

Estudo dos leucotrienos no humor aquoso e soro de pacientes portadores de uveítes e controles

Análise de 93 casos¹

MARIZA TOLEDO DE ABREU²; NICOLAS G. BAZAN³; HAYDEE E. P. BAZAN³; TANIA GUIDUGLI²; RUBENS BELFORT JR.²

INTRODUÇÃO

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese das uveítes permanece desconhecido. Mesmo nos processos onde uma etiologia infecciosa está envolvida, os mecanismos de hipersensibilidade parecem ter importância na manutenção ou mesmo na gênese das lesões. Por esta razão, na maioria das uveítes o tratamento é feito com esteróides, associados ou não a um agente antimicrobiano.

Os esteróides possuem efeitos colaterais indesejáveis, além de favorecer a multiplicação de agentes patogênicos por provocar um rebaixamento global dos mecanismos de imunidade. Da mesma forma, os imunossuppressores deprimem as células sanguíneas. Quando pudermos conhecer melhor os mecanismos imunopatológicos envolvidos nas uveítes, será possível atuar nas respostas celulares especificamente alteradas numa determinada doença inflamatória intraocular.

Na tentativa de compreender melhor estas alterações, vários estudos foram feitos, sendo que em uveítes humanas, o humor aquoso, por ser um líquido de fácil acesso, tem sido o mais freqüentemente estudado¹⁻³.

A resposta inflamatória compreende a ativação de várias células que atuam em conjunto para defender e proteger o organismo. A ativação celular envolve eventos mediados por receptor e mensageiros extracelulares durante a fase aguda da inflamação. Eventos semelhantes ocorrem em outras etapas da resposta inflamatória, quando as células recebem os sinais e codificam ordens específicas aos compartimentos intracelulares, levando à resposta fisiológica. Esta série de eventos é chamada de transdução de sinais celulares.

A membrana celular altamente não é mais considerada uma mera barreira para o meio externo. A maneira pela qual o metabolismo dos componentes da membrana celular é controlado tornou-se uma chave na tentativa de caracterizar a regulação de funções celulares importantes, como a transdução de sinais celulares e geração de segundos mensageiros, ativação de receptores, liberação de neurotransmissores, eventos secretórios exocitóticos e fusão de membranas⁴.

As membranas celulares são constituídas de uma dupla camada de fosfolípidos onde estão inseridos receptores, enzimas e outras proteínas⁵. Os fosfolípidos possuem duas caudas de ácido graxo hidrofóbico arranjadas no interior da célula, e uma cabeça hidrofílica (polar) posicionada no meio extracelular.

Os receptores de membrana são macromoléculas que possuem dupla função de reconhecer um sinal químico e iniciar uma resposta fisiológica. Diversos agentes reguladores, como os hormônios e os neurotransmissores são ligantes que podem agir como sinais químicos reconhecidos

para estes receptores. No local do receptor ocorre um tipo especial de ligação que envolve a integração ligante-receptor.

Hormônios são substâncias que transferem informação de um grupo de células a outro tecido distante. Os hormônios são considerados primeiros mensageiros que interagem com os sítios receptores especificamente localizados na superfície externa da membrana celular. Esta interação hormônio-receptor resulta na mudança de atividade de enzimas ligadas à membrana celular. Por ação desta enzima, ocorre a produção de uma substância, chamada segundo mensageiro, que transmite informação para o sistema metabólico da célula⁶.

As proteínas do receptor situam-se na face externa da membrana. Quando ativadas, elas conferem um sinal molecular na membrana interna para as proteínas efetoras, que estão voltadas para o citoplasma. Uma proteína acoplada, a proteína G, está localizada entre o receptor e o efetor. Algumas proteínas são inibitórias e outras estimulatórias (Fig. 1).

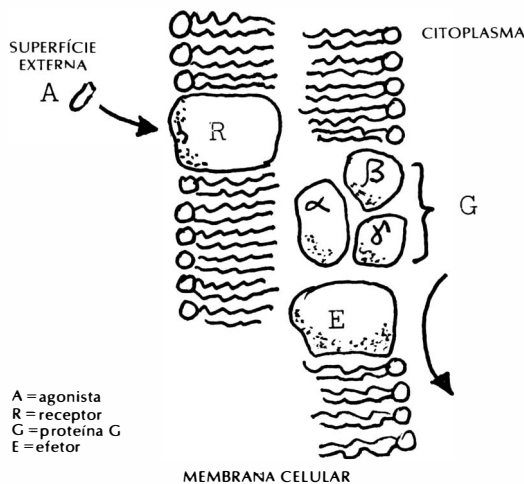


Fig. 1

Os mediadores da inflamação são considerados segundos mensageiros e compreendem um grupo heterogêneo de substâncias químicas que apresentam em comum o fato de serem formadas a partir de precursores inativos em resposta à inflamação e portanto, seu conteúdo fora da atividade inflamatória é indetectável.

1 "Prêmio Oftalmologia Clínica" — Tema livre brasileiro premiado — XXV Congresso Brasileiro de Oftalmologia e XVII Congresso Panamericano de Oftalmologia — Rio de Janeiro (RJ) — 3 a 6 de setembro de 1989.

2 Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

3 Louisiana State University, New Orleans, Estados Unidos.

Os mediadores da inflamação derivados da membrana celular são aqueles formados a partir de precursores existentes nos fosfolípidos que constituem as membranas das células. Estes mediadores são bastante potentes e vem sendo muito estudados nos últimos anos porque a superativação dos mecanismos que levam à síntese e liberação destes mediadores pode levar a perdas funcionais e à inflamação crônica.

Entre eles estão as prostaglandinas e os leucotrienos. Estes compostos são derivados de um precursor comum, o ácido araquidônico, que conforme a enzima em questão, formará prostaglandinas e tromboxanas (ciclooxigenase) ou leucotrienos (lipoxigenase).

Os leucotrienos compõem-se de um grupo de substâncias cuja natureza química foi esclarecida em 1977, e desde então várias de suas funções tem sido demonstradas.

Os leucotrienos C4 e D4 (LTC4 e LTD4) constituem o SRS-A ("slow-reacting-substance of anaphylaxis) e são considerados os principais mediadores da contração da musculatura lisa da asma brônquica humana⁷. Os níveis de LTC4 no fluido lacrimal de indivíduos com rinoconjuntivite por pólen mostraram-se significativamente aumentados após estímulo antigênico⁸. A geração de SRS, que a princípio foi considerada como característica de reações anafiláticas, atualmente foi demonstrada poder ocorrer em macrófagos peritoniais de camundongos em consequência de fagocitose⁹.

Leucotrieno B4 (LTB4) injetado na câmara anterior de coelhos produz acúmulo de polimorfonucleares no humor aquoso¹⁰.

Lesão criogênica provocada na córnea de coelhos induziu à ativação da lipoxigenase em todas as camadas da córnea e ainda, quando ácido araquidônico foi injetado na câmara anterior após lesão criogênica da córnea, houve um acúmulo de produtos da lipoxigenase e ciclooxigenase no humor aquoso e corpo ciliar¹¹.

Uveíte experimental induzida por antígeno-S em cobaias exibiu aumento significante de LTC4 no humor aquoso, quando comparada a controles¹².

A úvea humana foi demonstrada ser capaz de produzir leucotrienos¹³.

Alguns estudos em uveítes humanas forma realizados com resultados conflitantes. Parker e cols. analisaram o humor aquoso de 14 pacientes com uveítes e de 7 controles, não encontrando diferença significativa nos níveis de LTC4 e B4 entre os dois grupos¹⁴. Miyanga e cols. reportaram diferença significativa nos níveis de LTB4 no humor aquoso de 10 pacientes com síndrome de Behçet quando comparados a controles¹⁵.

Como os leucotrienos parecem ter importância em uveítes experimentais e os resultados de sua dosagem em amostras pequenas ainda são conflitantes, justifica-se verificar o seu papel na gênese de uveítes humanas. Estes estudos

deverão fundamentar novas estratégias terapêuticas no futuro.

PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS

Foram coletados humor aquoso e sangue de 100 pacientes, sendo 63 portadores de patologias oculares inflamatórias (60 uveítes) e 37 portadores de patologias oculares não inflamatórias (32 com catarata senil), considerados controles.

Todos os pacientes sofreram paracentese, sendo que 0,1 a 0,2 ml de humor aquoso foram retirados cuidadosamente, evitando tocar a íris. O humor aquoso dos pacientes controle foi retirado momentos antes da abertura da câmara anterior durante o ato cirúrgico, e foi transferido diretamente para os tubos de estocagem e mantidos a -70°C até ser enviado para as análises.

O humor aquoso dos pacientes que apresentavam uveítes foi centrifugado, e as células estocadas separadamente da parte líquida a -70°C .

Após venóclise, o sangue foi deixado coagular à temperatura ambiente, e depois centrifugado para isolar o soro. Este foi mantido a -70°C .

As primeiras 37 amostras de humor aquoso e soro foram mantidas à temperatura ambiente durante o seu preparo para a estocagem, enquanto que as 63 amostras seguintes foram mantidas em gelo durante este período.

As amostras foram analisadas para LTC4, e algumas também para LTB4 por radioimunoensaio. Algumas foram analisadas por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). Todas as análises foram feitas no Laboratório de Pesquisas Oculares da Universidade do Estado da Louisiana.

Para a análise estatística foram utilizados os testes não paramétricos, sendo usada a prova de Wilcoxon para amostras pareadas e a prova de Mann-Whitney para amostras independentes.

Foram excluídos da análise estatística: os casos analisados por HPLC; os casos de n° 14, 21, 66 e 98 por terem seus tubos de vidro quebrados durante o transporte; o caso 17 por estar usando esteróide; os casos n° 4, 11 e 12 por apresentarem patologias oculares inflamatórias não uveíte (endoftalmite e úlcera bacteriana de córnea); e umas poucas amostras onde foram analisados os níveis de LTB4.

Os casos de n° 22, 26, 27, 29, 30, 31, 32 e 33, todos portadores de toxoplasmose ocular, foram analisados em "pool" de humor aquoso, células e soro, para aumentar o tamanho das amostras e facilitar o HPLC.

RESULTADOS

Os diagnósticos dos pacientes, número de ordem, tempo de sintomatologia, quantidade de células na câmara anterior, medicação e valores de LTC4 e LTB4 encontram-se na tabela I.

TABELA I
Diagnósticos, números de ordem, tempo de sintomatologia, quantidade de células na câmara anterior, medicação e valores de LTC4 e LTB4

Diagnóstico	Nº	Tempo hist.	Cél. (+)	Medic.	LTC4/B4 HA pg/ml	LTC4/B4 células pg/amos.	LTC4/B4 soro pg/ml
Amostras não mantidas no gelo							
Úlc. trófica	3	—	—	—	0		
Catarata	10	—	—	—	0		
Catarata	15	—	—	—	0		
Catarata	35	—	—	—	0* /0*		152/132
Catarata	36	—	—	—	0* /0*		140/200
Toxoplasmose	2	4d	0	—	200		68
Toxoplasmose	13	2m	2	—	160		

(Cont.)

Diagnóstico	Nº	Tempo hist.	Cél. (+)	Medic.	LTC4/B4 HA pg/ml	LTC4/B4 células pg/amos.	LTC4/B4 soro pg/ml
Toxoplasmose	19	6d	3	—	150		63
Toxoplasmose	22	2a	4	—			
Toxoplasmose	26	10d	4	—			
Toxoplasmose	27	1d	4	—			
Toxoplasmose	29	1s	3	—	105/95	0*/20*	0*/8*
Toxoplasmose	30	2s	4	—			
Toxoplasmose	31	2s	4	—			
Toxoplasmose	32	7m	4	—			
Toxoplasmose	33	3d	4	—			
Tipo HLA-B27	1	2d	4	—	220		150
Tipo HLA-B27	6	1m	4	—	0		
Ant. n. gr.?	8	20d	3	—	280		61
Ant. n. gr.?	16	4a	1	—	0		90
Tipo HLA-B27	23	5d	4	—	250	0	120/171
Ant. n. gr.?	24	2d	4	—	300	0	109/200
Ant. n. gr.?	34	1s	3	—	280	0	167/240
Ant. n. gr.?	21	4d	4	—			
Ant. gr.?	5	2d	1	—	0		59
Ant. gr.?	18	2s	1	—	0		58
H. Zoster	37	1m	4	—	280	0	100/112
Behçet	17	4d	4	Predn.	190		96
Behçet	20	5d	4	—	900		625
Catarata	14	—	—	—			
Behçet	28	5d	3	—	0	0	85/160
Endoftalmite	4	8m	4	—	600		90
Endoftalmite	12	1m	4	predn.	260		
Úlc. bact Co	11	2d	4	—	0		
Tuberculose	25	8m	4	—	450	0	77/76
Intermed.	9	1a6m	3	—	0		128

* — amostras analisadas por HPLC HA — humor aquoso ? — de etiologia desconhecida

Diagnóstico	Nº	Tempo hist.	Cél. (+)	Medic.	LTC4/B4 HA pg/ml	LTC4/B4 células pg/amos.	LTC4/B4 soro pg/ml
Amostras mantidas no gelo							
Catarata	51	—	—	—	186		53
Catarata	52	—	—	—			97
Catarata	56	—	—	—	561		85
Catarata	58	—	—	—			130
Catarata	59	—	—	—	1000		119
Catarata	60	—	—	—	289		72
Catarata	61	—	—	—	0		57
Catarata	62	—	—	—	400		102
Gl. e catar.	63	—	—	—	467		62
Gl. e catar.	64	—	—	—	231		94
Pseudofacia	65	—	—	—	462		
Catarata	66	—	—	—			
Catarata	67	—	—	—	450		
Catarata	68	—	—	—	512		
Catarata	69	—	—	—	637		
Catarata	70	—	—	—	647		
Catarata	71	—	—	—	550		
Catarata	72	—	—	—	612		
Catarata	73	—	—	—	470		
Catarata	74	—	—	—	625		
Pseudofacia	75	—	—	—	237		
Catarata	76	—	—	—	645		
Catarata	77	—	—	—	637		
Catarata	78	—	—	—	237		
Catarata	79	—	—	—	645		
Catarata	80	—	—	—	635		
Catarata	81	—	—	—	400		
Catarata	82	—	—	—	282		
Catarata	98	—	—	—			
Catarata	99	—	—	—	625		
Catarata	100	—	—	—	450		
Toxoplasmose	42	3s	4	—	0	0	35
Toxoplasmose	44	3d	4	—	60	21	43
Toxoplasmose	45	2s	3	—	500	57	45
Toxoplasmose	50	1d	3	—	306	23	77
Toxoplasmose	57	2m	4	—	0	0	57
Toxoplasmose	83	5d	3	—	512		
Toxoplasmose	84	2s	3	—	0		
Toxoplasmose	85	1s	4	—	245		

(Cont.)

Diagnóstico	Nº	Tempo hist.	Cél. (+)	Medic.	LTC4/B4 HA pg/ml	LTC4/B4 células pg/amos.	LTC4/B4 soro pg/ml
Toxoplasmose	90	1a5m	4	—	487		
Toxoplasmose	92	4d	4	—	640		
Toxoplasmose	94	2d	4	—	600		
Toxoplasmose	95	6d	4	—	425		
Toxoplasmose	96	9d	4	—	400		
Tipo HLA-B27	38	2d	4	—		21	92
Tipo HLA-B27	43	1s	3	—	275	16	55
Ant. n. gr.?	47	1s	4	—	133	0	0
Tipo HLA-B27	48	6m	3	—	0	50	28
Tipo HLA-B27	49	1s	3	—	85	39	47
Tipo HLA-B27	53	20d	4	—	430	0	39
Tipo HLA-B27	55	5d	3	—	250	0	86
Artr. reum ad.	86	8m	3	—	557		
Ant. n. gr.?	89	9d	2	—	287		
Ant. n. gr.?	91	1s	3	—	487		
Ant. n. gr.?	97	2s	4	—	587		
Tuberculose	41	6d	3	—		0	46
Tuberculose	46	3d	4	—	112	33	77
Ant. n. gr.?	54	10d	4	—	650	23	90
Behçet	39	5d	4	—	830	15	74
Behçet	40	3d	4	—	250	23	55
Sarcoidose	87	9m	4	—	157		
Tuberculose	93	1d	2	—	500		
Dif. n. gr.?	88	3m	3	—	370		

* — amostras analisadas por HPLC HA — humor aquoso ? — de etiologia desconhecida

O LTC4 estava presente no humor aquoso e soro de pacientes com uveítes e controles, com níveis que variaram de zero a 1000 pg/ml.

Os níveis de LTC4 no humor aquoso estavam significativamente mais altos no humor aquoso que no soro de todos os pacientes examinados.

As comparações entre os níveis de LTC4 no humor aquoso de pacientes com uveítes ou controles revelaram níveis significativamente mais altos nas amostras mantidas no gelo durante o preparo do material. No soro, ocorreu o inverso.

Os níveis de LTC4 no humor aquoso de pacientes com uveítes e controles não mostraram diferença significativa.

As uveítes foram divididas em grupos por classificação (anterior granulomatosa e não, intermediária, posterior granulomatosa e difusa granulomatosa e não) e por etiologia (principalmente toxoplasmose, tuberculose, síndrome de Behçet e espondilite anquilosante). Todos estes subgrupos foram comparados aos controles, não mostrando diferença significativa.

As uveítes foram divididas também segundo o tempo de sintomatologia (em intervalos: 1 a 2 dias, 3 a 5 dias, 6 a 10 dias, 11 a 30 dias e mais de 30 dias) e segundo a atividade inflamatória (zero, 1, 2, 3 e 4 cruzes de células na câmara anterior), e comparadas entre si. Os diferentes grupos mostraram-se homogêneos quanto aos níveis de LTC4 presentes no humor aquoso.

DISCUSSÃO

A discussão dos resultados envolve mais perguntas que respostas.

As comparações entre níveis de LTC4 no humor aquoso e soro de pacientes com uveítes e controles revelou valores significativamente mais altos no humor aquoso. Pode-se portanto concluir que os níveis de LTC4 no humor aquoso não devem refletir transmissão passiva do soro por quebra da barreira hemato-aquosa induzida pela paracentese. Se houve produção intraocular de leucotrienos, esta poderia ser decorrente do processo inflamatório. Entretanto, as comparações entre níveis de LTC4 no humor aquoso de

uveítes e controles não revelou diferença significativa. A produção intraocular de leucotrienos poderia estar relacionada ao estímulo da paracentese em si, ou então as doenças oculares não inflamatórias estariam também produzindo estes mediadores.

A ausência de significância entre os níveis de LTC4 no humor aquoso de uveítes e controles não exclui definitivamente a importância dos leucotrienos na gênese da inflamação uveal, porque a pesquisa ideal deveria ser feita no tecido inflamado. No futuro, a pesquisa dos mediadores da inflamação deverá caminhar para o cultivo de tecidos.

Até onde sabemos, não há na literatura, relatos de dosagens de leucotrienos no soro. Os leucotrienos são mediadores da inflamação produzidos localmente e atuando como segundos mensageiros para a mesma célula que os produziu ou para as células vizinhas. Como não atuam à distância, não teria sentido o seu estudo no soro⁵.

O objetivo de estudar os leucotrienos no soro foi, no presente trabalho, o de poder fazer uma comparação com o humor aquoso e saber se os níveis no humor aquoso não poderiam somente traduzir uma quebra na barreira hemato-aquosa. Contrariamente ao que esperávamos, os leucotrienos puderam ser detectados no soro, e pudemos determinar seus valores séricos normais, através de radioimunoensaio. O significado deste achado é ignorado, mas talvez traduza uma linha básica de produção relacionada ao "turnover" de células sanguíneas. Resta ainda esclarecer se a venóclise poderia, por si, estilar a produção destes mediadores dentro dos vasos.

Com relação ao soro, nos pareceu de relevância os achados dos pacientes de número 17 e 20, ambos portadores de síndrome de Behçet. O nível de LTC4 no soro do paciente de número 20, sem medicação e em crise generalizada sistêmica no momento da coleta foi de 625 pg/ml, enquanto o paciente de número 17, em tratamento com prednisona sistêmica e sem sintomas a não ser oculares, apresentou nível sérico de LTC4 de 96pg/ml

Em alguns casos, as células inflamatórias presentes no humor aquoso foram analisadas para os leucotrienos. Estas células não foram mantidas em meios de cultura, mas até onde sabemos, é a primeira vez que se demonstra que célu-

las inflamatórias do humor aquoso são capazes de produzir LTC4. Devemos ressaltar que neste pequeno número de pacientes os níveis de leucotrienos poderiam ser maiores se as células tivessem sido mantidas em meio de cultura e/ou se, eventualmente, as mesmas não estivessem "exauridas" em sua capacidade de sintetizar leucotrienos.

As comparações feitas entre amostras mantidas no gelo durante o preparo do material e as não mantidas, revelaram níveis de LTC4 significativamente mais altos nas amostras de humor aquoso mantidas no gelo. Isto se deve provavelmente a uma maior inativação deste mediador em temperatura ambiente. Surpreendentemente, as comparações entre amostras de soro mantidas no gelo e não, revelaram níveis de LTC4 significativamente mais elevados para as amostras não mantidas no gelo. A explicação para este achado é desconhecida. Talvez pudesse existir uma substância (enzima) presente no soro e não no humor aquoso, que por sua vez seria mais termolábil que o leucotrieno, e que poderia atuar de maneira mais eficiente em baixa temperatura, explicando assim nossos resultados. No futuro, um melhor conhecimento da degradação dos leucotrienos deverá trazer uma explicação para esses achados.

Este trabalho mostrou também que o LTC4 está presente no humor aquoso de outras patologias oculares inflamatórias, como endoftalmite e úlcera de córnea bacteriana.

Neste estudo, os níveis de LTC4 não tiveram relação com o tempo de sintomatologia e nem com a intensidade do processo inflamatório.

Quanto à etiologia da uveíte, tentamos formar grupos tão homogêneos quanto possível, porém nenhuma etiologia ou subgrupo de classificação de uveíte mostrou índices significativamente mais elevados de LTC4.

RESUMO

Foram estudados 93 pacientes, sendo 59 com uveítes e 34 com patologias oculares não inflamatórias, consideradas controles.

As amostras de humor aquoso e soro foram analisadas para LTC4 por radioimunoensaio.

Os resultados no humor aquoso foram significativamente maiores que no soro em todos os pacientes, sugerindo que houve produção intraocular de leucotrienos.

Não houve diferença significativa entre os valores do humor aquoso das uveítes e controles, sugerindo que a produção intraocular de LT poderia ser decorrente de estimulação pela paracentese ou então as patologias não inflamatórias também poderiam estimular a síntese dos LTs.

Os níveis de LTC4 não mostraram relação com a etiologia das uveítes.

As uveítes tiveram comportamento homogêneo entre si com relação ao tempo de história e atividade inflamatória.

Determinou-se pela primeira vez o conteúdo sérico dos leucotrienos, que se mostrou existir, ao contrário do esperado.

Demonstrou-se pela primeira vez que as células inflamatórias do humor aquoso de uveítes humanas são capazes de produzir LTC4.

SUMMARY

Aqueous humor and serum from 60 uveitis patients and 37 controls (mainly cataracts) were assayed for leukotriene C4 (LTC4). Inflam-

matory cells in anterior chamber were centrifugated and analysed a part. The samples were analysed by radioimmunoassay.

LTC4 levels in aqueous humor were significantly higher than in serum, suggesting intraocular production. There was a tendency of higher serum levels in systemic crisis of Behçet's syndrome.

This is the first time that LTC4 has been detected in inflammatory cells of aqueous humor.

There was no significant difference between LTC4 levels in aqueous humor of uveitis and control patients. The reason for that could be related with the use of aqueous humor instead of uveal tissue, and/or different kinds of uveitis that were studied together. Acute ocular Behçet's crisis showed a tendency to higher levels in the aqueous humor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREU, M. T.; BELFORT JR., R.; MATHEUS, P. C.; SANTOS, L. M. B.; SCHEINBERG, M. A. — T lymphocyte subsets in the aqueous humor and peripheral blood of patients with acute untreated uveitis. *Am. J. Ophthalmol.*, **98**: 62-5, 1984.
2. BELFORT JR., R.; MOURA, N. C.; MENDES, N. F. — T and B lymphocytes in the aqueous humor of patients with uveitis. *Arch. Ophthalmol.*, **100**: 465-7, 1982.
3. OLIVEIRA, A. A. & ORÉFICE, F. — Coeficiente de anticorpos do humor aquoso. Estudo realizado em pacientes com uveíte posterior ativa, supostamente toxoplásmica. Tese de doutoramento apresentada na UFMG, Belo Horizonte, 1984.
4. BIRKLE, D. L. & BAZAN, N. G. — The arachidonic acid cascade and phospholipid and docosahexaenoic acid metabolism in the retina. In *Progress in Retinal Research*, vol. 5, 309-35, Ed. N. Osborne and J. Chader. Oxford and New York, 1986.
5. LEWIS, R. A. — How are prostaglandins and leukotrienes involved in immunological alterations? *J. Trauma*, **24**(9): Suppl.: 125-37, 1984.
6. BAZAN, N. G. & ABREU, M. T. — Cellular responses and chemical mediators in ocular inflammation. Proceedings of World Uveitis Symposium, Guarujá, 1988. In press.
7. WEISS, J. W.; DRAZEN, J. M.; COLES, N. — Bronchoconstrictor effects of leukotriene C in humans. *Science*, **216**: 190-7, 1982.
8. BISGAARD, H.; FORD-HUTCHINSON, A. W.; CHARLSON, S. — Production of peptide-lipid leukotrienes in human tear fluid following antigen challenge. *Prostaglandins*, **28**: 620-2, 1984.
9. BRETZ, U.; DEWALD, B.; PAYNE, T.; SCHNEIDER, J. — Phagocytosis stimulates the release of a slow reacting substance in cultured macrophages. *Br. J. Pharmacol.*, **71**: 631-4, 1980.
10. BHATTACHERJEE, P.; HAMMOND, B.; SALMON, J. A.; STEPHNEY, R.; EAKINS, K. E. — Chemotactic response to some arachidonic acid lipoxigenase products in the rabbit eye. *Eur. J. Pharmacol.*, **73**: 21-8, 1981.
11. BAZAN, H. E. P. — Corneal injury alters eicosanoid formation in the rabbit anterior segment in vivo. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **28**: 314-19, 1987.
12. MAHLBERG, K.; OSYTAŁO, R.; PALKAMA, A.; TALLBERG, T. — Phospholipase A2 and leukotriene C4 in experimental uveitis. *Arvo Abstracts*, p. 98, 1985.
13. KULKARNI, P. S.; RODRIGUEZ, A. V.; SRINIVASAN, B. D. — Human anterior uvea synthesizes lipoxigenase products from arachidonic acid. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **25**: 201-3, 1984.
14. PARKER, J. A.; GOETZL, E. J.; FRIEDLANDER, M. H. — Leukotrienes in the aqueous humor of patients with uveitis. *Arch. Ophthalmol.*, **104**: 722-4, 1986.
15. MIYANAGA, Y.; KIN, K.; TAKANO, M.; SHINRIKI, Y. — Studies on leukotriene B4 in the experimental and clinical uveitis. Abstract of the *Internacional Symposium on Prostaglandins and Related Compounds in Ophthalmology*, p. 27, 1986.