

BIOSSÍNTESE E AÇÃO DOS EICOSANÓIDES NO PROCESSO INFLAMATÓRIO

BIOSYNTHESIS AND ACTION OF EICOSANOIDS IN THE INFLAMMATORY PROCESS

BIOSÍNTESIS Y ACCIÓN DE LOS EICOSANÓIDES EN EL PROCESO INFLAMATORIO

Valeska Regina Rodrigues da Cruz

Mestrado em Recursos Naturais
Universidade Federal de Roraima, Brasil
E-mail: valeska.rrc@gmail.com

José Antônio Alves Júnior

Doutorado em Ciências
Instituto Federal de São Paulo, Brasil
E-mail: josejunior@metropolitanarp.com.br

Francisco dos Santos Panero

Doutorado em Biotecnologia e Biodiversidade da Amazônia
Universidade Federal de Roraima, Brasil
E-mail: francisco.panero@ufrr.br

Resumo

Os eicosanóides são hormônios derivados de ácidos graxos poli-insaturados, responsáveis pela regulação da resposta imune, principalmente, no processo inflamatório e doenças autoimunes. Tais substâncias podem apresentar natureza inflamatória elevada, desencadeada pelo nível de concentração no organismo, o que propicia o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, câncer, neuroinflamação e anafilaxias. As enzimas que fazem parte do processo metabólico são os principais alvos de medicamentos anti-inflamatórios. A presente pesquisa objetivou investigar o metabolismo dos principais eicosanóides que atuam na resposta inflamatória e caracterizar os ácidos graxos poli-insaturados que constituem o perfil desses hormônios. Este trabalho aborda a compreensão atual do metabolismo dos eicosanóides e poderá contribuir na descoberta de novos biofármacos e fisiopatologia de doenças inflamatórias.

Palavras-chave: Prostaglandinas; Metabolismo; Lipídios; Inflamação; Saúde.

Abstract

Eicosanoids are hormones derived from polyunsaturated fatty acids, and are responsible for regulating the immune response, especially in the inflammatory process and in autoimmune diseases. Such substances may have a highly inflammatory nature, and are triggered by their level of concentration in the body, which leads to the development of cardiovascular diseases, cancer, neuroinflammation and anaphylaxis. Enzymes that are part of the metabolic process are the main targets of anti-inflammatory drugs. The present research aimed to investigate the metabolism of the main eicosanoids that act on the inflammatory response and

characterize the polyunsaturated fatty acids that constitute the profile of these hormones. This study addresses the current understanding of the metabolism of eicosanoids and may contribute to the discovery of new biopharmaceuticals and consolidation of the knowledge on the pathophysiological process of inflammatory diseases.

Keywords: Prostaglandins; Metabolism; Lipids; Inflammation; Health.

Resumen

Los eicosanoides son hormonas derivadas de ácidos grasos poliinsaturados, responsables de la regulación de la respuesta inmune, principalmente en el proceso inflamatorio y enfermedades autoinmunes. Dichas sustancias pueden presentar naturaleza inflamatoria elevada, desencadenada por el nivel de concentración en el organismo, lo que propicia el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, neuroinflamación y anafilaxia. Las enzimas que forman parte del proceso metabólico son los principales objetivos de los medicamentos antiinflamatorios. La presente investigación tuvo como objetivo investigar el metabolismo de los principales eicosanoides que actúan en la respuesta inflamatoria y caracterizar los ácidos grasos poliinsaturados que constituyen el perfil de estas hormonas. Este trabajo aborda la comprensión actual del metabolismo de los eicosanoides y podrá contribuir en el descubrimiento de nuevos biofármacos y fisiopatología de enfermedades inflamatorias.

Palabras clave: Prostaglandinas; Metabolismo; Lípidos; Inflamación; Salud.

1. Introdução

Os lipídios contribuem para a formação de eicosanoides, lipoproteínas, fosfolipídios, corpos cetônicos e triglicerídeos, e o produto da sua degradação, os ácidos-graxos, são precursores de vias metabólicas que asseguram o funcionamento do metabolismo (Pirola *et al.*, 2022; Raut *et al.*, 2021).

Os eicosanoides são mediadores lipídicos com ação parácrina, ou seja, são mensageiros de curta distância e agem somente em células próximas daquelas em que são sintetizados (Yu *et al.*, 2018). São derivados de ácidos graxos essenciais, que se tratam de lipídios com cadeia poli-insaturada, podendo ser obtidos por meio da dieta, pois, o metabolismo dos mamíferos não é capaz de introduzir insaturações para além do carbono 9, tornando impossível a biossíntese endógena dessas moléculas (Merey *et al.*, 2018). Tais substâncias são encontradas principalmente em grãos e óleos de peixes (Martínez-Palacios *et al.*, 2020).

A classificação dos eicosanoides é representada por classes distintas: leucotrienos, lipoxinas, prostaciclina, prostaglandinas e tromboxanos. Essas substâncias podem agir de forma conjunta ou não, e possui papel importante na resposta inflamatória,

principalmente, as três últimas classes citadas, que são originadas pela via das cicloxigenases (Cui *et al.*, 2022).

O início da via metabólica que envolve a produção dos mensageiros inflamatórios baseia-se em duas enzimas, as cicloxigenases (COX), que é constituída por três isoenzimas, COX-1, COX-2 e COX-3, sendo que as duas primeiras atuam com frequência nos tecidos do organismo humano⁵. As lipoxigenases (LOX) atuam de forma amena no processo inflamatório em comparação com a COX, e tem como intermediário metabólico a substância 5HPETE (Biringer; Biringer, 2021).

Para que ocorra a atuação das enzimas que participam da via do metabolismo dos eicosanoides, são necessários os substratos que desencadeiam o processo de inflamação, por exemplo, o ácido araquidônico (Collu *et al.*, 2020). Logo, os principais mecanismos de ação dos anti-inflamatórios consistem em inibir a atividade de enzimas que participam do processo de metabolização dos substratos que geram compostos inflamatórios em determinados momentos da via metabólica (Faggiano *et al.*, 2022; Prabha *et al.*, 2019).

O conhecimento sobre o metabolismo dos eicosanoides auxilia na compreensão da farmacologia e tem despertado interesse pela comunidade científica em pesquisas que envolvem a descoberta de substâncias bioativas em produtos naturais (Rocha *et al.*, 2024; Wróbel-Biedrawa; Podolak, 2024). Essa pesquisa trata-se de uma revisão da literatura e objetiva investigar o metabolismo dos principais eicosanoides que atuam na resposta inflamatória e caracterizar os ácidos graxos poli-insaturados que constituem o perfil desses mediadores inflamatórios.

2. Metodologia

O presente estudo é de caráter qualitativo, com natureza descritiva e explicativa sobre a biossíntese e ação dos eicosanoides na resposta inflamatória. O recorte temporal considerado foram os trabalhos publicados entre os anos de 2018 a 2026, indexados em periódicos reconhecidos pela plataforma scopus os quais possuem revistas com excelente avaliação considerando o último evento de classificação publicado e disponível pelo banco de dados.

As buscas foram realizadas nos periódicos: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), Medline (National Library of Medicine) /PubMed, Frontiers, ScienceDirect e Taylor & Francis. Em todos os periódicos foi utilizado filtro de ano da publicação, com o objetivo que coletar artigos publicados recentemente, com o objetivo de apresentar o tema com base nas evidências atuais.

Foram utilizados descritores em português e inglês: “Eicosanoids”, “Metabolic pathway of the eicosanoids”, “Precursors of cyclooxygenases”, “Polyunsaturated fatty acids”, “Pro-inflammatory fatty acids”, “Anti-inflammatory fatty acids”, “Anti-inflammatory activity” “Anti-inflamatórios não esteroidais”, “Eicosanoides”, “Lipídeos bioativos” e “Prostanoides receptores”. Após a busca foi realizado análise qualitativa de conteúdo, com o objetivo de identificar os trabalhos relevantes e interpretar o conteúdo dos estudos.

3. Revisão da Literatura

Os eicosanoides são derivados de ácidos graxos poli-insaturados que possuem cadeia carbônica \geq a 20, sendo o ácido araquidônico (AA 20:4 n-6), ácido dihomo-gama-linolênico (DGLA 20:3 n-6), ácido eicosapentaenóico (EPA 20:5 n-3) e o ácido docosahexaenóico (DHA 22:6 n-3), os principais lipídios precursores de biossíntese⁴. Entretanto, tais ácidos graxos são metabólitos de outros lipídios, os representantes das famílias ômega 3 e 6, ácido alfa-linolênico (ALA 18:3 n-3) e linoleico (LA 18:2 n-6) respectivamente (Koeberle; Werz, 2018).

A Figura 1 demonstra a biossíntese de eicosanoides derivados dos ácidos graxos poli-insaturados em destaque. As principais enzimas que fazem parte desse processo são as dessaturases, que têm função de inserir insaturações entre os carbonos, e as elongases, aumentam o tamanho da cadeia carbônica (Kalkman *et al.*, 2021).

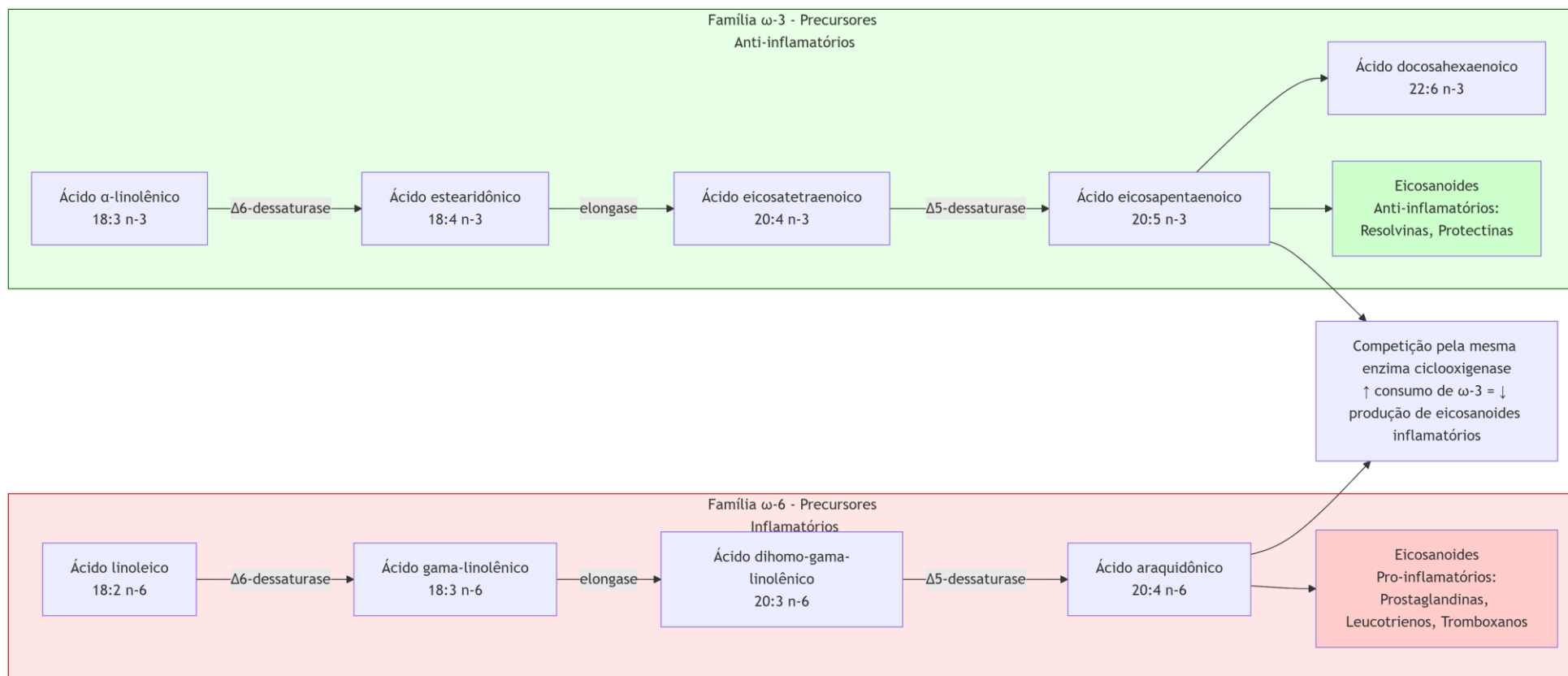
Os eicosanoides biossintetizados a partir de ácidos graxos ômega 6 são considerados pró-inflamatórios, e o consumo de lipídios ômega 3 é interessante por promover a homeostase, sendo considerados anti-inflamatórios (Wang *et al.*, 2019). O efeito dos n-3 foi testado sobre a apoptose cardiomiocítica provocada pela sepse, e

descobriram que esses ácidos graxos atenuaram a produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a inibição das lesões miocárdicas (Shen *et al.*, 2022).

Para que ocorra a biossíntese de eicosanoides é necessária à clivagem de ácidos graxos poli-insaturados a partir de fosfolipídios de membrana (Braune; Küpper; Jung, 2020). Ao ocorrer à formação do AA a partir do LA, tem-se a biossíntese da maioria dos eicosanoides: prostanoïdes, leucotrienos e lipoxinas e o ácido hidroxieicosatetraenoico – HETEs, pela via das enzimas cicloxigenases ou lipoxigenases (Litwack, 2022). Os produtos da oxidação do AA pela via da COX-2, enzima induzida por estímulos inflamatórios, catalisa a biossíntese dos prostanoïdes após a formação do precursor comum, a prostaglandina H₂ (Nasry; Rodriguez-Lecompte, 2018).

O ácido araquidônico é o substrato utilizado com frequência em pesquisas científicas, em razão da quantidade de compostos pró-inflamatórios produzidos pela sua oxidação, sendo a via COX1/2, o principal alvo de drogas com potencial anti-inflamatório (Lopes *et al.*, 2019; Piper; Garelnabi, 2020).

Figura 1. Lipídios precursores de eicosanoides provenientes do ácido linoleico e ácido alfa-linolênico.



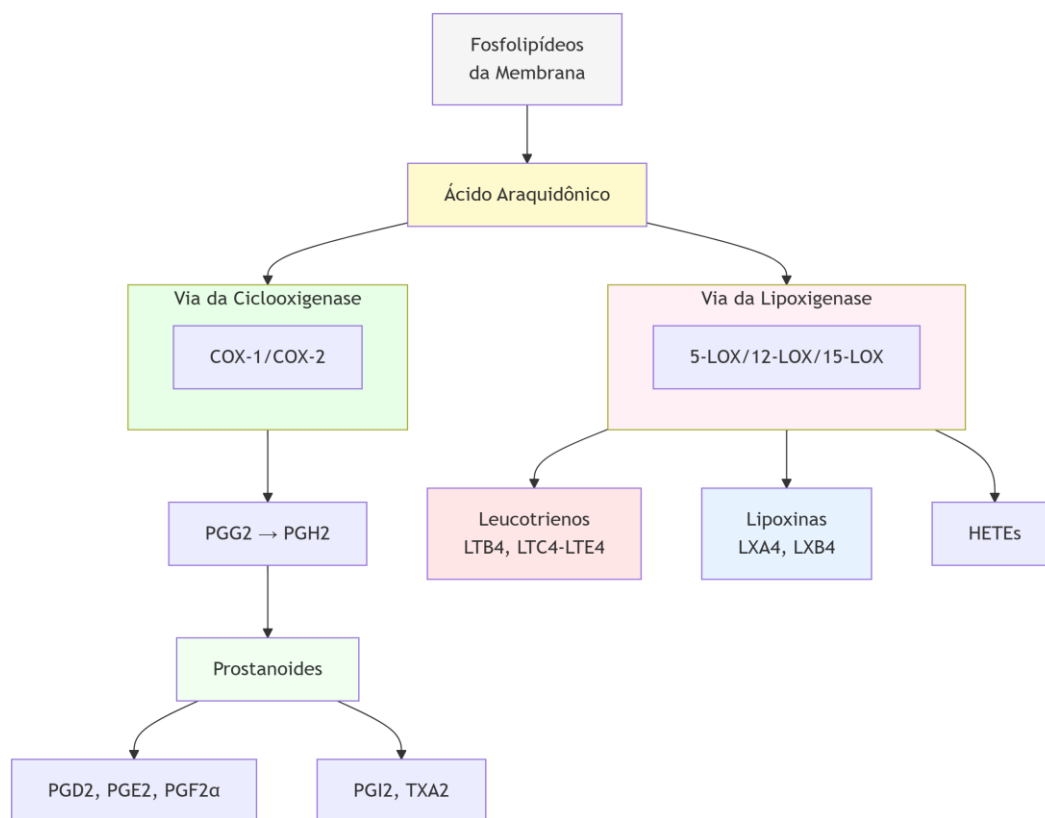
Fonte: os autores (2025)

Na Figura 2, tal substrato pode ser liberado no citosol por meio da hidrólise de glicerofosfolipídios de membranas, ou seja, quando ocorre lesão nos tecidos (Biringer; Biringer, 2021). Essa reação é catalisada pela classe de enzimas fosfolipase A2/C, que é estimulada por mensageiros químicos que irão ligar-se ao receptor celular, promovendo, por exemplo, a ação da fosfolipase A2 com a formação de lisofosfolipídio e ácido graxo poli-insaturado (Braune; Küpper; Jung, 2020). Em seguida, ocorre a formação dos eicosanoides através das enzimas cicloxigenases ou lipoxigenases (Civelek; Ozen, 2022; Das, 2021; Ertas *et al.*, 2022).

A via das lipoxigenases, gera leucotrienos e outros derivados hidroperoxilados a partir de intermediários instáveis como o 5-HPETE, desempenhando papel central na resposta inflamatória e na comunicação química celular (Litwack, 2022). A via do CYP450 produz compostos associados à regulação do tônus vascular, inflamação e função renal. A análise unificada dessas vias permite uma compreensão mais abrangente da diversidade funcional dos eicosanoides como mediadores lipídicos locais (Xia *et al.*, 2020).

Os eicosanoides podem ser divididos em grupos, sendo o principal de interesse científico, os prostanoídes, constituídos por prostaglandinas (PGs), tromboxanas (TXs) e prostaciclina (PGI) (Kratz *et al.*, 2022; Wautier; Wautier, 2023). Encontram-se em todos os órgãos, sendo que os de série 2, são os principais compostos pró-inflamatórios e são produzidos pelo precursor AA. O EPA, os prostanoídes série 3 e leucotrienos série 5, enquanto o DGLA, os prostanoídes série 1 e leucotrienos série 3. O DHA auxilia na biossíntese de mediadores da via LOX (Wang *et al.*, 2019; Xia *et al.*, 2020).

Figura 2. Biossíntese de eicosanoides formados a partir da liberação do ácido araquidônico pela via das ciclooxigenases.



Fonte: os autores (2025)

O aumento dos ácidos graxos poli-insaturados EPA e DHA exercem efeito anti-inflamatório, ocasionando a redução de eicosanoides série 2 pela indisponibilidade do substrato AA. Portanto, a razão entre tais lipídios é importante para indicar o nível de inflamação em certas patologias, por exemplo, em acidente vascular cerebral (Kloskar *et al.*, 2020).

A importância dos prostanoídeos pró-inflamatórios não se refere apenas ao processo de inflamação, essas substâncias são mediadores lipídicos bioativos, e exercem função tanto fisiológica quanto fisiopatológica, razão pela qual a sua

elevação ou ação no organismo pode ser indicativo de enfermidades (Kitagawa *et al.*, 2022; Kloskar *et al.*, 2020).

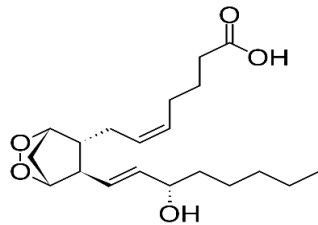
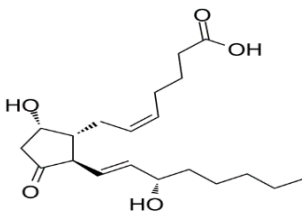
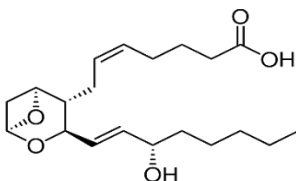
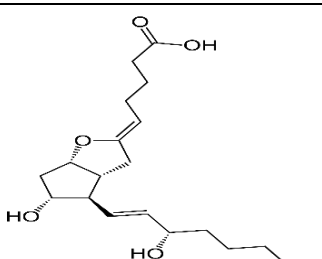
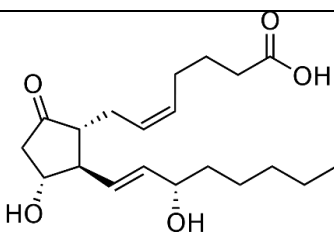
3.1 Função dos prostanoídes

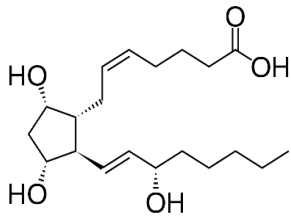
Cada prostanoide possui função específica no organismo. Tais moléculas podem agir de forma conjunta e manifestar efeitos antagônicos, por exemplo, o tromboxano A₂ e a prostaciclina I₂, possuem funções opostas (Braune; Küpper; Jung, 2020). A TXA₂ é sintetizada através da enzima tromboxano-sintase, responsável pela formação de trombos, portanto, age como agente agregador plaquetário e vasoconstritor (Fontányi *et al.*, 2021; Krüger-Genge *et al.*, 2018). a presença elevada do referido prostanoide ocasiona eventos trombóticos, inclusive doenças cardíacas (Piper; Garelnabi, 2020).

A PGI₂ é produzida pelas células endoteliais através da enzima prostaciclina-sintase e atua como vasodilatador. A vasodilatação tem efeito inibidor sobre a formação de trombos, pois, assegura o fluxo sanguíneo nos tecidos (Alvarez; Lorenzetti, 2021; Sasaki *et al.*, 2021).

A concentração elevada de TXA₂ promove alterações nas artérias de ratos, causando tanto o aumento da atividade de contração quanto de receptores TP do tromboxano nos vasos sanguíneos, bem como, o quadro de hipertensão (Hu *et al.*, 2021). A inibição seletiva de TXA₂ contribui para amenizar o estresse oxidativo e a neuroinflamação (Bhatia; Singh, 2021). Além disso, pesquisas demonstram que tal prostanoide funciona como biomarcador, pois, os níveis elevados do hormônio ou do seu receptor TP foram associados a presença de tumores. Sendo a superexpressão manifestando-se, na maioria dos casos, devido à metástase ou sobrevivência reduzida (Ashton *et al.*, 2022). Na Tabela 1 pode-se observar o papel dos prostanoídes sintetizados a partir do AA.

Tabela 1. Efeitos dos prostanoides biossintetizados pela ação da COX-2

Prostanoides	Estrutura molecular	Mecanismo de ação	Referência
PGH2		Precursor de todos os prostanoides	Finetti <i>et al.</i> , 2020
PGD2		Broncoconstrição e aumento de resposta a histamina pelas vias aéreas	Marone <i>et al.</i> , 2019
TXA2		Agregação plaquetária e vasoconstrição	Nam; Lee; Nam, 2019
PGI2		Inibição da agregação plaquetária e aumento do fluxo sanguíneo	Braune; Küpper; Jung, 2020
PGE2		Broncodilatador, crescimento e proliferação de tumores, biomarcador de gravidade da fibrose cística	Cebulla; Geffen; Kolahian, 2023; Gartner <i>et al.</i> , 2024

PGF2 α	 <p>The image shows the chemical structure of PGF2α. It consists of a central five-membered ring (cyclopentane) with two hydroxyl groups (-OH) attached to adjacent carbons. Two side chains are attached to the ring: one is a propyl chain with a double bond and a hydroxyl group, and the other is a heptyl chain with a double bond and a carboxylic acid group (-COOH).</p>	Desenvolvimento de embriões e auxilia na luteólise	Grycmacher <i>et al.</i> , 2021
---------------	--	--	---------------------------------

Fonte: os autores (2025)

A PGE2 é secretada principalmente pelas células endoteliais, podendo ser precursora da PGF2 α através da enzima 11 ou 9-cetoreductase (Braune; Küpper; Jung, 2020). Tais prostaglandinas são semelhantes em relação à estrutura química, com a exceção do grupo hidroxila no C9 da PGF2 α (Canzi *et al.*, 2019). Ambas as substâncias contribuem também para a formação de edema, provocado pelo aumento do fluxo sanguíneo para a região afetada em razão da vasodilatação (Xia; Wang; Zhang, 2019).

Segundo pesquisas, a concentração de PGE1, PGE2 e PGF2 α foi elevada em fluido aquoso de pacientes com edema macular secundário à oclusão da veia retiniana (Xia *et al.*, 2019). O mesmo efeito foi observado em camundongos com hemorragia intracerebral induzida, entretanto, após inibição da via de sinalização PGE2 e seu receptor E2, o edema cerebral e neuroinflamação foram reduzidos (Gao *et al.*, 2021).

A PGE2 também está envolvida com a formação de tumores, pois, a síntese elevada do hormônio contribui para o desenvolvimento, crescimento e invasão do câncer. Portanto, as substâncias que inibem a ação de tal prostaglandina possui atividade antitumoral (Nasry; Rodriguez-Lecompte, 2018). A síntese de PGE2 pode ser desencadeada também pela via de ativação AMPc (adenosina monofosfato cíclico) e PKA (proteína quinase A), que sinaliza a COX-2, promovendo a migração e invasão de tumores malignos renais (Shi *et al.*, 2021). A exposição ao metal tóxico cádmio induz tal comportamento em câncer renal, pois a concentração das enzimas PKA e COX-2 é elevada nessas células, tornando-as dependente da via metabólica citada (Shi *et al.*, 2021).

Além disso, no sistema nervoso, a prostaglandina E2 atua como termorregulador, sendo capaz de aumentar a temperatura corporal (febre). Substâncias inibidoras da via de biossíntese da PGE2 possuem atividade antipirética, contribuindo para o desenvolvimento de novos medicamentos (Emon *et al.*, 2021).

Quando sintetizadas pela via COX1, a prostaciclina e a prostaglandina E têm papel citoprotetor em tecidos, por exemplo, na mucosa gástrica, pois elevam a secreção de muco e reduzem os níveis de ácido clorídrico (Moro *et al.*, 2019). Por esse motivo, os inibidores não seletivos, ou seja, os que atuam inibindo as duas enzimas possuem tendência de apresentar efeitos colaterais relacionados a problemas gástricos (Hendawy *et al.*, 2021). Por outro lado, pesquisas demonstraram que o uso de inibidores seletivos de COX-2 foi associado ao risco cardiovascular em razão da biossíntese de metabólitos com atividade agregadora plaquetária pela COX-1 (Abdellatif *et al.*, 2021; Nesaragi *et al.*, 2021). Diante dessa situação, os inibidores seletivos vêm sendo estudados em conjunto com perfis de segurança cardiovascular, com a finalidade de associá-los a substâncias cardioprotetoras para promover a homeostase e a eficiência no tratamento (Amin *et al.*, 2021). Outras pesquisas estudam inibições de enzimas que catalisam a reação na composição final da via metabólica, por exemplo, as mPGES, tratando-se da transformação PGH2→PGE2 (Emon *et al.*, 2021).

A PGF2 α interfere no ciclo menstrual através da regressão do corpo lúteo após a ovulação (Liu *et al.*, 2018). No útero, a referida prostaglandina é produzida no endométrio, e quando a sua concentração eleva-se o nível de progesterona tende a reduzir juntamente com o corpo lúteo, momento em que o organismo entende que há ausência de gravidez, uma vez que, a progesterona é responsável por fixar o embrião no útero (Rodrigues *et al.*, 2018).

Segundo pesquisa, a menstruação é um processo inflamatório, o qual ocorre aumento de prostaglandinas, em essencial, a PGE2 e PGF2 α . Os sintomas de menorreia e dismenorreia, no período menstrual, estão associados com a elevação dos referidos hormônios. O aumento da concentração de PGF2 α é evidente no

estudo para o grupo tratado, cujo participantes receberam suco de limão (Canzi *et al.*, 2019).

O hormônio PGD2 é secretado principalmente em decorrência de distúrbios alérgicos. O efeito pró-inflamatório da referida prostaglandina potencializa a resposta à histamina pelas vias áreas, onde atua também como broncoconstritor (Domingo *et al.*, 2018). Exerce atividade através dos receptores DP1 e DP2 (Marone *et al.*, 2019). Em contrapartida, a deficiência da prostaglandina E2 tende a ocasionar anafilaxia, em razão da sua atuação vasodilatadora e relaxante nos brônquios, além de promover a homeostase em choques anafiláticos (Rasgoti *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2020).

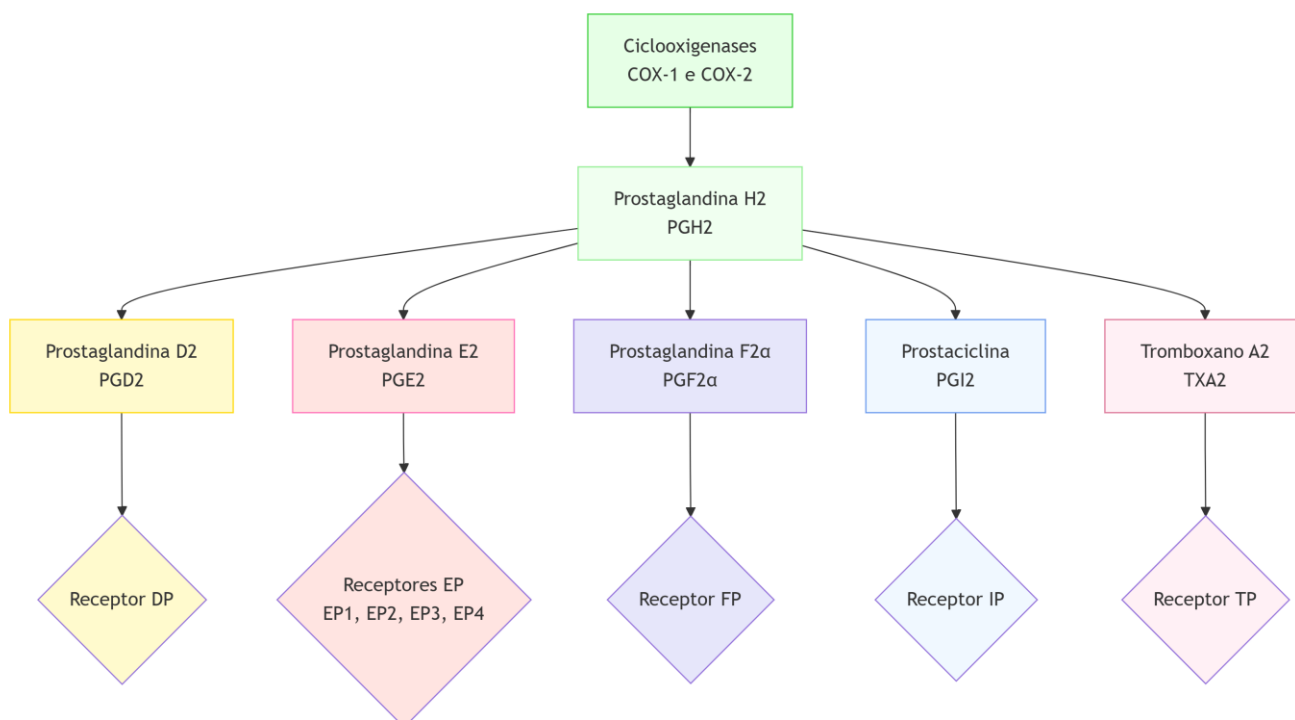
Por ser associado a episódios alérgicos, o mecanismo de ação da PGD2 é abordado em pesquisas que envolvem principalmente o tratamento da asma, junto com a PGE2 que possui efeito antagônico (Lee; Lee; Kim, 2020; Rittchen; Heinemann, 2019). Em pesquisa, verificou-se a presença de eicosanoides em condensados expirados por pacientes asmáticos, e descobriram que os níveis de PGD2 e do receptor de leucotrienos CysLT encontravam-se elevados em relação ao grupo saudável (Uchida *et al.*, 2019). No mesmo estudo, foi constatado correlação entre os níveis da referida prostaglandina com a redução da função pulmonar.

Para que o efeito dos hormônios seja manifestado, é necessário que as membranas celulares tenham os seus receptores específicos, sendo possível a sinalização celular (Shen *et al.*, 2023; Tang *et al.*, 2022). A Figura 3 destaca o mecanismo de ação dos prostanoides e seus receptores celulares, EP, FP, DP, IP e TP, bem como as subdivisões de tais canais, em razão da especificidade no recebimento dos hormônios, por exemplo, do EP1 ao EP4 para PGE2 (Alvarez; Lorenzetti, 2021). Destaca-se também, a sinalização intracelular dos prostanoides em células vizinhas daquelas em que foram sintetizados.

A COX 1/2 participam de processos fisiológicos distintos, enquanto a COX-1 tem como principal função o papel citoprotetor e homeostase, a COX-2 é ativada

somente por resposta a inflamação, gerando, principalmente, os prostanoides de série 2 (Lucas *et al.*, 2019).

Figura 3. Prostanoides de série 2 e seus receptores específicos.



Fonte: os autores (2025)

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), por exemplo, Ibuprofeno, Ácido acetilsalicílico, agem inibindo a via metabólica das ciclooxigenases (Badimon *et al.*, 2021; Ju *et al.*, 2022). Já os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs), que tratam-se dos corticoides, possuem ação inibindo as enzimas fosfolipases, impedindo a liberação do AA no citosol (Faggiano *et al.*, 2022).

4. Conclusão

O ácido araquidônico, ácido dihomo-gama-linolênico, ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico são ácidos graxos poli-insaturados precursores de eicosanoides, sendo o primeiro lipídio citado, o responsável pela

biossíntese daqueles cujo potencial inflamatório é elevado. Tais substâncias inflamatórias tratam-se das prostaglandinas de série dois. Os avanços sobre a descoberta de novas enzimas que participam da biossíntese de eicosanoides auxiliam na compreensão do processo metabólico. Além disso, contribuem para o desenvolvimento de pesquisas que envolvem processos fisiopatológicos e o potencial de substâncias bioativas em atividades biológicas.

Referências

ALVAREZ, M. L.; LORENZETTI, F. Role of eicosanoids in liver repair, regeneration and cancer. **Biochemical Pharmacology**, v. 192, art. 114732, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114732>. Acesso em 2 jul. 2025.

ABDELLATIF, K. R. A.; ABDELALL, E. K. A.; ELSHEMY, H. A. H.; PHILOPPES, J. N.; HASSANEIN, E. H. M.; KAHK, N. M. Optimization of pyrazole-based compounds with 1,2,4-triazole-3-thiol moiety as selective COX-2 inhibitors cardioprotective drug candidates. **Bioorganic Chemistry**, v. 114, art. 105122, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105122>. Acesso em 2 jul. 2025.

AMIN, N. H.; HAMED, M. I. A.; ABDEL-FATTAH, M. M.; ABUSABAA, A. H. A.; EL-SAAD, M. T. Design, synthesis and mechanistic study of novel diarylpyrazole derivatives as anti-inflammatory agents with reduced cardiovascular side effects. **Bioorganic Chemistry**, v. 116, art. 105394, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105394>. Acesso em 2 jul. 2025.

ASHTON, A. W.; ZHANG, Y.; CAZZOLLI, R.; HONN, K. V. The role and regulation of Thromboxane A2 signaling in cancer – trojan horses and misdirection. **Molecules**, v. 27, art. 6234, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27196234>. Acesso em 2 jul. 2025.

BAI, H.; YANG, C.; PAN, W.; SHUN, R.; ZHU, B. T. Inhibition of cyclooxygenase by blocking the reducing cosubstrate at the peroxidase site. **European Journal of Pharmacology**, v. 899, art. 174036, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174036>. Acesso em 2 jul. 2025.

BADIMON, L.; VILAHUR, G.; ROCCA, B.; PATRONO, C. The key contribution of platelet and vascular arachidonic acid metabolism to the pathophysiology of

atherothrombosis. **Cardiovascular Research**, v. 117, p. 2001, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab003>. Acesso em 2 jul. 2025.

BIRINGER, R. G. A review of prostanoid receptors: Expression, characterization, regulation, and mechanism of action. **Journal of Cell Communication and Signaling**, v. 15, p. 155, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12079-020-00585-0>. Acesso em 2 jul. 2025.

BRAUNE, S.; KÜPPER, J.; JUNG, F. Effect of prostanoids on human platelet function: An overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, art. 9020, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21239020>. Acesso em 2 jul. 2025.

BHATIA, P.; SINGH, N. Thromboxane A2 synthase inhibition ameliorates endothelial dysfunction, memory deficits, oxidative stress and neuroinflammation. **Physiology & Behavior**, v. 241, art. 113592, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113592>. Acesso em 2 jul. 2025.

CANZI, E. F.; LOPES, R. B.; ROBELDO, T.; BORRA, R.; SILVA, M. F. G. F.; OLIVEIRA, R. V.; MAIA, Q. B. C. Prostaglandins E2 and F2 α levels in human menstrual fluid. **Journal of Chromatography B**, v. 1109, p. 60-66, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.01.025>. Acesso em 2 jul. 2025.

CEBULLA, D.; GEFFEN, C. V.; KOLAHIAN, S. The role of PGE2 and EP receptors on lung immune and structural cells. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 241, art. 108313, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108313>. Acesso em 2 jul. 2025.

CIVELEK, E.; OZEN, G. The biological actions of prostanoids in adipose tissue. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 186, art. 102508, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2022.102508>. Acesso em 2 jul. 2025.

COLLU, R.; POST, J. M.; SCHERMA, M.; GIUNTI, E.; FRATTA, W.; LUTZ, B.; FADDA, P.; BINDILA, L. Altered brain levels of arachidonic acid-derived inflammatory eicosanoids. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1865, art. 158578, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2019.158578>. Acesso em 2 jul. 2025.

CUI, J.; SHAN, K.; YANG, Q.; CHEN, W.; FENG, N.; CHEN, Y. Q. Eicosanoid production by macrophages during inflammation depends on the M1/M2 phenotype. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 160, art. 106635, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106635>. Acesso em 2 jul. 2025.

DAS, U. N. Bioactive lipids in COVID-19: Further evidence. **Archives of Medical Research**, v. 52, p. 107-120, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.09.006>. Acesso em 2 jul. 2025.

DOMINGO, C.; PALOMARES, S.; SANDHAM, D. A.; ERPENBECK, V.; ALMAN, P. The prostaglandin D2 receptor 2 pathway in asthma. **Respiratory Research**, v. 19, p. 1-8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0893-x>. Acesso em 2 jul. 2025.

ERTAŞ, M.; BILTEKIN, S. N.; BERK, B.; YURTTAŞ, L.; DEMIRAYAK, S. Synthesis of triazine derivatives and COX inhibitory activity. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon**, v. 197, p. 1123, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2062756>. Acesso em 2 jul. 2025.

EMON, N. U.; ALAM, S.; RUDRA, S.; AL HAIDAR, I. K.; FARHAD, M.; RANA, M. E. H.; GANGULY, A. Antipyretic activity of Caesalpinia digyna leaves extract. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, p. 5302-5309, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.05.050>. Acesso em 2 jul. 2025.

FAGGIANO, A.; MAZZILLI, R.; NATALICCHIO, A.; et al. Corticosteroids in oncology. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 180, art. 103826, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103826>. Acesso em 2 jul. 2025.

FINETTI, F.; TRAVELLI, C.; ERCOLI, J.; COLOMBO, G.; BUOSO, E.; TRABALZINI, L. Prostaglandin E2 and cancer. **Biology**, v. 9, n. 12, art. 434, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biology9120434>. Acesso em 2 jul. 2025.

FONTÁNYI, Z.; SZIVA, E. R.; PÁL, E.; HADJADJ, L.; MONORI-KISS, A.; HORVÁTH, E. M.; BENKO, R.; MAGYAR, A.; HEINZLMANN, A.; BENYÓ, Z.; NÁDASY, G. L.; MASSZI, G.; VÁRBÍRÓ, S. Vitamin D deficiency reduces vascular reactivity of coronary arterioles in male rats. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 43, p. 79, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cimb43010007>. Acesso em 2 jul. 2025.

GAO, L.; SHI, H.; SHERCHAN, P.; TANG, H.; PENG, L.; XIE, S.; LIU, R.; HU, X.; TANG, J.; XIA, Y.; ZHANG, J. H. Inhibition of lysophosphatidic acid receptor 1 attenuates neuroinflammation via PGE2/EP2/NOX2 signalling. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 91, p. 615-626, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.09.032>. Acesso em 2 jul. 2025.

GARTNER, S.; ROCA-FERRER, J.; FERNANDEZ-ALVAREZ, P.; LIMA, I.; ROVIRA-AMIGO, S.; GARCÍA-ARUMI, E.; TIZZANO, E. F.; PICADO, C. Elevated prostaglandin E2 synthesis in cystic fibrosis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, art. 2050, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm13072050>. Acesso em 2 jul. 2025.

GRYCMACHER, K.; BORUSZEWSKA, D.; SINDEREWICZ, E.; KOWALCZYK-ZIEBA, I.; STAŻKIEWICZ-CHODOR, J.; WOCLAWEK-POTOCKA, I. Prostaglandin F2 α production possibility and its receptors expression in bovine embryos. **BMC Veterinary Research**, v. 15, p. 1-15, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1939-0>. Acesso em 2 jul. 2025.

HENDAWY, O. M.; GOMAA, H. A. M.; ALZAREA, S.; ALSHAMMARI, M. S.; MOHAMED, F. A. M.; MOSTAFA, Y. A.; ABDELAZEEM, A. H.; ABDELRAHMAN, M. H.; TREMBLEAU, L.; YOUSIF, B. G. M. Novel diaryl pyrazole-3-carboxamides as selective COX-2/sEH inhibitors. **Bioorganic Chemistry**, v. 116, art. 105302, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105302>. Acesso em 2 jul. 2025.

HU, J.; YANG, Z.; CHEN, X.; KUANG, S.; LIAN, Z.; KE, G.; LIAO, R.; MA, J.; LI, S.; ZHANG, L.; ZHUO, L.; FENG, Z.; LIANG, H.; LIN, T.; DONG, W.; LI, R.; LI, Z.; CHEN, Y.; LIANG, X.; SHI, W.; LIU, S. Thromboxane A2 is involved in hypertension in chronic kidney disease rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 909, art. 174435, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174435>. Acesso em 2 jul. 2025.

JU, Z.; LI, M.; XU, J.; HOWELL, D. C.; LI, Z.; CHEN, F. Recent development on COX-2 inhibitors as anti-inflammatory agents. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 12, p. 2807, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.01.002>. Acesso em 2 jul. 2025.

KALKMAN, H. O.; HERSBERGER, M.; WALITZA, S.; BERGER, G. E. Molecular mechanisms of the antidepressant activity of omega-3 fatty acids. **International**

Journal of Molecular Sciences, v. 22, art. 4393, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/ijms22094393>. Acesso em 2 jul. 2025.

KITAGAWA, K.; HAMAGUCHI, A.; FUKUSHIMA, K.; NAKANO, Y.; REGAN, W. R.; MASHIMO, M.; FUJINO, H. Down-regulation of COX-2 and PGE2 by interleukin-4.

European Journal of Pharmacology, v. 920, art. 174863, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174863>. Acesso em 2 jul. 2025.

KOEBERLE, A.; WERZ, O. Natural products as inhibitors of prostaglandin E2 and 5-lipoxygenase biosynthesis. **Biotechnology Advances**, v. 36, p. 1709-1723, 2018.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.02.010>. Acesso em 2 jul. 2025.

KLOSKAR, A.; MALINOWSKA, M.; GABI-CIMINSKA, M.; JAKÓBKIEWICZ-BANECKA, J. Lipids and lipid mediators in ischemic stroke. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, art. 3618, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/ijms21103618>. Acesso em 2 jul. 2025.

KRATZ, D.; WILKEN-SHMITZ, A.; SENS, A.; HAHNEFELD, A.; SCHOLICH, K.; GEISLINGER, G.; GURKE, R.; THOMAS, D. Post-mortem changes of prostanoid concentrations in tissues of mice. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 162, art. 106660, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106660>. Acesso em 2 jul. 2025.

KRÜGER-GENGE, A.; SCHULZ, C.; KRATZ, K.; LENDLEIN, A.; JUNG, F.

Comparison of substrate materials in endothelialization studies. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v. 69, p. 437-445, 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.3233/CH-189904>. Acesso em 2 jul. 2025.

KHANNA, S.; CHICHESTER, K.; DEVINE, K.; GAO, P.; SAINI, S.; OLIVER, E.

Increased local production of PGD2 in skin lesions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 149, p. 221, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.722>. Acesso em 2 jul. 2025.

LEE, K.; LEE, S. H.; KIM, T. H. Biology of prostaglandins and their role in allergic airway disease therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, art.

1851, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21051851>. Acesso em 2 jul. 2025.

LITWACK, G. **Hormones**. 4. ed. United Kingdom: Academic Press, 2022. p. 474.

LIU, T. C.; CHIANG, C. F.; HO, C. T.; CHAN, J. P. Effect of GnRH on ovulatory response in dairy cows. **Theriogenology**, v. 105, p. 45-50, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.09.013>. Acesso em 2 jul. 2025.

LOPES, A. J. O.; VASCONCELOS, C. C.; PEREIRA, F. A. N.; SILVA, R. H. M.; QUEIROZ, P. F. S.; FERNANDES, C. V.; GARCIA, J. B. S.; RAMOS, R. M.; ROCHA, C. Q.; LIMA, S. T. J. R. M.; CARTÁGENES, M. S. S.; RIBEIRO, M. N. S. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of pollen extract. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, art. 4512, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20184512>. Acesso em 2 jul. 2025.

LUCAS, G. N. C.; LEITÃO, A. C. C.; ALENCAR, R. L.; XAVIER, R. M. F.; DAHER, E. F.; SILVA, G. B. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by NSAIDs. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, p. 124-130, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107>. Acesso em 2 jul. 2025.

MARTÍNEZ-PALACIOS, C. A.; CONCHA-SANTOS, S.; TOLEDO-CUEVAS, E. M.; RÍOS-DURÁN, M. G.; MARTÍNEZ-CHÁVEZ, C. C.; NAVARRETE-RAMÍREZ, P.; RAGGI, L.; STRUSSMANN, C.; HUALDE, J. P.; DEMICHELI, M. A.; MADRIGAL, J. F. High levels of docosahexaenoic acid in silversides. **Neotropical Ichthyology**, v. 18, p. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-0224-2019-0089>. Acesso em 2 jul. 2025.

MARONE, G.; GALDIERO, M. R.; PECORARO, A.; PUCINO, V.; CRISCUOLO, G.; TRIASSI, M.; VARRICCHI, G. Prostaglandin D2 receptor antagonists in allergic disorders. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 28, p. 73-84, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1555237>. Acesso em 2 jul. 2025.

MEREY, L. S. F.; PALHARES, D. B.; PORTO, K. R. A.; MULLER, K. T. C. Ácidos graxos polinsaturados no sangue de gestantes. **Interações**, v. 19, p. 845-853, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.20435/inter.v19i4.1615>. Acesso em 2 jul. 2025.

MIAO, L. H.; REMO, S. C.; ESPE, M.; PHILIP, A. J. P.; HAMRE, K.; FJELLDAL, P. G.; SKJAERVEN, K.; HOLEN, E.; VIKESA, V.; SISSENER, N. H. Dietary plant oil and eicosanoid metabolism of Atlantic salmon. **Fish and Shellfish Immunology**, v. 123, p. 194-206, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2022.02.049>. Acesso em 2 jul. 2025.

MORO, M. G.; OLIVEIRA, M. D. S. O.; TEIXEIRA, S. A.; MUSCARÁ, M. N.; SPOLIDORIO, L. C.; HOLZHAUSEN, M. Effects of selective versus non-selective COX-2 inhibition. **Brazilian Dental Journal**, v. 30, p. 133-138, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-6440201902241>. Acesso em 2 jul. 2025.

NAM, G. S.; LEE, K.; NAM, K. Morin hydrate inhibits platelet activation. **European Journal of Pharmacology**, v. 865, art. 172734, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172734>. Acesso em 2 jul. 2025.

NASRY, W. H. S.; RODRIGUEZ-LECOMPTE, J. C.; MARTIN, C. K. Role of COX-2/PGE2 in oral squamous cell carcinoma. **Cancers**, v. 10, art. 348, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers10100348>. Acesso em 2 jul. 2025.

NESARAGI, A. R.; KAMBLE, R. R.; DIXIT, S.; KODASI, B.; HOOLAGERI, S. R.; BAYANNAVAR, P. K.; DASAPPA, J. P.; VOOTLA, S.; JOSHI, S. D.; KUMBAR, V. M. Green synthesis of therapeutically active oxadiazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 43, art. 128112, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128112>. Acesso em 2 jul. 2025.

PIROLA, L.; CIESIELSKI, O.; BALCERCZYK, A. Role of ketone bodies and ketogenic diet in endothelial dysfunction. **Biochemical Pharmacology**, v. 206, art. 115346, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115346>. Acesso em 2 jul. 2025.

PIPER, K.; GARELNABI, M. Eicosanoids and cardiometabolic health. **Journal of Clinical and Translational Endocrinology**, v. 19, art. 100216, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2020.100216>. Acesso em 2 jul. 2025.

PRABHA, B.; SINI, S.; PRIYADARSHINI, T. S.; SASIKUMAR, P.; GOPALAN, G.; JOSEPH, J. P.; JITHIN, M. M.; SIVAN, V. V.; JAYAMURTHY, P.; RADHAKRISHNAN, K. V. Anti-inflammatory effect of ellagic acid derivative. **Natural Product Research**, v. 35, p. 3156, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1690486>. Acesso em 2 jul. 2025.

RASGOTI, S.; WILLMES, D. M.; NASSIRI, M.; BABINA, M.; WORM, M. PGE2 deficiency predisposes to anaphylaxis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, p. 1387-1396, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.046>. Acesso em 2 jul. 2025.

RAUT, S.; KUMAR, A. V.; DESHPANDE, S.; KHAMBATA, K.; BALASINOR, N. H. Sex hormones regulate lipid metabolism in Sertoli cells. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 211, art. 105898, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105898>. Acesso em 2 jul. 2025.

RITTCHEM, S.; HEINEMANN, A. Therapeutic potential of hematopoietic prostaglandin D2 synthase. **Cells**, v. 8, art. 619, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells8060619>. Acesso em 2 jul. 2025.

ROCHA, S.; AMARO, A.; FERREIRA-JÚNIOR, M. D.; PROENÇA, C.; SILVA, A. M. S.; COSTA, V. M.; OLIVEIRA, S.; FONSECA, D. A.; SILVA, S.; CORVO, M. L.; FREITAS, M.; MATAFOME, P.; FERNANDES, E. Melanoxetin attenuates oxidative stress in diabetes mellitus model. **Pharmaceutics**, v. 16, art. 261, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020261>. Acesso em 2 jul. 2025.

RODRIGUES, A. S.; SILVA, M. A. A.; BRANDÃO, T. O.; NASCIMENTO, A. B.; BITTENCOURT, R. F.; CHALHOUN, M.; BITTENCOURT, T. C. B. S. C.; RIBEIRO FILHO, A. Eficácia da associação PGF2 alfa-eCG em vacas leiteiras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p. 1518-1527, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5371>. Acesso em 2 jul. 2025.

SASAKI, Y.; KUWATA, H.; AKATSU, M.; YAMAKAWA, Y.; OCHIAI, T.; YODA, E.; NAKATANI, Y.; YOKOYAMA, C.; HARA, S. Involvement of prostacyclin synthase in obesity. **Prostaglandins and Other Lipid Mediators**, v. 153, art. 106523, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2020.106523>. Acesso em 2 jul. 2025.

SHEN, S.; GONG, C.; JIN, K.; ZHOU, L.; XIAO, Y.; MA, L. Omega-3 supplementation and coronary heart disease risks. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 1-14, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.809311>. Acesso em 2 jul. 2025.

SHEN, B. Q.; SANKARANARAYANAN, I.; PRINCE, T. J.; FERREIRA, D. T. Sex differences in prostaglandin signaling. **Scientific Reports**, v. 13, art. 4670, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31603-x>. Acesso em 2 jul. 2025.

SHI, H.; SUN, X.; KONG, A.; MA, H.; XIE, Y.; CHENG, D.; KONG, C.; WONG, C.; ZHOU, Y.; GU, J. Cadmium induces epithelial-mesenchymal transition via PGE2. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 207, art. 111480, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111480>. Acesso em 2 jul. 2025.

TANG, X.; HOU, Y.; SCHWARTZ, T. W.; HAEGGSTROM, J. Z. Metabolite G-protein coupled receptor signaling. **Biochemical Pharmacology**, v. 204, art. 115208, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115208>. Acesso em 2 jul. 2025.

UCHIDA, Y.; SOMA, T.; KAKAGOME, K.; KOBAYASHI, T.; NAGATA, M. Implications of prostaglandin D2 and leukotrienes in asthma. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 123, p. 88, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.04.008>. Acesso em 2 jul. 2025.

WANG, M.; MA, L.; YANG, Y.; XIAO, Z.; WAN, J. N-3 fatty acids in alcoholic liver disease. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, p. 116-129, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1544542>. Acesso em 2 jul. 2025.

WAUTIER, J. L.; WAUTIER, M. P. Pro- and anti-inflammatory prostaglandins and cytokines in humans. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, art. 9647, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24119647>. Acesso em 2 jul. 2025.

WONG, G. S.; REDES, J. L.; BALENGA, N.; MCCULLOUGH, M.; FUENTES, N.; GOKHALE, A.; WHITE-KOZIOL, C.; JUDE, J. A.; MADIGAN, L. A.; CHAN, E. C.; JESTER, W. H.; BIARDEL, S.; FLAMAND, N.; P.; R. A.; DRUEY, K. M. RGS4 promotes airway hyperresponsiveness by inhibiting PGE2 biosynthesis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, p. 1152-1164, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.004>. Acesso em 2 jul. 2025.

WRÓBEL-BIEDRAWA, D.; PODOLAK, I. Anti-neuroinflammatory effects of adaptogens. **Molecules**, v. 29, art. 866, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29040866>. Acesso em 2 jul. 2025.

XIA, F.; HE, C.; REN, M.; XU, F.; WAN, J. Quantitative profiling of eicosanoids in type 2 diabetes mellitus. **Analytica Chimica Acta**, v. 1120, p. 24-35, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.04.064>. Acesso em 2 jul. 2025.

XIA, J.; WANG, S.; ZHANG, J. Anti-inflammatory and antioxidative effects of conbercept. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 508, p. 1264-1270, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.049>. Acesso em 2 jul. 2025.

YU, L.; LIU, Q.; CANNING, B. J. Autocrine and paracrine regulation of allergen-induced mast cell mediator release. **European Journal of Pharmacology**, v. 822, p. 108-118, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.11.017>. Acesso em 2 jul. 2025.