

Estado da publicação: O preprint não foi publicado em outro meio.

# Deficiência de Arginina Vasopressina, Resistência e Polidipsia Primária: Uma Revisão do Paradigma Diagnóstico Baseado em Copeptina

Luis Jesuino de Oliveira Andrade, Gabriela Correia Matos de Oliveira, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Luanna Lopes da Silva Ramos, Osmário Jorge de Mattos Salles, Luís Matos de Oliveira

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.16633>

Submetido em: 2026-06-21

Postado em: 2026-06-30 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

## **Deficiência de Arginina Vasopressina, Resistência e Polidipsia Primária: Uma Revisão do Paradigma Diagnóstico Baseado em Copeptina.**

*Arginine Vasopressin Deficiency, Resistance, and Primary Polydipsia: A Review of the Copeptin-Based Diagnostic Paradigm*

<sup>1</sup> Luís Jesuíno de Oliveira Andrade - <https://orcid.org/0000-0002-7714-0330>

<sup>2</sup> Gabriela Correia Matos de Oliveira - <https://orcid.org/0000-0002-3447-3143>

<sup>3</sup> Alcina Maria Vinhaes Bittencourt - <https://orcid.org/0000-0003-0506-9210>

<sup>4</sup> Luanna Lopes da Silva Ramos - <https://orcid.org/0009-0002-1499-562X>

<sup>5</sup> Osmário Jorge de Mattos Salles - <https://orcid.org/0009-0002-1859-0478>

<sup>1</sup> Luís Matos de Oliveira - <https://orcid.org/0000-0003-4854-6910>

### **Contribuição dos Autores**

**Redação do artigo:** Luís Jesuíno de Oliveira Andrade, Gabriela Correia Matos de Oliveira, Luís Matos de Oliveira.

**Análise crítica do artigo:** Luís Jesuíno de Oliveira Andrade, Luís Matos de Oliveira, Gabriela Correia Matos de Oliveira, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Osmário Salles.

**Aprovação final do artigo:** Luís Jesuíno de Oliveira Andrade, Luís Matos de Oliveira, Gabriela Correia Matos de Oliveira, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Osmário Salles.

**Responsabilidade geral:** Luís Jesuíno de Oliveira Andrade.

**Declaração de dados:** Os dados de pesquisa estão contidos no próprio manuscrito.

**Conflito de interesse:** Nenhum declarado.

<sup>1</sup> Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia, Brasil.

<sup>2</sup> Maternidade Cidinha Bonini - UNAERP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade de Salvador, Salvador, Bahia, Brasil.

<sup>5</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

### **Autor Correspondente**

Luís Jesuíno de Oliveira Andrade

Universidade Estadual de Santa Cruz - Campus Soane Nazaré de Andrade, Rod. Jorge Amado, Km 16 - Salobrinho, Ilhéus - BA, Brasil, CEP: 45662-900.

E-mail: [luis\\_jesuino@yahoo.com.br](mailto:luis_jesuino@yahoo.com.br)

## Resumo

O diagnóstico diferencial das síndromes de poliúria e polidipsia baseou-se historicamente no teste de privação hídrica, procedimento sujeito a desafios logísticos, duração prolongada e imprecisão diagnóstica em casos de doença parcial. A medição da copeptina, segmento C-terminal do precursor da vasopressina arginina (AVP), transformou de modo fundamental esse panorama diagnóstico. Como a AVP é altamente instável *in vitro* e liga-se extensamente a plaquetas, sua medição direta é clinicamente impraticável. A copeptina é co-secretada em quantidades equimolares, exibe alta estabilidade analítica e meia-vida plasmática aproximadamente duas vezes maior que a da AVP, servindo como marcador substituto altamente confiável. Esta revisão examina o racional molecular, a base fisiológica e a utilidade clínica da medição basal e estimulada de copeptina na diferenciação entre deficiência de vasopressina arginina (AVP-D), resistência à vasopressina arginina (AVP-R) e polidipsia primária. Analisamos os protocolos de estimulação com solução salina hipertônica e com arginina, incluindo a evidência direta de superioridade da solução salina hipertônica sobre a arginina demonstrada no estudo definitivo de não inferioridade de 2023, discutimos a integração da copeptina em diretrizes endócrinas internacionais recentes e avaliamos sua aplicação em populações especiais, incluindo pacientes pediátricos, gestantes e casos pós-operatórios de hipófise. Por fim, abordamos as limitações analíticas atuais, incluindo a falta de padronização entre imunoenaios comerciais, e as direções futuras para a padronização do ensaio de copeptina.

**Palavras-chave:** Copeptina, Diabetes insípido, Vasopressina arginina, Polidipsia primária.

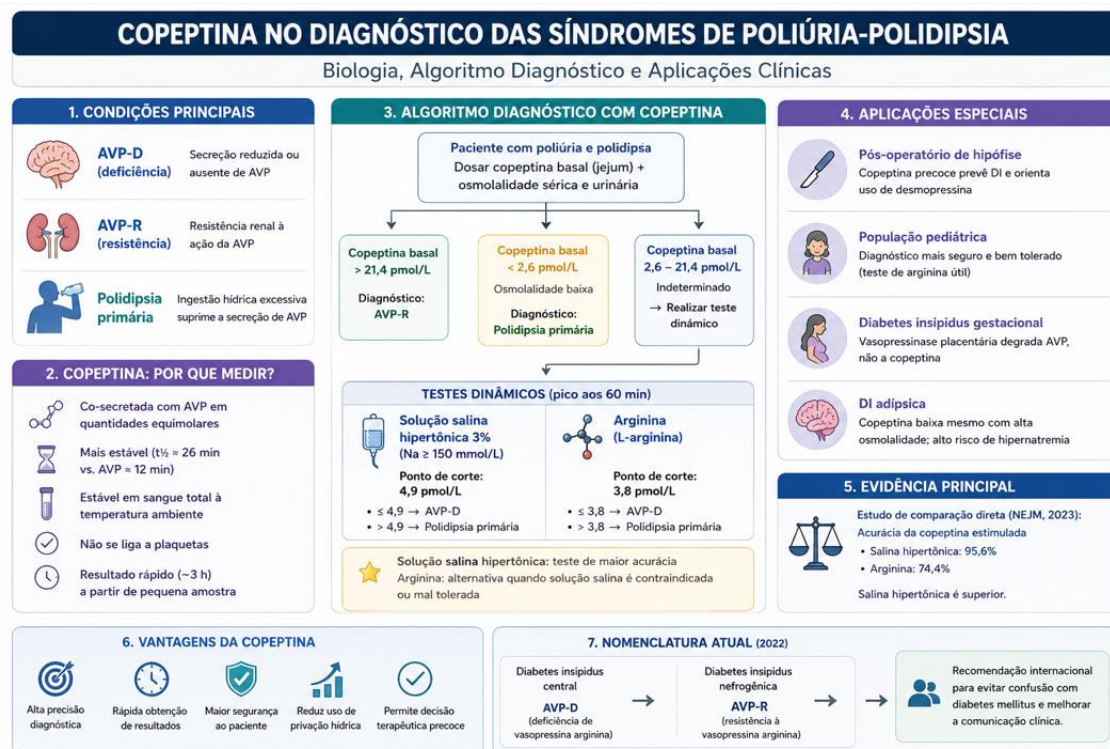
## Abstract

The differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndromes has historically relied on the water deprivation test, a procedure subject to logistical challenges, prolonged duration, and diagnostic imprecision in cases of partial disease. Measurement of copeptin, the C-terminal segment of the arginine vasopressin (AVP) precursor, has fundamentally transformed this diagnostic landscape. Because AVP is highly unstable *in vitro* and extensively platelet-bound, its direct measurement is clinically impractical. Copeptin is co-secreted in equimolar amounts, demonstrates high analytical stability, and possesses a plasma half-life approximately twice that of AVP, serving as a highly reliable surrogate marker. This review examines the molecular rationale, physiological basis, and clinical

utility of basal and stimulated copeptin measurement in differentiating arginine vasopressin deficiency (AVP-D), arginine vasopressin resistance (AVP-R), and primary polydipsia. We analyze hypertonic saline and arginine stimulation protocols, including direct evidence demonstrating hypertonic saline superiority over arginine from the definitive 2023 non-inferiority study, discuss integration of copeptin into recent international endocrine guidelines, and evaluate its application in special populations including pediatric patients, pregnant women, and post-pituitary surgery cases. Finally, we address current analytical limitations, including lack of standardization across commercial immunoassays, and future directions for copeptin assay standardization.

**Keywords:** Copeptin, Diabetes insipidus, Arginine vasopressin, Primary polydipsia

## Resumo gráfico



## 1. Introdução

A avaliação clínica de pacientes com poliúria e polidipsia exige a diferenciação precisa entre os distúrbios da vasopressina arginina e a polidipsia primária. Esses distúrbios são subdivididos em deficiência de vasopressina arginina (AVP-D, historicamente denominada diabetes insipidus central), resultante de síntese ou secreção prejudicada de AVP pela neuro-hipófise, e resistência à vasopressina arginina (AVP-R, historicamente diabetes insipidus nefrogênico), caracterizada por resistência renal à ação

do hormônio.<sup>1</sup> A polidipsia primária envolve ingestão hídrica excessiva que suprime a liberação fisiológica de AVP.<sup>2</sup> Distinguir entre essas condições é essencial para a implementação da estratégia terapêutica correta e para evitar as complicações graves do tratamento inadequado, como hipernatremia grave ou hiponatremia iatrogênica.<sup>3</sup>

Por décadas, o padrão-ouro para esse diagnóstico diferencial foi o teste de privação hídrica, frequentemente seguido da administração de desmopressina. Esse teste exige restrição hídrica prolongada sob supervisão médica rigorosa para alcançar osmolalidade plasmática adequada. O procedimento é fisicamente exigente para o paciente, demanda recursos substanciais de enfermagem e frequentemente produz resultados equívocos, particularmente em pacientes com AVP-D parcial ou polidipsia primária com lavagem medular secundária (“medullary washout”).<sup>4</sup> A acurácia diagnóstica do teste de privação hídrica é ainda comprometida pela resposta tardia e variável dos túbulos renais à AVP.

A introdução da medição de copeptina iniciou uma mudança de paradigma na abordagem diagnóstica das síndromes de poliúria-polidipsia.<sup>5,6</sup> A copeptina fornece um substituto estável, preciso e facilmente mensurável para a AVP. Em outubro de 2022, um grupo de trabalho internacional reunindo as principais sociedades de endocrinologia mundiais propôs formalmente a renomeação da diabetes insipidus central e nefrogênica para AVP-D e AVP-R, respectivamente, com o objetivo explícito de eliminar a confusão terminológica com diabetes mellitus, confusão que já contribuiu para desfechos adversos documentados, incluindo um caso de óbito amplamente divulgado no Reino Unido em que a urgência da reposição hídrica não foi reconhecida por equipes não especializadas devido à similaridade nominal com diabetes mellitus.<sup>1</sup> Esta revisão fornece uma análise aprofundada do racional fisiopatológico, da evolução dos algoritmos diagnósticos, da evidência clínica que sustenta a medição de copeptina e das considerações práticas para sua implementação na endocrinologia contemporânea.

## **2. Biologia Molecular e Racional Analítico para a Medição de Copeptina**

A vasopressina arginina é sintetizada nos neurônios magnocelulares dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo.<sup>7</sup> É inicialmente produzida como uma grande molécula precursora, codificada pelo gene AVP-NPII localizado no cromossomo 20p13.<sup>8</sup> Esse precursor sofre clivagem proteolítica durante seu transporte pelos axônios até a neuro-hipófise. O processo de clivagem origina três peptídeos distintos: a vasopressina

arginina propriamente dita, a neurofisina II (proteína carreadora) e a copeptina, um glicopeptídeo de 39 aminoácidos que constitui a porção C-terminal do precursor.<sup>9,10</sup>

Como esses três peptídeos derivam da mesma molécula precursora e são empacotados nas mesmas vesículas neurosecretoras, eles são co-secretados na circulação sistêmica em quantidades estritamente equimolares.<sup>9</sup> Essa relação estequiométrica constitui a base fisiológica fundamental para o uso da copeptina como marcador substituto da secreção de AVP. Estudos de cinética de liberação e decaimento, conduzidos em 91 voluntários saudáveis submetidos a um protocolo padronizado de estimulação osmótica seguida de supressão osmótica, confirmaram que copeptina e AVP são liberadas com cinética semelhante durante a fase de estimulação, mas exibem cinética de decaimento marcadamente diferente: a meia-vida inicial estimada da copeptina é de aproximadamente 26 minutos, contra aproximadamente 12 minutos para a AVP, quase o dobro.<sup>11</sup> Essa maior estabilidade plasmática, somada à resistência à degradação *ex vivo*, é o que confere à copeptina sua superioridade prática sobre a medição direta de AVP.

Apesar dessa clara relação fisiológica, a medição direta de AVP na prática clínica é altamente problemática. A AVP é um peptídeo pequeno com meia-vida plasmática muito curta, estimada classicamente entre dez e vinte minutos.<sup>12</sup> É instável à temperatura ambiente e degrada-se rapidamente *in vitro*. Além disso, a AVP liga-se extensamente a plaquetas: estudos clássicos com radioimunoensaio demonstraram que aproximadamente 90% da AVP circulante em indivíduos normais está associada à fração plaquetária, e não à fração plasmática livre.<sup>13</sup> Esse fenômeno exige processamento pré-analítico complexo e demorado, incluindo resfriamento imediato da amostra sanguínea, centrifugação rápida e extração plasmática. Essas exigências pré-analíticas rigorosas restringem sua utilidade a laboratórios de pesquisa especializados e impedem seu uso na prática diagnóstica rotineira.

A copeptina, em contraste, possui características analíticas altamente favoráveis. É um glicopeptídeo de 39 aminoácidos notavelmente estável em sangue total à temperatura ambiente, conforme demonstrado no ensaio original desenvolvido por Morgenthaler et al., que validou um imunoensaio sanduíche não competitivo capaz de produzir resultados em três horas a partir de apenas 50 microlitros de soro ou plasma.<sup>9</sup> Ela não se liga a plaquetas ou outros componentes celulares e não requer manuseio pré-analítico especializado. Amostras de sangue para medição de copeptina podem ser coletadas em tubos padrão de EDTA ou soro, transportadas em temperatura ambiente e processadas em poucas horas sem degradação significativa do peptídeo. Essas vantagens

analíticas tornam a coceptina um biomarcador ideal para implementação em laboratório clínico de rotina.

### **3. Copeptina Basal no Diagnóstico Diferencial**

A avaliação inicial de um paciente com poliúria e polidipsia envolve a medição de níveis basais e em jejum de coceptina sérica, juntamente com osmolalidade sérica e urinária. Em estado fisiológico, a secreção de AVP e coceptina é estreitamente regulada pela osmolalidade plasmática por meio de osmorreceptores localizados na região anterior do hipotálamo (órgão vascular da lâmina terminal e órgãos circumventriculares adjacentes).<sup>14</sup> Sob condições de hidratação normal, os níveis basais de coceptina são baixos.

Em pacientes com polidipsia primária, a ingestão hídrica crônica excessiva suprime os osmorreceptores, levando à inibição profunda da secreção de AVP e coceptina. Consequentemente, os níveis basais de coceptina nesses pacientes são tipicamente muito baixos, frequentemente abaixo do limite de detecção de ensaios padrão. Em contraste, pacientes com AVP-R possuem secreção normal ou elevada de AVP devido à falta de resposta renal, resultando em níveis basais elevados de coceptina.<sup>15</sup> Pacientes com AVP-D possuem secreção prejudicada, levando a níveis basais de coceptina inapropriadamente baixos em relação à sua osmolalidade plasmática.

Embora a medição basal de coceptina seja altamente eficaz na identificação de AVP-R e de polidipsia primária grave, ela exibe limitações diagnósticas significativas na diferenciação entre AVP-D parcial e polidipsia primária. No estudo prospectivo multicêntrico de Timper et al., que avaliou a acurácia diagnóstica da coceptina basal sem estimulação prévia em 145 pacientes com síndrome de poliúria-polidipsia, um ponto de corte de coceptina basal acima de 21,4 pmol/L identificou corretamente todos os casos de AVP-R com 100% de sensibilidade e especificidade, dispensando o teste de privação hídrica nesse subgrupo, porém a diferenciação entre AVP-D parcial e polidipsia primária permaneceu imprecisa com a medição basal isolada.<sup>15</sup> Em AVP-D parcial, a secreção residual de AVP pode manter os níveis basais de coceptina em uma faixa que se sobrepõe à observada em pacientes com polidipsia primária e lavagem medular secundária. Portanto, embora um nível basal elevado de coceptina efetivamente exclua AVP-D, um nível basal baixo ou intermediário exige testes dinâmicos adicionais para estabelecer um diagnóstico definitivo.

#### 4. Teste de Copeptina Estimulada por Solução Salina Hipertônica

Para superar a sobreposição diagnóstica observada com medições basais, testes de estimulação dinâmica foram desenvolvidos para maximizar a capacidade secretora da neuro-hipófise. O teste de copeptina estimulada por solução salina hipertônica foi estabelecido como a ferramenta diagnóstica de maior acurácia para diferenciar AVP-D de polidipsia primária.<sup>5,15</sup>

O racional fisiológico para esse teste baseia-se na estimulação osmótica dos osmorreceptores hipotalâmicos. Administrando-se uma infusão intravenosa contínua de solução salina hipertônica, tipicamente solução de cloreto de sódio a 3%, a osmolalidade plasmática é progressivamente aumentada. Esse estado hiperosmolar fornece um estímulo máximo para que os neurônios magnocelulares liberem AVP e copeptina. A infusão é continuada até que o paciente alcance uma concentração sérica de sódio-alvo de pelo menos 150 mmol/L, conforme protocolo validado, ou até que o paciente apresente sede intolerável.<sup>15</sup>

Durante a infusão, os níveis séricos de copeptina são medidos no momento de máxima estimulação. A acurácia diagnóstica dessa abordagem foi definitivamente estabelecida em um estudo multicêntrico marco publicado no *New England Journal of Medicine* em 2018, que recrutou 156 pacientes com poliúria hipotônica em 11 centros médicos entre 2013 e 2017, comparando o teste de privação hídrica indireto ao teste direto de copeptina estimulada por solução salina hipertônica.<sup>15</sup> O estudo demonstrou que a medição de copeptina em um nível sérico de sódio estimulado de pelo menos 150 mmol/L, usando o ponto de corte de 4,9 pmol/L, determinou corretamente o diagnóstico em 136 de 141 pacientes avaliáveis (96,5%; IC95% 92,1–98,6), comparado a 73,3% de acurácia do teste de privação hídrica indireto na diferenciação entre polidipsia primária e AVP-D parcial (77 de 105 pacientes; IC95% 63,9–81,2) contra 95,2% do teste de solução salina hipertônica (99 de 104 pacientes; IC95% 89,4–98,1;  $p < 0,001$  ajustado). Um evento adverso grave (hiponatremia induzida por desmopressina, resultando em hospitalização) ocorreu durante o teste de privação hídrica, e nenhum evento adverso grave foi relatado no braço de solução salina hipertônica.<sup>15</sup>

O teste de copeptina estimulada por solução salina hipertônica oferece diversas vantagens sobre o teste tradicional de privação hídrica. O procedimento é significativamente mais curto, tipicamente exigindo apenas duas a três horas para atingir a concentração-alvo de sódio, comparado às oito a doze horas frequentemente exigidas pela privação hídrica. Elimina a necessidade de o paciente suportar restrição hídrica

prolongada e desconfortável. Além disso, a acurácia diagnóstica é substancialmente maior, particularmente em casos de AVP-D parcial, situação em que o teste de privação hídrica frequentemente produz resultados indeterminados.<sup>15</sup> Os pontos de corte predefinidos e claros para coceptina estimulada fornecem um critério diagnóstico objetivo e reprodutível, reduzindo a variabilidade interobservador e a incerteza diagnóstica.

Apesar de sua alta acurácia diagnóstica, o teste de infusão de solução salina hipertônica exige monitorização clínica cuidadosa. A indução rápida de hipernatremia pode causar desconforto significativo, incluindo sede intensa, náusea e cefaleia.<sup>15</sup> Em casos raros, a correção excessivamente rápida do sódio ou a hipernatremia excessiva podem levar a complicações neurológicas. Portanto, o teste deve ser realizado sob supervisão médica rigorosa, com monitorização frequente de sinais vitais, estado neurológico e concentrações séricas de sódio. É também contraindicado em pacientes com hipernatremia grave pré-existente, hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca grave ou condições nas quais a expansão rápida de volume ou a hiperosmolalidade são mal toleradas.<sup>16</sup>

## **5. Teste de Copeptina Estimulada por Arginina**

As limitações e contraindicações associadas à infusão de solução salina hipertônica motivaram a investigação de secretagogos alternativos para a estimulação de coceptina. A L-arginina, aminoácido que estimula a secreção de AVP por via não osmótica, foi identificada como alternativa potencialmente eficaz e segura.<sup>17</sup>

O mecanismo pelo qual a arginina estimula a liberação de coceptina não é inteiramente osmótico; acredita-se que atue por meio de receptores específicos no hipotálamo ou pela inibição da somatostatina, desinibindo assim os neurônios magnocelulares.<sup>17</sup> Como o estímulo é não osmótico, o teste de estimulação por arginina não induz hipernatremia nem alterações significativas na osmolalidade plasmática, tornando-o consideravelmente mais bem tolerado.

O protocolo original de prova de conceito, publicado por Winzeler et al. (Lancet, 2019), envolveu a infusão intravenosa de uma dose padronizada de L-arginina ao longo de 30 minutos, com medição de coceptina sérica nos momentos basal, 30, 60, 90 e 120 minutos após o início da infusão. Na coorte de desenvolvimento, um ponto de corte de 3,5 pmol/L aos 60 minutos forneceu a maior acurácia diagnóstica (94%; IC95% 84–98); ao reunir os dados das coortes de desenvolvimento e validação (totalizando pacientes de

centros na Suíça e na Alemanha), um ponto de corte ótimo de 3,8 pmol/L de copeptina aos 60 minutos, não aos 120 minutos, alcançou acurácia de 93% (IC95% 86–97), com sensibilidade de 93% e especificidade de 92%.<sup>17</sup> O teste mostrou-se seguro e bem tolerado, com escores medianos de escala visual analógica de desconforto consideravelmente mais baixos que os relatados para a solução salina hipertônica.

Contudo, é fundamental destacar que a equivalência diagnóstica entre os dois testes, sugerida pelo estudo de prova de conceito de 2019, não se confirmou em comparação direta. O estudo definitivo de não inferioridade, conduzido pelo mesmo grupo de pesquisa em coorte internacional multicêntrica e publicado no *New England Journal of Medicine* em 2023, randomizou pacientes adultos com síndrome de poliúria-polidipsia para realizar ambos os testes (solução salina hipertônica e arginina) em dias distintos.<sup>5</sup> Entre 164 pacientes recrutados em sete centros terciários entre 2018 e 2022, dos quais 157 foram avaliáveis (69 com AVP-D e 88 com polidipsia primária pela referência diagnóstica final, cega aos resultados de copeptina), a acurácia diagnóstica global da copeptina estimulada por solução salina hipertônica (ponto de corte de 4,9 pmol/L) foi de 95,6%, significativamente superior à acurácia de 74,4% obtida com a copeptina estimulada por arginina (ponto de corte de 3,8 pmol/L), violando o critério pré-especificado de não inferioridade.<sup>5</sup> Esse achado reposicionou a solução salina hipertônica como o teste de referência (“gold standard”) entre os testes baseados em copeptina, relegando a arginina a alternativa de segunda linha para cenários em que a solução salina hipertônica é contraindicada ou mal tolerada.

O teste de arginina permanece particularmente vantajoso em cenários clínicos nos quais a solução salina hipertônica é contraindicada, incluindo pacientes com hipernatremia basal, como aqueles com AVP-D adipsica ou mecanismos de sede prejudicados, pacientes com doença cardiovascular grave e pacientes pediátricos que podem não tolerar a infusão de solução salina hipertônica ou os requisitos associados de coleta sanguínea.<sup>18</sup> Validações pediátricas subsequentes do teste de arginina, incluindo coortes de crianças e adolescentes submetidos a estímulo de arginina isolado ou combinado a hormônio liberador do hormônio do crescimento, têm refinado pontos de corte específicos por faixa etária, embora ainda com número limitado de casos confirmados de AVP-D completa.<sup>19</sup> Uma validação interna post hoc recente dos pontos de corte de arginina, usando dados agrupados das coortes originais, reforça a necessidade de cautela na extrapolação desses pontos de corte para populações fora do contexto suíço-alemão em que foram derivados.<sup>20</sup>

## 6. Aplicações Clínicas em Populações Especiais

A utilidade da medição de copeptina estende-se além do diagnóstico diferencial padrão da poliúria e polidipsia em adultos. Sua aplicação em cenários clínicos específicos e populações especiais tem fornecido novos conhecimentos e maior capacidade diagnóstica.

### 6.1. Cirurgia Hipofisária Pós-operatória

O desenvolvimento de AVP-D é uma complicação comum após cirurgia transesfenoidal da hipófise ou outras intervenções próximas ao eixo hipotálamo-hipofisário, com incidência variável relatada entre 10% e 30% conforme a série e a definição utilizada.<sup>21</sup> O curso pós-operatório pode ser complicado pela resposta trifásica, que consiste em uma fase inicial de AVP-D devida a choque axonal, seguida de uma fase de síndrome de antidiurese inapropriada causada pela liberação descontrolada de AVP armazenada a partir de terminações nervosas em degeneração e, finalmente, uma fase permanente de AVP-D caso o dano neuronal seja irreversível.

A identificação precoce de AVP-D no período pós-operatório é essencial para o manejo do balanço hídrico e a prevenção de hipernatremia grave. Contudo, o diagnóstico pode ser obscurecido pela administração de fluidos intravenosos, pelo uso de glicocorticoides e pela natureza flutuante da resposta trifásica. As medições basal e estimulada de copeptina têm se mostrado altamente valiosas nesse cenário. No estudo prospectivo multicêntrico de Winzeler et al. (*J Clin Endocrinol Metab*, 2015), que avaliou 205 pacientes submetidos a cirurgia de região selar em três centros terciários (Basileia, Aarau e Toronto), copeptina pós-operatória inferior a 2,5 pmol/L no primeiro dia após a cirurgia apresentou valor preditivo positivo de 81% e especificidade de 97% para o desenvolvimento de diabetes insipidus, enquanto copeptina superior a 30 pmol/L apresentou valor preditivo negativo de 95% e sensibilidade de 94% para excluir o diagnóstico.<sup>22</sup> Um estudo independente subsequente, conduzido em Oxford (Rostom et al., *Endocrine*, 2023), propôs um ponto de corte de exclusão de 3,4 pmol/L no primeiro dia pós-operatório, com sensibilidade de 91% e valor preditivo negativo de 97%, permitindo que pacientes de baixo risco recebam alta hospitalar 24 horas após a cirurgia sem necessidade de monitorização bioquímica adicional prolongada.<sup>23</sup> Estudos coreanos mais recentes refinaram ainda mais a janela temporal ideal de medição, sugerindo que a copeptina do segundo dia pós-operatório e sua razão em relação ao valor basal predizem com maior acurácia o diabetes insipidus permanente em comparação à medição isolada do primeiro dia.<sup>24</sup> O uso de copeptina permite a instituição precoce de terapia com

desmopressina em pacientes que dela necessitarão, evitando tratamento desnecessário naqueles com poliúria transitória.

## 6.2. Populações Pediátricas

O diagnóstico das síndromes de poliúria e polidipsia em crianças apresenta desafios únicos. Crianças podem não conseguir articular seus sintomas com precisão, e a restrição hídrica prolongada exigida pelo teste de privação hídrica pode ser fisicamente e psicologicamente angustiante. Adicionalmente, alcançar desidratação adequada em crianças exige cálculo cuidadoso de déficits hídricos e monitorização estreita para prevenir hipernatremia grave e instabilidade hemodinâmica.

A medição de copeptina simplificou consideravelmente a investigação diagnóstica em pacientes pediátricos. O estudo de Tuli et al. (*Clinical Endocrinology*, 2018) estabeleceu valores de referência pediátricos, com copeptina basal média de  $5,2 \pm 1,56$  pmol/L (faixa de 2,4–8,6 pmol/L) em população controle, comparada a  $2,61 \pm 0,49$  pmol/L em crianças hipopituitárias com AVP-D completa. Após teste de privação hídrica em 15 crianças poliúricas/polidipsias virgens de tratamento, valores de copeptina acima de 20 pmol/L identificaram corretamente AVP-R, concentrações abaixo de 2,2 pmol/L identificaram AVP-D completa, e valores entre 5 e 20 pmol/L foram compatíveis com polidipsia primária; um ponto de corte de 3,5 pmol/L distinguiu AVP-D de polidipsia primária com sensibilidade de 75% e especificidade de 83,3%.<sup>25</sup> Um estudo retrospectivo francês subsequente (Bonnet et al., *Clinical Endocrinology*, 2022) em crianças hospitalizadas relatou concentrações médias de copeptina de 1,72 pmol/L em AVP-D, 55,2 pmol/L em AVP-R e 15,7 pmol/L em polidipsia primária, reforçando a separação entre essas categorias mesmo em amostras hospitalares heterogêneas.<sup>26</sup>

Para casos que exigem teste dinâmico, o teste de estimulação por arginina é particularmente adequado para crianças, por evitar os riscos associados à infusão de solução salina hipertônica e por ser consideravelmente mais bem tolerado. Estudos retrospectivos avaliando o teste de arginina em coortes pediátricas, usando amostras residuais de crianças submetidas a estímulo de arginina ou de arginina combinada a hormônio liberador do hormônio do crescimento para avaliação de secreção de hormônio de crescimento, têm estabelecido faixas de referência específicas por idade e identificado pontos de corte diagnósticos preliminares, embora reconhecendo a escassez de casos confirmados de AVP-D completa nessas coortes (tipicamente poucas dezenas de casos em cada estudo).<sup>19</sup> Uma revisão sistemática com metanálise recente sobre a utilidade diagnóstica da copeptina em pacientes pediátricos com síndrome de poliúria-polidipsia

confirma a acurácia globalmente elevada do biomarcador nessa população, ainda que com heterogeneidade metodológica relevante entre os estudos incluídos.<sup>27</sup> A implementação do teste de copeptina reduziu a necessidade de internações hospitalares prolongadas e minimizou o estresse físico associado aos procedimentos diagnósticos tradicionais.

### **6.3. Diabetes Insipidus Gestacional**

O diabetes insipidus gestacional (também denominado diabetes insipidus transitória da gravidez) é uma condição rara que ocorre durante a gestação, tipicamente no terceiro trimestre.<sup>28</sup> É causada pela produção placentária excessiva de vasopressinase (também chamada cistina aminopeptidase), enzima que degrada a AVP endógena.<sup>29</sup> A condição foi descrita pela primeira vez de forma sistemática por Durr et al. no *New England Journal of Medicine* em 1987, relatando o caso índice de diabetes insipidus gestacional associada a atividade circulante anormalmente elevada de vasopressinase.<sup>29</sup> A condição apresenta-se com poliúria e polidipsia e resolve-se espontaneamente após o parto, à medida que os níveis de vasopressinase declinam, embora possa recorrer em gestações subsequentes.

Diagnosticar diabetes insipidus gestacional pode ser desafiador porque as alterações fisiológicas da gravidez, incluindo aumento do volume plasmático e redução do limiar osmótico para liberação de AVP, alteram as respostas normais à privação hídrica.<sup>30</sup> A vasopressinase não degrada a copeptina, tornando-a um marcador altamente confiável nesse contexto clínico específico.<sup>28</sup> A medição de copeptina basal e estimulada pode ajudar a diferenciar o diabetes insipidus gestacional de AVP-D pré-existente que foi desmascarada pelas demandas fisiológicas da gravidez. Um nível baixo de copeptina na presença de osmolalidade plasmática elevada é compatível com o diagnóstico de diabetes insipidus gestacional, orientando o uso apropriado de desmopressina, que, ao contrário da AVP endógena, é resistente à degradação por vasopressinase, fundamento molecular que justifica sua escolha terapêutica nesse contexto.<sup>30</sup> O diabetes insipidus gestacional está associada a um risco aumentado de desenvolvimento subsequente de diabetes mellitus tipo 2, achado relevante para o aconselhamento pós-parto dessas pacientes.<sup>31</sup>

### **6.4. Diabetes Insipidus Adípsica**

A AVP-D adípsica é uma forma grave de AVP-D caracterizada pela destruição dos osmorreceptores hipotalâmicos, levando tanto à incapacidade de secretar AVP quanto à ausência de sede.<sup>32</sup> Essa condição é tipicamente observada em pacientes com dano hipotalâmico estrutural devido a tumores (particularmente craniofaringiomas e lesões

suprasselares), doenças infiltrativas ou neurocirurgia, classicamente associada ao clipe cirúrgico de aneurismas da artéria comunicante anterior.<sup>33</sup>

O manejo da AVP-D adípica é excepcionalmente difícil porque os pacientes carecem do impulso fisiológico para beber água, tornando-os altamente suscetíveis a hipernatremia potencialmente fatal. O diagnóstico exige a demonstração tanto de uma resposta ausente de AVP à hiperosmolalidade quanto de uma resposta de sede ausente.<sup>32</sup> A medição de copeptina é fundamental na confirmação do diagnóstico: pacientes com AVP-D adípica exibem níveis basais extremamente baixos de copeptina que não se elevam mesmo quando a osmolalidade plasmática está marcadamente aumentada. É importante notar que alguns pacientes com AVP-D adípica podem apresentar liberação não osmótica residual e constante de AVP, mediada por barorreceptores em resposta a hipovolemia ou hipotensão, o que pode obscurecer o diagnóstico ao concentrar a urina de forma intermitente e, em casos raros, predispor a hiponatremia caso a ingestão hídrica seja substancialmente aumentada por terceiros cuidadores.<sup>34</sup> O uso de copeptina ajuda a quantificar objetivamente o grau de disfunção dos osmorreceptores e orienta o estabelecimento de um regime fixo e estrito de ingestão hídrica diária e reposição de desmopressina.

## **7. Integração em Diretrizes e Prática Clínica**

A evidência clínica robusta que sustenta o uso de copeptina no diagnóstico de distúrbios da vasopressina arginina levou à sua integração formal em diretrizes endócrinas internacionais. O teste de privação hídrica tradicional, que havia sido o padrão de cuidado por mais de cinquenta anos desde sua descrição original por Miller et al. em 1970,<sup>35</sup> vem sendo progressivamente substituído por algoritmos baseados em copeptina em centros especializados.

Revisões e diretrizes recentes de sociedades endócrinas de referência, incluindo a abordagem sistematizada publicada por Garrahy et al. (Clin Endocrinol (Oxf). 2019) sobre o diagnóstico e manejo de AVP-D em adultos, recomendam a medição de copeptina como teste diagnóstico de primeira linha para pacientes com poliúria e polidipsia.<sup>36</sup> As diretrizes delineiam uma abordagem diagnóstica escalonada: o passo inicial envolve a medição de copeptina sérica basal, sódio sérico e osmolalidade sérica e urinária. Se o nível basal de copeptina estiver acentuadamente elevado, estabelece-se o diagnóstico de AVP-R. Se a copeptina basal estiver muito baixa no contexto de baixa osmolalidade sérica, diagnostica-se polidipsia primária.

Para pacientes com níveis basais indeterminados de coceptina, recomenda-se prosseguir para teste de estimulação dinâmica. Tanto a solução salina hipertônica quanto a arginina são protocolos validados de teste dinâmico de primeira linha, embora, conforme detalhado na Seção 5, a evidência comparativa direta de 2023 estabeleça a solução salina hipertônica como a opção de maior acurácia diagnóstica, devendo a arginina ser reservada para contraindicações específicas à solução salina hipertônica.<sup>5</sup> Um avanço particularmente relevante, publicado por Atila et al. (*Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2025), introduziu um escore diagnóstico multivariável que combina parâmetros laboratoriais basais (sódio plasmático, osmolalidade e coceptina) com parâmetros clínicos, derivado e validado em duas coortes internacionais multicêntricas independentes. Esse escore permite estratificar pacientes em categorias de alta probabilidade de AVP-D ou de polidipsia primária já na primeira consulta, com especificidade de 93% para o ponto de corte de alta especificidade em ambas as direções diagnósticas, restringindo a necessidade de testes dinâmicos invasivos apenas aos casos verdadeiramente indeterminados, com potencial para reduzir substancialmente o número de testes de estimulação necessários na prática clínica cotidiana.<sup>37</sup>

Essa mudança nas diretrizes representa um avanço significativo no cuidado ao paciente. A adoção do teste de coceptina reduziu o atraso diagnóstico, minimizou o desconforto do paciente e melhorou a acurácia diagnóstica geral para as síndromes de poliúria-polidipsia. Também padronizou a abordagem diagnóstica, reduzindo a variabilidade na prática clínica e assegurando que os pacientes recebam o diagnóstico correto e o tratamento apropriado mais rapidamente.

A Tabela 1 resume os principais pontos de corte diagnósticos de coceptina por contexto clínico, consolidando os dados discutidos ao longo desta revisão.

**Tabela 1.** Pontos de corte diagnósticos de coceptina por teste e contexto clínico.

Teste / context	Ponto de corte de coceptina	Acurácia / desempenho relatado	Referência principal
<b>Basal (exclui AVP-R)</b>	> 21,4 pmol/L	Sensibilidade e especificidade de 100% para AVP-R	Timper et al., 2015
<b>Solução salina hipertônica (Na<sup>+</sup> ≥ 150 mmol/L)</b>	≤ 4,9 pmol/L = AVP-D	Acurácia de 96,5% (vs. 73,3% da privação hídrica)	Fenske et al., NEJM 2018
<b>Arginina (60 min)</b>	≤ 3,8 pmol/L = AVP-D	Acurácia de 93% (coorte combinada, estudo inicial)	Winzeler et al., Lancet 2019
<b>Comparação direta SSH vs. arginina</b>	4,9 (SSH) vs. 3,8 (arginina)	96,5% (SSH) vs. 74,4% (arginina) — SSH superior	Refardt et al., NEJM 2023
<b>Pós-operatório, dia 1 (exclusão)</b>	> 30 pmol/L exclui; < 2,5 pmol/L sugere	VPN 95% (> 30); VPP 81%, especificidade 97% (< 2,5)	Winzeler et al., JCEM 2015

<b>Pós-operatório, dia 1 (Oxford)</b>	> 3,4 pmol/L exclui	Sensibilidade 91%, VPN 97%	Rostom et al., Endocrine 2023
<b>Pediatria, basal (controle)</b>	2,4–8,6 pmol/L (referência)	AVP-D completa: 2,61 ± 0,49 pmol/L	Tuli et al., 2018
<b>Pediatria, pós-privação hídrica</b>	< 2,2 (AVP-D) / 5–20 (PP) / > 20 (AVP-R)	Corte de 3,5 pmol/L: sensib. 75%, especific. 83,3%	Tuli et al., 2018

AVP-D = deficiência de vasopressina arginina; AVP-R = resistência à vasopressina arginina; PP = polidipsia primária; SSH = solução salina hipertônica; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo. Os pontos de corte foram validados predominantemente na plataforma de imunoenensaio BRAHMS KRYPTOR e podem não ser diretamente transferíveis a outras plataformas comerciais (ver Seção 8.1).

## 8. Limitações Analíticas e Clínicas

Apesar da ampla adoção e da clara utilidade clínica da medição de copeptina, diversas limitações analíticas e clínicas devem ser reconhecidas e abordadas para otimizar seu uso na prática rotineira.

### 8.1. Padronização do Ensaio e Variabilidade Metodológica

Um dos principais desafios na implementação clínica da medição de copeptina é a ausência de padronização universal entre ensaios. Atualmente, diversos imunoenaios comerciais estão disponíveis para a medição de copeptina, incluindo plataformas automatizadas de quimioluminescência e ensaios manuais de imunoabsorção enzimática (ELISA). Esses diferentes ensaios utilizam anticorpos e métodos de detecção variados, o que pode levar a variabilidade interensaio significativa nas concentrações absolutas de copeptina relatadas.

Essa variabilidade metodológica não é apenas teórica. O estudo de Sailer et al. (Scientific Reports, 2021) comparou diretamente três ensaios comerciais de copeptina, o ensaio automatizado BRAHMS KRYPTOR, o ensaio manual BRAHMS LIA e um ELISA comercial da Cloud Clone, em voluntários saudáveis submetidos a estimulação osmótica, em pacientes com síndrome de poliúria-polidipsia e em pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade.<sup>38</sup> O estudo encontrou correlação apenas moderada entre KRYPTOR e LIA (coeficiente de correlação intraclasses de 0,74) e correlação pobre entre KRYPTOR e ELISA (coeficiente de apenas 0,07). Mais criticamente, a acurácia diagnóstica na diferenciação da síndrome de poliúria-polidipsia, usando o ponto de corte estabelecido de 4,9 pmol/L, foi de 98% para o KRYPTOR e 88% para o LIA, mas de apenas 55% para o ELISA, uma diferença que, na prática, tornaria o ELISA inadequado para uso diagnóstico com os pontos de corte atualmente publicados.<sup>38</sup>

Esse achado demonstra de forma inequívoca que os pontos de corte diagnósticos estabelecidos em estudos referências, que foram conduzidos primariamente usando a

plataforma BRAHMS KRYPTOR, não são automaticamente aplicáveis a outras plataformas comerciais. Laboratórios devem estabelecer suas próprias faixas de referência e validar os pontos de corte diagnósticos específicos para o ensaio que utilizam. A ausência de uma preparação de referência internacional para a coceptina dificulta a harmonização de resultados entre diferentes laboratórios e complica a comparação de dados entre diferentes estudos clínicos. Esforços contínuos por parte de comitês de padronização são necessários para desenvolver um material de referência universal e assegurar a comparabilidade entre ensaios.

## **8.2. Influência da Função Renal**

A coceptina é depurada da circulação sistêmica primariamente pelos rins. Conseqüentemente, os níveis séricos de coceptina são significativamente influenciados pela função renal. Pacientes com doença renal crônica exibem níveis basais marcadamente elevados de coceptina, independentemente de seu estado secretor de AVP.<sup>39</sup>

Essa dependência renal representa um desafio diagnóstico significativo em pacientes com poliúria e polidipsia que também apresentam função renal comprometida. O estudo de Ettema et al. (*Kidney International Reports*, 2017), que avaliou a relação entre coceptina, vasopressina plasmática e função renal em participantes saudáveis e em pacientes com doença renal crônica não dialítica, identificou um ponto de quebra na taxa de filtração glomerular estimada de aproximadamente 28 mL/min/1,73m<sup>2</sup>: acima desse limiar, a razão coceptina/AVP permanece estável, tornando a coceptina um substituto confiável da AVP; abaixo desse limiar (estágios 4 e 5 de doença renal crônica), uma correção para a função renal é necessária para interpretação apropriada.<sup>40</sup> Em estudos populacionais prospectivos, como o estudo D.E.S.I.R. (Roussel et al., *American Journal of Nephrology*, 2015), a coceptina basal mostrou-se um preditor independente de declínio futuro da função renal ao longo de nove anos de seguimento em uma coorte comunitária francesa, reforçando a interação bidirecional entre o eixo AVP-coceptina e a função renal.<sup>39</sup>

Em pacientes com disfunção renal conhecida ou suspeita, os clínicos devem interpretar os níveis de coceptina com cautela. Nesses casos, o diagnóstico de distúrbios da vasopressina arginina pode exigir avaliação clínica mais abrangente, incluindo avaliação cuidadosa da resposta à terapia com desmopressina e a integração de outros achados clínicos e laboratoriais.

### 8.3. Interferência por Medicamentos e Comorbidades

Diversos medicamentos e condições comórbidas podem influenciar a secreção de AVP e copeptina, potencialmente complicando a interpretação dos resultados do teste. Os glicocorticoides modulam a secreção de AVP por retroalimentação no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; um estudo que avaliou especificamente o efeito da própria infusão de arginina sobre esse eixo em indivíduos com e sem AVP-D demonstrou que a arginina não constitui um estímulo relevante para a secreção de ACTH e cortisol, embora produza elevação mensurável de copeptina, reforçando que a resposta de copeptina ao teste de arginina reflete primariamente a via de secreção de AVP, e não uma resposta inespecífica de estresse adrenal.<sup>41</sup> Ainda assim, pacientes com insuficiência adrenal não tratada podem apresentar secreção basal de AVP alterada, e é prudente assegurar que os pacientes estejam euvolêmicos e com função adrenal estável antes de serem submetidos a teste dinâmico de copeptina.

Medicamentos que afetam o balanço hídrico, como diuréticos, lítio e demeclociclina, também podem alterar os níveis de copeptina. O lítio, em particular, induz AVP-R (diabetes insipidus nefrogênico) por meio da downregulation da expressão de aquaporina-2 nos ductos coletores renais, mediada pela inibição da via do AMP cíclico e da glicogênio sintase quinase 3-beta, levando a níveis elevados de copeptina.<sup>42</sup> Estima-se que entre 10% e 20% dos pacientes em uso crônico de lítio desenvolvam algum grau de comprometimento da capacidade de concentração urinária, variando de formas parciais subclínicas o diabetes insipidus nefrogênico francamente sintomático.<sup>43</sup> Um relato de caso ilustrativo descreveu um paciente em uso de lítio por 16 anos para transtorno afetivo bipolar que apresentou copeptina elevada de 23 pmol/L, consistente com diabetes insipidus nefrogênico parcial induzido por lítio, confirmado por resposta urinária subnormal à desmopressina exógena.<sup>44</sup> Uma revisão sistemática de relatos de caso de diabetes insipidus gestacional reforça que medicamentos e comorbidades hepáticas (que reduzem o metabolismo da vasopressinase) também podem modular a apresentação clínica nesse contexto especial.<sup>28</sup>

Uma revisão exaustiva é necessária do histórico medicamentoso do paciente para identificar potenciais fatores de confusão. Adicionalmente, condições que causam liberação não osmótica de AVP, como dor intensa, náusea, estresse e insuficiência cardíaca, podem elevar os níveis de copeptina independentemente da osmolalidade plasmática.<sup>45</sup> Padronizar as condições do teste, assegurar que o paciente esteja em repouso

e minimizar o estresse procedimental são passos importantes para reduzir a interferência não osmótica.

## **9. Perspectivas Futuras e Direções de Pesquisa**

O campo da pesquisa em coceptina continua a evoluir, com estudos em andamento explorando novas aplicações, refinando protocolos diagnósticos e investigando os mecanismos moleculares que governam a secreção de coceptina. Diversas direções futuras são promissoras para o aprimoramento adicional da utilidade clínica da coceptina no diagnóstico e manejo de distúrbios da vasopressina arginina e condições relacionadas.

### **9.1. Secretagogos Alternativos e Testes no Ponto de Cuidado**

Além da solução salina hipertônica e da arginina, outros secretagogos não osmóticos vêm sendo investigados como alternativas potencialmente mais simples e seguras. Um estudo recente avaliou a coceptina estimulada por glucagon como possível teste dinâmico, explorando seu uso em mecanismo de ação distinto da arginina, com resultados preliminares sugerindo viabilidade, embora ainda exigindo validação em coortes maiores antes de adoção clínica disseminada.<sup>46</sup>

A exigência atual de processamento laboratorial centralizado e o tempo de resposta dos imunoenaios podem atrasar a tomada de decisão clínica, particularmente em cenários agudos, como o período pós-operatório ou o departamento de emergência. O desenvolvimento de plataformas rápidas de teste no ponto de cuidado (point-of-care) para coceptina aumentaria significativamente sua utilidade clínica. Ensaio no ponto de cuidado permitiriam a medição em tempo real de coceptina durante testes de estimulação dinâmica, potencialmente reduzindo a duração do procedimento e possibilitando conclusões diagnósticas imediatas. A integração de testes de coceptina no ponto de cuidado aos fluxos de trabalho clínicos poderia simplificar a via diagnóstica e melhorar o fluxo de atendimento ao paciente.

### **9.2. Correlações Genéticas e Medicina de Precisão**

A integração da fenotipagem por coceptina com a análise genética representa uma fronteira promissora na compreensão dos distúrbios da vasopressina arginina. Mutações no gene AVP-NP<sub>II</sub>, localizado no cromossomo 20p13 e responsável por codificar o precursor proteico de AVP, neurofina II e coceptina, são responsáveis pela forma familiar mais comum de AVP-D, o diabetes insipidus neuro-hipofisária familiar, tipicamente herdada em padrão autossômico dominante.<sup>47</sup> Mais de setenta mutações

distintas já foram descritas em famílias de diferentes origens étnicas, a maioria localizada na região codificadora da neurofisina II, comprometendo o dobramento correto do precursor e levando à sua acumulação tóxica no retículo endoplasmático dos neurônios magnocelulares, mecanismo de toxicidade de ganho de função que difere fundamentalmente da simples haploinsuficiência.<sup>48</sup> Mutações no gene do receptor V2 da vasopressina (AVPR2, ligado ao X) e no gene da aquaporina-2 (AQP2) são responsáveis pelas formas familiares de AVP-R.<sup>1</sup> Correlacionar mutações genéticas específicas com os padrões secretores de coceptina pode fornecer insights sobre os mecanismos fisiopatológicos desses distúrbios raros e auxiliar na predição da gravidade e progressão da doença. Adicionalmente, a fenotipagem por coceptina poderia ser usada para monitorar a eficácia de terapias direcionadas em pacientes com variantes genéticas específicas.

### **9.3. Combinação com Outros Biomarcadores**

Embora a coceptina seja um substituto altamente confiável para a AVP, a acurácia diagnóstica em casos complexos pode ser ainda mais aprimorada combinando-se a medição de coceptina com outros biomarcadores. A molécula precursora de AVP origina outros fragmentos peptídicos, como a neurofisina II e o fragmento N-terminal do precursor. Investigar a utilidade clínica desses fragmentos adicionais, isoladamente ou em combinação com a coceptina, pode fornecer um perfil mais abrangente da função neuro-hipofisária. Um estudo recente, por exemplo, avaliou os níveis de apelina (peptídeo co-regulado com o sistema AVP) durante testes de estimulação de coceptina em pacientes com síndrome de poliúria-polidipsia, explorando seu potencial papel complementar.<sup>49</sup> Adicionalmente, a integração dos níveis de coceptina com técnicas avançadas de neuroimagem, como ressonância magnética de alta resolução do pedículo hipofisário (avaliando a presença ou ausência do sinal hiperintenso fisiológico da neuro-hipófise em T1, classicamente ausente em AVP-D estabelecida), pode melhorar o rendimento diagnóstico em casos de suspeita de lesão estrutural hipotálamo-hipofisária.<sup>50</sup>

### **9.4. Expansão para Outros Domínios Clínicos**

Além do diagnóstico de distúrbios da vasopressina arginina, a coceptina vem sendo investigada como biomarcador prognóstico e diagnóstico em uma ampla gama de outras condições clínicas. Níveis elevados de coceptina têm sido associados a desfechos adversos em pacientes com insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, pneumonia e sepse.<sup>51</sup> No contexto do infarto agudo do miocárdio, o estudo marco de Reichlin et al. demonstrou que a coceptina, quando combinada à troponina T

convencional em pacientes admitidos ao departamento de emergência com dor torácica sugestiva de síndrome coronariana aguda, permite a exclusão rápida e segura do diagnóstico já na admissão, sem necessidade de aguardar a cinética seriada de troponina.<sup>52</sup> Achados semelhantes foram reproduzidos em estudo francês que combinou troponina T de alta sensibilidade e coceptina ultrasensível na admissão, mostrando alto valor preditivo negativo para exclusão precoce de infarto sem supradesnivelamento do segmento ST.<sup>53</sup> Em outras condições críticas, a elevação de coceptina já havia sido demonstrada em estados de choque hemorrágico e séptico, refletindo seu papel como marcador inespecífico, porém sensível, do estresse endócrino agudo.<sup>54</sup> No contexto da poliúria e polidipsia, compreender os efeitos sistêmicos das alterações crônicas no eixo AVP-coceptina pode fornecer novos insights sobre os riscos cardiovasculares e metabólicos de longo prazo associados a esses distúrbios. A exploração contínua da coceptina nesses domínios clínicos mais amplos solidificará ainda mais seu papel como biomarcador fundamental na medicina moderna.

## 10. Conclusão

A medição de coceptina revolucionou de modo fundamental a abordagem diagnóstica das síndromes de poliúria e polidipsia. Ao fornecer um substituto estável, facilmente mensurável e altamente preciso para a vasopressina arginina, a coceptina superou as limitações significativas do teste tradicional de privação hídrica. O desenvolvimento de protocolos robustos de estimulação dinâmica, utilizando solução salina hipertônica ou arginina, estabeleceu critérios diagnósticos claros e objetivos que diferenciam de modo confiável a deficiência de vasopressina arginina, a resistência à vasopressina arginina e a polidipsia primária, com a evidência comparativa mais recente e robusta apontando a solução salina hipertônica como o protocolo de maior acurácia diagnóstica, reservando-se a arginina para contextos de contraindicação.

A integração do teste de coceptina nas diretrizes clínicas internacionais, incluindo a recente mudança de nomenclatura para AVP-D e AVP-R, reflete um avanço importante na prática endócrina. Ela simplificou a investigação diagnóstica, reduziu o desconforto do paciente, minimizou o risco de erros diagnósticos e acelerou o início da terapia apropriada. A aplicação da coceptina em populações especiais, incluindo pacientes pediátricos, casos pós-operatórios e indivíduos com diabetes insipidus gestacional ou adípsica, demonstrou ainda mais sua versatilidade e valor clínico.

Embora desafios permaneçam, particularmente quanto à padronização entre ensaios comerciais, cuja variabilidade documentada pode comprometer a aplicabilidade direta dos pontos de corte publicados fora da plataforma em que foram derivados, e quanto à influência da função renal sobre os níveis de copeptina, pesquisas e avanços tecnológicos contínuos continuam a refinar sua aplicação clínica. À medida que testes no ponto de cuidado, painéis integrados de biomarcadores e escores diagnósticos multivariáveis baseados em parâmetros basais se tornam disponíveis, a utilidade da copeptina deve se expandir ainda mais. Em última análise, a adoção da medição de copeptina representa um triunfo da pesquisa translacional, convertendo uma compreensão profunda da fisiologia molecular em uma ferramenta diagnóstica altamente eficaz e centrada no paciente, que redefiniu o padrão de cuidado para pacientes com distúrbios do balanço hídrico.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, Cooper D, Drummond J, Gurnell M, et al. Changing the Name of Diabetes Insipidus: A Position Statement of the Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;108(1):1-3.
2. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):54. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2025;11(1):42.
3. Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ. Diagnosis and Management of Central Diabetes Insipidus in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):2701-2715.
4. Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(2):205-18.
5. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med.* 2018;379(5):428-439.
6. Choy KW. Arginine or Hypertonic Saline-Stimulated Copeptin to Diagnose AVP Deficiency. *N Engl J Med.* 2024;390(3):288-289.

7. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature*. 1982;295(5847):299-303.
8. Alvelos MI, Francisco Â, Gomes L, Paiva I, Melo M, Marques P, et al. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus: clinical, genetic and functional studies of novel mutations in the arginine vasopressin gene. *Pituitary*. 2021;24(3):400-411.
9. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52(1):112-9.
10. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*. 2004;43(25):8191-203.
11. Fenske WK, Schnyder I, Koch G, Walti C, Pfister M, Kopp P, et al. Release and Decay Kinetics of Copeptin vs AVP in Response to Osmotic Alterations in Healthy Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):505-513.
12. Baumann G, Dingman JF. Distribution, blood transport, and degradation of antidiuretic hormone in man. *J Clin Invest*. 1976;57(5):1109-16.
13. Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ, Weksler BB. Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension*. 1983;5(2 Pt 2):I129-38.
14. McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News Physiol Sci*. 2004;19:1-6.
15. Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, et al. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2268-74.
16. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med*. 2018;379(5):428-439.
17. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet*. 2019;394(10198):587-595.

18. Ikeme JC, Newman TB, Kohn MA. Arginine or Hypertonic Saline-Stimulated Copeptin to Diagnose AVP Deficiency. *N Engl J Med*. 2024;390(3):289.
19. Binder G, Weber K, Peter A, Schweizer R. Arginine-stimulated copeptin in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;98(4):548-553.
20. Atila C, Winzeler B, Chifu I, Fassnacht M, Refardt J, Christ-Crain M. A post-hoc internal validation of arginine-stimulated copeptin cut-offs for diagnosing AVP deficiency (central diabetes insipidus). *Pituitary*. 2025;28(3):53.
21. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(4):431-9.
22. Winzeler B, Zweifel C, Nigro N, Arici B, Bally M, Schuetz P, et al. Postoperative Copeptin Concentration Predicts Diabetes Insipidus After Pituitary Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2275-82.
23. Rostom H, Noronha S, Jafar-Mohammadi B, May C, Borg A, Halliday J, et al. Post-pituitary surgery copeptin analysis as a 'rule-out' test for post-operative diabetes insipidus. *Endocrine*. 2023;79(2):358-364.
24. Jang HN, Kang H, Kim YH, Lim HS, Lee MK, Lee KR, et al. Serum copeptin levels at day two after pituitary surgery and ratio to baseline predict postoperative central diabetes insipidus. *Pituitary*. 2022;25(6):1004-1014.
25. Tuli G, Munarin J, De Sanctis L. The diagnostic role of arginine-stimulated copeptin in the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome (PPS) in pediatric age. *Endocrine*. 2024;84(2):677-682.
26. Bonnet L, Marquant E, Fromonot J, Hamouda I, Berbis J, Godefroy A, et al. Copeptin assays in children for the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome and reference levels in hospitalized children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(1):47-53.
27. Ciortea DA, Petrea Cliveți CL, Bujoreanu Bezman L, Vivisenco IC, Berbece SI, Gurău G, et al. Diagnostic Utility of Copeptin in Pediatric Patients with Polyuria-Polydipsia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10743.
28. Ananthakrishnan S. Gestational diabetes insipidus: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(5):101384.

29. Durr JA, Hoggard JG, Hunt JM, Schrier RW. Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J Med.* 1987;316(17):1070-4.
30. Lindheimer MD, Barron WM, Dürr J, Davison JM. Water homeostasis and vasopressin secretion during gestation. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1986;15:1-24.
31. Chong PL, Pisharam J, Abdullah A, Chong VH. Gestational diabetes insipidus. *QJM.* 2019;112(2):123-124.
32. Kothari V, Cardona Z, Eisenberg Y. Adipsic diabetes insipidus. *Handb Clin Neurol.* 2021;181:261-273.
33. Crowley RK, Sherlock M, Agha A, Smith D, Thompson CJ. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(4):475-82.
34. Seki Y, Sugawara S, Suzuki S, Minakuchi Y, Kusuki K, Mizuno Y. Hyponatremia due to preserved non-osmotic arginine vasopressin secretion in adipsic diabetes insipidus: a case report with review of literature. *Endocr J.* 2024;71(11):1087-1092.
35. Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1970;73(5):721-9.
36. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(1):23-30.
37. Refardt J, Atila C, Christ-Crain M. New insights on diagnosis and treatment of AVP deficiency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25(3):639-649.
38. Sailer CO, Refardt J, Blum CA, Schnyder I, Molina-Tijeras JA, Fenske W, et al. Validity of different copeptin assays in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome. *Sci Rep.* 2021;11(1):10104.
39. Roussel R, Matallah N, Bouby N, El Boustany R, Potier L, Fumeron F, et al. Plasma Copeptin and Decline in Renal Function in a Cohort from the Community: The Prospective D.E.S.I.R. Study. *Am J Nephrol.* 2015;42(2):107-14.
40. Ettema EM, Heida J, Casteleijn NF, Boesten L, Westerhuis R, Gaillard CAJM, et al. The Effect of Renal Function and Hemodialysis Treatment on Plasma Vasopressin and Copeptin Levels. *Kidney Int Rep.* 2017;2(3):410-419.
41. Bologna K, Cesana-Nigro N, Refardt J, Imber C, Vogt DR, Christ-Crain M, et al. Effect of Arginine on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Individuals

- With and Without Vasopressin Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7):dgaa157.
42. Trepiccione F, Christensen BM. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: new clinical and experimental findings. *J Nephrol.* 2010;23 Suppl 16:S43-8.
  43. Yazıcı MK, Özçelik Eroğlu E, Ertuğrul A, Anıl Yağcıoğlu AE, Ağaoğlu E, Karahan S, et al. Renal effects of long-term lithium therapy, revisited. *Hum Psychopharmacol.* 2022;37(2):e2812.
  44. Nandoshvili E, Hyer S, Johri N. Republished: Partial nephrogenic diabetes insipidus associated with lithium therapy. *Drug Ther Bull.* 2020;58(3):45-47.
  45. Japundžić-Žigon N, Lozić M, Šarenac O, Murphy D. Vasopressin & Oxytocin in Control of the Cardiovascular System: An Updated Review. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(1):14-33.
  46. Atila C, Gaisl O, Vogt DR, Werlen L, Szinnai G, Christ-Crain M. Glucagon-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(1):65-74.
  47. Spiess M, Beuret N, Rutishauser J. Genetic forms of neurohypophyseal diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(5):101432.
  48. Christensen JH, Rittig S. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus--an update. *Semin Nephrol.* 2006;26(3):209-23.
  49. Bizzozero CA, Monnerat S, Chapman FA, Dhaun N, Refardt J, Christ-Crain M. Apelin levels in patients with polyuria-polydipsia syndrome upon copeptin stimulation tests. *Eur J Endocrinol.* 2024;191(5):491-498.
  50. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med.* 2000;343(14):998-1007.
  51. Hartl L, Hintersteiner M, Simbrunner B, Jachs M, Hofer BS, Bauer DJM, et al. The Vasopressin Biomarker Copeptin Is Linked to Systemic Inflammation and Refines Prognostication in Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2026;24(1):131-140.
  52. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):60-8.

53. Shin H, Jang BH, Lim TH, Lee J, Kim W, Cho Y, et al. Diagnostic accuracy of adding copeptin to cardiac troponin for non-ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200379.
54. Morgenthaler NG, 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*. 2007;28(2):219-26.

## Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.