injury-Induced Oxidative Stress. *Brain Pathol.* **2006**, *15*, 159–166. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2005.tb00513.x>.
183. Marcheselli, V.L.; Hong, S.; Lukiw, W.J.; Tian, X.H.; Gronert, K.; Musto, A.; Hardy, M.; Gimenez, J.M.; Chiang, N.; Serhan, C.N.; et al. Novel Docosanoids Inhibit Brain Ischemia-Reperfusion-mediated Leukocyte Infiltration and Pro-inflammatory Gene Expression. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 43807–43817. <https://doi.org/10.1074/jbc.m305841200>.
184. Serhan, C.N. Treating inflammation and infection in the 21st century: New hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J.* **2016**, *31*, 1273–1288. <https://doi.org/10.1096/fj.201601222r>.
185. Kuhn, H.; Humeniuk, L.; Kozlov, N.; Roigas, S.; Adel, S.; Heydeck, D. The evolutionary hypothesis of reaction specificity of mammalian ALOX15 orthologs. *Prog. Lipid Res.* **2018**, *72*, 55–74. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.09.002>.
186. Devchand, P.R.; Arita, M.; Hong, S.; Bannenberg, G.; Moussignac, R.; Gronert, K.; Serhan, C.N.; Southgate, R.J.; Bruce, C.R.; Carey, A.L.; et al. Human ALX receptor regulates neutrophil recruitment in transgenic mice: Roles in inflammation and host defense. *FASEB J.* **2003**, *17*, 652–659. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0770com>.

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

REFERÊNCIAS

- 1452 ABBAS, A. K.; KUMAR, V.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran - Patologia**. [S. l.: s. n.],
1453 2005.
- 1454 ALBUQUERQUE-SOUZA, E. *et al.* Maresin-1 and Resolvin E1 Promote Regenerative
1455 Properties of Periodontal Ligament Stem Cells Under Inflammatory Conditions.
1456 **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em:
1457 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101318/>. Acesso em: 21 dez. 2023.
- 1458 ALDER, K. D. *et al.* Intracellular Staphylococcus aureus in bone and joint infections: A
1459 mechanism of disease recurrence, inflammation, and bone and cartilage destruction.
1460 **Bone**, [s. l.], v. 141, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745687/>.
1461 Acesso em: 21 dez. 2023.
- 1462 ALEXANDRE, C. *et al.* Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity
1463 in mice. **Nature medicine**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 768, 2017. Disponível em:
1464 </pmc/articles/PMC5798598/>. Acesso em: 1 jan. 2024.
- 1465 ARCHAMBAULT, A. S. *et al.* High levels of eicosanoids and docosanoids in the lungs
1466 of intubated COVID-19 patients. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. e21666,
1467 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202100540R>.
1468 Acesso em: 28 nov. 2023.
- 1469 ARITA, M. *et al.* Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1
1470 and ChemR23 to regulate inflammation. **Journal of immunology (Baltimore, Md. :
1471 1950)**, [s. l.], v. 178, n. 6, p. 3912–3917, 2007. Disponível em:
1472 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17339491/>. Acesso em: 4 abr. 2023.
- 1473 ASHMAWI, H. A.; FREIRE, G. M. G. Peripheral and central sensitization. **Revista Dor**,
1474 [s. l.], v. 17, 2016.
- 1475 BANG, S. *et al.* Resolvin D1 attenuates activation of sensory transient receptor
1476 potential channels leading to multiple anti-nociception. **British Journal of
1477 Pharmacology**, [s. l.], v. 161, n. 3, p. 707, 2010. Disponível em:
1478 </pmc/articles/PMC2990166/>. Acesso em: 2 jan. 2024.
- 1479 BARBERIC, M. *et al.* Serum concentrations of neuropilin-1 in women with
1480 endometriosis. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, [s.
1481 l.], v. 80, n. 4, p. 271–276, 2020. Disponível em:
1482 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32069143/>. Acesso em: 1 jan. 2024.
- 1483 BARTOK, B.; FIRESTEIN, G. S. **Fibroblast-like synoviocytes: Key effector cells in
1484 rheumatoid arthritis**. [S. l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2010.
- 1485 BASIL, M. C.; LEVY, B. D. Specialized pro-resolving mediators: endogenous
1486 regulators of infection and inflammation. **Nature Reviews. Immunology**, [s. l.], v. 16,
1487 n. 1, p. 51, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5242505/>. Acesso em: 20 nov.
1488 2023.
- 1489 BENARROCH, E. E. Ion channels in nociceptors: Recent developments. **Neurology**,
1490 [s. l.], v. 84, n. 11, p. 1153–1164, 2015. Disponível em: Acesso em: 21 jan. 2024.
- 1491 BEUKELMAN, T. *et al.* **Arthritis By The Numbers - Book of Trusted Facts &
1492 Figures**. 1.2ed. [S. l.]: Arthritis Foundation, 2017.
- 1493 BEZERRA, M. M. *et al.* Neutrophils-derived peroxynitrite contributes to acute
1494 hyperalgesia and cell influx in zymosan arthritis. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives
1495 of Pharmacology**, [s. l.], v. 374, n. 4, p. 265–273, 2007.
- 1496 BINSHTOK, A. M. *et al.* Nociceptors are interleukin-1 β sensors. **Journal of
1497 Neuroscience**, [s. l.], v. 28, n. 52, p. 14062–14073, 2008.
- 1498 BOFF, D. *et al.* CXCR2 is critical for bacterial control and development of joint damage
1499 and pain in Staphylococcus aureus-induced septic arthritis in mouse. **European**

1500 **Journal of Immunology**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 454–463, 2018a. Disponível em:
1501 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.201747198>. Acesso em: 20 dez.
1502 2023.

1503 BOFF, D. *et al.* Neutrophils: Beneficial and Harmful Cells in Septic Arthritis.
1504 **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 2, 2018b. Disponível
1505 em: [/pmc/articles/PMC5855690/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35855690/). Acesso em: 5 jan. 2024.

1506 BOHN, K. A. *et al.* Inhibition of VEGF and angiopoietin-2 to reduce brain metastases
1507 of breast cancer burden. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 8, n. APR, p. 242034,
1508 2017. Disponível em: Acesso em: 2 jan. 2024.

1509 BOTTARO, D. *et al.* Serotonin, norepinephrine, and histamine mediation of endothelial
1510 cell barrier function in vitro. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 128, n. 2, p.
1511 189–194, 1986.

1512 BRENNAN, F. M.; MCINNES, I. B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid
1513 arthritis. **The Journal of clinical investigation**, [s. l.], v. 118, n. 11, p. 3537–3545,
1514 2008.

1515 BROWN, G. C.; COOPER, C. E. Nanomolar concentrations of nitric oxide reversibly
1516 inhibit synaptosomal respiration by competing with oxygen at cytochrome oxidase.
1517 **FEBS letters**, [s. l.], v. 356, n. 2–3, p. 295–298, 1994. Disponível em:
1518 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7805858/>. Acesso em: 19 set. 2023.

1519 BRÜNE, B. Nitric oxide: NO apoptosis or turning it ON?. **Cell death and**
1520 **differentiation**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 864–869, 2003. Disponível em:
1521 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12867993/>. Acesso em: 19 set. 2023.

1522 BULLOCK, J. *et al.* **Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment.** [S. l.]:
1523 S. Karger AG, 2019.

1524 BURGER, D.; DAYER, J. M. **The role of human T-lymphocyte-monocyte contact**
1525 **in inflammation and tissue destruction.** [S. l.]: BioMed Central, 2002.

1526 BURNS, K. A. *et al.* Role of Estrogen Receptor Signaling Required for Endometriosis-
1527 Like Lesion Establishment in a Mouse Model. **Endocrinology**, [s. l.], v. 153, n. 8, p.
1528 3960–3971, 2012. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1294>. Acesso
1529 em: 3 jan. 2024.

1530 BYSTROM, J. *et al.* Resolution-phase macrophages possess a unique inflammatory
1531 phenotype that is controlled by cAMP. **Blood**, [s. l.], v. 112, n. 10, p. 4117, 2008.
1532 Disponível em: [/pmc/articles/PMC2581990/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2581990/). Acesso em: 27 dez. 2023.

1533 CAMPBELL, J. J.; FOXMAN, E. F.; BUTCHER, E. C. Chemoattractant receptor cross
1534 talk as a regulatory mechanism in leukocyte adhesion and migration. **European**
1535 **journal of immunology**, [s. l.], v. 27, n. 10, p. 2571–2578, 1997. Disponível em:
1536 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9368612/>. Acesso em: 17 set. 2023.

1537 CANNON, G. W. *et al.* Nitric oxide production during adjuvant-induced and collagen-
1538 induced arthritis. **Arthritis Rheum**, [s. l.], v. 39, n. 10, p. 1677–1684, 1996.

1539 CASSATELLA, M. A. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils.
1540 **Immunology today**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 21–26, 1995. Disponível em:
1541 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7880385/>. Acesso em: 21 dez. 2023.

1542 CHANTALAT, E. *et al.* Estrogen Receptors and Endometriosis. **International Journal**
1543 **of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 8, 2020. Disponível em:
1544 [/pmc/articles/PMC7215544/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7215544/). Acesso em: 28 dez. 2023.

1545 CHEN, S. *et al.* Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and
1546 therapeutic perspectives. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 14, 2023. Disponível em:
1547 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36865552/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

1548 CHEN, C. M. *et al.* Surgical treatment for septic arthritis of the knee joint in elderly
1549 patients: a 10-year retrospective clinical study. **Orthopedics**, [s. l.], v. 36, n. 4, 2013.

1550 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23590782/>. Acesso em: 21 dez. 2023.

1551 CHEN, G. Y.; NUÑEZ, G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage.

1552 **Nature reviews. Immunology**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 826, 2010. Disponível em:

1553 </pmc/articles/PMC3114424/>. Acesso em: 19 set. 2023.

1554 CHIANG, N. *et al.* Identification of resolvin D2 receptor mediating resolution of

1555 infections and organ protection. **The Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 212,

1556 n. 8, p. 1203, 2015. Disponível em: </pmc/articles/PMC4516788/>. Acesso em: 5 fev.

1557 2023.

1558 CHIANG, N. *et al.* Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic

1559 requirements. **Nature** 2012 **484:7395**, [s. l.], v. 484, n. 7395, p. 524–528, 2012.

1560 Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature11042>. Acesso em: 20 nov.

1561 2023.

1562 CHIANG, N. *et al.* Novel Resolvin D2 Receptor Axis in Infectious Inflammation. **The**

1563 **Journal of Immunology**, [s. l.], v. 198, n. 2, p. 842–851, 2017. Disponível em:

1564 [https://journals.aai.org/jimmunol/article/198/2/842/106334/Novel-Resolvin-D2-](https://journals.aai.org/jimmunol/article/198/2/842/106334/Novel-Resolvin-D2-Receptor-Axis-in-Infectious)

1565 [Receptor-Axis-in-Infectious](https://journals.aai.org/jimmunol/article/198/2/842/106334/Novel-Resolvin-D2-Receptor-Axis-in-Infectious). Acesso em: 4 abr. 2023.

1566 CHIU, I. M. *et al.* Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and

1567 inflammation. **Nature** 2013 **501:7465**, [s. l.], v. 501, n. 7465, p. 52–57, 2013. Disponível

1568 em: <https://www.nature.com/articles/nature12479>. Acesso em: 7 jan. 2024.

1569 CHO, S. H. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the

1570 diagnosis of endometriosis. **Fertility and Sterility**, [s. l.], v. 90, n. 6, p. 2073–2079,

1571 2008. Disponível em: Acesso em: 3 jan. 2024.

1572 COAKLEY, G. *et al.* BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management

1573 of the hot swollen joint in adults. **Rheumatology**, [s. l.], v. 45, n. 8, p. 1039–1041, 2006.

1574 Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ke1163a>. Acesso em: 19 nov.

1575 2023.

1576 COLAS, R. A. *et al.* Identification and actions of the maresin 1 metabolome in infectious

1577 inflammation. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, [s. l.], v. 197, n. 11,

1578 p. 4444, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5127279/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

1579 COOK, A. D. *et al.* **Immune Cytokines and Their Receptors in Inflammatory Pain**.

1580 [S. l.]: Elsevier Ltd, 2018.

1581 CUNHA, T. M. *et al.* A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory

1582 hypernociception in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the**

1583 **United States of America**, [s. l.], v. 102, n. 5, p. 1755–1760, 2005.

1584 CUNHA, F. Q. *et al.* **The pivotal role of tumour necrosis factor a in the**

1585 **development of inflammatory hyperalgesia****Br. J. Pharmacol.** [S. l.: s. n.], 1992.

1586 DALLI, J. *et al.* Human Sepsis Eicosanoid and Proresolving Lipid Mediator Temporal

1587 Profiles: Correlations With Survival and Clinical Outcomes. **Critical care medicine**, [s.

1588 l.], v. 45, n. 1, p. 58–68, 2017. Disponível em:

1589 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27632672/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

1590 DALLI, J. *et al.* The novel 13S,14S -epoxy-maresin is converted by human

1591 macrophages to maresin 1 (MaR1), inhibits leukotriene A4 hydrolase (LTA4H), and

1592 shifts macrophage phenotype. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 27, n. 7, p. 2573–2583,

1593 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.13-227728>.

1594 Acesso em: 26 dez. 2023.

1595 DAVIES, L. C. *et al.* Distinct bone marrow-derived and tissue-resident macrophage

1596 lineages proliferate at key stages during inflammation. **Nature communications**, [s.

1597 l.], v. 4, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23695680/>. Acesso em:

1598 22 nov. 2023.

1599 DAYAN, G. H. *et al.* Staphylococcus aureus: the current state of disease,

1600 pathophysiology and strategies for prevention. **Expert review of vaccines**, [s. l.], v.
1601 15, n. 11, p. 1373–1392, 2016. Disponível em:
1602 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27118628/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

1603 DEIRMENGIAN, C. *et al.* Synovial Fluid Biomarkers for Periprosthetic Infection.
1604 **Clinical Orthopaedics and Related Research**, [s. l.], v. 468, n. 8, p. 2017, 2010.
1605 Disponível em: </pmc/articles/PMC2895851/>. Acesso em: 26 dez. 2023.

1606 DENG, B. *et al.* Maresin biosynthesis and identification of maresin 2, a new anti-
1607 inflammatory and pro-resolving mediator from human macrophages. **PLoS ONE**, [s.
1608 l.], v. 9, n. 7, 2014. Disponível em: Acesso em: 19 fev. 2020.

1609 DEVEZA, L. A. *et al.* **Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for**
1610 **outcomes: a systematic review**. [S. l.]: W.B. Saunders Ltd, 2017.

1611 DIAZ, L. A. *et al.* Specialized proresolving mediators rescue infant mice from lethal
1612 *Citrobacter rodentium* infection and promote immunity against reinfection. **Infection**
1613 **and Immunity**, [s. l.], v. 85, n. 10, 2017. Disponível em:
1614 <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.00464-17>. Acesso em: 24 fev. 2023.

1615 DINARELLO, C. A. How Interleukin-1 β Induces Gouty Arthritis. **Arthritis and**
1616 **rheumatism**, [s. l.], v. 62, n. 11, p. 3140, 2010. Disponível em:
1617 </pmc/articles/PMC3534984/>. Acesso em: 21 jan. 2024.

1618 DINAUER, M. C. Disorders of neutrophil function: an overview. **Methods in molecular**
1619 **biology (Clifton, N.J.)**, [s. l.], v. 1124, p. 501–515, 2014. Disponível em:
1620 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504971/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

1621 ERMERT, D.; ZYCHLINSKY, A.; URBAN, C. Fungal and bacterial killing by
1622 neutrophils. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, [s. l.], v. 470, p. 293–312,
1623 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19089391/>. Acesso em: 19 set.
1624 2023.

1625 FARQUHAR, C. M. **Extracts from “Clinical Evidence”: Endometriosis**. [S. l.]:
1626 British Medical Journal Publishing Group, 2000. Disponível em: Acesso em: 16 fev.
1627 2020.

1628 FARRELL, A. J. *et al.* Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum
1629 samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. **Annals of**
1630 **the rheumatic diseases**, [s. l.], v. 51, n. 11, p. 1219–1222, 1992.

1631 FATTORI, V. *et al.* Maresin 2 is an analgesic specialized pro-resolution lipid mediator
1632 in mice by inhibiting neutrophil and monocyte recruitment, nociceptor neuron TRPV1
1633 and TRPA1 activation, and CGRP release. **Neuropharmacology**, [s. l.], v. 216, 2022.
1634 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35820471/>. Acesso em: 28 set. 2023.

1635 FATTORI, V. *et al.* Neuroimmune communication in infection and pain: Friends or
1636 foes?. **Immunology Letters**, [s. l.], v. 229, p. 32–43, 2021. Disponível em: Acesso em:
1637 20 nov. 2023.

1638 FATTORI, V. *et al.* Non-surgical mouse model of endometriosis-associated pain that
1639 responds to clinically active drugs. **PAIN**, [s. l.], v. 161, n. 6, p. 1321–1331, 2020a.
1640 Disponível em: <http://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000001832>. Acesso
1641 em: 6 mar. 2020.

1642 FATTORI, V. *et al.* Specialized pro-resolving lipid mediators: A new class of non-
1643 immunosuppressive and non-opioid analgesic drugs. **Pharmacological research**, [s.
1644 l.], v. 151, 2020b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743775/>. Acesso
1645 em: 12 mar. 2023.

1646 FATTORI, V. *et al.* The specialized pro-resolving lipid mediator Maresin-1 reduces
1647 inflammatory pain with a long-lasting analgesic effect. **British journal of**
1648 **pharmacology**, [s. l.], 2018.

1649 FATTORI, V.; AMARAL, F. A.; VERRI, W. A. Neutrophils and arthritis: Role in disease

1650 and pharmacological perspectives. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 112, p. 84–
1651 98, 2016.

1652 FAURSCHOU, M.; BORREGAARD, N. Neutrophil granules and secretory vesicles in
1653 inflammation. **Microbes and Infection**, [s. l.], v. 5, n. 14, p. 1317–1327, 2003.
1654 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613775/>. Acesso em: 21 dez. 2023.

1655 FAVERO, M. *et al.* Rheumatoid arthritis is the major risk factor for septic arthritis in
1656 rheumatological settings. **Autoimmunity reviews**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 59–61, 2008.
1657 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706527/>. Acesso em: 5 jan. 2024.

1658 FELDMANN, M.; BRENNAN, F. M.; MAINI, R. N. Role of cytokines in rheumatoid
1659 arthritis. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 397–440, 1996.

1660 FERRACCIOLI, G. *et al.* Interleukin-1 β and interleukin-6 in arthritis animal models:
1661 roles in the early phase of transition from acute to chronic inflammation and relevance
1662 for human rheumatoid arthritis. **Molecular medicine (Cambridge, Mass.)**, [s. l.], v. 16,
1663 n. 11–12, p. 552–557, 2010.

1664 FERRAND, J. *et al.* Morbimortality in adult patients with septic arthritis: a three-year
1665 hospital-based study. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2016. Disponível
1666 em: [/pmc/articles/PMC4888402/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2888402/). Acesso em: 26 dez. 2023.

1667 FERREIRA, I. *et al.* Resolvins, Protectins, and Maresins: DHA-Derived Specialized
1668 Pro-Resolving Mediators, Biosynthetic Pathways, Synthetic Approaches, and Their
1669 Role in Inflammation. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 27, n. 5, 2022.
1670 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268778/>. Acesso em: 21 nov. 2023.

1671 FERRERO, S.; EVANGELISTI, G.; BARRA, F. **Current and emerging treatment
1672 options for endometriosis**. [S. l.]: Taylor and Francis Ltd, 2018.

1673 FLORES-COSTA, R. *et al.* Stimulation of soluble guanylate cyclase exerts
1674 antiinflammatory actions in the liver through a VASP/ NF- κ B/NLRP3 inflammasome
1675 circuit. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of
1676 America**, [s. l.], v. 117, n. 45, p. 28263–28274, 2020. Disponível em:
1677 [/pmc/articles/PMC7668051/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051151/). Acesso em: 19 set. 2023.

1678 FOSTER, T. J. Immune evasion by staphylococci. **Nature Reviews Microbiology
1679 2005 3:12**, [s. l.], v. 3, n. 12, p. 948–958, 2005. Disponível em:
1680 <https://www.nature.com/articles/nrmicro1289>. Acesso em: 19 nov. 2023.

1681 FOURCOT, A. *et al.* Gas6 deficiency prevents liver inflammation, steatohepatitis, and
1682 fibrosis in mice. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver
1683 physiology**, [s. l.], v. 300, n. 6, 2011. Disponível em:
1684 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21350191/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

1685 FOXMAN, E. F.; CAMPBELL, J. J.; BUTCHER, E. C. Multistep Navigation and the
1686 Combinatorial Control of Leukocyte Chemotaxis. **The Journal of Cell Biology**, [s. l.],
1687 v. 139, n. 5, p. 1349, 1997. Disponível em: [/pmc/articles/PMC2140208/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613775/). Acesso em:
1688 17 set. 2023.

1689 FRANASIAK, J. M. *et al.* Endometrial CXCL13 expression is cycle regulated in humans
1690 and aberrantly expressed in humans and Rhesus macaques with endometriosis.
1691 **Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 442–451, 2015.
1692 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031316/>. Acesso em: 3 jan. 2024.

1693 GARCIA GARCIA, J. M. *et al.* Endometriosis: Cellular and Molecular Mechanisms
1694 Leading to Fibrosis. **Reproductive Sciences**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 1453, 2023.
1695 Disponível em: [/pmc/articles/PMC10160154/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37015414/). Acesso em: 3 jan. 2024.

1696 GARCÍA MANERO, M. *et al.* Angiogenesis and Endometriosis. **Obstetrics and
1697 Gynecology International**, [s. l.], v. 2013, n. 2, p. 8–13, 2013. Disponível em:
1698 [/pmc/articles/PMC3677669/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2406669/). Acesso em: 2 jan. 2024.

1699 GARCÍA-ARIAS, M.; BALSÁ, A.; MOLA, E. M. Septic arthritis. **Best Practice &**

1700 **Research Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 407–421, 2011. Disponível
1701 em: Acesso em: 19 nov. 2023.

1702 GATCHEL, R. J. **Clinical essentials of pain management**. [S. l.]: American
1703 Psychological Association, 2004.

1704 GATCHEL, R. J. *et al.* The Biopsychosocial Approach to Chronic Pain: Scientific
1705 Advances and Future Directions. **Psychological Bulletin**, [s. l.], v. 133, n. 4, p. 581–
1706 624, 2007.

1707 GEGOUT, P. *et al.* Characterization of zymosan-induced arthritis in the rat: Effects on
1708 joint inflammation and cartilage metabolism. **Life Sciences**, [s. l.], v. 55, n. 17, p.
1709 PL321–PL326, 1994.

1710 GHOSH, S. *et al.* Impact of dual neutralization of TNF- α and IL-1 β along with
1711 Gentamicin treatment on the functions of blood and splenic neutrophils and its role on
1712 improvement of *S. aureus* induced septic arthritis. **International**
1713 **Immunopharmacology**, [s. l.], v. 123, p. 110766, 2023. Disponível em: Acesso em:
1714 26 dez. 2023.

1715 GOLLWITZER, H. *et al.* Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in
1716 periprosthetic joint infection. **The Journal of bone and joint surgery. American**
1717 **volume**, [s. l.], v. 95, n. 7, p. 644–651, 2013. Disponível em:
1718 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553300/>. Acesso em: 26 dez. 2023.

1719 GONZALEZ-CANO, R. *et al.* Up-Down reader: An open source program for efficiently
1720 processing 50% von frey thresholds. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 9, n. MAY,
1721 2018. Disponível em: Acesso em: 17 fev. 2020.

1722 GUERRERO, A. T. G. *et al.* Involvement of LTB₄ in zymosan-induced joint nociception
1723 in mice: participation of neutrophils and PGE₂. **Journal of Leukocyte Biology**, [s. l.],
1724 v. 83, n. 1, p. 122–130, 2008.

1725 GUERRERO, A. T. G. *et al.* Toll-like receptor 2/MyD88 signaling mediates zymosan-
1726 induced joint hypernociception in mice: Participation of TNF- α , IL-1 β and CXCL1/KC.
1727 **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 674, n. 1, p. 51–57, 2012.

1728 GUTIERREZ, F. R. S. *et al.* Increased activities of cardiac matrix metalloproteinases
1729 matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 are associated with mortality during the
1730 acute phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection. **The Journal of infectious**
1731 **diseases**, [s. l.], v. 197, n. 10, p. 1468–1476, 2008. Disponível em:
1732 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18444803/>. Acesso em: 8 dez. 2023.

1733 HAN, S. J. *et al.* Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the
1734 Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. **Cell**, [s. l.], v. 163, n. 4, p.
1735 960–974, 2015. Disponível em:
1736 <http://www.cell.com/article/S0092867415013483/fulltext>. Acesso em: 3 jan. 2024.

1737 HAO, Y. *et al.* Maresin1 Alleviates Metabolic Dysfunction in Septic Mice: A 1H NMR-
1738 Based Metabolomics Analysis. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 2019, 2019.
1739 Disponível em: [/pmc/articles/PMC6360043/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36360043/). Acesso em: 22 nov. 2023.

1740 HARRIS, E. D. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: its relevance to therapy in the
1741 '90s. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, [s.
1742 l.], v. 102, p. 260–268; discussion 268-70, 1991.

1743 HASSAN, A. S. *et al.* Peripheral Bacterial Septic Arthritis: Review of Diagnosis and
1744 Management. **Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic &**
1745 **musculoskeletal diseases**, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 435–442, 2017. Disponível em:
1746 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28926460/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

1747 HAWKER, G. A. *et al.* A longitudinal study to explain the pain - Depression link in older
1748 adults with osteoarthritis. **Arthritis Care and Research**, [s. l.], v. 63, n. 10, p. 1382–
1749 1390, 2011.

1750 HELLVARD, A. *et al.* Glutaminyl Cyclases as Novel Targets for the Treatment of Septic
1751 Arthritis. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 207, n. 5, p. 768–777, 2013.
1752 Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis729>. Acesso em: 21 dez. 2023.

1753 HICKEY, M.; BALLARD, K.; FARQUHAR, C. **Endometriosis**. [S. l.]: BMJ Publishing
1754 Group, 2014. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g1752>. Acesso
1755 em: 16 fev. 2020.

1756 HOEFT, K. *et al.* Platelet-instructed SPP1+ macrophages drive myofibroblast
1757 activation in fibrosis in a CXCL4-dependent manner. **Cell reports**, [s. l.], v. 42, n. 2,
1758 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36807143/>. Acesso em: 1 jan.
1759 2024.

1760 HUANG, R. *et al.* Maresin 1 resolves aged-associated macrophage inflammation to
1761 improve bone regeneration. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 13521–13532,
1762 2020.

1763 IZUMI, G. *et al.* Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis.
1764 **The journal of obstetrics and gynaecology research**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 191–198,
1765 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316073/>. Acesso em: 3 jan.
1766 2024.

1767 JANŠA, V. *et al.* Proteomic analysis of peritoneal fluid identified COMP and TGFBI as
1768 new candidate biomarkers for endometriosis. **Scientific Reports 2021 11:1**, [s. l.], v.
1769 11, n. 1, p. 1–14, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-00299-2>. Acesso em: 2 jan. 2024.

1770
1771 JI, S. *et al.* DIA-based analysis of the menstrual blood proteome identifies association
1772 between CXCL5 and IL1RN and endometriosis. **Journal of proteomics**, [s. l.], v. 289,
1773 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37657716/>. Acesso em: 3 jan.
1774 2024.

1775 JIN, X.; GEREAU IV, R. W. Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant
1776 sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor- α . **Journal of**
1777 **Neuroscience**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 246–255, 2006.

1778 JOHNSON, N. P.; HUMMELSHOJ, L. Consensus on current management of
1779 endometriosis. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 1552–1568, 2013.

1780 JORDAN, P. M. *et al.* Staphylococcus aureus-Derived α -Hemolysin Evokes
1781 Generation of Specialized Pro-resolving Mediators Promoting Inflammation
1782 Resolution. **Cell reports**, [s. l.], v. 33, n. 2, 2020. Disponível em:
1783 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053344/>. Acesso em: 4 abr. 2023.

1784 JULLIARD, W. A. *et al.* Specialized pro-resolving mediators as modulators of immune
1785 responses. **Seminars in immunology**, [s. l.], v. 59, 2022. Disponível em:
1786 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35660338/>. Acesso em: 20 nov. 2023.

1787 KAWAI, T.; AKIRA, S. **Toll-like Receptors and Their Crosstalk with Other Innate**
1788 **Receptors in Infection and Immunity**. [S. l.]: Elsevier, 2011.

1789 KEEBLE, J. E. *et al.* Hydrogen peroxide is a novel mediator of inflammatory
1790 hyperalgesia, acting via transient receptor potential vanilloid 1-dependent and
1791 independent mechanisms. **Pain**, [s. l.], v. 141, n. 1–2, p. 135–142, 2009.

1792 KEICHEL, S. *et al.* Lymphangiogenesis in deep infiltrating endometriosis. **Human**
1793 **Reproduction**, [s. l.], v. 26, n. 10, p. 2713–2720, 2011. Disponível em:
1794 <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der230>. Acesso em: 2 jan. 2024.

1795 KIENLE, K.; LÄMMERMANN, T. Neutrophil swarming: an essential process of the
1796 neutrophil tissue response. **Immunological reviews**, [s. l.], v. 273, n. 1, p. 76–93,
1797 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558329/>. Acesso em: 17 set.
1798 2023.

1799 KITAYA, K.; YASUO, T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in

1800 chronic endometritis. **Modern Pathology** 2010 23:8, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 1136–1146,
1801 2010. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/modpathol201098>. Acesso em:
1802 3 jan. 2024.

1803 KOCH, A. E. *et al.* Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in
1804 rheumatoid arthritis. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 90, n. 3, p. 772–779,
1805 1992.

1806 KOUKOUROKIS, M. I. *et al.* LYVE-1 immunohistochemical assessment of
1807 lymphangiogenesis in endometrial and lung cancer. **Journal of clinical pathology**, [s.
1808 l.], v. 58, n. 2, p. 202–206, 2005. Disponível em:
1809 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15677543/>. Acesso em: 2 jan. 2024.

1810 KRISHNAMOORTHY, N. *et al.* The Maresin 1-LGR6 axis decreases respiratory
1811 syncytial virus-induced lung inflammation. **Proceedings of the National Academy of
1812 Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 120, n. 2, 2023. Disponível em:
1813 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36595677/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

1814 KUBES, P.; SUZUKI, M.; GRANGER, D. N. Nitric oxide: an endogenous modulator of
1815 leukocyte adhesion. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the
1816 United States of America**, [s. l.], v. 88, n. 11, p. 4651, 1991. Disponível em:
1817 </pmc/articles/PMC51723/?report=abstract>. Acesso em: 21 dez. 2023.

1818 KWON, H. K. *et al.* Dual therapeutic targeting of intra-articular inflammation and
1819 intracellular bacteria enhances chondroprotection in septic arthritis. **Science
1820 Advances**, [s. l.], v. 7, n. 26, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8232912/>.
1821 Acesso em: 21 dez. 2023.

1822 LACROIX, A. *et al.* **Cushing's syndrome**. [S. l.]: Lancet Publishing Group, 2015.

1823 LÄMMERMANN, T. *et al.* Neutrophil swarms require LTB4 and integrins at sites of cell
1824 death in vivo. **Nature**, [s. l.], v. 498, n. 7454, p. 371–375, 2013. Disponível em:
1825 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708969/>. Acesso em: 21 nov. 2023.

1826 LEE, H. *et al.* **How does pain lead to disability? A systematic review and meta-
1827 analysis of mediation studies in people with back and neck pain**. [S. l.]: Lippincott
1828 Williams and Wilkins, 2015.

1829 LEVY, B. D. *et al.* Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in
1830 resolution. **Nature Immunology** 2001 2:7, [s. l.], v. 2, n. 7, p. 612–619, 2001.
1831 Disponível em: https://www.nature.com/articles/ni0701_612. Acesso em: 20 nov.
1832 2023.

1833 LI, R. *et al.* Maresin 1 Mitigates Inflammatory Response and Protects Mice from
1834 Sepsis. **Mediators of inflammation**, [s. l.], v. 2016, 2016. Disponível em:
1835 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28042205/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

1836 LI, B. Q. *et al.* The synthetic peptide WKYMVm attenuates the function of the
1837 chemokine receptors CCR5 and CXCR4 through activation of formyl peptide receptor-
1838 like 1. **Blood**, [s. l.], v. 97, n. 10, p. 2941–2947, 2001. Disponível em: Acesso em: 17
1839 set. 2023.

1840 LIN, J.; KAKKAR, V.; LU, X. Essential Roles of Toll-Like Receptors in Atherosclerosis.
1841 **Current medicinal chemistry**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 431–454, 2016.

1842 LIU, B. *et al.* IL-33/ST2 signaling excites sensory neurons and mediates itch response
1843 in a mouse model of Poison ivy contact allergy. **Proceedings of the National
1844 Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 113, n. 47, p.
1845 E7572–E7579, 2016.

1846 LÖGTERS, T. *et al.* Diagnostic accuracy of neutrophil-derived circulating free DNA (cf-
1847 DNA/NETs) for septic arthritis. **Journal of orthopaedic research: official
1848 publication of the Orthopaedic Research Society**, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 1401–1407,
1849 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19422041/>. Acesso em: 5 jan.

1850 2024.

1851 LOPATEGI, A. *et al.* Frontline Science: Specialized proresolving lipid mediators inhibit
1852 the priming and activation of the macrophage NLRP3 inflammasome. **Journal of**
1853 **leukocyte biology**, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 25–36, 2019. Disponível em:
1854 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29601102/>. Acesso em: 26 dez. 2023.

1855 LOPES, R. V. *et al.* Maresin-2 inhibits inflammatory and neuropathic trigeminal pain
1856 and reduces neuronal activation in the trigeminal ganglion. **Current Research in**
1857 **Neurobiology**, [s. l.], v. 4, p. 100093, 2023. Disponível em:
1858 </pmc/articles/PMC10313899/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

1859 LORENCATTO, C. *et al.* Evaluation of the frequency of depression in patients with
1860 endometriosis and pelvic pain. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, [s.
1861 l.], v. 48, n. 3, p. 217–221, 2002.

1862 LOURENCO-GONZALEZ, Y. *et al.* Repurposing of the Nootropic Drug Vinpocetine as
1863 an Analgesic and Anti-Inflammatory Agent: Evidence in a Mouse Model of Superoxide
1864 Anion-Triggered Inflammation. **Mediators of inflammation**, [s. l.], v. 2019, 2019.
1865 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31049025/>. Acesso em: 8 dez. 2023.

1866 LOWY, F. D. Staphylococcus aureus infections. **The New England journal of**
1867 **medicine**, [s. l.], v. 339, n. 8, p. 520–532, 1998. Disponível em:
1868 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9709046/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

1869 LU, Q. *et al.* Activation of GPR18 by Resolvin D2 Relieves Pain and Improves Bladder
1870 Function in Cyclophosphamide-Induced Cystitis Through Inhibiting TRPV1. **Drug**
1871 **design, development and therapy**, [s. l.], v. 15, p. 4687–4699, 2021. Disponível em:
1872 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34815664/>. Acesso em: 20 dez. 2023.

1873 LUDDI, A. *et al.* Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in
1874 Endometrium: High Levels in Endometriotic Lesions. **International journal of**
1875 **molecular sciences**, [s. l.], v. 21, n. 8, 2020. Disponível em:
1876 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325785/>. Acesso em: 3 jan. 2024.

1877 MANNI, L.; ALOE, L. Role of IL-1 β and TNF- α in the regulation of NGF in
1878 experimentally induced arthritis in mice. **Rheumatology International**, [s. l.], v. 18, n.
1879 3, p. 97–102, 1998. Disponível em:
1880 <https://link.springer.com/article/10.1007/s002960050065>. Acesso em: 6 jan. 2024.

1881 MARCON, R. *et al.* Maresin 1, a Proresolving Lipid Mediator Derived from Omega-3
1882 Polyunsaturated Fatty Acids, Exerts Protective Actions in Murine Models of Colitis. **The**
1883 **Journal of Immunology**, [s. l.], v. 191, n. 8, p. 4288–4298, 2013. Disponível em:
1884 <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1202743>. Acesso em: 26 dez. 2023.

1885 MARKIEWSKI, M. M.; LAMBRIS, J. D. The Role of Complement in Inflammatory
1886 Diseases From Behind the Scenes into the Spotlight. **The American Journal of**
1887 **Pathology**, [s. l.], v. 171, n. 3, p. 715, 2007. Disponível em:
1888 </pmc/articles/PMC1959484/>. Acesso em: 21 jan. 2024.

1889 MASTERS, T. L. *et al.* Human transcriptomic response to periprosthetic joint infection.
1890 **Gene**, [s. l.], v. 825, p. 146400, 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC9007914/>.
1891 Acesso em: 26 dez. 2023.

1892 MBARIK, M. *et al.* Soluble ST2 and IL-33: Potential markers of endometriosis in the
1893 Tunisian population. **Immunology letters**, [s. l.], v. 166, n. 1, p. 1–5, 2015. Disponível
1894 em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977120/>. Acesso em: 3 jan. 2024.

1895 MCDONALD, B. *et al.* Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile
1896 inflammation. **Science (New York, N.Y.)**, [s. l.], v. 330, n. 6002, p. 362–366, 2010.

1897 MCKINNON, B. D. *et al.* Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain.
1898 **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 1–10, 2015.
1899 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465987/>. Acesso em: 3 jan. 2024.

1900 MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature** **2008**
1901 **454:7203**, [s. l.], v. 454, n. 7203, p. 428–435, 2008. Disponível em:
1902 <https://www.nature.com/articles/nature07201>. Acesso em: 17 set. 2023.

1903 MENON, R.; KRZYSZCZYK, P.; BERTHIAUME, F. PRO-RESOLUTION POTENCY
1904 OF RESOLVINS D1, D2 AND E1 ON NEUTROPHIL MIGRATION AND IN DERMAL
1905 WOUND HEALING. **Nano LIFE**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1750002, 2017. Disponível em:
1906 </pmc/articles/PMC5851488/>. Acesso em: 21 dez. 2023.

1907 MESEGUER, V. *et al.* TRPA1 channels mediate acute neurogenic inflammation and
1908 pain produced by bacterial endotoxins. **Nature Communications**, [s. l.], v. 5, 2014.
1909 Disponível em: </pmc/articles/PMC3905718/>. Acesso em: 7 jan. 2024.

1910 MICHALICK, L.; KUEBLER, W. M. TRPV4—A Missing Link Between
1911 Mechanosensation and Immunity. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, p. 516180,
1912 2020. Disponível em: Acesso em: 2 jan. 2024.

1913 MILLER, J. E. *et al.* Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis. **Scientific**
1914 **Reports** **2017** **7:1**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–11, 2017. Disponível em:
1915 <https://www.nature.com/articles/s41598-017-18224-x>. Acesso em: 3 jan. 2024.

1916 MILLS, K. *et al.* **Current concepts in joint pain in knee osteoarthritis**. [S. l.]:
1917 Springer Verlag, 2019.

1918 MIRANDA, J. *et al.* Maresin-2 promotes mucosal repair and has therapeutic potential
1919 when encapsulated in thermostable nanoparticles. **Proceedings of the National**
1920 **Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 120, n. 4, p.
1921 2218162120, 2023. Disponível em: </pmc/articles/PMC9942869/>. Acesso em: 10 mar.
1922 2024.

1923 MITTAL, M. *et al.* Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury.
1924 **Antioxidants & Redox Signaling**, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 1126–1167, 2014.

1925 MOGENSEN, T. H. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate
1926 Immune Defenses. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 240, 2009.
1927 Disponível em: </pmc/articles/PMC2668232/>. Acesso em: 21 jan. 2024.

1928 MOHAMMAD, M. *et al.* The YIN and YANG of lipoproteins in developing and
1929 preventing infectious arthritis by *Staphylococcus aureus*. **PLoS Pathogens**, [s. l.], v.
1930 15, n. 6, 2019. Disponível em: Acesso em: 19 nov. 2023.

1931 MOLNAR, V. *et al.* Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis
1932 Pathogenesis. **International Journal of Molecular Sciences** **2021**, **Vol. 22**, **Page**
1933 **9208**, [s. l.], v. 22, n. 17, p. 9208, 2021. Disponível em: [https://www.mdpi.com/1422-](https://www.mdpi.com/1422-0067/22/17/9208/htm)
1934 [0067/22/17/9208/htm](https://www.mdpi.com/1422-0067/22/17/9208/htm). Acesso em: 7 jan. 2024.

1935 MOMODU, I. I.; SAVALIYA, V. Septic Arthritis. **StatPearls**, [s. l.], 2023. Disponível em:
1936 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538176/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

1937 MONTAGNA, P. *et al.* Peritoneal fluid macrophages in endometriosis: correlation
1938 between the expression of estrogen receptors and inflammation. **Fertility and**
1939 **Sterility**, [s. l.], v. 90, n. 1, p. 156–164, 2008. Disponível em: Acesso em: 3 jan. 2024.

1940 MOROTTI, M. *et al.* **Peripheral changes in endometriosis-associated pain**. [S. l.]:
1941 Oxford University Press, 2014.

1942 MORTAZ, E. *et al.* Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. **Frontiers**
1943 **in immunology**, [s. l.], v. 9, n. OCT, 2018. Disponível em:
1944 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356867/>. Acesso em: 19 set. 2023.

1945 MURPHY, H. *et al.* Depression, illness perception and coping in rheumatoid arthritis.
1946 **Journal of Psychosomatic Research**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 155–164, 1999.

1947 MURRAY, P. J.; WYNN, T. A. Obstacles and opportunities for understanding
1948 macrophage polarization. **Journal of Leukocyte Biology**, [s. l.], v. 89, n. 4, p. 557–
1949 563, 2011. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1189/jlb.0710409>. Acesso em: 26 dez.

1950 2023.

1951 NAGHAVI, M. *et al.* Global, regional, and national age-sex specific all-cause and
1952 cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for
1953 the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, [s. l.], v. 385, n. 9963, p. 117–
1954 171, 2015. Disponível em:
1955 <http://www.thelancet.com/article/S0140673614616822/fulltext>. Acesso em: 20 nov.
1956 2023.

1957 NASCIMENTO, D. C. *et al.* IL-33 contributes to sepsis-induced long-term
1958 immunosuppression by expanding the regulatory T cell population. **Nature**
1959 **Communications**, [s. l.], v. 8, 2017. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5382289/](https://www.nature.com/articles/PMC5382289/).
1960 Acesso em: 8 dez. 2023.

1961 NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving Inflammation. **Cell**, [s. l.], v. 140, n. 6, p. 871–
1962 882, 2010. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0092867410001820/fulltext>.
1963 Acesso em: 12 mar. 2023.

1964 NDENGELE, M. M. *et al.* Cyclooxygenases 1 and 2 contribute to peroxynitrite-
1965 mediated inflammatory pain hypersensitivity. **FASEB Journal**, [s. l.], v. 22, n. 9, p.
1966 3154–3164, 2008.

1967 NEOGI, T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. **Osteoarthritis and**
1968 **Cartilage**, [s. l.], v. 21, n. 9, p. 1145–1153, 2013.

1969 NEZIRI, A. Y. *et al.* Correlation between altered central pain processing and
1970 concentration of peritoneal fluid inflammatory cytokines in endometriosis patients with
1971 chronic pelvic pain. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, [s. l.], v. 39, n. 3, p.
1972 181–184, 2014.

1973 NNOAHAM, K. E. *et al.* Impact of endometriosis on quality of life and work productivity:
1974 A multicenter study across ten countries. **Fertility and Sterility**, [s. l.], v. 96, n. 2, 2011.

1975 NUNES, F. R.; FERREIRA, J. M.; BAHAMONDES, L. Pain threshold and sleep quality
1976 in women with endometriosis. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, [s. l.],
1977 v. 19, n. 1, p. 15–20, 2015.

1978 PACELLI, R. *et al.* Nitric oxide potentiates hydrogen peroxide-induced killing of
1979 Escherichia coli. **The Journal of experimental medicine**, [s. l.], v. 182, n. 5, p. 1469–
1980 1479, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7595217/>. Acesso em: 21
1981 dez. 2023.

1982 PARK, C. K. *et al.* Resolvin D2 is a potent endogenous inhibitor for transient receptor
1983 potential subtype V1/A1, inflammatory pain, and spinal cord synaptic plasticity in mice:
1984 distinct roles of resolvin D1, D2, and E1. **The Journal of neuroscience : the official**
1985 **journal of the Society for Neuroscience**, [s. l.], v. 31, n. 50, p. 18433–18438, 2011.
1986 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22171045/>. Acesso em: 20 dez. 2023.

1987 PENG, Y.; MA, J.; LIN, J. Activation of the CXCL16/CXCR6 Axis by TNF- α Contributes
1988 to Ectopic Endometrial Stromal Cells Migration and Invasion. **Reproductive sciences**
1989 **(Thousand Oaks, Calif.)**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 420–427, 2019. Disponível em:
1990 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29779473/>. Acesso em: 3 jan. 2024.

1991 PÉREZ, S.; RIUS-PÉREZ, S. Macrophage Polarization and Reprogramming in Acute
1992 Inflammation: A Redox Perspective. **Antioxidants**, [s. l.], v. 11, n. 7, 2022. Disponível
1993 em: [/pmc/articles/PMC9311967/](https://www.mdpi.com/2076-3417/11/7/11967). Acesso em: 19 set. 2023.

1994 PETERS, M. L.; VLAEYEN, J. W. S.; WEBER, W. E. J. The joint contribution of
1995 physical pathology, pain-related fear and catastrophizing to chronic back pain
1996 disability. **Pain**, [s. l.], v. 113, n. 1–2, p. 45–50, 2005.

1997 PHILLIPSON, M.; KUBES, P. The neutrophil in vascular inflammation. **Nature**
1998 **Medicine** 2011 17:11, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 1381–1390, 2011. Disponível em:
1999 <https://www.nature.com/articles/nm.2514>. Acesso em: 21 dez. 2023.

2000 PIDWILL, G. R. *et al.* The Role of Macrophages in Staphylococcus aureus Infection.
2001 **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em:
2002 /pmc/articles/PMC7850989/. Acesso em: 27 dez. 2023.
2003 PINCUS, T. *et al.* Prevalence of self-reported depression in patients with rheumatoid
2004 arthritis. **British Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 35, n. 9, p. 879–883, 1996.
2005 PINHO-RIBEIRO, F. A. *et al.* Blocking Neuronal Signaling to Immune Cells Treats
2006 Streptococcal Invasive Infection. **Cell**, [s. l.], v. 173, n. 5, p. 1083-1097.e22, 2018.
2007 Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0092867418304598/fulltext>. Acesso em: 7
2008 jan. 2024.
2009 PINHO-RIBEIRO, F. A. *et al.* Pyrrolidine dithiocarbamate inhibits superoxide anion-
2010 induced pain and inflammation in the paw skin and spinal cord by targeting NF-κB and
2011 oxidative stress. **Inflammopharmacology**, [s. l.], v. 24, n. 2–3, p. 97–107, 2016.
2012 PINTO, L. G. *et al.* IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced
2013 arthritis in mice. **Pain**, [s. l.], v. 148, n. 2, p. 247–256, 2010. Disponível em:
2014 https://journals.lww.com/pain/fulltext/2010/02000/il_17_mediates_articular_hypernociception_in.13.aspx. Acesso em: 6 jan. 2024.
2015 PINTO, L. G.; PINHO-RIBEIRO, F. A.; VERRI, W. A. Editorial: Cytokines and Pain.
2016 **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 12, p. 788578, 2021. Disponível em:
2017 /pmc/articles/PMC8566714/. Acesso em: 20 dez. 2023.
2018 PODOLIN, P. L. *et al.* A Potent and Selective Nonpeptide Antagonist of CXCR2 Inhibits
2019 Acute and Chronic Models of Arthritis in the Rabbit. **The Journal of Immunology**, [s.
2020 l.], v. 169, n. 11, p. 6435–6444, 2002. Disponível em:
2021 <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.169.11.6435>. Acesso em: 5 jan. 2024.
2022 QIAO, N. *et al.* Maresin1 Promotes M2 Macrophage Polarization Through Peroxisome
2023 Proliferator-Activated Receptor-γ Activation to Expedite Resolution of Acute Lung
2024 Injury. **The Journal of surgical research**, [s. l.], v. 256, p. 584–594, 2020. Disponível
2025 em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805581/>. Acesso em: 21 dez. 2023.
2026 RAHAL, D. *et al.* C5a Serum Levels in Patients with Endometriosis: A Cross-Sectional
2027 Study. **Immunological investigations**, [s. l.], v. 52, n. 5, p. 561–566, 2023. Disponível
2028 em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37129467/>. Acesso em: 3 jan. 2024.
2029 RAJA, S. N. *et al.* The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and
2030 compromises. **Pain**, [s. l.], v. 161, n. 9, p. 1976, 2020. Disponível em:
2031 /pmc/articles/PMC7680716/. Acesso em: 21 jan. 2024.
2032 RANKIN, E. C. C. *et al.* The therapeutic effects of an engineered human anti-tumour
2033 necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, [s.
2034 l.], v. 34, n. 4, p. 334–342, 1995.
2035 RASQUEL-OLIVEIRA, F. S. *et al.* Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators:
2036 Endogenous Roles and Pharmacological Activities in Infections. **Molecules (Basel,**
2037 **Switzerland)**, [s. l.], v. 28, n. 13, 2023. Disponível em:
2038 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37446699/>. Acesso em: 20 nov. 2023.
2039 RAVN, C. *et al.* Guideline for management of septic arthritis in native joints (SANJO).
2040 **Journal of Bone and Joint Infection**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 29, 2023. Disponível em:
2041 /pmc/articles/PMC9901514/. Acesso em: 21 jan. 2024.
2042 RECCHIUTI, A. *et al.* Resolvin D1 and D2 reduce SARS-CoV-2-induced inflammatory
2043 responses in cystic fibrosis macrophages. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 35, n. 4, p.
2044 e21441, 2021. Disponível em:
2045 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202001952R>. Acesso em: 28 nov.
2046 2023.
2047 ROBERTSON, C. M. *et al.* Neutrophil depletion causes a fatal defect in murine
2048 pulmonary Staphylococcus aureus clearance. **The Journal of surgical research**, [s.
2049

2050 /], v. 150, n. 2, p. 278–285, 2008. Disponível em:
2051 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18621398/>. Acesso em: 19 set. 2023.

2052 ROCHA, M. G. *et al.* TRPV1 expression on peritoneal endometriosis foci is associated
2053 with chronic pelvic pain. **Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)**, [s. l.], v.
2054 18, n. 6, p. 511–515, 2011. Disponível em:
2055 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160085/>. Acesso em: 2 jan. 2024.

2056 ROCHA E SILVA, M. A brief survey of the history of inflammation. **Agents and**
2057 **actions**, [s. l.], v. 8, n. 1–2, p. 45–49, 1978.

2058 ROSS, J. J.; DAVIDSON, L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septic
2059 arthritis: an emerging clinical syndrome. **Rheumatology (Oxford, England)**, [s. l.], v.
2060 44, n. 9, p. 1197–1198, 2005. Disponível em:
2061 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16049047/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

2062 ROWTON, J. Three cases of septic arthritis following a recent arthroscopic procedure.
2063 **Case Reports**, [s. l.], v. 2013, p. bcr2012007507, 2013. Disponível em:
2064 <https://casereports.bmj.com/content/2013/bcr-2012-007507>. Acesso em: 20 dez.
2065 2023.

2066 ROY, S.; BHAWAN, J. Ultrastructure of articular cartilage in pyogenic arthritis. **Arch**
2067 **Pathol.**, [s. l.], v. 99, n. 1, p. 44–47, 1975.

2068 RUIZ, A. *et al.* Resolvin D1 (RvD1) and maresin 1 (Mar1) contribute to human
2069 macrophage control of *M. tuberculosis* infection while resolving inflammation.
2070 **International immunopharmacology**, [s. l.], v. 74, 2019. Disponível em:
2071 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31226532/>. Acesso em: 26 dez. 2023.

2072 SACHS, D. *et al.* Cooperative role of tumour necrosis factor- α , interleukin-1 β and
2073 neutrophils in a novel behavioural model that concomitantly demonstrates articular
2074 inflammation and hypernociception in mice. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.],
2075 v. 162, n. 1, p. 72, 2011. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3012407/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160085/). Acesso em: 19
2076 set. 2023.

2077 SADLER GALLAGHER, J. *et al.* The Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone
2078 Agonist Combined with Add-Back Therapy on Quality of Life for Adolescents with
2079 Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Pediatric and Adolescent**
2080 **Gynecology**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 215–222, 2017.

2081 SAINOH, T. *et al.* Interleukin-6 and interleukin-6 receptor expression, localization, and
2082 involvement in pain-sensing neuron activation in a mouse intervertebral disc injury
2083 model. **Journal of Orthopaedic Research**, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 1508–1514, 2015.

2084 SALVEMINI, D. *et al.* Roles of reactive oxygen and nitrogen species in pain. **Free**
2085 **radical biology & medicine**, [s. l.], v. 51, n. 5, p. 951–966, 2011.

2086 SANOJA, R.; CERVERO, F. Estrogen-dependent abdominal hyperalgesia induced by
2087 ovariectomy in adult mice: A model of functional abdominal pain. **Pain**, [s. l.], v. 118,
2088 n. 1–2, p. 243–253, 2005.

2089 SANTANAM, N.; ZONERAICH, N.; PARTHASARATHY, S. Myeloperoxidase as a
2090 Potential Target in Women With Endometriosis Undergoing IVF. **Reproductive**
2091 **Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 619, 2017. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5933202/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22587998/).
2092 Acesso em: 3 jan. 2024.

2093 SANTULLI, P. *et al.* Serum and peritoneal interleukin-33 levels are elevated in deeply
2094 infiltrating endometriosis. **Human reproduction (Oxford, England)**, [s. l.], v. 27, n. 7,
2095 p. 2001–2009, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22587998/>.
2096 Acesso em: 3 jan. 2024.

2097 SCHETT, G.; NEURATH, M. F. Resolution of chronic inflammatory disease: universal
2098 and tissue-specific concepts. **Nature Communications 2018 9:1**, [s. l.], v. 9, n. 1, p.
2099 1–8, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-05800-6>.

2100 Acesso em: 20 nov. 2023.

2101 SCHILLER, J. *et al.* Cartilage degradation by stimulated human neutrophils: Reactive
2102 oxygen species decrease markedly the activity of proteolytic enzymes. **Chemistry and**
2103 **Biology**, [s. l.], v. 7, n. 8, p. 557–568, 2000. Disponível em:
2104 <http://www.cell.com/article/S107455210000132/fulltext>. Acesso em: 21 jan. 2024.

2105 SEKI, H. *et al.* The Anti-Inflammatory and Proresolving Mediator Resolvin E1 Protects
2106 Mice from Bacterial Pneumonia and Acute Lung Injury. **Journal of immunology**
2107 **(Baltimore, Md.: 1950)**, [s. l.], v. 184, n. 2, p. 836, 2010. Disponível em:
2108 </pmc/articles/PMC3000830/>. Acesso em: 2 mar. 2023.

2109 SEPULCRI, R. de P.; AMARAL, V. F. do. Depressive symptoms, anxiety, and quality
2110 of life in women with pelvic endometriosis. **European Journal of Obstetrics and**
2111 **Gynecology and Reproductive Biology**, [s. l.], v. 142, n. 1, p. 53–56, 2009.

2112 SERHAN, C. N. *et al.* Maresins: Novel macrophage mediators with potent
2113 antiinflammatory and proresolving actions. **Journal of Experimental Medicine**, [s. l.],
2114 v. 206, n. 1, p. 15–23, 2009. Disponível em: Acesso em: 28 out. 2019.

2115 SERHAN, C. N.; PETASIS, N. A. Resolvins and protectins in inflammation resolution.
2116 **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 111, n. 10, p. 5922–5943, 2011. Disponível em:
2117 <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr100396c>. Acesso em: 20 nov. 2023.

2118 SERHAN, C. N.; SAVILL, J. Resolution of inflammation: the beginning programs the
2119 end. **Nature Immunology 2005 6:12**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. 1191–1197, 2005. Disponível
2120 em: <https://www.nature.com/articles/ni1276>. Acesso em: 20 nov. 2023.

2121 SHAH, K. *et al.* Does the presence of crystal arthritis rule out septic arthritis?. **The**
2122 **Journal of emergency medicine**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 23–26, 2007. Disponível em:
2123 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17239729/>. Acesso em: 5 jan. 2024.

2124 SHAN, K. *et al.* Resolvin D1 and D2 inhibit tumour growth and inflammation via
2125 modulating macrophage polarization. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**,
2126 [s. l.], v. 24, n. 14, p. 8045, 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7348143/>. Acesso
2127 em: 26 dez. 2023.

2128 SHARFF, K. A.; RICHARDS, E. P.; TOWNES, J. M. Clinical management of septic
2129 arthritis. **Current rheumatology reports**, [s. l.], v. 15, n. 6, 2013. Disponível em:
2130 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23591823/>. Acesso em: 5 jan. 2024.

2131 SHIRTLIFF, M. E.; MADER, J. T. Acute Septic Arthritis. **Clinical Microbiology**
2132 **Reviews**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 527–544, 2002. Disponível em:
2133 <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.15.4.527-544.2002>. Acesso em: 19 nov.
2134 2023.

2135 SIDDIQUI, Y. D. *et al.* Resolvin D2 induces resolution of periapical inflammation and
2136 promotes healing of periapical lesions in rat periapical periodontitis. **Frontiers in**
2137 **Immunology**, [s. l.], v. 10, n. FEB, p. 307, 2019. Disponível em: Acesso em: 5 fev.
2138 2023.

2139 SIMOENS, S. *et al.* The burden of endometriosis: Costs and quality of life of women
2140 with endometriosis and treated in referral centres. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 27,
2141 n. 5, p. 1292–1299, 2012. Disponível em: Acesso em: 16 fev. 2020.

2142 SINGH, V. *et al.* ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and
2143 cardiovascular disorders. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 548, p. 117487, 2023.
2144 Disponível em: Acesso em: 3 jan. 2024.

2145 SIOUTI, E.; ANDREAKOS, E. **The many facets of macrophages in rheumatoid**
2146 **arthritis**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2019.

2147 SLØRDAL, L.; SPIGSET, O. **Heart failure induced by non-cardiac drugs**. [S. l.: s.
2148 n.], 2006.

2149 SOEHNLEIN, O. *et al.* Neutrophil secretion products pave the way for inflammatory

2150 monocytes. **Blood**, [s. l.], v. 112, n. 4, p. 1461–1471, 2008. Disponível em:
2151 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490516/>. Acesso em: 21 dez. 2023.

2152 SONG, S. Y. *et al.* Endometriosis-Related Chronic Pelvic Pain. **Biomedicines**, [s. l.],
2153 v. 11, n. 10, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37893241/>. Acesso
2154 em: 18 dez. 2023.

2155 SPECTOR, W. G.; WILLOUGHBY, D. A. VASOACTIVE AMINES IN ACUTE
2156 INFLAMMATION. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 116, n.
2157 3, p. 839–846, 1964.

2158 SPITE, M. *et al.* Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial
2159 sepsis. **Nature** **2009 461:7268**, [s. l.], v. 461, n. 7268, p. 1287–1291, 2009. Disponível
2160 em: <https://www.nature.com/articles/nature08541>. Acesso em: 28 nov. 2023.

2161 SPRANGERS, M. A. *et al.* Which chronic conditions are associated with better or
2162 poorer quality of life?. **Journal of clinical epidemiology**, [s. l.], v. 53, n. 9, p. 895–
2163 907, 2000.

2164 STAURENGO-FERRARI, L. *et al.* Interleukin-33 receptor (ST2) deficiency improves
2165 the outcome of staphylococcus aureus-induced septic arthritis. **Frontiers in**
2166 **Immunology**, [s. l.], v. 9, n. MAY, p. 962, 2018. Disponível em:
2167 </pmc/articles/PMC5968393/>. Acesso em: 20 dez. 2023.

2168 STAURENGO-FERRARI, L. *et al.* The nitroxyl donor Angeli's salt ameliorates
2169 Staphylococcus aureus-induced septic arthritis in mice. **Free Radical Biology and**
2170 **Medicine**, [s. l.], v. 108, p. 487–499, 2017. Disponível em: Acesso em: 8 dez. 2023.

2171 STOKES, L.; SURPRENANT, A. Purinergic P2Y2 receptors induce increased MCP-
2172 1/CCL2 synthesis and release from rat alveolar and peritoneal macrophages. **Journal**
2173 **of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, [s. l.], v. 179, n. 9, p. 6016–6023, 2007.
2174 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17947675/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

2175 SULTANA, S. *et al.* Neutralization of MMP-2 protects Staphylococcus aureus infection
2176 induced septic arthritis in mice and regulates the levels of cytokines. **Microbial**
2177 **pathogenesis**, [s. l.], v. 99, p. 148–161, 2016. Disponível em:
2178 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554276/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

2179 SUN, W. S. *et al.* Coexpression of growth arrest-specific gene 6 and receptor tyrosine
2180 kinases, Axl and Sky, in human uterine endometrium and ovarian endometriosis.
2181 **Molecular human reproduction**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 552–558, 2002. Disponível em:
2182 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12029073/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

2183 SUN, S. J. *et al.* Maresin 1 mitigates sepsis-associated acute kidney injury in mice via
2184 inhibition of the NF-κB / STAT3/MAPK pathways. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.],
2185 v. 10, p. 482950, 2019a. Disponível em: Acesso em: 26 dez. 2023.

2186 SUN, S. J. *et al.* Maresin 1 Mitigates Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in Mice
2187 via Inhibition of the NF-κB/STAT3/MAPK Pathways. **Frontiers in pharmacology**, [s.
2188 l.], v. 10, 2019b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31787899/>. Acesso
2189 em: 22 nov. 2023.

2190 SYMONS, L. K. *et al.* The Immunopathophysiology of Endometriosis. **Trends in**
2191 **molecular medicine**, [s. l.], v. 24, n. 9, p. 748–762, 2018. Disponível em:
2192 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054239/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

2193 TAFI, E. *et al.* **Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis**. [S. l.]:
2194 Taylor and Francis Ltd, 2015.

2195 TAKAYANAGI, H. *et al.* Involvement of receptor activator of nuclear factor κB
2196 ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in
2197 rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 259–269, 2000.

2198 TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. **Pattern Recognition Receptors and Inflammation**. [S.
2199 l.]: Elsevier, 2010.

2200 TANG, Q. *et al.* Maresin1 regulates neutrophil recruitment and IL-10 expression in
2201 *Aspergillus fumigatus* keratitis. **International immunopharmacology**, [s. l.], v. 69, p.
2202 103–108, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30690344/>. Acesso
2203 em: 21 dez. 2023.

2204 TARKOWSKI, A. *et al.* Model systems: Modeling human staphylococcal arthritis and
2205 sepsis in the mouse. **Trends in Microbiology**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 321–326, 2001.
2206 Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0966842X01020789/fulltext>. Acesso em:
2207 10 dez. 2023.

2208 TAVARES, L. P. *et al.* Pro-resolving therapies as potential adjunct treatment for
2209 infectious diseases: Evidence from studies with annexin A1 and angiotensin-(1-7).
2210 **Seminars in Immunology**, [s. l.], v. 59, p. 101601, 2022. Disponível em: Acesso em:
2211 21 nov. 2023.

2212 THEOHARIDES, T. C. *et al.* Targeting IL-33 in autoimmunity and inflammation. **The**
2213 **Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, [s. l.], v. 354, n. 1, p. 24–
2214 31, 2015.

2215 THOMAS, D. D. *et al.* The Chemical Biology of Nitric Oxide. Implications in Cellular
2216 Signaling. **Free radical biology & medicine**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 18, 2008. Disponível
2217 em: [/pmc/articles/PMC2572721/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/162572721/). Acesso em: 19 set. 2023.

2218 THOMAS, C. J.; SCHRODER, K. Pattern recognition receptor function in neutrophils.
2219 **Trends in Immunology**, [s. l.], v. 34, n. 7, p. 317–328, 2013. Disponível em:
2220 <http://www.cell.com/article/S1471490613000367/fulltext>. Acesso em: 19 nov. 2023.

2221 TRAN, L. V. P. *et al.* Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis.
2222 **Human Reproduction**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 835–841, 2009. Disponível em: Acesso
2223 em: 16 fev. 2020.

2224 TURREL-DAVIN, F. *et al.* FoxO3a involved in neutrophil and T cell survival is
2225 overexpressed in rheumatoid blood and synovial tissue. **Annals of the Rheumatic**
2226 **Diseases**, [s. l.], v. 69, n. 4, p. 755–760, 2010. Disponível em:
2227 <https://ard.bmj.com/content/69/4/755>. Acesso em: 19 set. 2023.

2228 VAN DER MEER, J. H. M.; VAN DER POLL, T.; VAN'T VEER, C. TAM receptors,
2229 Gas6, and protein S: roles in inflammation and hemostasis. **Blood**, [s. l.], v. 123, n. 16,
2230 p. 2460–2469, 2014. Disponível em: [https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-](https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-528752)
2231 [528752](https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-528752). Acesso em: 1 jan. 2024.

2232 VAZQUEZ, E. *et al.* Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain in the rat.
2233 **Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 64, n. 7, p. 2233–2242, 2012.

2234 VERRI, W. A. *et al.* Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: Targets for
2235 analgesic drug development?. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 112, n. 1, p.
2236 116–138, 2006.

2237 WADACHI, R.; HARGREAVES, K. M. Trigeminal nociceptors express TLR-4 and
2238 CD14: a mechanism for pain due to infection. **Journal of dental research**, [s. l.], v.
2239 85, n. 1, p. 49–53, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16373680/>.
2240 Acesso em: 7 jan. 2024.

2241 WALKER, J. *et al.* Lipoxin A4 increases survival by decreasing systemic inflammation
2242 and bacterial load in sepsis. **Shock**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 410–416, 2011. Disponível
2243 em:
2244 https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2011/10000/Lipoxin_A4_Increases_Sur
2245 [vival_by_Decreasing.14.aspx](https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2011/10000/Lipoxin_A4_Increases_Sur). Acesso em: 5 fev. 2023.

2246 WANG, C. W. *et al.* Maresin 1 Biosynthesis and Proresolving Anti-infective Functions
2247 with Human-Localized Aggressive Periodontitis Leukocytes. **Infection and immunity**,
2248 [s. l.], v. 84, n. 3, p. 658–665, 2015. Disponível em:
2249 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26667839/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

2250 WEEN, M. P. *et al.* Transforming growth factor-beta-induced protein secreted by
2251 peritoneal cells increases the metastatic potential of ovarian cancer cells.
2252 **International journal of cancer**, [s. l.], v. 128, n. 7, p. 1570–1584, 2011. Disponível
2253 em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20521251/>. Acesso em: 2 jan. 2024.

2254 WERZ, O. *et al.* Human macrophages differentially produce specific resolvin or
2255 leukotriene signals that depend on bacterial pathogenicity. **Nature Communications**,
2256 [s. l.], v. 9, n. 1, 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC5754355/>. Acesso em: 6 dez.
2257 2023.

2258 WINK, D. A. *et al.* Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response.
2259 **Journal of Leukocyte Biology**, [s. l.], v. 89, n. 6, p. 873, 2011. Disponível em:
2260 </pmc/articles/PMC3100761/>. Acesso em: 19 set. 2023.

2261 WOOLF, C. J. What is this thing called pain?. **The Journal of Clinical Investigation**,
2262 [s. l.], v. 120, n. 11, p. 3742, 2010. Disponível em: </pmc/articles/PMC2965006/>. Acesso
2263 em: 21 jan. 2024.

2264 WU, B. *et al.* Effects of Lipoxin A4 on antimicrobial actions of neutrophils in sepsis.
2265 **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, [s. l.], v. 94, p. 55–64,
2266 2015. Disponível em: <http://www.plefa.com/article/S0952327814001963/fulltext>.
2267 Acesso em: 5 fev. 2023.

2268 WU, B. *et al.* Lipoxin A4 augments host defense in sepsis and reduces *Pseudomonas*
2269 *aeruginosa* virulence through quorum sensing inhibition. **FASEB journal : official**
2270 **publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, [s.
2271 l.], v. 30, n. 6, p. 2400–2410, 2016. Disponível em:
2272 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26965685/>. Acesso em: 5 fev. 2023.

2273 YAMACITA-BORIN, F. Y. *et al.* Superoxide anion-induced pain and inflammation
2274 depends on TNF α /TNFR1 signaling in mice. **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 605, p.
2275 53–58, 2015.

2276 YANG, L. *et al.* Resolvin D2 activates anti-inflammatory microglia via restoring
2277 autophagy flux and alleviate neuropathic pain following spinal cord injury in rats.
2278 **Experimental neurology**, [s. l.], v. 370, 2023. Disponível em:
2279 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37858697/>. Acesso em: 20 dez. 2023.

2280 YERLIKAYA, G. *et al.* Comprehensive study of angiogenic factors in women with
2281 endometriosis compared to women without endometriosis. **European journal of**
2282 **obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, [s. l.], v. 204, p. 88–98, 2016.
2283 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541444/>. Acesso em: 1 jan. 2024.

2284 YOKOMIZO, T. *et al.* A G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates
2285 chemotaxis. **Nature**, [s. l.], v. 387, n. 6633, p. 620–624, 1997. Disponível em:
2286 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9177352/>. Acesso em: 21 nov. 2023.

2287 YOSHIDA, S. *et al.* Gene expression analysis of rheumatoid arthritis synovial lining
2288 regions by cDNA microarray combined with laser microdissection: up-regulation of
2289 inflammation-associated STAT1, IRF1, CXCL9, CXCL10, and CCL5. **Scandinavian**
2290 **Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 170–179, 2012.

2291 YOUNG, V. J. *et al.* The role of TGF- β in the pathophysiology of peritoneal
2292 endometriosis. **Human Reproduction Update**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 548–559, 2017.

2293 YU, C. xiu *et al.* Maresin-2 alleviates allergic airway inflammation in mice by inhibiting
2294 the activation of NLRP3 inflammasome, Th2 type immune response and oxidative
2295 stress. **Molecular Immunology**, [s. l.], v. 146, p. 78–86, 2022. Disponível em: Acesso
2296 em: 10 mar. 2024.

2297 YUNNA, C. *et al.* Macrophage M1/M2 polarization. **European Journal of**
2298 **Pharmacology**, [s. l.], v. 877, p. 173090, 2020. Disponível em: Acesso em: 19 set.
2299 2023.

2300 ZANINELLI, T. H. *et al.* RvD1 disrupts nociceptor neuron and macrophage activation
2301 and neuroimmune communication, reducing pain and inflammation in gouty arthritis in
2302 mice. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 179, n. 18, p. 4500–4515, 2022.
2303 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.15897>. Acesso em:
2304 19 set. 2023.

2305 ZHOU, Y. Q. *et al.* **Interleukin-6: An emerging regulator of pathological pain**. [S.
2306 l.]: BioMed Central Ltd., 2016.

2307 ZOU, G. *et al.* Cell subtypes and immune dysfunction in peritoneal fluid of
2308 endometriosis revealed by single-cell RNA-sequencing. **Cell & Bioscience**, [s. l.], v.
2309 11, n. 1, 2021. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8157653/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348157653/). Acesso em: 1 jan. 2024.

2310 ZUMLA, A. *et al.* Host-directed therapies for infectious diseases: current status, recent
2311 progress, and future prospects. **The Lancet. Infectious diseases**, [s. l.], v. 16, n. 4, p.
2312 e47–e63, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27036359/>. Acesso
2313 em: 20 nov. 2023.

ANEXOS

Review

Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators: Endogenous Roles and Pharmacological Activities in Infections

Fernanda S. Rasquel-Oliveira ¹, Matheus Deroco Veloso da Silva ¹, Geovana Martelossi-Cebinelli ¹,
Victor Fattori ^{2,*}, Rubia Casagrande ^{3,*} and Waldiceu A. Verri, Jr. ^{1,*}

- ¹ Laboratory of Pain, Inflammation, Neuropathy, and Cancer, Department of Pathology, Center of Biological Sciences, Londrina State University, Londrina 86057-970, Paraná, Brazil; fernandarasquel@gmail.com (F.S.R.-O.); matheus.deroco@gmail.com (M.D.V.d.S.); geovana.martelossi@uel.br (G.M.-C.)
- ² Vascular Biology Program, Boston Children's Hospital, Department of Surgery, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA
- ³ Department of Pharmaceutical Sciences, Center of Health Science, Londrina State University, Londrina 86038-440, Paraná, Brazil
- * Correspondence: victor.fattori@childrens.harvard.edu (V.F.); rubiacasa@uel.br (R.C.); waverri@uel.br (W.A.V.J.); Tel.: +55-43-3371-4979 (W.A.V.J.); Fax: +55-43-3371-4387 (W.A.V.J.)

Abstract: During an infection, inflammation mobilizes immune cells to eliminate the pathogen and protect the host. However, inflammation can be detrimental when exacerbated and/or chronic. The resolution phase of the inflammatory process is actively orchestrated by the specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs), generated from omega-3 and -6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) that bind to different G-protein coupled receptors to exert their activity. As immunoresolvents, SPMs regulate the influx of leukocytes to the inflammatory site, reduce cytokine and chemokine levels, promote bacterial clearance, inhibit the export of viral transcripts, enhance efferocytosis, stimulate tissue healing, and lower antibiotic requirements. Metabolomic studies have evaluated SPM levels in patients and animals during infection, and temporal regulation of SPMs seems to be essential to properly coordinate a response against the microorganism. In this review, we summarize the current knowledge on SPM biosynthesis and classifications, endogenous production profiles and their effects in animal models of bacterial, viral and parasitic infections.

Keywords: SPMs; inflammation; resolution; bacteria; virus; parasites



Citation: Rasquel-Oliveira, F.S.; Silva, M.D.V.d.; Martelossi-Cebinelli, G.; Fattori, V.; Casagrande, R.; Verri, W.A., Jr. Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators: Endogenous Roles and Pharmacological Activities in Infections. *Molecules* **2023**, *28*, 5032. <https://doi.org/10.3390/molecules28135032>

Academic Editor: Iva de Lago Remia

Received: 28 April 2023

Revised: 7 June 2023

Accepted: 19 June 2023

Published: 27 June 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Physiological response of the body to an infection consists in orchestrating a complex immunological defense, including triggering the inflammatory process. Acute inflammation is characterized by the production and release of molecules such as cytokines, chemokines, metalloproteinases, prostaglandins, and leukotrienes, which attract leukocytes, mainly neutrophils and macrophages, at the inflammation site [1,2]. Inflammatory mediators are essential to fight the pathogen, but may be detrimental to the host tissue, especially when inflammation becomes chronic. The “resolution” phase of the inflammation happens to prevent collateral damage and it is an active process: the so-called Specialized Pro-resolving lipid Mediators (SPMs) are key players produced by the metabolism of polyunsaturated fatty acids (PUFAs): arachidonic acid (AA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosapentaenoic acid (DPA) and docosahexaenoic acid (DHA). SPMs are currently classified into lipoxins (LX), resolvins (Rv), maresins (MaR), and protectins (PD) [3].

SPMs act as immunoresolvents by sending “stop signals” within the picogram to nanogram dose range [4] in a time- and context-dependent manner [5]. These compounds have also been described to act in a tissue- and disease-specific manner [6]. As a result of that, SPMs control the influx of granulocytes to the site of the inflammation, stimulate

Received: 12 July 2021 | Revised: 27 April 2022 | Accepted: 25 May 2022

DOI: 10.1111/bph.15897

RESEARCH ARTICLE



RvD1 disrupts nociceptor neuron and macrophage activation and neuroimmune communication, reducing pain and inflammation in gouty arthritis in mice

Tiago H. Zaninelli¹ | Victor Fattori^{1,2} | Telma Saraiva-Santos¹ |
 Stephanie Badaro-Garcia¹ | Larissa Staurengo-Ferrari¹ | Ketlem C. Andrade¹ |
 Nayara A. Artero¹ | Camila R. Ferraz¹ | Mariana M. Bertozzi¹ |
 Fernanda Rasquel-Oliveira¹ | Marília F. Manchope¹ | Flávio A. Amaral³ |
 Mauro M. Teixeira³ | Sergio M. Borghi¹ | Michael S. Rogers² |
 Rubia Casagrande⁴ | Waldiceu A. Verri Jr¹

¹Laboratory of Pain, Inflammation, Neuropathy, and Cancer, Department of Pathology, Centre of Biological Sciences, Londrina State University, Londrina, Paraná, Brazil

²Vascular Biology Program, Department of Surgery, Boston Children's Hospital-Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

³Department of Biochemistry and Immunology, Biological Sciences Institute, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

⁴Laboratory of Antioxidants and Inflammation, Department of Pharmaceutical Sciences, Centre of Health Sciences, Londrina State University, Londrina, Paraná, Brazil

Correspondence

Waldiceu A. Verri Jr, Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid Km480 PR445, 86057-970, Post-office box 10.011, Londrina, Paraná, Brazil.
 Email: waverri@uel.br

Funding information

All funding sources are described in the Acknowledgements section, which mentions the following: PRONEX grant supported by SETI/Araucária Foundation and MCTI/CNPq;

Background and Purpose: Gouty arthritis is characterized by an intense inflammatory response to monosodium urate crystals (MSU), which induces severe pain. Current therapies are often ineffective in reducing gout-related pain. Resolvin D1 (RvD1) is a specialized pro-resolving lipid mediator with anti-inflammatory and analgesic properties. In this study, we evaluated the effects and mechanisms of action of RvD1 in an experimental mouse model of gouty arthritis, an aim that was not pursued previously in the literature.

Experimental Approach: Male mice were treated with RvD1 (intrathecally or intraperitoneally) before or after intraarticular stimulation with MSU. Mechanical hyperalgesia was assessed using an electronic von Frey aesthesiometer. Leukocyte recruitment was determined by knee joint wash cell counting and immunofluorescence. IL-1 β production was measured by ELISA. Phosphorylated NF- κ B and apoptosis-associated speck-like protein containing CARD (ASC) were detected by immunofluorescence, and mRNA expression was determined by RT-qPCR. CGRP release was determined by EIA and immunofluorescence. MSU crystal phagocytosis was evaluated by confocal microscopy.

Key Results: RvD1 inhibited MSU-induced mechanical hyperalgesia in a dose- and time-dependent manner by reducing leukocyte recruitment and IL-1 β production in the knee joint. Intrathecal RvD1 reduced the activation of peptidergic neurons and macrophages as well as silenced nociceptor to macrophage communication and

Abbreviations: AITC, allyl isothiocyanate; ALX/FP2R, lipoxin receptor/N-formyl peptide receptor-2; ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain; BMDM, bone marrow-derived macrophages; CIA, collagen antibody-induced arthritis; CFA, complete Freund's adjuvant; DAPI, 4',6-diamidino-2-phenylindole; DRG, dorsal root ganglia; GA, gouty arthritis; GM-CSF, granulocyte/monocyte colony stimulating factor; GPR18, G protein-coupled receptor 18; GPR32, G protein-coupled receptor 32; IL-1R1, interleukin 1 receptor type 1; I- κ B, inhibitor of kappa B; LysM, lysozyme M; MaR1, maresin 1; MSU, monosodium urate; NLRP3, NLR family pyrin domain containing 3; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; pNF- κ B, phosphorylated nuclear factor kappa B; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma; RPMI, Roswell Park Memorial Institute 1640 media; RT-qPCR, real-time quantitative polymerase chain reaction; RvD1, resolvin D1; RvD2, resolvin D2; RvE1, resolvin E1; SPM, specialized pro-resolving mediator; SWB, static weight bearing; TRAP, tartrate-resistant acid phosphatase; TRP, transient receptor potential channels; TRPA1, transient receptor potential ankyrin subtype 1; TRPV1, transient receptor potential vanilloid subtype 1; TRPV3, transient receptor potential vanilloid subtype 3; TRPV4, transient receptor potential vanilloid subtype 4.

ANEXO III

Comprovante publicação artigo científico no periódico *Frontiers in Pharmacology*



Intense Acute Swimming Induces Delayed-Onset Muscle Soreness Dependent on Spinal Cord Neuroinflammation

OPEN ACCESS

Edited by:

Galina Sud'ina,
Lomonosov Moscow State University,
Russia

Reviewed by:

Xushang Liu,
Shaoxing University, China
Tingjun Chen,
Mayo Clinic, United States
Jose Antonio Adams,
Mount Sinai Medical Center,
United States

*Correspondence:

Sergio M. Borghi
sergio_borghi@yahoo.com.br
sergio.borghi@kotoln.com.br
Waldiceu A. Verri Jr
waldiceu@yahoo.com.br
waver@uol.br

Specialty section:

This article was submitted to
Inflammation Pharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 30 June 2021

Accepted: 25 November 2021

Published: 07 January 2022

Citation:

Borghi SM, Bussulo SKD,
Pinho-Ribeiro FA, Fattori V,
Carvalho TT, Rasquel-Oliveira FS,
Zaninelli TH, Ferraz CR, Casella AMB,
Cunha FQ, Cunha TM, Casagrande R
and Verri WA (2022) Intense Acute
Swimming Induces Delayed-Onset
Muscle Soreness Dependent on Spinal
Cord Neuroinflammation.
Front. Pharmacol. 12:734091.
doi: 10.3389/fphar.2021.734091

Sergio M. Borghi^{1,2*}, SyMa K. D. Bussulo², Felipe A. Pinho-Ribeiro¹, Victor Fattori¹,
Thacyana T. Carvalho¹, Fernanda S. Rasquel-Oliveira¹, Tiago H. Zaninelli¹, Camila R. Ferraz¹,
Antônio M. B. Casella³, Fernando Q. Cunha⁴, Thiago M. Cunha⁴, Rubia Casagrande⁵ and
Waldiceu A. Verri Jr.^{1*}

¹Departamento de Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brazil, ²Centro de Pesquisa em Ciências da Saúde, Universidade Norte do Paraná, Londrina, Brazil, ³Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brazil, ⁴Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁵Departamento de Ciências Farmacológicas, Centro de Ciências da Saúde, Hospital Universitário, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brazil

Unaccustomed exercise involving eccentric contractions, high intensity, or long duration are recognized to induce delayed-onset muscle soreness (DOMS). Myocyte damage and inflammation in affected peripheral tissues contribute to sensitize muscle nociceptors leading to muscle pain. However, despite the essential role of the spinal cord in the regulation of pain, spinal cord neuroinflammatory mechanisms in intense swimming-induced DOMS remain to be investigated. We hypothesized that spinal cord neuroinflammation contributes to DOMS. C57BL/6 mice swam for 2 h to induce DOMS, and nociceptive spinal cord mechanisms were evaluated. DOMS triggered the activation of astrocytes and microglia in the spinal cord 24 h after exercise compared to the sham group. DOMS and DOMS-induced spinal cord nuclear factor κ B (NF κ B) activation were reduced by intrathecal treatments with glial inhibitors (fluorocitrate, α -aminoadipate, and minocycline) and NF κ B inhibitor [pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC)]. Moreover, DOMS was also reduced by intrathecal treatments targeting C-X₃-C motif chemokine ligand 1 (CX₃CL1), tumor necrosis factor (TNF)- α , and interleukin (IL)-1 β or with recombinant IL-10. In agreement, DOMS induced the mRNA and protein expressions of CX₃CR1, TNF- α , IL-1 β , IL-10, c-Fos, and oxidative stress in the spinal cord. All these immune and cellular alterations triggered by DOMS were amenable by intrathecal treatments with glial and NF κ B inhibitors. These results support a role for spinal cord glial cells, via NF κ B, cytokines/chemokines, and oxidative stress, in DOMS. Thus, unveiling neuroinflammatory mechanisms by which unaccustomed exercise induces central sensitization and consequently DOMS.

Keywords: acute exercise, delayed-onset muscle soreness, spinal cord, glial cells, neuroinflammation

ANEXO IV

Comprovante publicação artigo científico no periódico *Journal of Ethnopharmacology*

Journal of Ethnopharmacology 283 (2022) 114708



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Ethnopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jethpharm



Sphagneticola trilobata (L.) Pruski-derived kaurenoic acid prevents ovalbumin-induced asthma in mice: Effect on Th2 cytokines, STAT6/GATA-3 signaling, NFκB/Nrf2 redox sensitive pathways, and regulatory T cell phenotype markers

Sergio M. Borghi^{a,f,1}, Talita P. Domiciano^{a,1}, Fernanda S. Rasquel-Oliveira^a, Camila R. Ferraz^a, Allan J.C. Bussmann^a, Josiane A. Vignoli^b, Doumit Camilios-Neto^b, Sergio R. Ambrósio^c, Nilton S. Arakawa^{d,e}, Rubia Casagrande^d, Waldiceu A. Verri Jr.^{a,*}

^a Departamento de Ciências Patológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, Rod Celso Garcia Cid KM400 PR445, 86057-970, Londrina, Paraná, Brazil

^b Departamento de Bioquímica e Biotecnologia, Centro de Ciências Exatas, Universidade Estadual de Londrina, Rod. Celso Garcia Cid KM480 PR445, 86057-970, Londrina, Paraná, Brazil

^c Núcleo de Pesquisa em Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade de Franca - Unifran, Avenida Dr. Armando de Sáes Oliveira, 201, Parque Universitário, Franca, São Paulo, 14404-600, Brazil

^d Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências de Saúde, Avenida Robert Koch, 60, Universidade Estadual de Londrina, 86039-440, Londrina, Paraná, Brazil

^e Departamento de Química, Centro de Ciências Exatas, Universidade Estadual de Londrina, Rod. Celso Garcia Cid KM480 PR445, 86057-970, Londrina, Paraná, Brazil

^f Centro de Pesquisa em Ciências da Saúde, Universidade Norte do Paraná - Unopar, Rua Marselha, 591, Jardim Piza, 06.041-140, Londrina, Paraná, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Kaurenoic acid
Asthma
Leukocytes
Cytokine
And oxidative stress

ABSTRACT

Ethnopharmacological relevance: *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski is used in traditional medicine in Brazil for inflammatory diseases treatment including asthma. The diterpene kaurenoic acid (KA) is one of its active compounds, but whether KA activity could explain the traditional use of *S. trilobata* in asthma is unknown.

Aim: Investigate KA effect and mechanisms in asthma.

Methods: Experimental asthma was induced by ovalbumin immunization and challenge in male Swiss mice. KA (0.1–10 mg/kg, gavage) was administered 1 h before the ovalbumin challenge. Total leukocytes, eosinophil, and mast cell were counted in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and lung histopathology was performed. Lung mRNA expression of Th2 and regulatory T cells markers, and BALF type 2 cytokine production were quantitated. NFκB activation and oxidative stress-related components in pulmonary tissue were measured.

Results: KA inhibited the migration of total leukocytes and eosinophils to BALF, reduced lung histopathology (inflammatory cells and mast cells), mRNA expression of IL-33/ST2, STAT6/GATA-3 and NFκB activation in the lung, and reduced IL-33, IL-4, IL-5 production in the BALF. KA also reduced the mRNA expression of iNOS and gp91^{phox}, and superoxide anion production accompanied by the induction of Nrf2, HO-1 and NQO1 mRNA expression, thus, exerting an antioxidant effect. Finally, KA induced nTreg-like and Tr1-like, but not Th3-like markers of suppressive T cell phenotypes in the lung tissue.

Conclusion: KA prevents antigen-induced asthma by down-regulating Th2 and NFκB/cytokine-related pathways, and up-regulating Nrf2 and regulatory T cells' markers. Thus, explaining the ethnopharmacological use of *S. trilobata* for the treatment of lung inflammatory diseases.

* Corresponding author. Centro de Ciências Biológicas Departamento de Ciências Patológicas, Rod. Celso Garcia Cid, Pr 445, Km 380, Postal Code 10, Londrina, Paraná, Brazil;

E-mail addresses: sergio_borghii@yahoo.com.br (S.M. Borghi), talita_perdigao@yahoo.com.br (T.P. Domiciano), fernandarasquel@gmail.com (F.S. Rasquel-Oliveira), camila_ferraz96@hotmail.com (C.R. Ferraz), bussmann@uel.br (A.J.C. Bussmann), javignoli@uel.br (J.A. Vignoli), camiliosneto@uel.br (D. Camilios-Neto), sergio.ambrosio@unifran.edu.br (S.R. Ambrósio), arakawans@uel.br (N.S. Arakawa), rubiacaasa@uel.br (R. Casagrande), waverri@uel.br, waldiceujr@yahoo.com.br (W.A. Verri).

¹ These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114708>

Received 30 June 2021; Received in revised form 20 September 2021; Accepted 1 October 2021

Available online 4 October 2021

0378-8741/© 2021 Elsevier B.V. This article is made available under the Elsevier license (<http://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>).

ANEXO V

Comprovante publicação artigo científico no periódico *Journal of Ethnopharmacology*

Journal of Ethnopharmacology 273 (2021) 113980



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Ethnopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jethpharm



The diterpene from *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski, kaurenoic acid, reduces lipopolysaccharide-induced peritonitis and pain in mice

Sergio M. Borghi^{a,b,1}, Sandra S. Mizokami^{a,1}, Thacyana T. Carvalho^a,
Fernanda S. Rasquel-Oliveira^a, Camila R. Ferraz^a, Victor Fattori^a, Thiago H. Hayashida^c,
Jean P.S. Peron^d, Doumit Camilios-Neto^e, Sergio R. Ambrosio^f, Nilton S. Arakawa^c,
Rubia Casagrande^c, Waldiceu A. Verri Jr.^{a,*}

^a Departamento de Ciências Patológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, 86057-970, Londrina, Paraná, Brasil

^b Centro de Pesquisa Em Ciências da Saúde, Universidade Norte Do Paraná, 86041-140, Londrina, Paraná, Brasil

^c Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, 86038-350, Londrina, Paraná, Brasil

^d Department of Immunology, Institute of Biomedical Sciences, Ed. Biomédicas IV, University of São Paulo, Av. Prof. Dr. Lineu Prestes, 1730, 05508-900, São Paulo, Brazil

^e Department of Biochemistry and Biotechnology, Exact Sciences Center, Londrina State University, Londrina, 86057-970, Brazil

^f Núcleo de Pesquisa Em Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade de Franca, 14404-600, Franca, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Kaurenoic acid
LPS-induced inflammation and pain
Leukocytes
Cytokines
Oxidative stress

ABSTRACT

Ethnopharmacological relevance: *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski is a plant species belonging to the Asteraceae family. Kaurenoic acid (KA) is a diterpene metabolite and one of the active ingredients of *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski. Extracts containing KA are used in traditional medicine to treat pain, inflammation, and infection. **Aim:** The goal of the present study was to investigate the *in vivo* effects of KA (1–10 mg/kg, per oral gavage) upon LPS inoculation in mice by intraperitoneal (i.p.) or intraplantar (i.pl.; subcutaneous plantar injection) routes at the dose of 200 ng (200 μ L or 25 μ L, respectively). **Methods:** In LPS paw inflammation, mechanical and thermal hyperalgesia MPO activity and oxidative imbalance (TBARS, GSH, ABTS and FRAP assays) were evaluated. In LPS peritonitis we evaluated leukocyte migration, cytokine production, oxidative stress, and NF- κ B activation. **Results:** KA inhibited LPS-induced mechanical and thermal hyperalgesia, MPO activity and modulated redox status in the mice paw. Pre- and post-treatment with KA inhibited migration of neutrophils and monocytes in LPS peritonitis. KA inhibited the pro-inflammatory/hyperalgesic cytokine (e.g., TNF- α , IL-1 β and IL-33) production while enhanced anti-inflammatory/analgesic cytokine IL-10 in peritoneal cavity. In agreement with the effect of KA over pro-inflammatory cytokines it inhibited oxidative stress (total ROS, superoxide production and superoxide positive cells) and NF- κ B activation during peritonitis. **Conclusion:** KA efficiently dampens LPS-induced peritonitis and hyperalgesia *in vivo*, suggesting it as a suitable candidate to control excessive inflammation and pain during gram-negative bacterial infections and bringing mechanistic explanation to the ethnopharmacological application of *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski in inflammation and infection.

1. Introduction

Upon treatment with antibiotics such as ceftazidime and release of

* Corresponding author. Departamento de Ciências Patológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, Rod. Celso Garcia Cid, Km 380, PR 445, Cx. Postal 10.011, 86057-970, Londrina, Paraná, Brazil.

E-mail addresses: sergio_borghi@yahoo.com.br (S.M. Borghi), sandramizokami@hotmail.com (S.S. Mizokami), thacy_thacy@yahoo.com.br (T.T. Carvalho), fernandarasquel@gmail.com (F.S. Rasquel-Oliveira), camila_ferraz96@hotmail.com (C.R. Ferraz), vfattori@outlook.com (V. Fattori), thiago_hhayashida@hotmail.com (T.H. Hayashida), jeanpierre@usp.br (J.P.S. Peron), camiliosneto@uel.br (D. Camilios-Neto), sergio.ambrosio@unifran.edu.br (S.R. Ambrosio), arakawans@uel.br (N.S. Arakawa), rubiacaasa@uel.br (R. Casagrande), waldiceujr@yahoo.com.br, waverri@uel.br (W.A. Verri).

¹ These authors contributed equally to this study.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113980>

Received 16 December 2020; Received in revised form 17 February 2021; Accepted 23 February 2021

Available online 27 February 2021

0378-8741/© 2021 Elsevier B.V. This article is made available under the Elsevier license (<http://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>).

ANEXO VI

Comprovante publicação artigo científico no periódico *Immunology Letters*

Immunology Letters 229 (2021) 32–43



Contents lists available at ScienceDirect

Immunology Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/immlet



Neuroimmune communication in infection and pain: Friends or foes?

Victor Fattori^{a,b,*,**}, Camila R. Ferraz^a, Fernanda S. Rasquel-Oliveira^a, Waldiceu A. Verri Jr.^{a,*}

^a Laboratory of Pain, Inflammation, Neuropathy, and Cancer, Department of Pathology, Londrina State University, Londrina, PR, Brazil

^b Vascular Biology Program, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Host-pathogen
Immunoresolvent
Nervous system
Neuroimmunology
Resolution of inflammation
Sensory neurons

ABSTRACT

Clinically, a variety of micro-organisms cause painful infections. Before seen as bystanders in the context of infections, recent studies have demonstrated that, as immune cells, nociceptors can sense pathogen-derived products. Nociceptors and immune cells, therefore, have evolved to communicate with each other to control inflammatory and host responses against pathogens in a complementary way. This interaction is named as neuroimmune communication (or axon-axon immune reflex) and initiates after the release of neuropeptides, such as CGRP and VIP by neurons. By this neurogenic response, nociceptors orchestrate the activity of innate and adaptive immune cells in a context-dependent manner. In this review, we focus on how nociceptors sense pathogen-derived products to shape the host response. We also highlight the new concept involving the resolution of inflammation, which is related to an active and time-dependent biosynthetic shift from pro-inflammatory to pro-resolution mediators, the so-called specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs). At very low doses, SPMs act on specific receptors to silence nociceptors, limit pain and neurogenic responses, and resolve infections. Furthermore, stimulation of the vagus nerve induces SPMs production to regulate immune responses in infections. Therefore, harnessing the current understanding of neuro-immune communication and neurogenic responses might provide the bases for reprogramming host responses against infections through well balanced and effective immune response and inflammation resolution.

1. Introduction

Organisms have evolved to sense and detect external stimuli in order to protect themselves from potential dangers within the environment. This ability is mainly dependent on the capacity of the neural circuits to receive and process that information. For that, organisms' neurons are densely distributed throughout the body to allow this sensory processing.

Pain is, perhaps, the most evolutionary conserved protective sign. Nociceptive pain is triggered by the activation of high-threshold specialized cells called nociceptors and works as an early warning device to call our attention to potential danger in the environment and injury. It generates adaptive learning intimately linked to negative emotions that ultimately protects the individual [1,2]. Therefore, to be effective, nociceptive pain must trigger a physiological response that the host cannot ignore. Lack of ability to sense pain impairs individual's life because one cannot differentiate non-noxious from noxious, resulting in

frequent injuries and reduction of lifespan as observed in individuals diagnosed with congenital insensitivity to pain.

It is now recognized that peripheral and spinal cord sensitization of nociceptors and changes in the immune cell phenotypes are in the heart of persistent pathological pain. While the activation of high threshold nociceptors triggers nociceptive pain, inflammatory pain lowers the neuronal activation threshold where pain generation arises from non-noxious stimuli [3–5]. During inflammation, prostaglandin (PG) E₂, histamine, and cytokines released by macrophages, neutrophils, and mast cells are the main responsible for reducing neuronal threshold and producing peripheral sensitization [3,5,6]. Further increasing that list of mediators, recent evidence demonstrates that anti-collagen type II antibody immunocomplex acts on FcγRI and FcγRIIb receptors expressed by mouse TRPV1⁺ dorsal root ganglion (DRG) neurons to excite these cells causing pain and neuropeptide release [7]. In addition to those mediators, nociceptors can also recognize painful pathogen-derived products such as streptolysin S [8], α-hemolysin [9],

* Corresponding author at: Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid Km480 PR445, Post-office box 10.011, Londrina, 86057-970, Paraná, Brazil.

** Corresponding author at: Vascular Biology Program, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, 1 Blackfan Circle, Karp Research Building 11.211, Boston, 02115, MA, USA.

E-mail addresses: vfattori@outlook.com, victor.fattori@childrens.harvard.edu (V. Fattori), waverri@uel.br (W.A. Verri).

<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.11.009>

Received 15 May 2020; Received in revised form 2 October 2020; Accepted 20 November 2020

Available online 25 November 2020

0165-2478/© 2020 European Federation of Immunological Societies. Published by Elsevier B.V. This article is made available under the Elsevier license

(<http://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>).

ANEXO VII

Comprovante publicação artigo científico no periódico *Nitric Oxide*

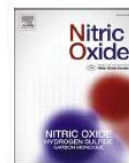
Nitric Oxide 134–135 (2023) 49–60



Contents lists available at ScienceDirect

Nitric Oxide

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yniox



Role of the iNOS isoform in the cardiovascular dysfunctions of male rats with 6-OHDA-induced Parkinsonism

Lorena de Jager^a, Camila Borecki Vidigal^a, Blenda Hyedra de Campos^a, Gabriela Souza Reginato^a, Lorena Maria Fernandes^a, Deborah Ariza^a, Carolina Matias Higashi-Mckeown^a, Mariana Marques Bertozzi^b, Fernanda Soares Rasquel de Oliveira^b, Waldiceu Aparecido Verri Jr^b, Graziela Scialianti Ceravolo^a, Carlos César Crestani^c, Philenon Pinge-Filho^b, Marli Cardoso Martins-Pinge^{a,*}

^a Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina, PR, Brazil

^b Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina, PR, Brazil

^c Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia, Universidade Estadual Paulista - UNESP, Araraquara, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Parkinson's disease
Cardiovascular changes
Vascular reactivity
Nitric oxide synthase
S-methylisothiourea
Blood pressure

ABSTRACT

Introduction: Available studies have shown the involvement of nitric oxide (NO) in the processes that lead to neurodegeneration in Parkinson's disease (PD). Also, the use of inhibitors of the inducible isoform of NO-synthase (iNOS) promotes neuroprotection and attenuates dopamine (DA) loss in experimental models of Parkinsonism. In addition, NO also appears to be involved in cardiovascular changes in 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced Parkinsonism. The current study aimed to evaluate the effects of iNOS inhibition on cardiovascular and autonomic function in animals that were subjected to Parkinsonism by the administration of 6-OHDA.

Materials and methods: The animals underwent stereotaxic surgery for bilateral microinfusion of the neurotoxin 6-OHDA (6 mg/mL in 0.2% ascorbic acid in sterile saline solution) or vehicle solution for the Sham group. From the day of stereotaxis until the day of femoral artery catheterization, the animals were treated with the iNOS inhibitor, S-methylisothiourea (SMT; 10 mg/kg; i. p.) or saline solution (0.9%; i. p.) for 7 days. The animals were divided into four groups: Sham-Saline, Sham-SMT, 6-OHDA-Saline, and 6-OHDA-SMT. Subsequent analyses were performed on these four groups. After 6 days, they underwent catheterization of the femoral artery, and 24 h later, mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded. Another group of animals (the 6-OHDA and Sham groups) was assessed for aortic vascular reactivity after 7 days of bilateral infusion of 6-OHDA or vehicle, in which cumulative concentration-effect curves (CCEC) were made for phenylephrine (Phenyl), acetylcholine and sodium nitroprusside (NPS). Also, CCEC in the presence of Nw-nitro-arginine-methyl-ester (L-NAME) (10-5 M), SMT (10-6 M), and indomethacin (10-5 M) blockers were made.

Results: The effectiveness of the 6-OHDA lesion was confirmed with the reduction of DA in 6-OHDA animals. However, treatment with SMT could not reverse the loss of DA. Concerning the baseline parameters, SBP and MAP values were lower in 6-OHDA animals compared to their Sham control, with no effect of treatment with SMT. In the analysis of SBP variability, a decrease in variance, the VLFabs component, and the LFabs component were observed in the 6-OHDA groups when compared to their controls, regardless of treatment with SMT. It was also observed that intravenous injections of SMT resulted in an increase in BP and a decrease in HR. However, the response was not different between the Sham and 6-OHDA groups. In vascular function, there was a hyporeactivity to Phenyl in the 6-OHDA group, and when investigating the mechanisms of this hyporeactivity, it was seen that the Rmax to Phenyl increased with incubation with SMT, indicating that iNOS could be involved in the vascular hyporeactivity of animals with Parkinsonism.

* Corresponding author. Departamento de Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid, Km 380, Campus Universitário, CEP 86055-900, Londrina, PR, Brazil.

E-mail address: martinspinge@uel.br (M.C. Martins-Pinge).

<https://doi.org/10.1016/j.niox.2023.04.003>

Received 30 January 2023; Received in revised form 5 April 2023; Accepted 10 April 2023

Available online 11 April 2023

1089-8603/© 2023 Published by Elsevier Inc.

ANEXO XIII

Comprovante de aprovação do projeto na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)



COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 18

Londrina, 25 de fevereiro de 2019.

Prezado (a) professor (a)

Certificamos que o projeto intitulado: “**Desenvolvimento de sistema nanoestruturado para liberação controlada de lipídeos pró-resolução: Tratamento de artrites infecciosas e não infecciosas, fibromialgia, dor neuropática e dor óssea no câncer**” registrado sob processo CEUA nº 13337.2018.89 sob a responsabilidade de **Waldiceu Aparecido Verri Junior** que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UEL), em **25/02/2019**.

O objetivo deste projeto é desenvolver sistemas nanoestruturados baseados na ferritina para liberação controlada dos lipídios pró-resolução resolvinas RvD1, RvD2 e maresina MaR1 para o tratamento da artrite reumatoide, artrite induzida pelo TiO₂, artrite séptica induzida por *S. aureus*, fibromialgia induzida por salina acidificada e reserpina, neuropatia por constrição crônica do nervo ciático e dor óssea em câncer. Grau de invasividade: GI3.

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa científica
Vigência da autorização	01/03/2019 a 01/03/2022
Espécie/ linhagem/ raça	Camundongo Heterogênico (Swiss)
Nº de animais	18.524 (8.360 Machos e 10.164 Fêmeas)
Peso/ Idade	20-25 g
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Biotério Central da Universidade Estadual de Londrina
Amostras a serem coletadas	Articulação, Tibia, Fêmur, Sangue, Mucosa gástrica, Medula espinal e Gânglio da raiz dorsal

Cumpramos orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/UEL anteriormente à execução das modificações.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários. Sem mais para o momento, subscrevo, cordialmente.

Prof. Dra. Maria Fernanda Rodrigues Graciano
Coordenadora de CEUA/UEL

Ilmo.(a) Sr.(a)

Prof. (a) Dr (a). Waldiceu Aparecido Verri Junior

Responsável pelo projeto

Departamento de Ciências Patológicas/CCB

C/C para a Chefia do Departamento de Ciências Patológicas/CCB

C/C para a Direção de Centro do CCB

C/C para o Biotério Central do CCB