

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Lílian Rodrigues Henrique

**ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE COPEPTINA COM PARÂMETROS GLICÊMICOS  
EM PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES**

PORTO ALEGRE

2022

Lílian Rodrigues Henrique

**ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE COPEPTINA COM PARÂMETROS GLICÊMICOS  
EM PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tatiana Helena Rech

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristiane Bauermann  
Leitão

PORTO ALEGRE

2022

### CIP - Catalogação na Publicação

Henrique, Lilian Rodrigues  
ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE COPEPTINA COM PARÂMETROS  
GLICÊMICOS EM PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES / Lilian  
Rodrigues Henrique. -- 2022.

59 f.

Orientadora: Tatiana Helena Rech.

Coorientadora: Cristiane Bauermann Leitão.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,  
Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Copeptina. 2. Vasopressina. 3. Hiperglicemia. 4.  
Terapia Intensiva. I. Rech, Tatiana Helena, orient.  
II. Leitão, Cristiane Bauermann, coorient. III.  
Título.

Lílian Rodrigues Henrique  
**Associação Dos Níveis De Copeptina Com Parâmetros Glicêmicos Em  
Pacientes Criticamente Doentes**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca  
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol  
Universidade do Extremo Sul Catarinense

Dr.(a) Fabíola Costenaro  
Hospital Moinhos de Vento

Dr.(a) Marina Verçoza Viana  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi  
julgado adequado para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas:  
Endocrinologia.

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof.(a), Dr.(a) Tatiana Helena Rech  
Orientador(a)

---

Prof.(a), Dr.(a) Cristiane B. Leitão  
Orientador(a)

Porto Alegre, 2022.

À minha amada família.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, Ailton e Rodiléa, que sempre me apoiaram e deram estrutura para priorizar minha educação. Agradeço à minha irmã, Júlia, pelo companheirismo e pelo apoio na busca de meus sonhos. Agradeço ao meu esposo, Michel, pela paciência e pelo zelo na vivência de cada dia.

Às minhas orientadoras, Dr<sup>a</sup>. Tatiana Helena Rech e Dr<sup>a</sup>. Cristiane Bauermann Leitão, agradeço a oportunidade de poder aprender com vocês, exemplos não só de excelência técnica, mas também de uma humanidade sem igual, por quem cultivo extrema admiração. Obrigada por abrirem as portas da pós-graduação e da docência para mim.

Ao grupo de pesquisa em que estou inserida, sobretudo às colegas de profissão Tarsila Vieceli, Ariel F. Schaeffer e Priscila Bellaver, que me auxiliaram na condução desse projeto. Agradeço à Dra. Daisy Crispim que foi paciente e me ensinou com tanto carinho sobre a preparação das amostras e a realização dos testes ELISA no Laboratório do Serviço de Endocrinologia.

Aos pacientes e suas famílias, que em um momento de tanta dor e sofrimento, consentiram em participar desta pesquisa.

À equipe multidisciplinar da Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que esteve sempre disposta a ensinar e ajudar durante a inclusão dos pacientes, sobretudo aos técnicos, que durante as coletas me auxiliaram com dicas importantes e os secretários, que me ajudaram muito com o contato com os familiares dos pacientes.

Agradeço também aos professores que fizeram parte da minha caminhada. Citando Sir Isaac Newton: “Se eu vi mais longe, foi porque estava sobre os ombros de gigantes”. Ao longo da minha jornada, tomei consciência de que a Ciência serve ao povo. Assim, acredito que a divulgação científica é de extrema importância e tem um papel central na valorização do docente e da Ciência. Neste ponto, gostaria de agradecer ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, pela oportunidade de divulgar a Ciência, com papel de destaque para as disciplinas que visam aproximar a sociedade da Ciência.

## RESUMO

Alterações da homeostase ativam o eixo hipotálamo-hipófise e induzem a um estado hipercatabólico adaptativo. Contudo, estudos já demonstraram que as alterações metabólicas no indivíduo criticamente doente culminam em piores desfechos clínicos. Nesse sentido, a hiperglicemia e o aumento do hormônio antidiurético (ADH) estão correlacionados com maior mortalidade no cenário de terapia intensiva. O ADH, também conhecido por vasopressina, está intrinsecamente relacionado à adaptação do organismo ao estresse, haja vista sua ação de concentração urinária para manutenção da volemia. O ADH é primariamente secretado por mudanças na osmolaridade plasmática ou na volemia, atuando de maneira central no balanço hídrico e na pressão arterial. A volatilidade da molécula de ADH, contudo, torna difícil a sua avaliação bioquímica. A copeptina é um glicopeptídeo secretado em quantidades equimolares com o ADH, de mais fácil mensuração, sendo utilizado para inferir indiretamente o nível sérico de ADH em cenários de pesquisa. Níveis elevados de copeptina estão associados com gravidade de doença e mortalidade. Além de sua secreção no processo de redução de volemia, a vasopressina influencia uma ampla variedade de funções do organismo, pela ação em seus diferentes receptores. Em razão disso, a copeptina está associada à hiperglicemia em doenças crônicas. Níveis elevados de vasopressina estão associados de forma independente a maior risco de diabetes mellitus na população em geral. O objetivo deste trabalho foi estudar se a relação que existe entre hiperglicemia e ADH na doença crônica também ocorre na doença aguda. Além disso, é parte do escopo deste trabalho ampliar o conhecimento sobre o metabolismo durante o estresse imposto pela doença crítica.

**Palavras-chave:** Copeptina. Hormônio Antidiurético. Hiperglicemia.

## ABSTRACT

Changes in homeostasis activate the hypothalamic-pituitary axis and induce an adaptive hypercatabolic state. However, stress hormone hypersecretion is associated with worse outcomes in critically ill patients. In this sense, hyperglycemia and increased arginine-vasopressin (AVP) correlate with higher mortality in the intensive care setting. AVP, also known as antidiuretic hormone, is intrinsically related to acute response to stress, as it maintains blood volume by concentrating the urine. AVP is primarily activated by changes in plasma osmolarity or more than 10% reduction in blood volume, playing a central role in fluid balance and blood pressure. Reliable measurements of AVP are difficult and currently not available due to its volatility. Copeptin is a glycopeptide secreted in equimolar amounts with AVP and is easily determined biochemically, as it is highly stable. Therefore, copeptin is used in research as a surrogate for AVP secretion. Elevated copeptin levels are correlated with disease severity and mortality. In addition to its function in maintaining blood volume and arterial pressure, vasopressin influences a wide range of body functions through its action in different receptors. Copeptin is associated with hyperglycemia in chronic diseases and has been described as an independent risk predictor of diabetes mellitus.

The aim of the present study was to investigate if the association of copeptin levels with glycemic parameters is present in acutely ill patients, as it occurs in chronic disease states, allowing a better understanding of stress-induced changes in metabolism during critical illness.

**Keywords:** Copeptin. Antidiuretic hormone. Hyperglycemia



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Risco relativo para desfechos de acordo com cada parâmetro glicêmico. (A) Mortalidade. (B) Necessidade de terapia renal substitutiva (RRT). (C) Incidência de choque. (D) Necessidade de ventilação mecânica (MV). HbA1c: hemoglobina glicada. 15

Figure 2.1 - Patient eligibility, enrollment, and follow-up. 33

Figure 2.2 - Copeptin levels at three different time points. T1: first time point of copeptin level (n=104); T2: second time point of copeptin levels (n=93); T3: third time point of copeptin levels (n=75). 35

Figure 2.3 - Copeptin levels at three different time points in all survivors and non-survivors. 38

## LISTA DE TABELAS

Table 2.1 - Baseline demographic and clinical characteristics at the time of intensive care unit admission	34
Table 2.2 - Association of copeptin levels with glycemic parameters	36
Table 2.3 - Copeptin levels and mortality	38

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
ADH	Hormônio antidiurético
AMPc	Monofosfato cíclico adenosina
AQP2	Aquaporina-2
AUC	<i>Area under the curve</i>
AVP	<i>Arginine-vasopressin</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CI	<i>Confidence interval</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CTproAVP	Copeptina
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FAPERGS	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa e Ensino
GEE	<i>Generalized estimating equations</i>
GH	Hormônio do crescimento
HbA1c	
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IL	Interleucina
IQR	<i>Interquartile range</i>
LOS	<i>Lenght of stay</i>
MOF	Falência de múltiplos órgãos
MV	<i>Mechanical ventilation</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PKA	<i>Proteína quinase A</i>

ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RR	<i>Relative risk</i>
RRT	<i>Renal replacement therapy</i>
SAPS-3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SHR	<i>Stress hyperglycemia ratio</i>
TNF	Fator de necrose tumoral
UTI	Unidade de terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica

## SUMÁRIO

ESTRUTURA DO TRABALHO	12
CAPÍTULO I – ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE COPEPTINA COM PARÂMETROS GLICÊMICOS EM PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES	13
<b>INTRODUÇÃO</b>	13
HIPERGLICEMIA DE ESTRESSE	14
VASOPRESSINA E COPEPTINA	15
ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERGLICEMIA E VASOPRESSINA	18
REFERÊNCIAS	22
CAPÍTULO II – COPEPTINA E HIPERGLICEMIA INDUZIDA POR ESTRESSE EM PACIENTES CRÍTICOS: UM ESTUDO PROSPECTIVO	26
ABSTRACT	28
INTRODUCTION	29
MATERIAL AND METHODS	30
<b>Study population</b>	30
<b>Biochemical measurements</b>	32
<b>Statistical analysis</b>	33
RESULTS	33
<b>Study population characteristics</b>	33
<b>Copeptin levels over time</b>	36
<b>Copeptin levels and glyceimic parameters</b>	37
<b>Copeptin levels and fluid balance</b>	38
<b>Copeptin levels and mortality</b>	39
<b>Discussion</b>	41
ACKNOWLEDGEMENTS	44
CONFLICT OF INTEREST	44
AUTHORS' CONTRIBUTION	44
FUNDING STATEMENT	45
REFERENCES	45
CAPÍTULO III - CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	50
REFERÊNCIAS	54
ANEXOS	56
5.1 Mídia de divulgação científica do projeto	56
5.2 Copeptin and stress-induced hyperglycemia in critically ill patients: A prospective study	57

## **1 ESTRUTURA DO TRABALHO**

Esta dissertação de Mestrado será apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Ela é constituída de uma introdução em português, apresentada no capítulo I, um artigo original em inglês, apresentada no capítulo II, e considerações finais e perspectivas futuras em português. Destaca-se que o artigo presente neste trabalho é original e foi publicado em 21 de abril de 2021 na revista Plos One, sendo que neste documento está formatado conforme exigido pelo programa.

## 2 CAPÍTULO I – ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE COPEPTINA COM PARÂMETROS GLICÊMICOS EM PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES

### 2.1 INTRODUÇÃO

O estresse biológico induzido pela doença aguda grave produz uma resposta adaptativa em busca da sobrevivência <sup>1</sup>. Alterações da homeostase ativam o eixo hipotálamo-hipófise e induzem a um estado hipercatabólico adaptativo, com o objetivo de tornar energia disponível para o combate da lesão e assim manter-se vivo <sup>2</sup>. Contudo, a persistência desse estado hipercatabólico é mal-adaptativa e torna-se nociva ao organismo <sup>3</sup> e alterações endocrinológicas estão associadas com pior prognóstico na doença crítica <sup>4,5</sup>.

A resposta metabólica do estresse envolve a ativação neuroendócrina com secreção de hormônios que regulam o estado hemodinâmico e a oferta energética frente ao insulto que desequilibra a homeostase <sup>6,7</sup>. Segundo Singer *et al.*<sup>3</sup>, na fase aguda de uma lesão grave há uma liberação abrupta e maciça de hormônios contrarreguladores da insulina relacionados ao estresse, como hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, catecolaminas, vasopressina, glucagon e hormônio do crescimento (GH), além de aumento de resistência à ação da insulina. Porém, de horas a dias após a agressão inicial, o perfil hormonal modifica-se, apresentando níveis de vasopressina inapropriadamente baixos, síndrome do eutireoideo doente e responsividade adrenal reduzida ao estímulo do ACTH, apesar de hipercortisolemia relativa <sup>3</sup>. Presumidamente, a baixa resposta hormonal na fase crônica ocorre pela inativação periférica dos hormônios <sup>8</sup>, mantendo-se apenas a ação predominante do cortisol por seu metabolismo reduzido, tendo importante impacto no metabolismo celular <sup>9</sup>.

Sabe-se que em paralelo às alterações neuroendócrinas ocorrem alterações inflamatórias e imunológicas <sup>7</sup>. As citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), são liberadas no contexto de injúria aguda e podem ser nocivas ao organismo <sup>7,10</sup>. Elas estão envolvidas, juntamente com o estresse oxidativo, na proteólise e lipólise que culminam em um estado de

catabolismo descontrolado, resistência à sinalização anabólica e dano mitocondrial<sup>7,10</sup>. Nesse sentido, a compreensão da intersecção entre os componentes neuroendócrino e inflamatório na resposta metabólica à injúria aguda é essencial.

## 2.2 HIPERGLICEMIA DE ESTRESSE

A hiperglicemia de estresse consiste na elevação dos níveis de glicose na presença de doença aguda devido à resistência à ação da insulina a nível de receptor e pós-receptor, tanto no fígado quanto no músculo<sup>11</sup>. É comum em pacientes criticamente doentes, cuja incidência varia de 40% a 90%<sup>16</sup>, mesmo em pacientes sem história prévia de diabetes<sup>12</sup>. É uma resposta adaptativa com vistas a garantir uma oferta suficiente de glicose aos órgãos vitais<sup>13</sup>. Porém, o estado de hiperglicemia prolongado leva à disfunção mitocondrial, estando associado a piores desfechos em várias patologias, como no acidente vascular cerebral<sup>14</sup> e na sepse<sup>15</sup>, além de estar relacionado à maior morbimortalidade<sup>16</sup>.

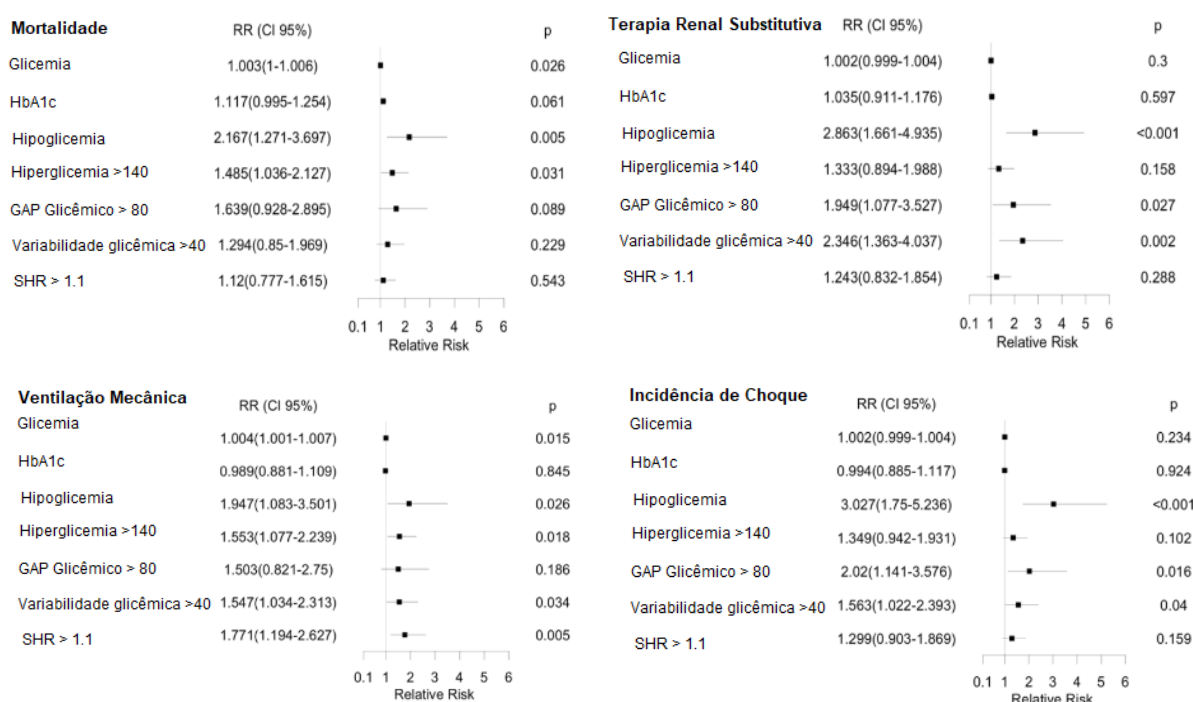
O estresse agudo, gera uma interação complexa de hormônios contrarreguladores e citocinas inflamatórias que culmina na promoção de gliconeogênese e glicogenólise hepáticas<sup>16</sup>. Os hormônios relacionados ao estresse também exercem influência no transporte da glicose. A epinefrina, por exemplo, inibe o transporte de glicose estimulado pela insulina para o músculo esquelético. Além disso, as citocinas inflamatórias, como TNF, IL-1 e IL-6, inibem a sinalização da insulina pós-receptor, levando à resistência à ação da insulina<sup>10</sup>.

Além da hiperglicemia, outros parâmetros glicêmicos, como hipoglicemia, variabilidade da glicemia e *gap* glicêmico também estão relacionados a desfechos desfavoráveis em pacientes criticamente doentes<sup>17,18</sup>, sendo foco recente de interesse do nosso grupo de pesquisa, que mostrou em um estudo prospectivo de mais de 500 pacientes que estes parâmetros associam-se a piores desfechos nesses pacientes, como aumento de mortalidade, maior incidência de choque e maior necessidade de terapia de substituição renal e de ventilação mecânica (VM) (Figura 1.1)<sup>18</sup>.



Em suma, a hiperglicemia de estresse que ocorre durante a doença aguda decorre de um processo mal-adaptativo, resultando em uma série de ações deletérias ao organismo, como disfunção imunológica, lesão mitocondrial, exacerbação de vias inflamatórias, redução da reatividade vascular, redução da produção de óxido nítrico e disfunção endotelial <sup>10</sup>. Desta forma, a hiperglicemia tem sido consistentemente associada a um aumento de mortalidade em pacientes criticamente doentes <sup>11</sup>.

Figura 1.1. Risco relativo para desfechos de acordo com cada parâmetro glicêmico. HbA1c: hemoglobina glicada, SHR: Razão hiperglicemia de estresse.



Fonte: Bellaver, Schaeffer, Dullius (p. 5) modificado<sup>18</sup>

### 2.3 VASOPRESSINA E COPEPTINA

A arginina-vasopressina, também conhecida como hormônio antidiurético (ADH), é um peptídeo produzido no hipotálamo por neurônios que têm seus corpos celulares dentro dos núcleos supra-ópticos e em menor proporção nos núcleos

paraventriculares <sup>19</sup>. O ADH é armazenado e secretado pela glândula hipófise em sua porção posterior e a alteração da osmolaridade plasmática é o principal mecanismo responsável pela sua liberação na corrente sanguínea <sup>19,20</sup>. Os osmorreceptores hipotalâmicos identificam o aumento da osmolaridade sérica, como na desidratação, por exemplo, e desencadeiam o estímulo para a secreção de ADH, que age absorvendo água livre nos túbulos renais e por conseguinte concentrando a urina. Outro gatilho para a secreção de ADH é a redução de mais de 10% do volume plasmático e consequente hipotensão arterial <sup>19,20</sup>. A regulação da volemia, contudo, é mais complexa, com múltiplos mecanismos de controle além do ADH agindo de forma simultânea. Nesse contexto, a vasopressina tem a ação direta de vasoconstrição periférica e acaba estimulando outros mecanismos como a liberação de catecolaminas, estímulo à secreção de ACTH pela adenohipófise e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona <sup>21</sup>. Desta forma, o ADH é um componente importante na resposta adaptativa ao estresse. O ADH produzido nas situações de estresse está 100-1000 vezes acima dos níveis plasmáticos normais <sup>20</sup>.

O conhecimento sobre os receptores periféricos do ADH tem crescido e com isso expandido o entendimento da influência do hormônio em diversas funções orgânicas <sup>22</sup>. Há três tipos de receptores para a vasopressina. Os receptores V1a medeiam a vasoconstrição e são localizados principalmente na camada muscular dos vasos sanguíneos, hepatócitos, plaquetas, neurônios e células uterinas. Os receptores V1b são encontrados na hipófise anterior, cérebro, pâncreas e coração e têm relação com a secreção de ACTH, neuromodulação, síntese de insulina, aumento da temperatura corporal e controle da memória <sup>20,21,22</sup>. Já os receptores V2 são expressos nos rins, nas células endoteliais e na camada muscular dos vasos sanguíneos e são responsáveis pela ação antidiurética, por meio do estímulo desse receptor no túbulo distal do néfron. O ADH exerce seus efeitos principalmente ligando-se às células principais dos rins no final do túbulo distal e nos ductos coletores, levando à ativação da adenilato ciclase, que causa um aumento subsequente no segundo mensageiro, o AMP cíclico (AMPc). O cAMP ativa a proteína quinase A (PKA), uma enzima fosforiladora que inicia uma cascata de fosforilação intracelular. Por fim, as vesículas de armazenamento intracelular de

aquaporina-2 (AQP2) são fosforiladas, o que promove seu movimento e inserção na membrana apical. AQP2 é um canal de água que permite que a água se mova passivamente para dentro da célula, guiada pelo gradiente osmótico estabelecido pelo NaCl e pela uréia, e assim promove a reabsorção de água no rim. Esta atividade produz uma urina concentrada ou hiperosmótica <sup>19</sup>.

No que tange à ação do ADH na homeostase da glicose, sabe-se que a hiperglicemia é estimulada pela glicogenólise hepática pela ação no receptor V1a e pela liberação de glucagon pela ação no receptor V2. Por outro lado, o receptor V1b também causa a liberação de insulina das ilhotas pancreáticas, tendendo a uma neutralidade <sup>21</sup>.

As concentrações de ADH estão elevadas em vários estados de choque. Contudo, estudos prévios demonstraram que na sepse as concentrações do hormônio estavam comparativamente mais baixas, hipotetizando-se que uma deficiência relativa de vasopressina poderia contribuir para a manutenção do choque vasoplégico <sup>23</sup>. Em paralelo a essa discussão, sabe-se que a medida da concentração sérica de ADH é difícil devido à agregação plaquetária, instabilidade e volatilidade da molécula, tornando difícil a sua mensuração <sup>24,25</sup>.

Nesse contexto, a CTproAVP (copeptina) surgiu como uma ferramenta para mensuração indireta de ADH. A copeptina é um glicopeptídeo de 39 aminoácidos, sem função conhecida no organismo. A molécula possui uma porção C-terminal do precursor pré-degenerina (pre-pro-AVP), secretada em quantidades equimolares com o ADH e refletindo indiretamente os níveis de ADH <sup>24</sup>. Diferente do ADH, a copeptina é estável no plasma e pode ser armazenada e facilmente determinada por técnicas laboratoriais convencionais, com correlação com os níveis de ADH de  $r=0,78$  <sup>25</sup>. Estudos demonstraram que a copeptina espelha os níveis de ADH sob diversas condições fisiológicas e fisiopatológicas, tais como nas alterações da osmolalidade plasmática, durante o estresse e em vários estados de doença <sup>20</sup>.

Assim como a hiperglicemia, a elevação de copeptina está associada com maior mortalidade. Um estudo alemão identificou associação entre copeptina na admissão com gravidade de doença e com mortalidade hospitalar, com média de copeptina de 39,6 pmol/l em sobreviventes e de 75,8 pmol/l em não sobreviventes

( $p=0,007$ ). Este estudo sugeriu que pacientes com níveis de coceptina acima de 65 pmol/l apresentaram taxas de sobrevivência significativamente diminuídas ( $p=0,009$ )<sup>26</sup>. Nesse estudo, a coceptina foi medida por ensaio imunoluminométrico sanduíche, um método ainda não liberado para uso pela ANVISA no Brasil no momento da realização deste projeto.

Em um estudo realizado em hospital terciário na Áustria, a concentração de coceptina foi comparativamente menor em pacientes com sepse em relação aos outros grupos. As concentrações plasmáticas de coceptina por ensaio imunoluminométrico sanduíche após cirurgia cardíaca ( $101 \pm 82$  pmol/l) foram significativamente maiores do que em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica ( $88 \pm 89$  pmol/l) e sepse ( $52 \pm 30$  pmol/l) ( $p=0,003$ )<sup>24</sup>. Outro estudo, que realizou a mensuração de coceptina por ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA), o método disponível para dosagem de coceptina no Brasil, identificou que os níveis de coceptina nos 25 pacientes que morreram foram cerca de duas vezes maiores que em comparação com pacientes que sobreviveram ( $19,9$  [IQR, 13,6-26,2] vs.  $47,8$  [IQR, 23,1-53,9] pmol/l;  $p < 0,001$ )<sup>27</sup>. Pelo exposto, os valores de coceptina parecem ser mais altos em indivíduos que evoluem ao óbito, mas não estavam aumentados em pacientes com sepse ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

#### 2.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERGLICEMIA E VASOPRESSINA

A vasopressina é um preditor independente de diabetes melito tipo 2 (DM2) na população geral<sup>28</sup>. As chances de desenvolver DM2 aumentaram em quartis crescentes de coceptina, mesmo após ajuste adicional para glicemia de jejum e insulina (razões de chances ajustadas, 1,0, 1,37, 1,79 e 2,09;  $p=0,004$ ) em estudo realizado em base populacional sueca com seguimento de 12,6 anos<sup>28</sup>. O aumento da coceptina também está associado a maior prevalência de DM2, maior resistência à ação da insulina e síndrome metabólica<sup>29</sup>. Além disso, o controle glicêmico inadequado em pacientes com DM correlaciona-se com níveis mais elevados de ADH no plasma<sup>30</sup>.

Um estudo experimental em ratos obesos Zucker, propensos a disfunção metabólica, demonstrou uma relação causal entre ADH e risco metabólico. Após a indução de aumento dos níveis de ADH por quatro semanas, ratos magros com ADH elevado apresentaram maior glicemia de jejum quando comparados com controles com ADH normal, enquanto ratos obesos com ADH elevado apresentaram hiperinsulinemia e tolerância reduzida à glicose. Por outro lado, ratos obesos com ADH baixo não tiveram tolerância reduzida à glicose, mas exibiram uma importante diminuição na esteatose hepática em comparação com ratos obesos controle <sup>31</sup>.

O ADH pode aumentar a sensibilidade à insulina através do receptor V1a, pela degradação do glicogênio, e suprimir a sensibilidade através do receptor V1b, mas, nesse caso, os mecanismos ainda não são claros <sup>21</sup>. Para compreender a ação do ADH nesses receptores, foi realizada a deleção desses receptores em modelos animais. Inesperadamente, em camundongos sem receptores V1a, a concentração de glicose hepática aumentou e o conteúdo de glicogênio hepático diminuiu. Já em camundongos sem receptores V1b, os níveis plasmáticos em jejum de insulina, glucagon e glicose no sangue reduziram e a sensibilidade à ação da insulina nos tecidos periféricos aumentou. Nos camundongos com dupla deficiência de receptores V1a e V1b, o teste de tolerância à glicose revelou que os níveis de glicose e insulina aumentaram, semelhante ao fenótipo de deficiência de receptores V1a. Assim, a deficiência de ambos os receptores resultou na diminuição da tolerância à glicose. Esses achados indicam que os efeitos da deficiência do receptor V1b podem não influenciar o desenvolvimento da intolerância à glicose promovida pela deficiência do receptor V1a, e que o bloqueio de ambos os receptores pode levar à tolerância diminuída à glicose <sup>21</sup>.

A injeção de ADH leva a um aumento dos níveis de glicose plasmática em indivíduos saudáveis <sup>20</sup>. Spruce *et al.*<sup>32</sup> avaliaram a degradação do glicogênio e o aumento da glicose plasmática por meio da infusão endovenosa de ADH. Após 60 min da infusão de ADH, a glicose plasmática aumentou significativamente de  $88 \pm 2$  mg/dl para  $103 \pm 4$  mg/dl. A infusão de ADH também aumentou as concentrações plasmáticas de glucagon, sugerindo que o efeito hiperglicêmico do ADH possa ser adicionalmente mediado desta forma, estimulando a secreção de hormônio

contrarregulador. Outra possibilidade seria pela estimulação direta da atividade da enzima glicogênio fosforilase <sup>32</sup>.

Um estudo recente avaliou o impacto metabólico do aumento da ingesta hídrica por seis semanas em 31 adultos saudáveis com níveis elevados de coceptina. O aumento da ingesta hídrica resultou na redução da osmolaridade urinária, no aumento do volume urinário e na queda dos níveis de coceptina. Além disso, os níveis médios de glicose também apresentaram redução significativa, com redução mais pronunciada no terceiro tercil da coceptina basal. Neste estudo, a baixa ingesta hídrica se associou com níveis elevados de coceptina e maior risco de desenvolver DM, ao passo que o aumento da ingestão de água reduziu os níveis de coceptina e glicose <sup>33</sup>.

O entendimento do intrincado metabolismo do estresse da doença aguda e suas consequências é importante, uma vez que os mecanismos inicialmente adaptativos e benéficos podem tornar-se mal adaptativos com o passar do tempo, provocando danos durante a tentativa de restaurar a homeostase. Neste contexto, tanto a hiperglicemia quanto os níveis elevados de vasopressina são indicadores independentes de mau prognóstico em pacientes criticamente doentes. Há base fisiológica corroborando essa inter-relação, e estudos demonstram a associação de níveis elevados de ADH com hiperglicemia nas doenças crônicas. Além disso, na doença crítica, tanto a presença de hiperglicemia quanto a presença de níveis elevados de coceptina associam-se com piores desfechos clínicos. Contudo, na doença aguda grave não há dados que demonstrem a associação entre hiperglicemia e vasopressina. Além disso, há poucos dados sobre níveis seriados de coceptina ao longo do tempo de internação e sua associação prognóstica em pacientes criticamente doentes, uma vez que os estudos prévios avaliaram o impacto prognóstico dos níveis de coceptina apenas na admissão de pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI).

Há inúmeras lacunas no conhecimento do metabolismo durante o estresse da doença crítica, especialmente no que se refere a medidas seriadas de coceptina. Desta forma, este projeto tem o objetivo de avaliar a correlação entre níveis seriados

de copeptina e parâmetros glicêmicos como marcadores de prognóstico em indivíduos criticamente doentes.

## REFERÊNCIAS

- 1 MARTIN-LOECHES, I.; WUNDERINK, R.G.; NANCHAL, R. LEFRANT, J. Y.; KAPADIA, F.; SAKR, Y.; VINCENT, J. L. Determinants of time to death in hospital in critically ill patients around the world. **Intensive Care Med.** V. 42, n. 9, p.1454–1460, 2016. DOI <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4479-0>.
- 2 MUNCK, A.; GUYRE, P. M.; HOLBROOK, N. J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. **Endocrine Reviews**, [recurso eletrônico], v. 5, n. 1, 1 p. 25-44,1984. DOI 10.1210/edrv-5-1-25.
- 3 SINGER, M.; DE SANTIS, V.; VITALE, D.; JEFFCOATE, W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. **Lancet**, [recurso eletrônico], v. 364, n. 9433, p. 545–548. 2004. DOI 10.1016/s0140-6736(04)16815-3.
- 4 ROTHWELL, P. M.; LAWLER, P. G. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med*, [recurso eletrônico], v. 23, n. 1, p. 78-83, 1995. DOI <https://doi.org/10.1097/00003246-199501000-00015>.
- 5 JAREK, M.J.; LEGARE, E. J.; MCDERMOTT, M.T.; MERENICH, J. A.; KOLLEF, M. H. Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit. **Crit Care Med.**, [recurso eletrônico], v. 21, p. 543–550,1993. DOI 10.1097/00003246-199304000-00015
- 6 CUTHBERTSON, D. P. Post-shock metabolic response. 1942. **The lancet**, [recurso eletrônico], v. 236, n. 6189, p.433-437; 1942. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)79605-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)79605-X)
- 7 PREISER, J. C.; ICHAI, C.; ORBAN, J. C.; GROENEVELD, A. B. Metabolic response to the stress of critical illness. **British Journal of Anaesthesia**, v. 113, n. 6, p. 945-54, 2014. DOI 10.1093/bja//aeu187.
- 8 VAN DEN BERGHE, G.; DE ZEGHER, F.; BOUILLON, R. Acute and Prolonged Critical Illness as Different Neuroendocrine Paradigms. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [recurso eletrônico], v. 83, n. 6, p. 1827–1834, 1998. DOI 10.1210/jcem.83.6.4763
- 9 BOONEN, E.; VERVENNE, H.; MEERSSEMAN, P. *et al.* Reduced Cortisol Metabolism during Critical Illness. **New England Journal of Medicine**, [recurso eletrônico], v. 368, n. 16, p. 1477–1488, 2013. DOI 10.1056/NEJMoa1214969
- 10 MOTOYAMA, T.; OKAMOTO, K.; KUKITA, I.; HAMAGUCHI, M.; KINOSHITA, Y.; OGAWA, H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. **Critical Care Medicine**, [recurso eletrônico], v. 31, n. 4, p. 1048–1052, 2003. DOI 10.1097/01.CCM.0000055371.27268.36



- 11 VAN, D. B. REVIEW Beyond diabetes: saving lives with insulin in the ICU. **International Journal of Obesity**, [recurso eletrônico], v. 26, n. 3, p. 3–8, 2002.
- 12 EGI, M.; BELLOMO, R.; STACHOWSKI, E.; FRENCH, C. J.; HART, G. K.; HEGARTY, C.; BAILEY, M. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. **Critical Care Medicine**, [recurso eletrônico], v. 36, n. 8, 2249–2255. DOI 10.1097/ccm.0b013e318181039a
- 13 MARIK, P. E.; BELLOMO R. Stress hyperglycemia: an essential survival response!. **Critical Care Medicine**, [recurso eletrônico], v. 41, n. 6, e93–e94, 2013. DOI 10.1097/ccm.0b013e318283d124
- 14 GRAY, C.S.; HILDRETH, A. J.; SANDERCOCK, P. A.; O'CONNELL, J. E.; JOHNSTON, D. E.; CARLIDGE, N. E.; BAMFORD, J. M.; JAMES, O. F.; ALBERTI, K. G. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). **Lancet Neurol.**, [recurso eletrônico], v. 6, n. 5, p.397-406, 2007. DOI 10.1016/S1474-4422(07)70080-7.
- 15 CHAO, H. Y.; LIU, P. H.; LIN, S. C.; CHEN, C. K.; CHEN, J. C.; CHAN, Y. L.; WU, C. C.; BLANEY, G. N.; LIU, Z. Y.; WU, C. J.; CHEN, K. F. Association of In-Hospital Mortality and Dysglycemia in Septic Patients. **PLoS One**, [recurso eletrônico], v. 12, n. 1, e0170408, 2017. DOI 10.1371/journal.pone.0170408.
- 16 VIANA, M. V.; MORAES, R. B.; FABBRIN, A. R.; SANTOS, M. F.; GERCHMAN, F. Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves. **Rev Bras Ter Intensiva**, [recurso eletrônico], v. 26, n. 1, p. 71-76, 2014. DOI <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140011>
- 17 EGI, M.; BELLOMO, R.; READE, M. C. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy?. **Crit Care**, [recurso eletrônico], v. 13, n. 2, p. 302, 2009. DOI 10.1186/cc7755
- 18 BELLAVER, P.; SCHAEFFER, A. F.; DULLIUS, D. P.; VIANA, M. V.; LEITÃO, C. B.; RECH, T. H. Association of multiple glycemic parameters at intensive care unit admission with mortality and clinical outcomes in critically ill patients. **Sci Rep.** [recurso eletrônico], e. 18498, 2019. DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55080-3>
- 19 KNEPPER, M. A.; KWON, T. H.; NIELSEN S. Molecular physiology of water balance. **N Engl J Med.**, [recurso eletrônico], v. 372, n. 14, p.1349-58, 2015. DOI 10.1056/NEJMra1404726
- 20 BOLIGNANO, D.; CABASSI, A.; FIACCADORI, E.; GHIGO, E.; PASQUALI, R.; PERACINO, A.; PERI, A.; PLEBANI, M.; SANTORO, A.; SETTANNI, F.; ZOCCALI, C.

Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. **Clin Chem Lab Med.**, [recurso eletrônico], v. 10, p. 1447-1456, 2014. DOI 10.1515/cclm-2014-0379.

21 KOSHIMIZU, T. A.; NAKAMURA, K.; EGASHIRA, N.; HIROYAMA, M.; NONOGUCHI, H.; TANOUE, A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. **Physiol Rev.**, [recurso eletrônico], v. 92, n. 4, p:1813-1864, 2012. DOI 10.1152/physrev.00035.2011.

22 CUZZO, B.; PADALA, S. A.; LAPPIN, S. L. Physiology, Vasopressin. **StatPearls**, [recurso eletrônico]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

23 SHARSHAR, T.; BLANCHARD, A.; PAILLARD, M.; RAPHAEL, J. C.; GAJDOS, P.; ANNANE, D. Circulating vasopressin levels in septic shock. **Crit Care Med.**, [recurso eletrônico], v. 31, n. 6, p. 1752-1758, 2003. DOI 10.1097/01.CCM.0000063046.82359.4A.

24 JOCHBERGER, S.; MORGENTHALER, N. G.; MAYR, V. D.; LUCKNER, G.; WENZEL, V.; ULMER, H.; SCHWARZ, S.; HASIBEDER, W. R.; FRIESENECKER, B. E.; DÜNSER, M. W. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. **J Clin Endocrinol Metab.**, [recurso eletrônico], v. 91, n. 11, p. :4381-4386, 2006. DOI 10.1210/jc.2005-2830.

25 MORGENTHALER, N. G.; STRUCK, J.; ALONSO, C.; BERGMANN, A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. **Clin Chem.**, [recurso eletrônico], v. 52, n. 1, p.112-119, 2006. DOI 10.1373/clinchem.2005.060038.

26 KOCH, A.; YAGMUR, E.; HOSS, A.; BUENDGENS, L.; HERBERS, U.; WEISKIRCHEN, R.; KOEK, G. H.; TRAUTWEIN, C.; TACKE, F. Clinical relevance of copeptin plasma levels as a biomarker of disease severity and mortality in critically ill patients. **J Clin Lab Anal.**, [recurso eletrônico], v. 32, n. 9, e22614, 2018. DOI 10.1002/jcla.22614.

27 ZUO, Z.; JI, X. Prognostic value of copeptin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **J Neuroimmunol.**, [recurso eletrônico], v. 330, p. 116-122, 2019. DOI 10.1016/j.jneuroim.2019.03.007

28 ENHÖRNING, S.; WANG, T. J.; NILSSON, P. M.; ALMGREN, P.; HEDBLAD, B.; BERGLUND, G.; STRUCK, J.; MORGENTHALER, N. G.; BERGMANN, A.; LINDHOLM, E.; GROOP, L.; LYSENKO, V.; ORHO-MELANDER, M.; NEWTON-CHEH, C.; MELANDER, O. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. **Circulation**, [recurso eletrônico], v. 121, n. 19, p. :2102-2108, 2010. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909663.

29 ROUSSEL, R.; EL BOUSTANY, R.; BOUBY, N.; POTIER, L.; FUMERON, F.; MOHAMMEDI, K.; BALKAU, B.; TICHET, J.; BANKIR, L.; MARRE, M.; VELHO, G. Plasma Copeptin, AVP Gene Variants, and Incidence of Type 2 Diabetes in a Cohort From the Community. **J Clin Endocrinol Metab.**, [recurso eletrônico], v. 101, n. 6, p. 2432-2439, 2016. DOI 10.1210/jc.2016-1113.

30 ZERBE, R. L.; VINICOR, F.; ROBERTSON, G. L. Plasma vasopressin in uncontrolled diabetes mellitus. **Diabetes.**, [recurso eletrônico], v. 28, n. 5, p. 503-508, 1979. DOI 10.2337/diab.28.5.503.

31 TAVEAU, C.; CHOLLET, C.; WAECKEL, L.; DESPOSITO, D.; BICHET, D. G.; ARTHUS, M. F.; MAGNAN, C.; PHILIPPE, E.; PARADIS, V.; FOUFELLE, F.; HAINAULT, I.; ENHORNING, S.; VELHO, G.; ROUSSEL, R.; BANKIR, L.; MELANDER, O.; BOUBY, N.; Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. **Diabetologia**, [recurso eletrônico], v. 58, n.5, p. 1081-1090, 2015. DOI 10.1007/s00125-015-3496-9.

32 SPRUCE, B. A.; MCCULLOCH, A. J.; BURD, J.; ORSKOV, H.; HEATON, A.; BAYLIS, P. H.; ALBERTI, K. G. The effect of vasopressin infusion on glucose metabolism in man. **Clin Endocrinol**, [recurso eletrônico], v. 22, n. 4, p. 463-468, 1985. DOI 10.1111/j.1365-2265.1985.tb00145.x.

33 ENHÖRNING, S.; BRUNKWALL, L.; TASEVSKA, I.; ERICSON, U.; THOLIN, J. P.; PERSSON, M.; LEMETAIS, G.; VANHAECKE, T.; DOLCI, A.; PERRIER, E. T.; MELANDER, O. Water supplementation reduces copeptin and plasma glucose in adults with high copeptin: the H<sub>2</sub>O Metabolism pilot study. **J Clin Endocrinol Metab.**, [recurso eletrônico], v.104, n. 6, p. 1917-1925, 2018. DOI 10.1210/jc.2018-02195.

### **3 CAPÍTULO II – COPEPTINA E HIPERGLICEMIA INDUZIDA POR ESTRESSE EM PACIENTES CRÍTICOS: UM ESTUDO PROSPECTIVO**

Este capítulo apresenta o artigo original publicado na revista Plos One, intitulado Copeptin and stress-induced hyperglycemia in critically ill patients: a prospective study (com título curto: Copeptin and stress-induced hyperglycemia, sobre autoria de Lilian Rodrigues Henrique, Daisy Crispim, Tarsila Viecele, Ariell Freires Schaeffer, Priscila Bellaver, Cristiane Bauermann Leitão, Tatiana Helena Rech\*. Destaca-se que o artigo foi formatado conforme exigências Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia.

**Copeptin and stress-induced hyperglycemia in critically ill patients: a prospective study**

**Short running title: Copeptin and stress-induced hyperglycemia**

Lilian Rodrigues Henrique<sup>1</sup>; Daisy Crispim<sup>2,3</sup>; Tarsila Vieceli<sup>4</sup>; Ariell Freires Schaeffer<sup>1</sup>; Priscila Bellaver<sup>3,5</sup>; Cristiane Bauermann Leitão<sup>1,2,3</sup>; Tatiana Helena Rech<sup>3,5\*</sup>.

<sup>1</sup> School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

<sup>2</sup> Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;

<sup>3</sup> Post-graduate Program in Medical Sciences: Endocrinology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup> Internal Medicine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;

<sup>5</sup> Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;

\* Corresponding author: E-mail: threch@hcpa.edu.br

### 3.1 ABSTRACT

**Objectives:** Copeptin, an equimolar indicator of serum antidiuretic hormone levels, has been associated with higher mortality in critically ill patients and with the development of diabetes in the general population. The aim of the present study was to investigate the association of copeptin levels with glycemic parameters in critically ill patients and to compare the time-course of copeptin in survivors and non-survivors.

**Design:** prospective cohort study.

**Patients:** From June to October 2019, critically ill patients were prospectively enrolled and followed for 90 days.

**Measurements:** Plasma copeptin levels were determined at intensive care unit (ICU) admission (copeptin T1), 24 h (copeptin T2), and 48 h (copeptin T3) after study entry. Blood glucose and glycated hemoglobin levels were measured. ICU, in-hospital, and 90-day mortality, and length of stay in the ICU and hospital were evaluated.

**Results:** 104 patients were included. No significant correlation was detected between copeptin levels and blood glucose ( $r=-0.17$ ,  $p=0.09$ ), HbA1c ( $r=0.01$ ,  $p=0.9$ ), glycemic gap ( $r=-0.16$ ,  $p=0.11$ ), and stress hyperglycemia ratio ( $r=-0.14$ ,  $p=0.16$ ). Copeptin T3 levels were significantly higher in survivors than in non-survivors at hospital discharge (561 [370-856] vs 300 [231-693] pg/mL,  $p=0.015$ ) and at 90 days (571 [380-884] vs 300 [232-698] pg/mL,  $p=0.03$ )

**Conclusions:** No significant correlations were found between copeptin levels and glycemic parameters, suggesting that copeptin is not a relevant factor in the induction of hyperglycemia during critical illness. Copeptin levels at ICU day 3 were higher in survivors than in non-survivors.

**Keywords:** Copeptin; stress-induced hyperglycemia; glycemic control; mortality; critical illness.

### 3.2 INTRODUCTION

Facing acute stress, the human body responds with a hypercatabolic state that reduces and redirects energy consumption, delays anabolism, and activates the immune response<sup>1</sup>. The main metabolic response mechanism is the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and several studies have shown higher levels of stress hormones during an acute injury<sup>2, 3</sup>. However, stress hormone hypersecretion is associated with worse outcomes in critically ill patients<sup>4</sup>.

Arginine-vasopressin (AVP), also known as antidiuretic hormone, is a hypothalamic hormone involved in stress response. It exerts a potentiating action on corticotropin-releasing hormone and, consequently, on adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release<sup>5</sup>. AVP is primarily activated by changes in plasma osmolarity or by more than 10% reduction in blood volume, playing a central role in fluid balance and blood pressure<sup>6</sup>. As a matter of fact, AVP is a marker for the endogenous stress levels of a patient and low levels of AVP have been correlated with longer hemodynamic dysfunction<sup>7</sup>.

Reliable measurements of AVP are difficult and currently not available. Instead, CTproAVP (copeptin) is a C-terminal part of the pre-pro-vasopressin precursor that is highly stable. Copeptin is released in equimolar amounts with AVP under various physiological and pathological conditions. Therefore, copeptin can be used as a surrogate for AVP secretion<sup>6</sup>. Jochberger *et al.* showed plasma concentrations of copeptin to be significantly higher in critically ill patients compared to healthy individuals<sup>8</sup>. Studies suggest that copeptin levels are related to higher mortality in critically ill patients<sup>9</sup>. In addition, an association between copeptin levels and the severity of critical illness is suggested, especially in patients with sepsis or hemorrhagic shock<sup>10</sup>.

During critical illness, the decline in organ function is triggered by inflammatory mediators and by acute-phase changes in hormones<sup>11</sup>. These changes are characterized by elevated levels of AVP, sick euthyroid syndrome, and critical illness-related corticosteroid insufficiency<sup>11</sup>. Thyroid and adrenal function have been extensively evaluated in critical illness, including serial measurements of these

hormones during the course of critical illness<sup>12</sup>. However, no studies of serial measurements of AVP in a general population of critically ill patients have been performed to date.

Acute stress induces insulin resistance and glucose overproduction by several mechanisms, including elevated levels of inflammatory cytokines, growth hormone, cortisol, glucagon, and catecholamines<sup>13</sup>. Stress-induced hyperglycemia is strongly associated with unfavorable outcomes in critically ill patients<sup>13, 15</sup>. Interestingly, copeptin is associated with hyperglycemia in chronic diseases<sup>16</sup>. AVP induces hepatic glycogenolysis through V1a receptors<sup>17</sup>] and stimulates insulin, glucagon, and ACTH secretion through V1b receptors<sup>18</sup>. Copeptin is an independent predictor of type 2 diabetes mellitus<sup>19</sup>. In line with this, a recent study showed that low water intake correlated with high copeptin levels and was associated with an increased risk of diabetes mellitus, while increasing water intake reduced both copeptin and glucose levels<sup>20</sup>. Thus, AVP might have a role in the induction of hyperglycemia during critical illness.

Within this context, the aim of the present study was to investigate the association of copeptin levels with glycemic parameters in critically ill patients. The primary endpoint was the correlation between copeptin and blood glucose levels. The secondary endpoint was time-course differences in copeptin levels between survivors and non-survivors.

### 3.3 MATERIAL AND METHODS

#### 3.3.1 Study population

This is a prospective cohort study. The research protocol (project number 2019-0304) was approved by the ethics committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The study protocol is in agreement with the Declaration of Helsinki for studies including human participants. All participants or their legal guardian signed an informed consent form. From June to October 2019, critically ill adult patients (age >18 years) admitted to the intensive care unit (ICU) of a university hospital in



southern Brazil were prospectively evaluated within 24 h of ICU admission. Exclusion criteria were use of AVP for any reason, pregnancy, diabetic ketoacidosis, hyperglycemic hyperosmolar state, sickle cell anemia and other hemoglobinopathies, massive transfusion, pituitary disease, traumatic brain injury, neurosurgery, any intracranial pathology that may alter pituitary hormone secretion, and absence of central venous catheter or an arterial line for blood sampling. Death or discharge from ICU within 24 h of ICU admission was also considered exclusion criteria.

Plasma copeptin levels were measured in a time-course manner during ICU stay: at the study entry (copeptin T1, ICU day 1), 24 h after study entry (copeptin T2, ICU day 2), and 48 h after study entry (copeptin T3, ICU day 3). In addition, blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) measurements were performed at study entry. Clinical and laboratory data were recorded for all patients via electronic medical records, including age, sex, comorbidities, reason for ICU admission, fluid balance (defined as the difference in mL between the input and output of fluids over a defined period of time) at 24, 48, and 72 h, presence of circulatory shock and need for vasoactive drugs, need for mechanical ventilation (MV), need for renal replacement therapy (RRT), prescription of corticosteroids and insulin, and nutritional therapy. The Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3) was used to grade disease severity, ranging theoretically from a minimum of 0 points to a maximum of 217 points, with higher scores indicating greater severity<sup>21</sup>.

Patients were considered as having diabetes mellitus based on previous diagnosis or if they have HbA1c levels  $\geq 6.5\%$  at admission. Hyperglycemia was defined based on the threshold proposed by the American Diabetes Association<sup>22</sup> for in-hospital hyperglycemia as any blood glucose measurement  $>140$  mg/dL at ICU admission<sup>23</sup>. Insulin therapy was started at the discretion of the ICU team, to reach a target glycemic control ranging from 140 to 180 mg/dL, subcutaneous or intravenously<sup>23, 24</sup>. Insulin NPH was used as a long acting and regular insulin as a short acting insulin. Intravenous insulin protocol was started in hemodynamic unstable patients when high doses of insulin were required to reach the glycemic target. In order to separate the effects of a chronically altered metabolic state from those of acute stress hyperglycemia, the glycemic gap and stress hyperglycemia

ratio (SHR) were evaluated. The glycemic gap was calculated as the difference between serum blood glucose on ICU admission and estimated mean blood glucose derived from HbA1c at admission (ICU admission serum blood glucose – estimated mean blood glucose), and SHR was calculated as the ratio between the same parameters<sup>25</sup>. The level of HbA1c was used to estimate the mean blood glucose concentration using the following formula:  $(28.7 \times \text{HbA1c}) - 46.7 \text{ mg/dL}$  [25]. For the analysis of copeptin levels, patients were categorized at admission by presence of hyperglycemia (defined as blood glucose  $\geq 140 \text{ mg/dL}$ ), by glycemic gap ( $<$  or  $\geq 80 \text{ mg/dL}$ ), and by SHR ( $<$  or  $\geq 1.1$ ) [25].

The outcomes of interest were adjudicated by two researchers (L.R.H and A.F.S) and included the following: ICU mortality, in-hospital mortality, 90-day mortality, and length of stay (LOS) in the ICU and in the hospital.

### **3.3.2 Biochemical measurements**

Blood samples (10 mL) for plasma copeptin determination were centrifuged at 3000 rpm for 20 min at 8°C and stored at -80°C. For analysis, the samples were removed from the freezer and kept in room temperature to allow gradual thawing before measurements. Plasma copeptin levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to the manufacturer's instructions (Elabscience, Houston, TX, USA). This ELISA kit is based on the principle of competitive ELISA, with a sensitivity of 18.75 pg/mL and a detection range of 31.25-2000 pg/mL. The concentration of human copeptin was determined by comparing the optical density of the samples to a standard curve.

Blood samples for glucose determination were collected in tubes with sodium fluoride, centrifuged for 10 min at 3670 rpm, and analyzed by a hexokinase enzymatic method on the Roche COBAS c702 system (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). For HbA1c determination, samples were collected in EDTA tubes, homogenized and analyzed on the Bio-Rad Variant II Turbo system (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), and processed by high-performance liquid chromatography. The concentration of glucose was expressed as mg/dL and of HbA1c as percentage.

### 3.3.3 Statistical analysis

Sample size was calculated to provide at least 80% power at an alpha error of 5% to detect a correlation of at least 0.3 between copeptin and blood glucose levels (primary outcome). The sample size was calculated at 85 patients. Additionally, to detect a 20% difference in copeptin levels between survivors and non-survivors (secondary outcome), considering a power of 80% and an alpha error of 5%, a sample size of 44 individuals per group was required. WinPepi version 11.65 (Brixton Health, Jerusalem, Israel) was used for sample size calculation.

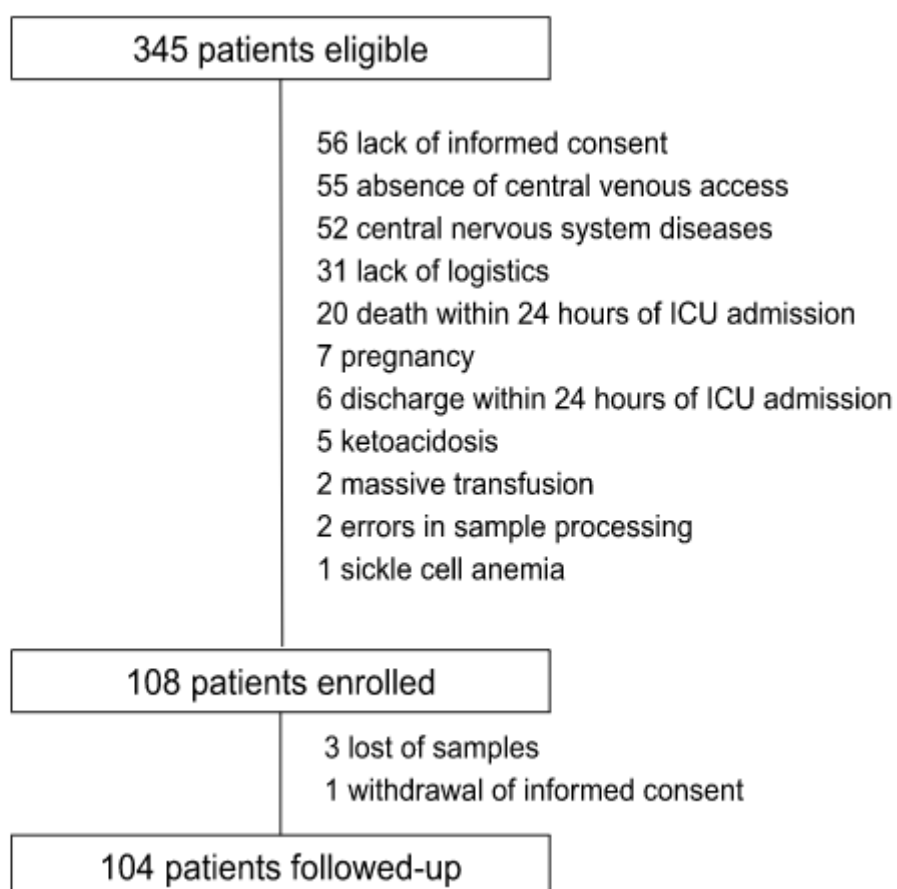
Data are presented as mean and SD, median and interquartile range (IQR), or number of cases and percentages. Comparisons between groups were performed using Student's *t* test, Mann-Whitney U test, or chi-square test, as appropriate. Correlations between variables were calculated using Spearman's test. To assess the relative risks (RR) of the variables and outcomes of interest, univariate linear regression or logistic regression models were constructed depending on the characteristics of the variables/outcomes. The plasma copeptin levels of survivors and non-survivors were compared at different time points by generalized estimating equations (GEE). Generalized estimation equations have been an analysis method of choice for longitudinal studies in the health area. With this method, it is possible to analyze continuous outcomes more than two times, in samples of non-parametric distribution. In addition, it manages to include all subjects in the analyses, despite the loss of information during the collections. Statistical analyses were performed using SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Stata 12.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## 3.4 RESULTS

### 3.4.1 Study population characteristics

Of 345 eligible patients admitted to the ICU during the study period, 104 were included (Figure 2.1). The main characteristics of the study population are summarized in Table 2.1. Most patients were men (54.8%), with a mean age of 62 (SD, 15) years and mean SAPS 3 score of 66 (SD, 17). The leading cause of ICU admission was hemodynamic shock (41.3%), followed by acute respiratory failure (31.7%) and postoperative care (16.3%). In addition, there was a high incidence of sepsis (68.3%). The most common comorbidities were hypertension (54.8%), diabetes mellitus (33.7%), and heart failure (32.7%). Briefly, 69.2% of patients (n=72) required mechanical ventilation (MV) and 29.8% (n=31) required renal replacement therapy (RRT). Overall ICU mortality was 26.9% (n=28), in-hospital mortality was 37.5% (n=39) and 90-day mortality was 40.4% (n=42).

Figure 2.1 - Patient eligibility, enrollment, and follow-up.



Source: authors

Table 2.1 - Baseline demographic and clinical characteristics at the time of intensive care unit admission

<b>Characteristics</b>	<b>Patients (n=104)</b>
<b>Demographics</b>	
Age (years)	62 ± 15
Male gender (n, %)	57 (54.8)
<b>Comorbidities</b>	
Hypertension (n, %)	57 (54.8)
Diabetes (n, %)	35 (33.7)
Heart failure (n, %)	34 (32.7)
Chronic kidney disease (n, %)	23 (22.1)
COPD (n, %)	11 (10.6)
Hypothyroidism (n, %)	9 (8.7)
<b>Reasons for ICU admission</b>	
Shock (n, %)	43 (41.3)
Acute respiratory failure (n, %)	33 (31.7)
Postoperative care (n, %)	17 (16.3)
Other (n, %)	11 (10.6)
<b>Severity of Illness</b>	
SAPS 3	66 ± 17
Presence of sepsis (n, %)	71 (68.3)
Use of vasopressors (n, %)	78 (75)
Need for MV (n, %)	72 (69.2)
Use of corticosteroids (n, %)	48 (46.2)
<b>Glycemic Parameters</b>	
Blood glucose (mg/dL)	145 ± 53
HbA1c (%)	5.9 ± 1
Glycemic gap (mg/dL)	23 (12 - 45)
Stress hyperglycemia ratio	1.22 ± 0.45
Nutritional therapy (n, %)	97 (92.3)
Insulin therapy (n, %)	37 (35.6)
<b>Biochemical quantifications</b>	
Platelets (10 <sup>3</sup> /uL)	182 (125 - 266)
Urea (mg/dL)	69 (43 - 96)
Creatinine (mg/dL)	1.6 (1.1 - 2.6)
Sodium (mEq/L)	140 ± 5.5
Potassium (mEq/L)	4.4 ± 0.8
Hematocrit (%)	30.4 (24.7 - 36.3)
Hemoglobin (g/dL)	10.2 ± 3.8
Leukocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	10 (7.3 - 15.3)
PCR (mg/dL)	93 (48 - 185)
Lactate (mmol/L)	1.8 (1 - 3.4)

Source: authors

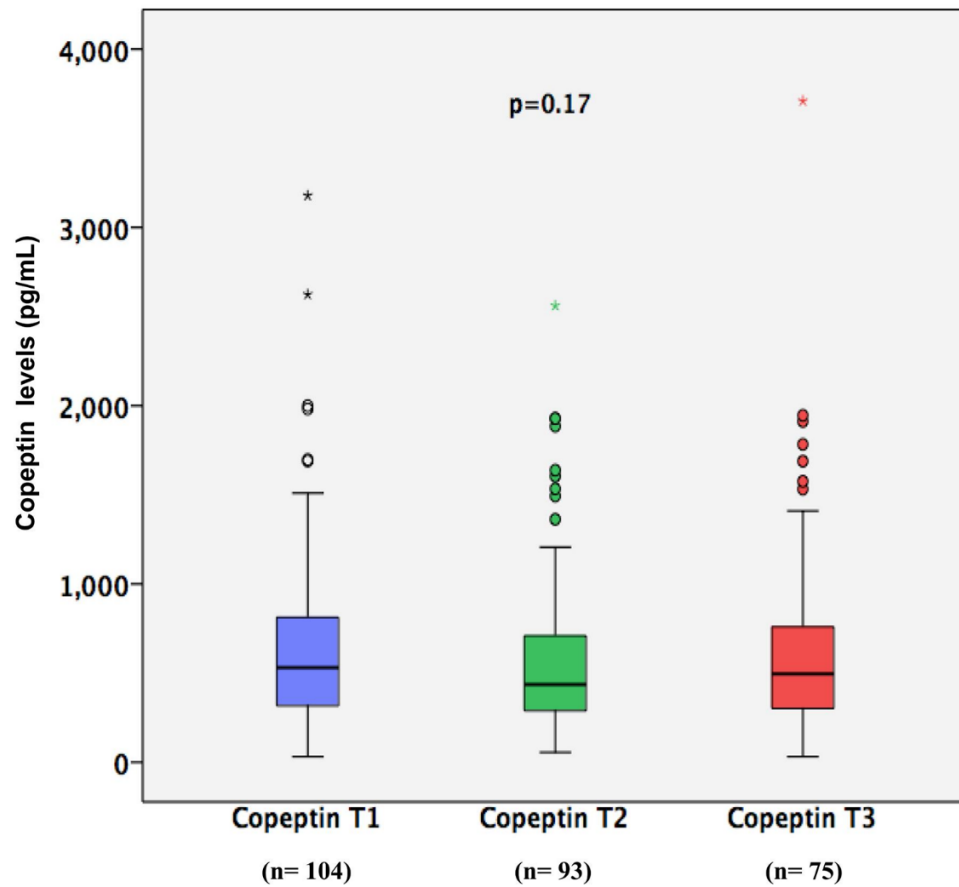
Note: MI - body mass index; SAPS 3 - Simplified Acute Physiology III; COPD - chronic obstructive pulmonary disease; ICU - intensive care unit; HbA1c: glycated hemoglobin; MV - mechanical ventilation; PCR - C-reactive protein. Glycemic gap was calculated by the difference between the

serum glucose at admission and the estimated mean blood glucose derived from HbA1c. Stress hyperglycemia ratio was defined by the ratio between serum glucose at admission and the estimated mean blood glucose derived from HbA1c. Values are mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range.

### 3.4.2 Copeptin levels over time

Median copeptin levels did not differ between time points: 531 (IQR, 316-819) pg/mL at T1 (n=104), 436 (IQR, 284-716) pg/mL at T2 (n=93), and 496 (IQR, 301-792) pg/mL at T3 (n=75) (p=0.17) (Figure 2.2). Death (n=9), discharge from ICU (n=16), and sample hemolysis (n=4) precluded the measurement of copeptin levels at all time points in 29 patients. Copeptin levels during the morning (6:00-12:00) were compared to copeptin levels during the day (12:00-6:00) at copeptin T1 340 (IQR, 259-574) vs 562 (IQR, 327-898) pg/mL, p=0.02; at copeptin T2 399 (IQR, 329-503) vs 441 (IQR, 276-772) pg/mL, p=0.39; and at copeptin T3 509 (IQR, 278-636) vs 491 (IQR, 301-884) pg/mL, p=0.53.

Figure 2.2 - Copeptin levels at three different time points. T1: first time point of copeptin level (n=104); T2: second time point of copeptin levels (n=93); T3: third time point of copeptin levels (n=75).



Source: authors

### 3.4.3 Copeptin levels and glycemic parameters

Twenty-two patients (21.1%) received at least one dose of subcutaneous insulin before admission to the ICU, and 37 patients (35.6%) received insulin during ICU stay as part of their clinical care at the discretion of the attending physician (subcutaneous or intravenous insulin). Mean blood glucose level was 145 (SD, 53) mg/dL, median glycemic gap was 23 (IQR, 12-45) mg/dL, and mean SHR was 1.21 (SD, 0.45) (Table 1). No significant correlation was detected between admission copeptin levels and blood glucose ( $r=-0.17$ ,  $p=0.09$ ), HbA1c ( $r=0.01$ ,  $p=0.90$ ), glycemic gap ( $r=-0.16$ ,  $p=0.11$ ), and SHR ( $r=-0.14$ ,  $p=0.16$ ).

Interestingly, no differences were detected in copeptin levels between patients with (n=35) or without diabetes (n=69) at any time points at copeptin T1 444 (IQR, 301-770) vs 562 (IQR, 328-867) pg/mL, p=0.31; at copeptin T2 383 (IQR, 247-623) vs 484 (IQR, 334-772) pg/mL, p=0.09; at copeptin T3 484 (IQR, 299-684) vs 560 (IQR, 305-846) pg/mL, p=0.55. Also, copeptin levels at T1 were compared according to glycemic parameters and the results are presented in Table 2. A low SHR (<1.1) were associated with higher copeptin levels (Table 2.2), however the association was lost after adjustment to the ICU severity score SAPS 3 in logistic regression analysis (RR 0.99 [95%CI 0.99-1.00], p<0.12).

Table 2.2 - Association of copeptin levels with glycemic parameters

Glycemic parameters	Copeptin T1 (n=104)	p
<b>Hyperglycemia</b>	>140	448 (314-702)
	<140	572 (362-939)
<b>Glycemic gap</b>	>80	426 (305-959)
	<80	531 (329-804)
<b>SHR</b>	>1.1	420 (312-624)
	<1.1	662 (408-968)

Source: authors

T1: first time point of copeptin level. SHR: stress hyperglycemia ratio. Hyperglycemia and glycemic gap are presented in mg/dL. Copeptin levels are present in pg/mL. Mann-Whitney U test was used. P value was considered significant at P <0.05.

#### 3.4.4 Copeptin levels and fluid balance

Mean fluid balance was -18 (IQR, -833 to 1097) mL at 24, -108 (IQR, -1089 to 532) mL at 48, and -654 (IQR, -1607 to 122) mL at 72 h. There was no correlation between fluid balance at 24, 48, and 72 h and copeptin T1, T2, or T3 levels. Also, no correlation was detected between serum sodium and copeptin levels at T1 r=0.096 p=0.3, at T2 r=0.11 p=0,2 and at T3 r=0.19 p=0,09

Additionally, there was no significant difference in copeptin levels between patients with and without acute kidney injury at copeptin T1 664 (IQR, 364-915) vs



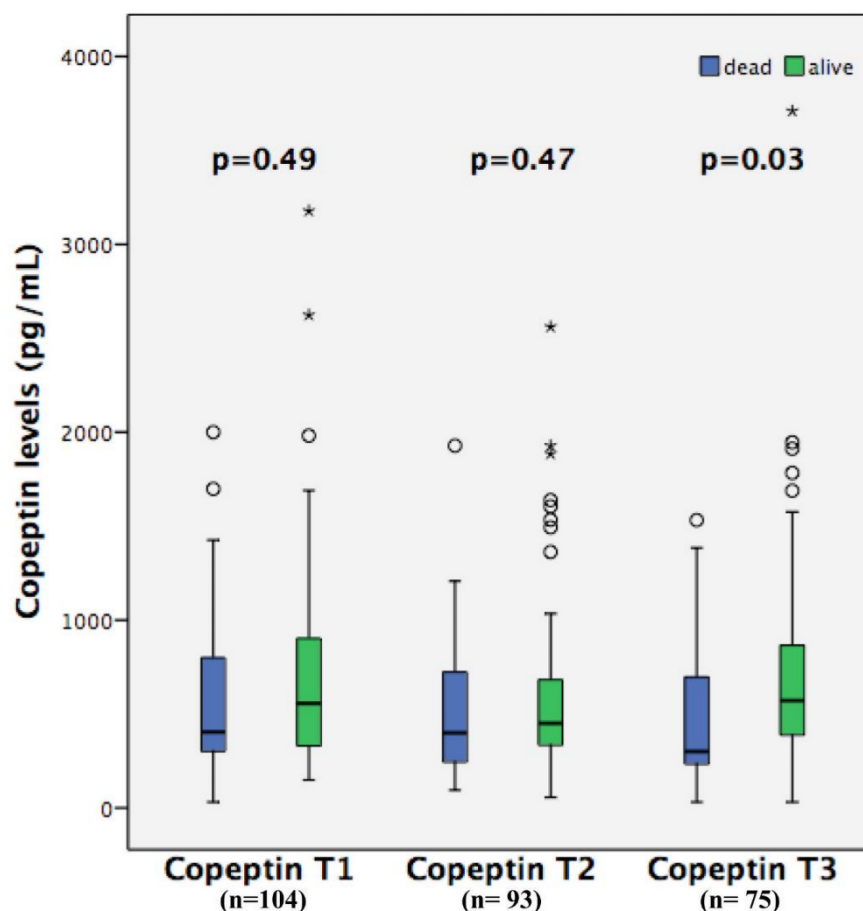
453 (IQR, 312-777) pg/mL,  $p=0.28$ ; at copeptin T2 423 (IQR, 267-844) vs 436 (IQR, 289-709) pg/mL,  $p=0.97$ ); or at copeptin T3 589 (IQR, 308-1212) vs 496 (IQR, 301-727) pg/mL,  $p=0.58$ .

### 3.4.5 Copeptin levels and mortality

As expected, SAPS 3 score was significantly lower in survivors than in non-survivors ( $61 \pm 16$  vs  $75 \pm 15$ ,  $p<0.001$ ). However, no correlation was found between copeptin levels and SAPS 3: T1 ( $r=-0.08$ ;  $p=0.40$ ), T2 ( $r=0.02$ ;  $p=0.86$ ), and T3 ( $r=-0.05$ ;  $p=0.60$ ).

Copeptin levels did not differ between all survivors and non-survivors at copeptin T1 708 (IQR, 562-854) vs 572 (IQR, 438-706) pg/mL,  $p=0.49$ ; or at copeptin T2 631 (IQR, 499-764) vs 514 (IQR, 380-649) pg/mL,  $p=0.47$ ; but they were higher in survivors at copeptin T3 571 (IQR, 380-884) vs 300 (IQR, 232-698) pg/mL,  $p=0.03$  (Figure 2.3). Copeptin T3 levels were significantly higher in survivors at hospital discharge 561 (IQR, 370-856) vs 300 (IQR, 231-693) pg/mL,  $p=0.01$ ; and at 90 days 571 (IQR, 380-884) vs 300 (IQR, 232-698) pg/mL,  $p=0.03$ . The associations of copeptin T1, T2, and T3 levels with mortality are summarized in Table 2.3. When a sensitivity analysis at copeptin T1 and copeptin T2 is restricted to participants who survived to copeptin T3 ( $n=75$ ), the results are similar to the results of copeptin T3 presented in Table 2.3. Copeptin levels did not differ in patients with septic shock or in patients with shock from other causes at T1 386 [299-939] vs 421 [327-777] pg/mL,  $p=0.73$ , at T2 467 [264-930] vs 429 [315-622] pg/mL,  $p=0.81$  and at T3 506 [354-941] vs 491 [283-723] pg/mL,  $p=0.57$ .

Figure 2.3 - Copeptin levels at three different time points in all survivors and non-survivors.



Source: authors

Note: T1: first time point of copeptin level (n=104); T2: second time point of copeptin levels (n=93); T3: third time point of copeptin levels (n=75).

Table 2.3 - Copeptin levels and mortality

Outcomes	All (n=104)		Copeptin T1	P	Copeptin T2	P	Copeptin T3	P
ICU mortality (n%)	28 (26.9)	Survivors	534 (325 to 777)	0.4	436 (329 to 655)	0.9	517 (351 to 792)	0.11
		Non-survivors (n=16)	378 (316 to 930)		422 (211 to 851)		297 (233 to 1103)	
Hospital mortality (n%)	39 (37.5)	Survivors	622 (367 to 847)	0.4	458 (367 to 727)	0.27	561 (370 to 856)	0.01
		Non-survivors (n=26)	363 (218 to 720)		396 (210 to 735)		300 (231 to 693)	
90-day (n%)	42 (40.4)	Survivors	623 (365 to 911)	0.49	457 (348 to 752)	0.47	571 (380 to 884)	0.03
		Non-survivors (n=28)	367 (239 to 667)		398 (218 to 704)		300 (232 to 698)	

Source: authors

T1: first time point of copeptin level; T2: second time point of copeptin levels; T3: third time point of copeptin levels. Mann-Whitney U test was used. P value was considered significant at P < 0.05. Results are not adjusted for multiple comparisons. Copeptin values are present in pg/mL.

A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to test the discriminatory power of copeptin to predict mortality. The area under the curve (AUC) was 0.55 (95%CI 0.43-0.67) at copeptin T1, 0.57 (95%CI 0.44-0.70) at copeptin T2, and 0.67 (95%CI 0.53-0.81) at copeptin T3. Considering the cut-off value of >300 pg/mL for copeptin T3 (obtained from the ROC curve analysis), the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 50%, 90%, 72%, and 77%, respectively. Then, we divided patients into two groups according to copeptin T3 levels ( $\leq$  or >300 pg/mL) to test the association with mortality. At ICU day 3, patients with copeptin levels >300 pg/mL have a lower ICU mortality (50 vs 12.3%,  $p=0.001$ ), hospital mortality (72.2 vs 22.8%,  $p<0.001$ ), and 90-day mortality (77.8 vs 24.6,  $p<0.001$ ) than patients with copeptin levels  $\leq$ 300 pg/mL. In multivariate analysis, which included SAPS 3, age, and diabetes mellitus as covariates, the association remained significant with hospital mortality (RR 2.3 [95%CI 2.7-37.3],  $p=0.001$ ) and at 90-day mortality (RR 2.5 [95%CI 3.2-49.9],  $p<0.001$ ). Patients with copeptin levels >300 pg/mL did not have longer LOS in ICU compared to patients with copeptin levels  $\leq$ 300 pg/mL 12 (IQR, 7-22] vs 11 (IQR, 6-14),  $p=0.22$ ; as well as they did not differ regarding LOS in hospital 38 (IQR, 22-64) vs 54 (IQR, 14-61),  $p=0.97$ .

### 3.4.6 Discussion

In this sample of critically ill patients, including one-third with diabetes, we found no significant clinical correlation between copeptin levels and the following glycemic parameters: mean blood glucose, HbA1c, glycemic gap, and SHR. Interestingly, copeptin levels at ICU day 3 were increased in survivors to hospital discharge as well as in survivors at 90 days.

Although studies of outpatients have demonstrated increased copeptin levels in patients with diabetes and poor glycemic control<sup>26</sup> and in healthy individuals with higher glucose levels<sup>27</sup>, the present study in ICU patients does not support these findings. In our study, no difference was identified in the distribution of copeptin levels

between groups with or without diabetes and with or without hyperglycemia. In addition, no correlations were detected between copeptin levels and glycemic parameters, including those parameters related to stress-induced hyperglycemia, as glycemic gap and SHR. Considering the effect of AVP on different receptors, it is possible to understand, at least in part, the non-sustained association between copeptin levels and glycemic parameters. The stimulation of V1a receptors results in a stimulus to glycogenolysis and hepatic glucose output<sup>17</sup>. In turn, by activating V1b receptors, AVP stimulates the secretion of insulin and glucagon, hormones with opposite effects on blood glucose<sup>17</sup>. Considering that acute stress can impact long-term metabolic changes<sup>28</sup>, it is possible that copeptin at baseline might correlate with blood glucose later in the hospitalization.

Stress-induced hyperglycemia in critical illness results from the interplay between endocrine, autonomic and endothelial mechanisms with variable responses across individuals<sup>6</sup>. Therefore, considering that glycemic control is a consequence of multiple factors interacting in a complex way in a particular individual, it is difficult to hold a single factor responsible for the major role in its determination. In the present study, copeptin levels showed no significant correlation with blood glucose, glycemic gap, and SHR, which suggests that copeptin is not a relevant determinant in the induction of hyperglycemia during critical illness. There is no single clear-cut pathophysiological explanation for stress-induced hyperglycemia in ICU patients, as many inflammatory and hormonal factors seem to contribute, but our results suggest copeptin is not a part of it.

In contrast to previous studies<sup>9, 29-32</sup>, our results did not show an association between copeptin levels on ICU admission and mortality. However, we did find copeptin levels at ICU day 3 to be higher in survivors than in non-survivors, which suggests that a sustained increase in copeptin levels might be necessary to recover from acute stress, as well as from the higher catabolic demands of critical illness. Glucocorticoids levels are often increased in the acute phase of critical illness, whereas ACTH levels are suppressed (ACTH/cortisol dissociation)<sup>33</sup>. Assumed mechanisms involve decreased hepatic inactivation, decreased renal excretion, lower levels of cortisol binding globulin, increased levels of bile acids or direct stimulation of

cortisol synthesis, and release by inflammatory cytokines<sup>34</sup>. Also, it has been demonstrated that ACTH/cortisol dissociation has a negative impact on prognosis<sup>33-35</sup>. As glucocorticoids suppress AVP secretion, this hypercortisolemic state during critical illness might be a reason for the lower copeptin levels at day 3 in non-survivors.

In contrast to previous studies, our results did not show an association between copeptin levels at ICU admission and mortality. One possible explanation for this difference is the severity of disease, since our sample included a heterogeneous population of very sick patients, as demonstrated by high SAPS 3 scores (Table 2.1). While our cohort had miscellaneous reasons for ICU admission, Koch *et al.*<sup>9</sup> included patients with or without sepsis, Ristagno *et al.*<sup>30</sup> restricted their population to survivors of out-of-hospital cardiac arrest, and Seligman *et al.*<sup>31</sup> studied patients with ventilator-associated pneumonia. However, having higher copeptin levels at ICU day 3 was associated with a reduced mortality, but not with reduced LOS in ICU or LOS in hospital. Besides, other important aspects of critical illness that may be related to copeptin remain unclear in the literature. Krychtiuk *et al.*<sup>29</sup> suggested that copeptin levels may be elevated in sepsis, but no association was observed with disease severity scores. On the other hand, Koch *et al.*<sup>9</sup> suggested that higher copeptin was associated with disease severity but not with sepsis. Although SAPS 3 score was higher in non-survivors, it did not correlate with copeptin levels. In sum, the heterogeneity of these results suggests that a comprehensive knowledge of the role of copeptin during critical illness is lacking, dictating the need for further evaluation.

This is the first prospective study to evaluate copeptin levels with glycemic parameters, but the study also has limitations. First, there were inevitable losses to follow-up at T2 (10%) and T3 (22%) due to death or discharge from the ICU, before patients had completed the time course of the study; however, the statistical test used to compare the curve time points considered this information. Second, volume status and fluid responsiveness were not assessed. The main role of AVP is to induce water conservation by the kidney in order to maintain osmotic and cardiovascular homeostasis<sup>26</sup>. The strongest stimulus to AVP release is, in fact, the changes in plasma osmolality, which were also not measured in the study. However,

no correlation was found between copeptin levels and fluid balance, sodium levels, or acute kidney injury. Third, copeptin was measured at a varying time points during the day, which might have affected copeptin levels, since, as AVP, copeptin may have a small diurnal variation in healthy individuals<sup>36</sup>. However, critically ill patients frequently have abnormal circadian rhythms, as suggested by the lower levels of copeptin in the morning. Fourth, insulin levels were not measured, which might have been important to clarify a possible involvement of copeptin in insulin resistance. Fifth, glycemic parameters were measured once at the admission of patients to the ICU, making an interesting cross-sectional analysis impossible at a later time.

In summary, in this mixed medical-surgical series of 104 critically ill patients, including patients with and without diabetes, no significant correlations were found between copeptin levels and glycemic parameters, which suggest that copeptin is not a relevant determinant of stress-induced hyperglycemia during critical illness. Of note, copeptin levels at ICU day 3 were significantly higher in survivors than in non-survivors, an interesting result that requires further investigation. Based on previous studies and on our results, we believe that a more comprehensive understanding of the role of copeptin during critical illness is far from being achieved.

### 3.5 ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Édison Moraes Rodrigues Filho for his assistance with SAPS 3 data acquisition.

### 3.6 CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest regarding this manuscript.

### 3.7 AUTHORS' CONTRIBUTION

LRH participated in the study conception and design, data acquisition, analysis and interpretation of data, statistical analysis, drafting and revision of the manuscript.

DC performed copeptin quantifications and revised the manuscript. AFS participated in data acquisition and analysis. PB participated in data acquisition, statistical analysis and revision of the manuscript. TV participated in statistical analysis and revision of the manuscript. CBL participated in the study conception and design, interpretation of data, statistical analysis and revision of the manuscript. THR participated in the study conception and design, statistical analysis, interpretation of data and revision of the manuscript.

THR is the guarantor of this work and, as such, had full access to all data and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of data analysis.

### 3.8 FUNDING STATEMENT

This work was supported by Fundo de Incentivo à Pesquisa e Ensino (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (project number 2019-0304), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (Project number FAPERGS/CNPq 12/2014 - PRONEX). DC and CBL received scholarships from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; PQ).

## REFERENCES

- 1 VAN, D. B. G.; DE ZEGHER, F.; BOUILLON, R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. **J Clin Endocrinol Metab.**, [recurso eletrônico], v. 83, n. 6, p.1827-1834, 1998. DOI10.1210/jcem.83.6.4763
- 2 CHROUSOS, G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. **NEngl J Med.**, [recurso eletrônico], v. 332, n. 20, p.1351-1362, 1995. DOI 10.1056/NEJM199505183322008
- 3 ROSS, R.; MIELL, J.; FREEMAN, E.; JONES, J.; MATTHEWS, D.; PREECE, M.; BUCHANAN, C. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-I. **Clin Endocrinol (Oxf).**, [recurso eletrônico], v. 35, n. 1, p. 47-54, 1991. DOI 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03495.x
- 4 ROTHWELL, P. M.; LAWLER, P. G. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. **Crit Care Med.**, [recurso eletrônico], v. 23, n. 1, p.78-83, 1995. DOI10.1097/00003246-199501000-00015
- 5 KATAN, M.; CHRIST-CRAIN, M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. **Swiss Med Wkly.** [recurso eletrônico], v.140, w13101, 2010. Published 2010 Sep 24. DOI 10.4414/smw.2010.13101
- 6 BOLIGNANO, D.; CABASSI, A.; FIACCADORI, E.; GHIGO, E.; PASQUALI, R.; PERACINO, A.; PERI, A.; PLEBANI, M.; SANTORO, A.; SETTANNI, F.; ZOCCALI, C. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. **Clin Chem Lab Med.**, [recurso eletrônico], v. 52, n. 10, p. 1447-1456, 2014. DOI 10.1515/cclm-2014-0379
- 7 JOCHBERGER, S.; MAYR, V. D.; LUCKNER, G.; WENZEL, V.; ULMER, H.; SCHMID, S. et al. Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. **Crit Care Med.**, [recurso eletrônico], v. 34, n. 2, p. 293-299, 2006. DOI 10.1097/01.ccm.0000198528.56397.4f
- 8 JOCHBERGER, S.; MORGENTHALER, N. G.; MAYR, V. D.; LUCKNER, G.; WENZEL, V.; ULMER, H.; *et al.* Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. **J Clin Endocrinol Metab.**, [recurso eletrônico], v. 91. N. 11, p. 4381-4386, 2006. DOI 10.1210/jc.2005-2830
- 9 KOCH, A.; YAGMUR, E.; HOSS, A.; BUENDGENS, L.; HERBERS, U.; WEISKIRCHEN, R. *et al.* Clinical relevance of copeptin plasma levels as a biomarker of disease severity and mortality in critically ill patients. **J Clin Lab Anal.**, [recurso eletrônico], v. 32, n. 9, e22614, 2018. DOI 10.1002/jcla.22614



10 MORGENTHALER, N. G. MÜLLER, B.; STRUCK, J.; BERGMANN, A.; REDL, H.; CHRIST-CRAIN, M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. **Shock**, [recurso eletrônico], v. 28, n. 2, p. 219-226, 2007. DOI 10.1097/SHK.0b013e318033e5da

11 SINGER, M.; DE SANTIS, V.; VITALE, D.; JEFFCOATE, W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. **Lancet**, [recurso eletrônico], v. 364, n. 9433, p. 545–548. 2004. DOI:10.1016/s0140-6736(04)16815-3.

[12] RAY, D. C.; MACDUFF, A.; DRUMMOND, G. B., WILKINSON, E.; ADAMS, B.; BECKETT, G. J.; Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. **Intensive Care Med.**, [recurso eletrônico], v.28, n. 9, p.1301-1308, 2002. DOI 10.1007/s00134-002-1427-y

13 MCCOWEN, K. C.; MALHOTRA, A.; BISTRAN, B. R. Stress-induced hyperglycemia. **Crit Care Clin.**, [recurso eletrônico], v. 17, n. 1, p. 107-124, 2001. DOI 10.1016/s0749-0704(05)70154-8

14 FINNEY, S. J.; ZEKVELD, C.; ELIA, A.; EVANS, T. W. Glucose control and mortality in critically ill patients. **JAMA.**, [recurso eletrônico], v. 290, n. 15, p. 2041-2047, 2003. DOI 10.1001/jama.290.15.2041

15 ENGOREN, M.; SCHWANN, T. A.; HABIB, R. H. Hyperglycemia, hypoglycemia, and glycemic complexity are associated with worse outcomes after surgery. **J Crit Care.**, [recurso eletrônico], v. 29, n. 4, p. 611-617, 2014. DOI 10.1016/j.jcrc.2014.03.014

16 ROUSSEL, R.; EL BOUSTANY, R.; BOUBY, N.; POTIER, L.; FUMERON, F.; MOHAMMEDI, K.; BALKAU, B.; TICHET, J.; BANKIR, L.; MARRE, M.; VELHO, G. Plasma Copeptin, AVP Gene Variants, and Incidence of Type 2 Diabetes in a Cohort From the Community. **J Clin Endocrinol Metab.**, [recurso eletrônico], v. 101, n. 6, p. 2432-2439, 2016. DOI 10.1210/jc.2016-1113.

17 KEPPENS, S.; DE WULF, H. The nature of the hepatic receptors involved in vasopressin-induced glycogenolysis. **Biochim Biophys Acta.**, [recurso eletrônico], v. 588, n. 1, p. 63-69, 1979. DOI 10.1016/0304-4165(79)90371-4

18 ABU-BASHA, E. A.; YIBCHOK-ANUN, S.; HSU, W. H. Glucose dependency of arginine vasopressin-induced insulin and glucagon release from the perfused rat pancreas. **Metabolism.**, [recurso eletrônico], v. 51, n. 9, p. 1184-1190, 2002. DOI 10.1053/meta.2002.34052

19 ENHÖRNING, S.; WANG, T. J.; NILSSON, P. M.; ALMGREN, P.; HEDBLAD, B.; BERGLUND, G.; STRUCK, J.; MORGENTHALER, N. G.; BERGMANN, A.; LINDHOLM, E.; GROOP, L.; LYSSSENKO, V.; ORHO-MELANDER, M.;

NEWTON-CHEH, C.; MELANDER, O. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. **Circulation**, [recurso eletrônico], v. 121, n. 19, p. :2102-2108, 2010. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909663.

20 ENHÖRNING, S.; BRUNKWALL, L.; TASEVSKA, I.; ERICSON, U.; THOLIN, J. P.; PERSSON, M.; LEMETAIS, G.; VANHAECKE, T.; DOLCI, A.; PERRIER, E. T.; MELANDER, O. Water supplementation reduces copeptin and plasma glucose in adults with high copeptin: the H<sub>2</sub>O Metabolism pilot study. **J Clin Endocrinol Metab.**, [recurso eletrônico], v.104, n. 6, p. 1917-1925, 2018. DOI: 10.1210/jc.2018-02195.

21 MORENO, R. P.; METNITZ, P. G.; ALMEIDA, E.; JORDAN, B.; BAUER, P.; CAMPOS, R. A. *et al.* SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Med.**, [recurso eletrônico], v. 31, n. 10, p.1345-1355, 2005. DOI 10.1007/s00134-005-2763-5

22 MOGHISSI, E. S.; KORYTKOWSKI, M. T.; DINARDO, M.; EINHORN, D.; HELLMAN, R.; HIRSCH, I. B. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. **Diabetes Care.**, [recurso eletrônico], v. 32, n. 6, p.1119-1131, 2009. DOI 10.2337/dc09-9029

23 LEVY, M. M.; EVANS, L. E.; RHODES, A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. **Crit Care Med.**, [recurso eletrônico], v. 46, n. 6, p. 997-1000, 2018. DOI 10.1097/CCM.0000000000003119

24 EGI, M.; BELLOMO, R.; READE, M. C. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy?. **Crit Care**, [recurso eletrônico], v. 13, n. 2, p. 302, 2009. DOI 10.1186/cc7755

25 BELLAVER, P.; SCHAEFFER, A. F.; DULLIUS, D. P.; VIANA, M. V.; LEITÃO, C. B.; RECH, T. H. Association of multiple glycemic parameters at intensive care unit admission with mortality and clinical outcomes in critically ill patients. **Sci Rep.** [recurso eletrônico], e. 18498, 2019. DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55080-3>

26 ZERBE, R. L.; VINICOR, F.; ROBERTSON, G. L. Plasma vasopressin in uncontrolled diabetes mellitus. **Diabetes.**, [recurso eletrônico], v. 28, n. 5, p. 503-508, 1979. DOI: 10.2337/diab.28.5.503.

27 SPRUCE, B. A.; MCCULLOCH, A. J.; BURD, J.; ORSKOV, H.; HEATON, A.; BAYLIS, P. H.; ALBERTI, K. G. The effect of vasopressin infusion on glucose metabolism in man. **Clin Endocrinol**, [recurso eletrônico], v. 22, n. 4, p. 463-468, 1985. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb00145.x.

28 LOSS, S. H.; NUNES, D. S. L.; FRANZOSI, O. S.; SALAZAR, G. S.; TEIXEIRA, C.; VIEIRA, S. R. R. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims?. **Rev Bras Ter Intensiva.**, [recurso eletrônico], v. 29, n. 1, p. 87-95, 2017. DOI 10.5935/0103-507X.20170013.

29 KRYCHTIUK, K. A.; HONEDER, M. C.; LENZ, M.; MAURER, G.; WOJTA, J.; HEINZ, G. *et al.* Copeptin Predicts Mortality in Critically Ill Patients. **PLoS One.**, [recurso eletrônico], v.12, n. 1, e0170436, 2017. DOI 10.1371/journal.pone.0170436

30 RISTAGNO, G.; LATINI, R.; PLEBANI, M.; ZANINOTTO, M.; VAAHERSALO, J.; MASSON, S. *et al.* Copeptin levels are associated with organ dysfunction and death in the intensive care unit after out-of-hospital cardiac arrest. **Crit Care.**, [recurso eletrônico], v. 19, n. 1, p. 132, 2015. Published 2015 Mar 31. DOI 10.1186/s13054-015-0831-y

31 SELIGMAN, R.; PAPASSOTIRIOU, J.; MORGENTHALER, N. G.; MEISNER, M.; TEIXEIRA, P. J. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. **Crit Care.**, [recurso eletrônico], v. 12, n. 1, R11, 2008. DOI 10.1186/cc6780

32 ZHANG, Q.; DONG, G.; ZHAO, X.; WANG, M.; LI, C. S. Prognostic significance of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in early sepsis: a study performed in the emergency department. **Intensive Care Med.**, [recurso eletrônico], v. 40, n. 10, p.1499-1508, 2014. DOI 10.1007/s00134-014-3468-4

33 PEETERS, B.; LANGOUCHE, L.; VAN, D. B. G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness. **Compr Physiol.**, [recurso eletrônico], v. 8, n. 1, p. 283-298, 2017. Published 2017 Dec 12. DOI 10.1002/cphy.c170022

34 PEETERS, B.; GÜIZA, F.; BOONEN, E.; MEERSSEMAN, P., LANGOUCHE, L.; VAN, D. B. G. Drug-induced HPA axis alterations during acute critical illness: a multivariable association study. **Clin Endocrinol (Oxf).**, [recurso eletrônico], v. 86, n. 1, p. 26-36, 2017. DOI 10.1111/cen.13155

35 SONG, J. H.; KIM, J. H.; LEE, S. M.; LEE, J. Prognostic Implication of Adrenocortical Response during the Course of Critical Illness. **Acute Crit Care.**, [recurso eletrônico], v. 34, n. 1, p. 38-45, 2019. DOI 10.4266/acc.2018.00339

36 BEGLINGER, S.; DREWE, J.; CHRIST-CRAIN, M. The Circadian Rhythm of Copeptin, the C-Terminal Portion of Arginine Vasopressin. **J Biomark.**, [recurso eletrônico], v. 2017, e. 4737082, 2017. DOI 10.1155/2017/4737082

#### 4 CAPÍTULO III - CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O hormônio antidiurético (ADH) tem como principal função a manutenção da osmolaridade sérica e do controle da volemia. Contudo, estudos têm avançado no entendimento da ação do ADH em receptores nos mais diversos tecidos <sup>1</sup>. Nesse sentido, ressalta-se a influência do ADH na homeostase da glicose. Níveis séricos elevados de vasopressina predizem o desenvolvimento de diabetes melito na população geral. Com base nesse cenário, hipotetizamos que a mesma associação vista no contexto de doença crônica pudesse ocorrer na doença crítica aguda. Para avaliar melhor essa hipótese, dosamos níveis séricos de copeptina, um marcador indireto da secreção de ADH, de glicose e hemoglobina glicada em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI). Em nosso estudo não houve correlação significativa dos níveis de copeptina com hiperglicemia ou com outros parâmetros glicêmicos, como variabilidade glicêmica, *gap* glicêmico e razão de glicemia de estresse. Esses achados reafirmam o conhecimento de que a hiperglicemia de estresse é provavelmente multifatorial, não sendo o ADH o seu principal fator causal.

Existem três mecanismos descritos para a alteração da homeostase da glicose na injúria aguda: o aumento da produção hepática de glicose, a quebra de glicogênio dos tecidos periféricos e a resistência à ação da insulina <sup>2</sup>. O primeiro desses mecanismos, mais conhecido como gliconeogênese, é a via predominante para hiperglicemia no paciente criticamente doente. A gliconeogênese é promovida pela resposta neuroendócrina ao estresse por meio da ação do cortisol e das catecolaminas liberadas pela hipófise no tecido hepático <sup>2</sup>. Nesse sentido, o ADH também é liberado de forma adaptativa na doença aguda e atua como um promotor da quebra de glicogênio nos tecidos periféricos (glicogenólise), também participando na indução de um estado de hiperglicemia no estresse agudo. O estudo dos receptores de vasopressina tem crescido e sugere uma ação antagônica por meio dos receptores V1a e V1b na indução de hiperglicemia. Contudo, testes com camundongos com deleção de ambos os receptores (V1a e V1b) apresentaram

fenótipo semelhante a deleção isolada do receptor V1a, mostrando que ação do ADH no estresse, em linhas gerais, estimula a glicogenólise <sup>1</sup>.

A hiperglicemia no paciente criticamente doente é amplamente associada com piores desfechos clínicos, inclusive com maior mortalidade. Contudo, esse impacto clínico não parece residir na indução desse estado de hiperglicemia e sim na sua manutenção sustentada. O estado de resistência à ação da insulina parece ser crítico para evolução para um processo disfuncional <sup>3</sup>. Na resposta metabólica ao estresse, os mecanismos neuroendócrinos induzem a hiperglicemia, sobretudo, pela liberação de hormônio contra reguladores <sup>4</sup>. As citocinas têm um papel central na indução do estado da resistência à ação da insulina, que culmina na disfunção mitocondrial no tecido periférico e na formação de estresse oxidativo, o qual aumenta a inflamação tecidual, gerando um ciclo de disfunção celular <sup>5, 6</sup>. A manutenção do catabolismo continuado culmina em dano celular, orgânico e, por fim, em piores desfechos não apenas relacionados à mortalidade, mas também associados à ocorrência de morbidades em pacientes pós-internação em UTI <sup>7</sup>.

Foi objetivo do nosso estudo entender melhor o papel da coceptina na doença aguda. A coceptina é um glicopeptídeo sem funções conhecidas no organismo, que é secretado de forma equimolar com o ADH, servindo como um indicador da secreção de ADH com adequada correlação em diversos cenários clínicos <sup>8</sup>. Assim como o ADH, níveis elevados de coceptina na admissão de pacientes na UTI associaram-se com mortalidade em diferentes condições de disfunção de base <sup>9</sup>. Contudo, o conhecimento sobre o curso dos níveis séricos da coceptina durante a evolução da doença aguda não são bem estabelecidos.

Uma recente revisão brasileira sugeriu que durante a disfunção orgânica relacionada à sepse possa ocorrer um desacoplamento entre os níveis sanguíneos de coceptina e ADH durante o avanço da doença crítica <sup>10</sup>. Os níveis de ADH na sepse aguda foram descritos como elevados na fase aguda e baixos na fase tardia, ocasionado quadro de deficiência relativa na fase tardia <sup>11</sup>. Enquanto a vasopressina apresenta uma ação bifásica na sepse, a coceptina segue em níveis elevados ao longo da evolução da doença crítica <sup>10</sup>. Um estudo que avaliou a deficiência relativa de vasopressina no choque hemorrágico também demonstrou discordância entre os

níveis de vasopressina e coceptina após 24 horas da admissão na UTI <sup>12</sup>. Pode-se depreender desses estudos que a coceptina pode não espelhar os níveis de vasopressina em pacientes com deficiência relativa desse hormônio durante a evolução do insulto agudo. Nosso estudo teve a maior parte da população admitida por sepse (68% da amostra), podendo ser este um fator para explicar a falta de correlação com parâmetros relacionados à função da vasopressina, como o balanço hídrico. Se de fato em pacientes sépticos não há validade para correlação entre coceptina e vasopressina, faz sentido nosso estudo não ter encontrado associações. Além disso, por questões logísticas, a coleta de coceptina não foi realizada na admissão na UTI e sim durante as primeiras 24 horas da internação, fato que pode ter impactado na ausência de correlação com parâmetros de gravidade e associação com mortalidade, ao contrário do que é demonstrado na literatura. Em nossa amostra, níveis mais elevados de coceptina foram encontrados nos sobreviventes no último ponto da curva (coceptina T3, 48 horas). São poucos os estudos que avaliaram os níveis de coceptina ao longo da internação e a maioria deles estudo utilizou o método de ensaio imunoluminométrico em sanduíche, não liberado pela ANVISA no Brasil durante a realização deste estudo <sup>13</sup>.

A coceptina não tem função conhecida no nosso organismo, o que não significa que não tenha função de fato. Assim sendo, um ponto de investigação futura poderá ser a investigação da função da própria coceptina, utilizando-se modelos animais com deleção do gene da coceptina.

Em resumo, os resultados deste estudo foram importantes para o melhor entendimento dos níveis séricos da coceptina na evolução da doença crítica. Apesar de níveis mais elevados estarem associados à sobrevivência nesta amostra, não se pode determinar um papel específico para a coceptina no metabolismo da doença crítica. Infere-se dos nossos dados, entretanto, que a coceptina parece não ter papel no que se refere à indução da hiperglicemia. Apesar de fisiologicamente o ADH ter uma ação secundária na indução da hiperglicemia, a associação entre coceptina e hiperglicemia não foi demonstrada neste estudo, talvez pela incerteza da correlação da coceptina com o ADH em paciente sépticos, um ponto a ser melhor avaliado futuramente. Ressalta-se que a correlação de coceptina e vasopressina na fase

tardia da doença aguda é pouco comprovada nos diversos contextos de choque, com poucos estudos disponíveis. Assim, faz-se pertinente a avaliação equiparada de vasopressina e de copeptina durante a fase aguda precoce e tardia do doente crítico em diversos cenários de disfunção clínica, com o escopo de comprovar se a copeptina é ou não um marcador fidedigno da secreção de ADH em pacientes criticamente doentes.

## REFERÊNCIAS

- 1 KOSHIMIZU, T. A.; NAKAMURA, K.; EGASHIRA, N.; HIROYAMA, M.; NONOGUCHI, H.; TANOUE, A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. **Physiol Rev.**, [recurso eletrônico], v. 92, n. 4, p:1813-1864, 2012. DOI: 10.1152/physrev.00035.2011.
- 2 MARIK, P. E.; BELLOMO R. Stress hyperglycemia: an essential survival response!. **Critical Care Medicine**, [recurso eletrônico], v. 41, n. 6, e93–e94, 2013. DOI:10.1097/ccm.0b013e318283d124
- 3 PREISER, J. C.; ICHAI, C.; ORBAN, J. C.; GROENEVELD, A. B. Metabolic response to the stress of critical illness. **British Journal of Anaesthesia**, v. 113, n. 6, p. 945-54, 2014. DOI:10.1093/bja//aeu187.
- 4 VAN, D. B. G.; DE ZEGHER, F.; BOUILLON, R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. **J Clin Endocrinol Metab.**, [recurso eletrônico], v. 83, n. 6, p.1827-1834, 1998. DOI10.1210/jcem.83.6.4763
- 5 LOSSER, M. R.; DAMOISEL, C.; PAYEN, D. Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit. **Crit Care.**, [recurso eletrônico], v. 14, n. 4, p. 231, 2010. DOI 10.1186/cc9100.
- 6 MOTOYAMA, T.; OKAMOTO, K.; KUKITA, I.; HAMAGUCHI, M.; KINOSHITA, Y.; OGAWA, H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. **Critical Care Medicine**, [recurso eletrônico], v. 31, n. 4, p. 1048–1052, 2003. DOI 10.1097/01.CCM.0000055371.27268.36
- 7 MIRA, J. C.; GENTILE, L. F.; MATHIAS, B. J.; EFRON, P. A.; BRAKENRIDGE, S. C.; MOHR, A. M.; MOORE, F. A.; MOLDAWER, L. L. Fisiopatologia da Sepse, Doença Crônica Crônica e Inflamação-Imunossupressão Persistente e Síndrome do Catabolismo. **Crit Care Med.**, recurso eletrônico], v. 45, n. 2, p. 253-262, 2017. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002074.
- 8 BOLIGNANO, D.; CABASSI, A.; FIACCADORI, E.; GHIGO, E.; PASQUALI, R.; PERACINO, A.; PERI, A.; PLEBANI, M.; SANTORO, A.; SETTANNI, F.; ZOCCALI, C. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. **Clin Chem Lab Med.**, [recurso eletrônico], v. 10, p. 1447-1456, 2014. DOI 10.1515/cclm-2014-0379.
- 9 JOCHBERGER, S.; MORGENTHALER, N. G.; MAYR, V. D.; LUCKNER, G.; WENZEL, V.; ULMER, H.; SCHWARZ, S.; HASIBEDER, W. R.; FRIESENECKER, B. E.; DÜNSER, M. W. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. **J Clin Endocrinol Metab.**, [recurso eletrônico], v. 91, n. 11, p. :4381-4386, 2006. DOI: 10.1210/jc.2005-2830.



10 GOMES, D. A.; DE ALMEIDA BELTRÃO, R. L.; DE OLIVEIRA JUNIOR, F. M.; DA SILVA JUNIOR, J. C. Vasopressin and copeptin release during sepsis and septic shock. **Peptides**, [recurso eletrônico], v. 136, e.170437, 2021. DOI 10.1016/j.peptides.2020.170437

11 SHARSHAR, T.; BLANCHARD, A.; PAILLARD, M.; RAPHAEL, J. C.; GAJDOS, P.; ANNANE, D. Circulating vasopressin levels in septic shock. **Crit Care Med**, [recurso eletrônico], v. 31, n. 6, p. 1752-1758, 2003. DOI: 10.1097/01.CCM.0000063046.82359.4A.

12 SIMS C. A.; GUAN, Y.; BERGEY, M.; JAFFE, R.; HOLMES-MAGUIRE, L.; MARTIN, N.; REILLY, P. Arginine vasopressin, copeptin, and the development of relative AVP deficiency in hemorrhagic shock. **Am J Surg**, [recurso eletrônico], v. 214, n. 4, p. 589-595, 2017. DOI 10.1016/j.amjsurg.2017.06.015

13 SELIGMAN, R.; PAPASSOTIRIOU, J.; MORGENTHALER, N. G.; MEISNER, M.; TEIXEIRA, P. J. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. **Crit Care**, [recurso eletrônico], v. 12, n. 1, R11, 2008. DOI 10.1186/cc6780

## 5 ANEXOS

### 5.1 MÍDIA DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA DO PROJETO



<https://www.youtube.com/watch?v=ilHgyCuYNF4>

**5.2 COPEPTIN AND STRESS-INDUCED HYPERGLYCEMIA IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A  
PROSPECTIVE STUDY**

HENRIQUE LR, CRISPIM D, VIECELI T, SCHAEFFER AF, BELLAVER P, LEITÃO CB, RECH TH. Copeptin and stress-induced hyperglycemia in critically ill patients: A prospective study. **PLoS One.**, [recurso eletrônico], v 16, n.4, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0250035.