

Sabrina Frighetto Henrich^{1,2}, Tatiana Helena Rech^{3,2}, Cristiane Ritter⁴, Monique Michels⁴, Felipe Dal-Pizzol¹, Gilberto Friedman^{1,2}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade do Extremo Sul Catarinense - Criciúma (SC), Brasil.

Associação entre proteína 1 relacionada à uteroglobulina e gravidade da lesão por inalação de fumaça

Association of uteroglobin-related protein 1 with smoke inhalation injury severity

RESUMO

Objetivo: Avaliar a expressão sérica da proteína 1 relacionada à uteroglobulina na fase inicial após lesões por inalação de fumaça e sua associação com a gravidade da lesão por inalação em pacientes queimados.

Métodos: A lesão por inalação de fumaça ou produtos químicos se associa com morbidade e mortalidade. As consequências da inalação resultam de uma resposta inflamatória. A proteína 1 relacionada à uteroglobulina é anti-inflamatória e pode melhorar a inflamação pulmonar. Nossa hipótese é que os níveis de proteína 1 relacionada à uteroglobulina podem refletir a gravidade da doença e prever o desfecho em pacientes com lesão por inalação. Incluíram-se prospectivamente neste estudo 16 pacientes com diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo decorrente de lesão por inalação de fumaça. Em todos os pacientes, colheu-se amostra de plasma quando da

admissão à unidade de terapia intensiva, para avaliar a gravidade da lesão por inalação dentro de 72 horas. Os níveis plasmáticos de proteína 1 relacionada à uteroglobulina foram determinados em duplicata por meio de ensaio de imunoadsorção ligado à enzima.

Resultados: A média de idade foi de 23 ± 5 anos, e a distribuição da lesão por inalação foi: três em grau 1, quatro em grau 2 e nove em grau 3. O nível de proteína 1 relacionada à uteroglobulina foi relacionado ao grau de severidade (grau 1: $0,389 \pm 0,053$ unidade arbitrária versus grau 2: $0,474 \pm 0,0423$ unidade arbitrária versus grau 3: $0,580 \pm 0,094$ unidade arbitrária; $p = 0,007$).

Conclusão: Os níveis plasmáticos de proteína 1 relacionada à uteroglobulina se associam com o grau da lesão pulmonar por inalação.

Descritores: Uteroglobulina; Broncoscopia; Queimaduras; Lesão por inalação de fumaça; Morbidade; Mortalidade

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 13 de novembro de 2019

Aceito em 18 de agosto de 2020

Autor correspondente:

Gilberto Friedman

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rua Ramiro Barcelos, 2.350, 13° andar

CEP: 90035-003 - Porto Alegre (RS), Brasil

E-mail: gfriedman@hcpa.edu.br

Editor responsável: Alexandre Biasi Cavalcanti

DOI: 10.5935/0103-507X.20210035

INTRODUÇÃO

As queimaduras são importante problema global de saúde, acarretando a morte de mais de 175 mil vítimas a cada ano.⁽¹⁾ Em sua maioria, decorrem de acidentes domésticos que envolvem líquidos ferventes, fogo ou contato com objetos.⁽¹⁾ A mortalidade tem diminuído em razão dos avanços recentes nos cuidados, sendo que, atualmente, a principal causa de morte em pacientes queimados são as lesões por inalação.⁽²⁾ Há significativa morbidade e mortalidade associada a lesões pulmonares por inalação de fumaça ou produtos de combustão,⁽²⁾ podendo envolver lesão térmica, irritação química, toxicidade sistêmica ou qualquer combinação dessas. Lesões pulmonares e cutâneas aumentam a necessidade de ressuscitação hídrica agressiva, o que pode levar à disfunção pulmonar progressiva, à maior tempo sob ventilação e à pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório

agudo.^(3,4) Contudo, não existe atualmente um padrão-ouro para a estratégia diagnóstica, sendo o tratamento, em geral, de suporte.^(3,4)

As consequências da inalação de fumaça são frequentemente devidas a respostas inflamatórias que dependem de uma série de mediadores, cujo papel ainda não foi claramente esclarecido.⁽³⁾ Embora a mortalidade diretamente associada com a inalação de fumaça seja relativamente baixa (0 - 11%), ela pode ser de até 90% quando combinada com queimaduras.⁽⁵⁾

A interação entre esses mediadores em casos de doenças críticas demanda uma base mais teórica e clínica, além de pesquisa laboratorial. Em pacientes com inalação de fumaça, a resposta inflamatória pulmonar aumenta para cada grau de lesão inalatória, e baixa responsividade pulmonar se associa com mortalidade.⁽⁶⁾

A proteína 1 relacionada à uteroglobulina (UGRP1), uma secretoglobulina, é uma pequena proteína pertencente à família CC16. Ela é uma proteína de 17 kD, específica para os pulmões, também conhecida como secretoglobulina SCGB3A2. A UGRP1 parece ser altamente específica para as vias aéreas e, como outras pneumoproteínas, é um potencial biomarcador de dano pulmonar. Trata-se de uma proteína recombinante anti-inflamatória que se demonstrou melhorar a inflamação pulmonar em modelos de lesão pulmonar em animais⁽⁷⁻¹⁰⁾ e, provavelmente, em seres humanos.⁽¹¹⁾

Ao que sabemos, a UGRP1 nunca foi medida em casos de lesão pulmonar em queimados. Assim, nossa hipótese é que os níveis de UGRP1 podem refletir a gravidade da doença e prever o desfecho em pacientes críticos com queimaduras por inalação.

Em 27 de janeiro de 2013, 235 pessoas morreram, e outras 143 ficaram gravemente feridas em um incêndio em uma boate em Santa Maria (RS).⁽⁹⁾ Um total de 88 pacientes foi admitido à unidade de terapia intensiva (UTI) com diagnóstico de lesão pulmonar grave por inalação de fumaça e graus variados de queimadura. Dezoito pacientes foram transferidos de Santa Maria para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo 16 deles incluídos neste estudo.

O presente estudo investigou a expressão sérica de UGRP1 logo após as lesões de queimadura e inalação de fumaça, tendo como objetivo correlacionar secretoglobulinas com a gravidade da lesão inalatória em pacientes críticos.

MÉTODOS

Estudo de uma coorte de 18 pacientes críticos, vítimas de um incêndio em Santa Maria e transferidos ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um centro de referência localizado a 300 km de distância do local do incidente. Obteve-se a

assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por um parente próximo para 16 dos pacientes.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número de registro 13-0106).

Conduzimos um estudo prospectivo observacional, que incluiu 16 pacientes admitidos à UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre dentro de 24 horas após a lesão. Todos os pacientes tiveram diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) por inalação de fumaça e foram submetidos a suporte ventilatório. A SDRA foi definida segundo os critérios do Consenso de Berlim.⁽¹²⁾ Em todos os pacientes, foi realizada uma broncoscopia com equipamento flexível (Olympus Medical System Corporation, Hamburg, Alemanha).

Os critérios para broncoscopia incluíram escarro carbonáceo, fuligem nas narinas, queimaduras em cabeça ou pescoço e inalação de fumaça. Colheram-se amostras de sangue por ocasião da admissão à UTI (tempo médio de 24 horas após a lesão inalatória). Foram colhidos dados referentes a variáveis clínicas e desfechos de interesse, inclusive idade, sexo, *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA),⁽¹³⁾ balanço hídrico de 24 horas, área de superfície corpórea queimada, hemodiálise, uso de agentes vasopressores, grau de lesão inalatória, tempo sob suporte ventilatório, tempo de permanência na UTI, tempo de permanência no hospital e taxas de mortalidade em 28 dias e no hospital.

Gradação da lesão inalatória e processamento da amostra

O grau da lesão inalatória foi determinado por três pneumologistas experientes e classificado em quatro categorias (0, 1, 2 ou 3) segundo Chou et al.: grau 0 significa ausência de lesão visível; grau 1 envolve leve edema ou hiperemia, com ou sem fuligem; grau 2 envolve edema ou hiperemia grave, com ou sem fuligem, e grau 3 envolve ulceração, necrose e ausência do reflexo de tosse ou secreção brônquica.⁽⁶⁾

Os níveis plasmáticos de UGRP1 foram determinados em duplicada com utilização de ensaio de imunoabsorção ligado a enzima (ELISA) com dois anticorpos monoclonais contra UGRP1 humana, um antissurfactante, interleucina (IL) 6, IL-8, IL-10 e fator de necrose tumoral (TNF) (ELISA Duo Set® and antibodies kit R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA). Os valores são expressos como unidades arbitrárias por mililitro, e os resultados foram comparados com o grau de lesão inalatória, determinado por broncoscopia.

Análise estatística

A análise estatística foi conduzida com utilização do programa IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS)

Statistics 26.0 for Windows. Os dados categóricos foram descritos como frequências absoluta e relativa. Os dados numéricos são apresentados como média \pm desvio-padrão. As associações univariadas entre variáveis numéricas e categóricas foram testadas com utilização de análise de variância de uma via. Foram realizadas comparações pareadas com utilização do teste *post hoc* de Tukey HSD. A associação entre os níveis plasmáticos de UGRP1 e gravidade da lesão inalatória ajustada para a área de superfície corpórea queimada foi avaliada com utilização de análise de covariância. As comparações pareadas foram realizadas com utilização do teste *post hoc* das menores diferenças significantes. As médias marginais são apresentadas como média \pm erro padrão. Associações univariadas entre outras variáveis numéricas foram avaliadas com utilização do coeficiente de correlação ordinal de Spearman. Consideraram-se significantes valores de probabilidade inferiores a 0,05.

RESULTADOS

Foram incluídos prospectivamente no estudo 16 pacientes, cujas características clínicas e desfechos são apresentados na tabela 1. A tabela 2 mostra as análises bioquímicas. A ventilação mecânica foi realizada no modo controle de volume com um ventilador Servo (Maquet, Rastatt, Alemanha). O tempo mediano sob ventilação mecânica foi de 10 (2 - 23) dias.

Tabela 1 – Características clínicas e desfechos dos pacientes incluídos

Variáveis	
Idade (anos)	23 \pm 5
Sexo masculino	11 (68)
Pneumotórax	5
Hemodiálise	3
Área de superfície corpórea queimada > 20%	7
Choque (uso de vasopressor)	11
Tempo sob ventilação mecânica (dias)	10 \pm 6
Tempo de permanência na UTI (dias)	14 \pm 9
Tempo de permanência no hospital (dias)	19 \pm 9
Mortalidade na UTI	1 (6,2)
Mortalidade em 28 dias	1 (6,2)
Mortalidade no hospital	2 (12,5)
SOFA	
Dia 1	4,5 \pm 2,4
Dia 3	4,7 \pm 3,8
PaO ₂ /FiO ₂	342 \pm 139
Balanco hídrico de 24 horas (L)	5.733 \pm 4.917
Lesão inalatória	
Grau 1	3 (18,7)
Grau 2	4 (25)
Grau 3	9 (56)

UTI - unidade de terapia intensiva; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; PaO₂/FiO₂ - pressão parcial arterial de oxigênio/fracção inspirada de oxigênio. Resultados expressos como média \pm desvio padrão, n (%) ou n.

Tabela 2 - Análises laboratoriais dos pacientes com lesão inalatória

Variáveis	
Pico de lactato (mmol/L)	2,3 \pm 1,9
Pico de PCR (mg/dL)	190 \pm 87
ACTH (pg/dL)	6,46 \pm 5,21
TSH (mU/L)	1,42 \pm 2,03
T4 livre (ng/dL)	21,17 \pm 34,69
IL-10 (pg/mL)	31,38 \pm 10,65
IL-6 (pg/mL)	16,28 \pm 3,01
IL-8 (pg/mL)	54,06 \pm 26,07
UGRP1 (OD/mL)	0,52 \pm 0,11
Antissurfactante (OD/mL)	0,43 \pm 0,13

PCR - proteína C-reativa; ACTH - hormônio adrenocorticotrófico; TSH - hormônio tireoide estimulante; IL - interleucina; UGRP1 - proteína 1 relacionada à uteroglobulina. Resultados expressos como média \pm desvio-padrão.

O grau de lesão inalatória foi classificado como segue: três pacientes apresentavam grau 1; quatro pacientes, grau 2, e nove pacientes eram grau 3. Os níveis plasmáticos de UGRP1 foram relacionados com a gravidade da lesão inalatória (grau 1: 0,39 \pm 0,05 unidade arbitrária; grau 2: 0,47 \pm 0,04 unidade arbitrária; grau 3: 0,58 \pm 0,09 unidade arbitrária; $p = 0,007$) (Figura 1).

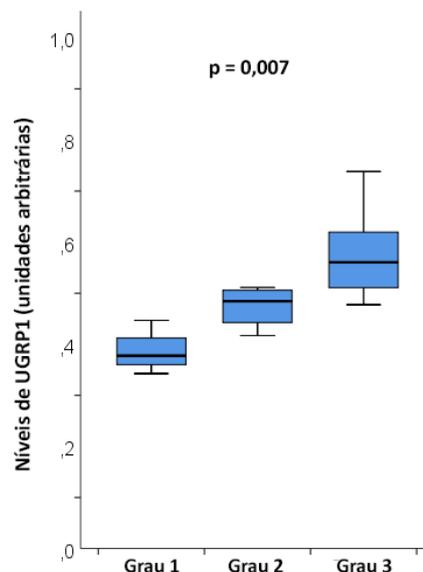


Figura 1 - Associação das concentrações plasmáticas de proteína 1 associada à uteroglobulina e gravidade da lesão inalatória.
UGRP1 - proteína 1 associada à uteroglobulina. $p = 0,007$.

A análise *post hoc* mostrou que a lesão grau 3 se associou com níveis mais elevados de UGRP1 do que a lesão grau 1 (diferença média 0,19; $p = 0,008$). Não se observaram diferenças estatisticamente significantes entre as lesões grau 1 e grau 2 ($p = 0,363$) ou entre lesões grau 2 e grau 3 ($p = 0,103$).

Observou-se correlação moderadamente positiva entre os níveis plasmáticos de UGRP1 e o tempo sob suporte ventilatório ($r = 0,54$; $p = 0,031$); tempo de permanência

na UTI ($r = 0,66$; $p = 0,006$); tempo de permanência no hospital ($r = 0,66$; $p = 0,005$) e SOFA no primeiro dia ($r = 0,62$; $p = 0,01$), porém não entre UGRP1 e pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) no primeiro dia ($r = -0,31$; $p = 0,242$). Não houve associação significativa observada entre UGRP1 e área de superfície corpórea queimada ($r = 0,46$; $p = 0,075$) (Figura 2).

Os níveis plasmáticos de UGRP1 variaram significativamente segundo o grau de lesão das vias aéreas, mesmo após ajuste à área de superfície corpórea queimada ($p = 0,01$) (Figura 3). Os níveis plasmáticos de UGRP1 foram significativamente mais elevados em pacientes com lesão grau 3 ($0,61 \pm 0,03$) do que entre os pacientes com lesão grau 1 ($0,35 \pm 0,05$; $p = 0,003$)

e os com lesão grau 2 ($0,44 \pm 0,05$; $p = 0,02$). Não se observou diferença estatisticamente significativa nos níveis plasmáticos de UGRP1 entre os pacientes com lesão grau 1 e grau 2 ($p = 0,132$). Observou-se que a área de superfície corpórea queimada não modificou a associação entre UGRP1 e o grau da lesão inalatória ($p = 0,644$). Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de IL-6 (grau 1 = $16,21 \pm 4,17$; grau 2 = $16,36 \pm 2,85$; grau 3 = $16,27 \pm 3,10$; $p = 0,998$), IL-8 (grau 1 = $42,93 \pm 24,96$; grau 2 = $60,17 \pm 18,14$; grau 3 = $55,04 \pm 30,47$; $p = 0,707$), IL-10 (grau 1 = $23,38 \pm 11,87$; grau 2 = $34,36 \pm 5,65$; grau 3 = $32,75 \pm 11,61$; $p = 0,362$) e fator de necrose tumoral (TNF) (grau 1 = $6,19 \pm 2,60$; grau 2 = $5,25 \pm 0,94$; grau 3 = $4,81 \pm 1,99$; $p = 0,572$) para lesões graus 1, 2 ou 3.

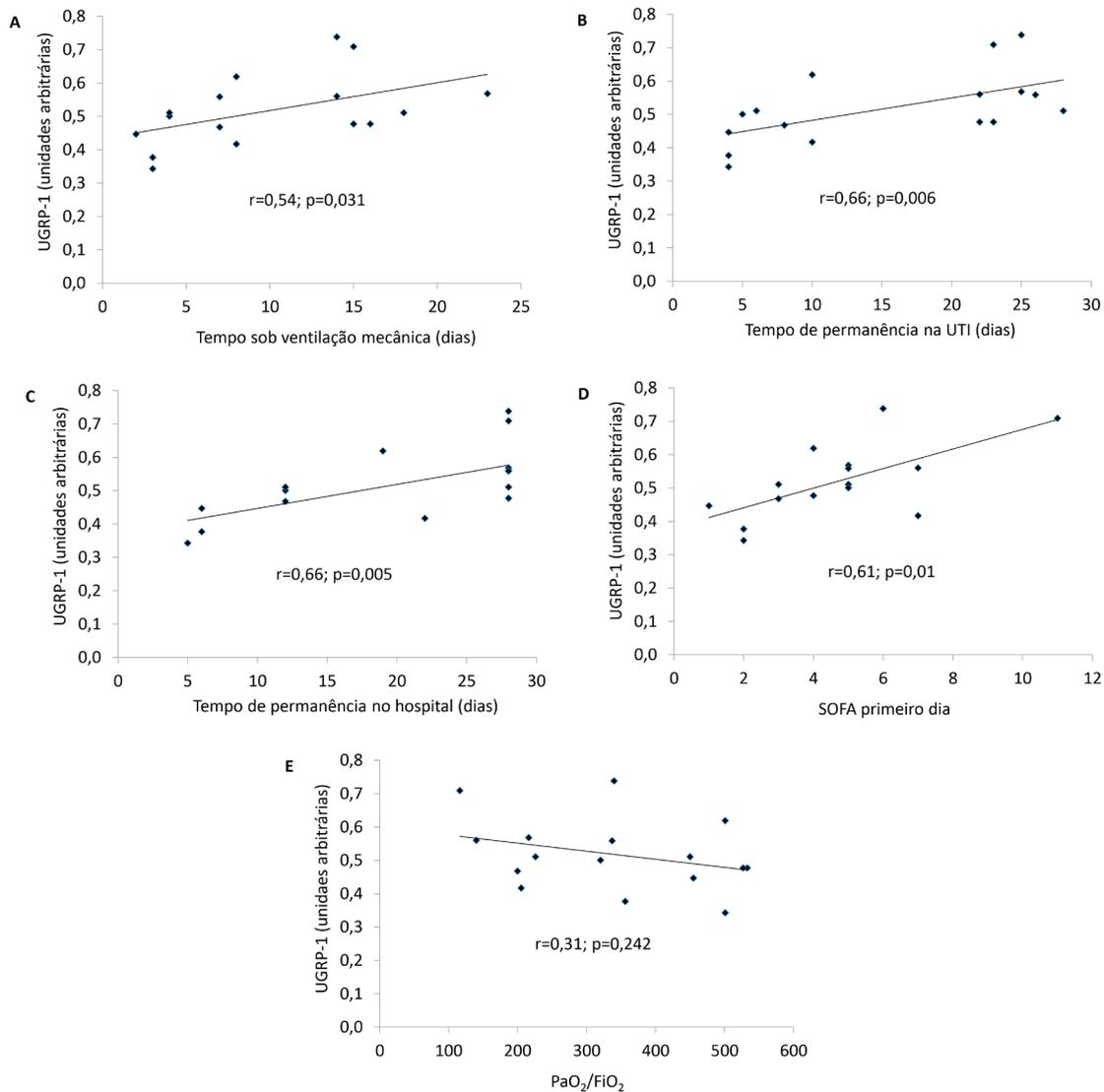


Figura 2 - Correlação entre proteína 1 relacionada à uteroglobulina e tempo sob ventilação mecânica (A), tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (B), tempo de permanência no hospital (C), *Sequential Organ Failure Assessment* no primeiro dia (D) e pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (E).

UGRP1 - proteína 1 relacionada à uteroglobulina; UTI - unidade de terapia intensiva; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio.

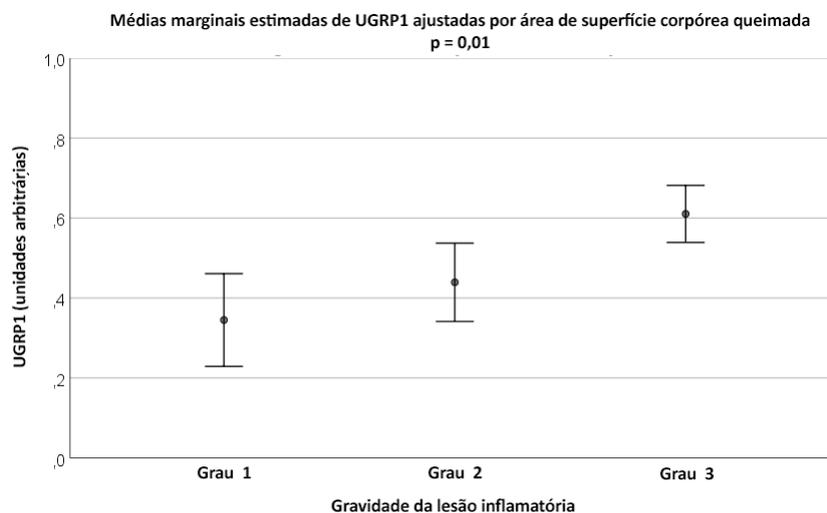


Figura 3 - Proteína 1 relacionada à uteroglobulina ajustada por área de superfície corpórea queimada. UGRP1 - proteína 1 relacionada a uteroglobulina. p = 0,01.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que as concentrações plasmáticas de UGRP1 se associaram com a gravidade da lesão por inalação de fumaça. As concentrações plasmáticas de UGRP1 apresentaram elevação a cada grau de lesão inalatória.

Respostas pró e anti-inflamatórias foram apontadas como potenciais determinantes de disfunções de órgãos como na síndrome do desconforto respiratório agudo,⁽¹²⁾ assim como de desfechos e sobrevivência. O estudo de uma coorte brasileira sugeriu que a percentagem de área corpórea queimada é um fator de risco mais importante para gravidade do que a lesão inalatória.⁽¹⁴⁾ Entretanto, não se recomendou qualquer mediador específico para a imunomodulação em razão da compreensão incompleta, tanto da imunomodulação, quanto da resposta imune a queimaduras, trauma e sepse. Segundo os presentes resultados, as concentrações de UGRP1 indicam resposta sistêmica à lesão inalatória, uma vez que seus níveis foram proporcionais à gravidade dos casos. Mais ainda, as amostras de plasma foram coletadas dentro de 24 horas da lesão, o que minimizou os efeitos do tempo sobre a concentração de imunomediadores.

Este estudo sugere que a UGRP1 é um determinante e/ou um marcador de lesão inalatória em pacientes queimados. A UGRP1, uma pneumoproteína, é secretada pelas células epiteliais das vias aéreas.⁽⁷⁾ A região cromossômica do gene para UGRP1 se associa com genes de resposta alérgica grave. Embora tanto UGRP1 quanto CC16 tenham sequências similares de aminoácidos e expressão tissular específica, CC16 age como um agente inflamatório, enquanto a UGRP1 é considerada um agente anti-inflamatório.⁽¹⁵⁾ A UGRP1 pode também

estar envolvida na regeneração do epitélio pulmonar.⁽¹⁶⁾ Atualmente, há pouca informação disponível sobre o papel da UGRP1 nos pulmões. Assim, propõe-se que os níveis aumentados de UGRP1 nas fases iniciais após lesão inalatória podem ser um mecanismo adaptativo para controlar o dano pulmonar.

Este estudo tem diversas limitações. A principal delas é o pequeno tamanho da amostra. Em segundo lugar, envolve um inerente viés de seleção, uma vez que só se inscreveram pacientes com insuficiência respiratória grave e suspeita de lesão inalatória. Não foram determinados os níveis plasmáticos de UGRP1 em voluntários. Além disso, uma medida dinâmica dos níveis plasmáticos de UGRP1 poderia ser importante, isto é, os resultados teriam sido mais fortes se os dados de UGRP1 tivessem sido colhidos mais tempo após a lesão inalatória, quando as condições pulmonares tivessem melhorado. Finalmente, não foram fornecidos dados para elucidar o mecanismo dos efeitos da UGRP1.

CONCLUSÃO

A proteína 1 relacionada à uteroglobulina, uma secretoglobulina anti-inflamatória pulmonar, encontra-se elevada no soro humano após lesão por inalação de fumaça em pacientes queimados em condições críticas, e os níveis plasmáticos da proteína 1 relacionada à uteroglobulina se associam com a gravidade da lesão inalatória.

AGRADECIMENTOS

Fontes de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE).

ABSTRACT

Objective: To evaluate serum uteroglobin-related protein 1 expression early after smoke inhalation injuries and its association with the severity of inhalation injury in burned patients.

Methods: Smoke or chemical inhalation injury is associated with morbidity and mortality. The consequences of inhalation result from an inflammatory response. Uteroglobin-related protein 1 is an anti-inflammatory protein and may improve lung inflammation. We hypothesized that uteroglobin-related protein 1 levels could reflect disease severity and predict outcome in patients with inhalation injury. Sixteen patients diagnosed with acute respiratory distress syndrome secondary to smoke inhalation injury were prospectively included in the study. Plasma was collected upon intensive care unit admission and within 24 hours of the inhalation injury. Bronchoscopies

were carried out in all patients to assess the severity of inhalation injury within 72 hours. Uteroglobin-related protein 1 plasma levels were determined in duplicate with enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: The mean age was 23 ± 5 years, and the inhalation injury distribution was as follows: three of grade 1, four of grade 2, and nine of grade 3. The level of uteroglobin-related protein 1 was related to inhalation severity (grade 1: 0.389 ± 0.053 arbitrary units *versus* grade 2: 0.474 ± 0.0423 arbitrary units *versus* grade 3: 0.580 ± 0.094 arbitrary units; $p = 0.007$).

Conclusion: Plasma levels of uteroglobin-related protein 1 are associated with the degree of lung inhalation injury.

Keywords: Uteroglobin; Bronchoscopy; Burns; Smoke inhalation injury; Morbidity; Mortality

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Burns. Fact sheet Number 365. Geneva: WHO; 2019. [cited 2021 Apr 27]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>
- Walker PF, Buehner MF, Wood LA, Boyer NL, Driscoll IR, Lundy JB, et al. Diagnosis and management of inhalation injury: an updated review. *Crit Care*. 2015;19:351.
- Dries DJ, Endorf FW. Inhalation injury: epidemiology, pathology, treatment strategies. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:31.
- Endorf FW, Gamelli RL. Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation. *J Burn Care Res*. 2007;28(1):80-3.
- Mlcak RP, Suman OE, Herndon DN. Respiratory management of inhalation injury. *Burns*. 2007;33(1):2-13.
- Chou SH, Lin SD, Chuang HY, Cheng YJ, Kao EL, Huang MF. Fiber-optic bronchoscopic classification of inhalation injury: prediction of acute lung injury. *Surg Endosc*. 2004;18(9):1377-9.
- Andiappan AK, Yeo WS, Parate PN, Anantharaman R, Suri BK, Wang DY, et al. Variation in Uteroglobin-Related Protein 1 (UGRP1) gene is associated with allergic rhinitis in Singapore Chinese. *BMC Med Genet*. 2011;12:39.
- Yamada A, Sheikh F, Niimi T, DeMayo FJ, Keegan AD, Donnelly RP, et al. Induction of uteroglobin-related protein 2 (Ugrp2) gene expression by the Th2 cytokines IL-4 and IL-13. *J Immunol*. 2005;175(9):5708-15.
- Gamez AS, Gras D, Petit A, Knabe L, Molinari N, Vachier I, et al. Supplementing defect in club cell secretory protein attenuates airway inflammation in COPD. *Chest*. 2015;147(6):1467-76.
- Wendt C, Tram K, Price A, England K, Stiehm A, Panoskaltis-Mortari A. Club cell secretory protein improves survival in a murine obliterative bronchiolitis model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305(9):L642-50.
- Ho MS, Mei SH, Stewart DJ. The immunomodulatory and therapeutic effects of mesenchymal stromal cells for acute lung injury and sepsis. *J Cell Physiol*. 2015;230(11):2606-17.
- ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
- Rech TH, Boniatti MM, Franke CA, Lisboa T, Wawrzyniak IC, Teixeira C, et al. Inhalation injury after exposure to indoor fire and smoke: The Brazilian disaster experience. *Burns*. 2016;42(4):884-90.
- Xie H, Wu M, Shen B, Niu Y, Huo Y, Cheng Y. Association between the -112G/A polymorphism of uteroglobin-related protein 1 gene and asthma risk: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2014;7(3):721-7.
- Porter D, Lahti-Domenici J, Torres-Arzayus M, Chin L, Polyak K. Expression of high in normal-1 (HIN-1) and uteroglobin related protein-1 (UGRP-1) in adult and developing tissues. *Mech Dev*. 2002;114(1-2):201-4.