

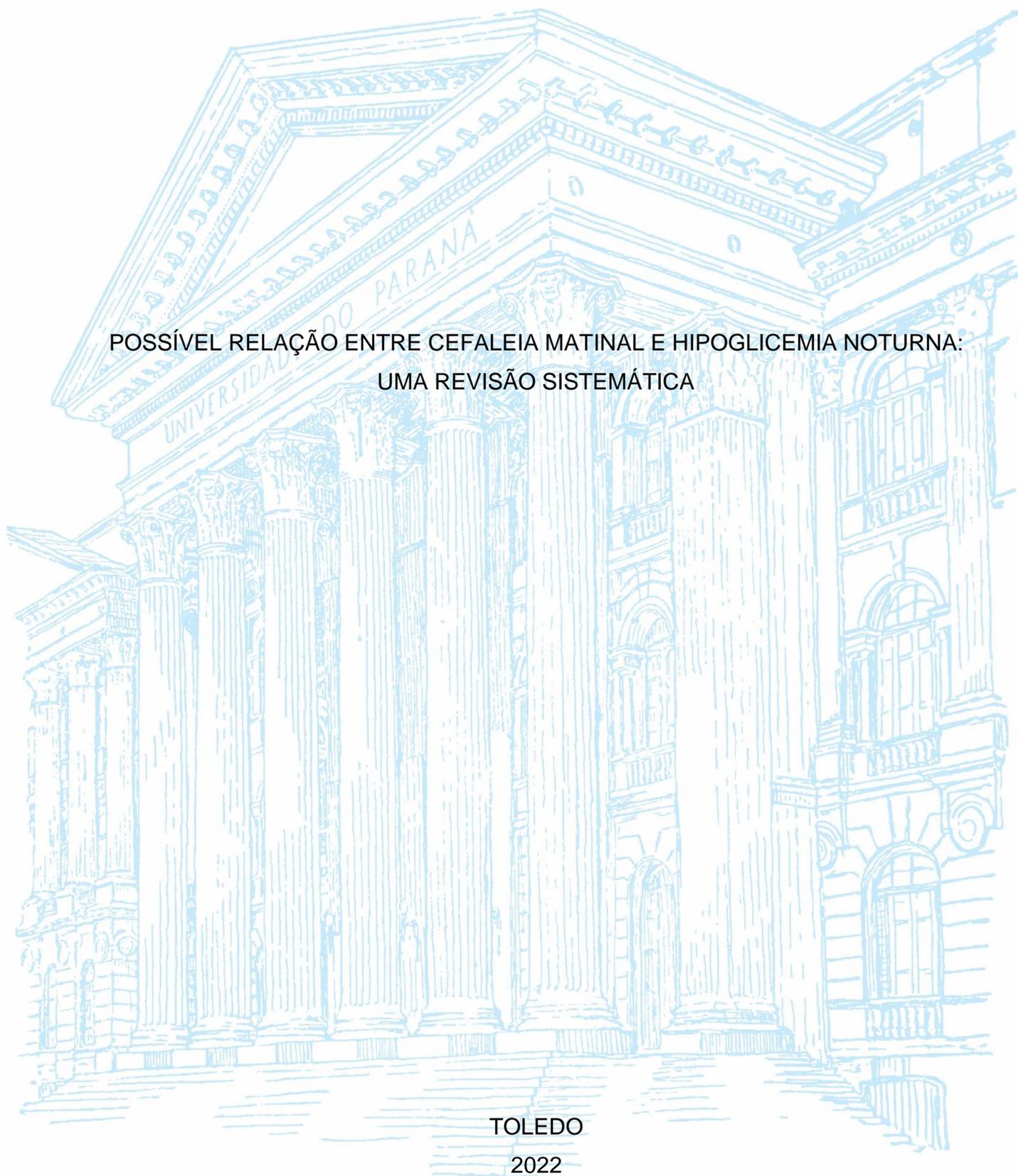
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIEL PETENO MAGNUSSON

POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE CEFALÉIA MATINAL E HIPOGLICEMIA NOTURNA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

TOLEDO

2022



GABRIEL PETENO MAGNUSSON

POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE CEFALÉIA MATINAL E HIPOGLICEMIA NOTURNA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de curso apresentado ao curso de medicina da Universidade Federal do Paraná-Campus Toledo, como requisito parcial de obtenção do título de Bacharel em medicina.

Orientador: Dr. Edivan Rodrigo de Paula Ramos

TOLEDO

2022

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJ:ARTIGO	11
	ARTIGO DE REVISÃO	12
	ABSTRACT	12
	INTRODUÇÃO	13
	MÉTODO	15
	RESULTADOS	17
	DISCUSSÃO	21
	CONCLUSÃO.....	25
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
4	REFERÊNCIAS.....	31
	ANEXO 1 – NORMAS DA REVISTA	37

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas, atualmente, ao contrário o que se tinha anteriormente, não acomete somente os indivíduos idosos, mas também têm sido causa de importante morbidade em pacientes jovens. Dentre todas as doenças de caráter crônico que podemos citar, a cefaleia, independentemente de sua causa, está listada como uma das principais causas de moléstia em países sub e desenvolvidos (EVANGELISTA, 2007). Esse fato fica evidente quando analisamos o que foi exposto por Rasmussen et al., (1991 citado por CHAVES; FINKELSZTEJN; STEFANI, 2008) que por volta de 90% da população masculina e 95% da população feminina possui algum tipo de cefaleia.

Da mesma forma, segundo “*Global Burden of Diseases Study*” (2017), a enxaqueca está ranqueada como uma das doenças mais debilitantes que causam ajustes no decorrer da vida dos indivíduos (GROUP, 2017).

Além disso, através dos estudos de Bloudek et al. (2012), observou-se que ela também está relacionada a perdas significativas para o paciente, para a família e para a sociedade, tanto em relação aos cuidados de saúde quanto na perda de produtividade.

Somado ao citado anteriormente, outro tema a ser abordado é a diabetes, que no Brasil encontra-se uma prevalência de 9,2% na população, sendo o Sudeste a região mais acometida (MUZY *et al.*, 2021).

Considerando que os sinais e sintomas desencadeados pela hipoglicemia são, em sua maior parte, efeitos beta-adrenérgicos (LONTCHI-YIMAGOU, et al., 2018; RAMANATHAN, 2011), e que a adrenalina pode causar vasodilatação de artérias cerebrais com conseqüente cefaleia, é possível admitir que pacientes diabéticos usuários de insulina e/ou hipoglicemiante e que apresentem constante cefaleia matinal possa estar desenvolvendo hipoglicemia noturna.

Como uma importante associação, foi observado relação significativa entre a enxaqueca e as comorbidades endócrinas. Entre essas, destacam-se o hipotireoidismo, o diabetes, a resistência à insulina e a hipoglicemia (RAINERO et al. 2018). Contudo, até o momento não é completamente elucidado se há uma relação entre cefaleia após períodos de hipoglicemia em diabéticos, tampouco uma possível relação entre cefaleia matinal e casos de hipoglicemia noturna.

Tal questionamento culmina no principal objetivo deste estudo: Sabendo que a cefaleia pode ser desencadeada por quadros de hipoglicemia em pacientes

diabéticos, a presença de cefaleia matinal poderia estar associada a quadros de hipoglicemia noturna?

2 ARTIGO

O presente estudo foi realizado em formato de artigo conforme deliberação da Comissão de Trabalho de Curso da UFPR – Campus Toledo e será submetido à revista institucional da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA), por meio da Escola de Saúde Pública do Paraná (ESPP), com o título: Possível relação entre cefaleia matinal e hipoglicemia noturna: uma revisão sistemática.

ARTIGO DE REVISÃO

Possível relação entre cefaleia matinal e hipoglicemia noturna: uma revisão sistemática

Possible relationship between morning headache and nocturnal hypoglycemia: a systematic review

RESUMO

Trata-se de uma revisão sistemática que tem por objetivo revisar e descrever, através da literatura nacional e internacional, se há relação entre cefaleia matinal e a hipoglicemia noturna em pacientes diabéticos. Para coleta de dados, os artigos foram obtidos através da busca nas bases de dados PubMed, Scielo e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Por fim, a amostra obtida é dotada de 21 artigos que mostravam a relação de acordo com a pergunta da presente pesquisa. Foram observadas relações significativas entre a cefaleia, a qualidade de vida do indivíduo diabético e os quadros hipoglicêmicos, sendo necessário o desenvolvimento de estudos mais abrangentes que busquem elucidar de maneira concreta as interrogações criadas e intervenham de maneira positiva nesses pacientes.

DESCRITORES: Hipoglicemia. Cefaleia. Diabetes mellitus.

ABSTRACT

This is a systematic review that aims to review and, through national and international literature, the relationship between headache and hypoglycemia in diabetic patients. For data collection, articles were obtained by searching the PubMed, Scielo and BVS databases. Finally, the sample obtained consisted of 21 articles that showed the relationship according to the question in this research. Relevant relationships were observed between headache, quality of life and hypoglycemic conditions of the diabetic individual, requiring the development of a more comprehensive studies that seek to elucidate in a concrete way how high questions and intervene in a positive way in this population.

DESCRIPTORS: Hypoglycemia. Headache. Diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

A princípio, existia a crença de que as cefaleias primárias eram derivadas principalmente das alterações vasculares, focando principalmente na ação mecânica da diminuição e aumento do diâmetro dos vasos sanguíneos cerebrais, influenciado, também, pelas queixas clínicas e mecanismos de ação de drogas vasoconstritoras¹⁷. Com o decorrer do tempo, avaliou-se, baseado na fisiologia, todos esses aspectos mecânicos, envolvendo de maneira contundente essa alteração em conjunto com a ativação do nervo trigêmeo¹⁸. Com o advento das grandes tecnologias, se fez possível avaliações que anteriormente se achava inimagináveis.

Em meados dos anos 2000, um dos principais autores acerca desse assunto pesquisou as alterações concretas em neuroimagem para abordar uma explicação completa dessa fisiopatologia, mostrando que existe relação concreta entre a alteração vascular, nervo trigêmeo, as síndromes primárias de cefaleia e os episódios agudos, porém não podem explicar de maneira única todos os aspectos envolvidos¹⁸.

Após os avanços expostos anteriormente, o autor buscou elucidar, além dos mecanismos vasculares, os mecanismos bioquímicos envolvidos nesses fenômenos. Em 2011 publicou um artigo que abordava de maneira geral os aspectos da cefaleia, a importância dos vasos cerebrais proximais, vasos durais, as grandes veias e seios durais, e que a estimulação, alongamento ou distorção desses vasos projetam dores em várias áreas da cabeça¹⁸.

Além disso, existe a reafirmação de experimentos realizados que comprovam a relação do sistema trigeminovascular e a sua associação com os episódios de enxaqueca, conforme o exposto que a cefaleia seria dependente da ativação de nociceptores na origem desse sistema³⁷. Consoante a isso, é exposto uma gama de moléculas postuladas a influenciadoras nesses eventos e fundamentais para esse processo, porém não como essencial ou única para os processos de dor de cabeça. Dessa forma, observamos que não cabe somente a um causador todo esse processo, mas sim a uma cascata de desenrolares que culminam nas crises álgicas, sindrômicas ou não sindrômicas¹⁸.

Dessa forma, entre as moléculas citadas anteriormente, podemos abordar algumas em particular: a 5-hidroxitriptamina; o óxido nítrico; e os defeitos nos canais

iônicos, chamadas chanelopatias. O primeiro parece ter papel importante quando constatado aumento de sua excreção urinária durante as crises. Dessa forma, o baixo nível crônico dessa substância nos portadores dessa cefaleia primária faz com que, quando aconteça a liberação dessa monoamina, se torne um fator importante na fisiopatologia. Seguindo essa lógica, observa-se os triptanos como uma boa saída para tratamento das crises, corroborando ainda mais com o exposto anteriormente. Em relação ao óxido nítrico, observa-se sua influência sobre o cérebro, meninges, gânglio trigeminal, endotélio e células gliais. Além disso, ele parece estar relacionado com a ativação de outras moléculas, como os receptores da própria 5-hidroxitriptamina, histamina, acetilcolina, entre outros. As chanelopatias, sucintamente, acontecem quando existe um desbalanço entre os canais que modulam o potencial elétrico das células, nesse caso principalmente dos neurônios, podendo influenciar causando sintomas de dor de cabeça^{18,19,20,21,22,23,24,25}.

No decorrer da história, a enxaqueca adquiriu grande importância em relação à morbidade e assumiu o papel como uma das doenças mais debilitantes do mundo, relacionada a perdas significativas para o paciente, família e sociedade, tanto em relação aos cuidados de saúde, quanto na perda de produtividade^{1,2}.

Por definição, a enxaqueca caracteriza-se pelo aparecimento de cefaleia recorrente, de caráter pulsátil, podendo ser precedida ou não de sintomas neurológicos focais (ou aura). Ainda, como sintomas associados, podem existir náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia³. De forma democrática, esse sintoma ocorre em todos os grupos etários, desde recém-nascidos a idosos, e são responsáveis por 1 a 2% das avaliações em serviços de emergência e por cerca de 4% das visitas aos consultórios médicos⁴.

O diagnóstico de toda cefaleia é baseado na compreensão fisiopatológica da dor, em uma anamnese bem realizada, englobando os aspectos físicos e psíquicos do paciente, caracterizando, assim, esse sintoma como agudo ou crônico⁴.

Um importante autor demonstrou as diversas causas da cefaleia, abordando o fato da gênese poder estar relacionada às disfunções endócrinas, como hipotireoidismo, diabetes, resistência à insulina e hipoglicemia⁵. Como uma das principais complicações de pacientes diabéticos em insulino-terapia, a hipoglicemia, quando direcionada à população diabética, é definida como todo o valor de glicemia anormalmente baixo capaz de causar dano ao organismo do paciente. Salvo as divergências de literatura e considerando o descrito pela *American Diabetes*

*Association (ADA)*⁶, o valor bioquímico de referência para a definição dessa condição é de 70mg/dL ou menos de glicemia plasmática.

Dessa forma, expõe-se como uma possível consequência secundária ao decréscimo da glicose sanguínea, pode haver um aumento de atividade do sistema nervoso simpático (SNS), culminando em sintomas como tremores, palpitações, ansiedade e parestesia⁷. Continuamente, se a hipoglicemia persistir, surgem os sintomas característicos de privação neuronal de glicose, tais como irritabilidade, confusão, sonolência e, de forma frequente, são descritos episódios de dores de cabeça⁷. Assim sendo, pesquisar e entender os mecanismos que estão por trás dessas comorbidades são importantes para melhorar a compreensão da patogênese e abrir novos caminhos terapêuticos⁵.

MÉTODO

Trata-se de um levantamento bibliográfico na modalidade de revisão sistemática de literatura baseada nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A pergunta norteadora da pesquisa foi: Existe relação entre a hipoglicemia noturna e a cefaleia matinal em pacientes diabéticos usuários de insulina e hipoglicemiantes? De caráter descritivo e qualitativo, as bases de dados utilizadas foram Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Para isso usou-se os seguintes descritores: hipoglicemia, cefaleia, diabetes, insulina, doença iatrogênica, hipoglicemiantes, doença do sistema endócrino, transtornos de enxaqueca, bem como suas traduções em inglês hypoglicemia, headache, diabetes, insulin, iatrogenic disease, hypoglycemic agents, endocrine system diseases, migraine disorders.

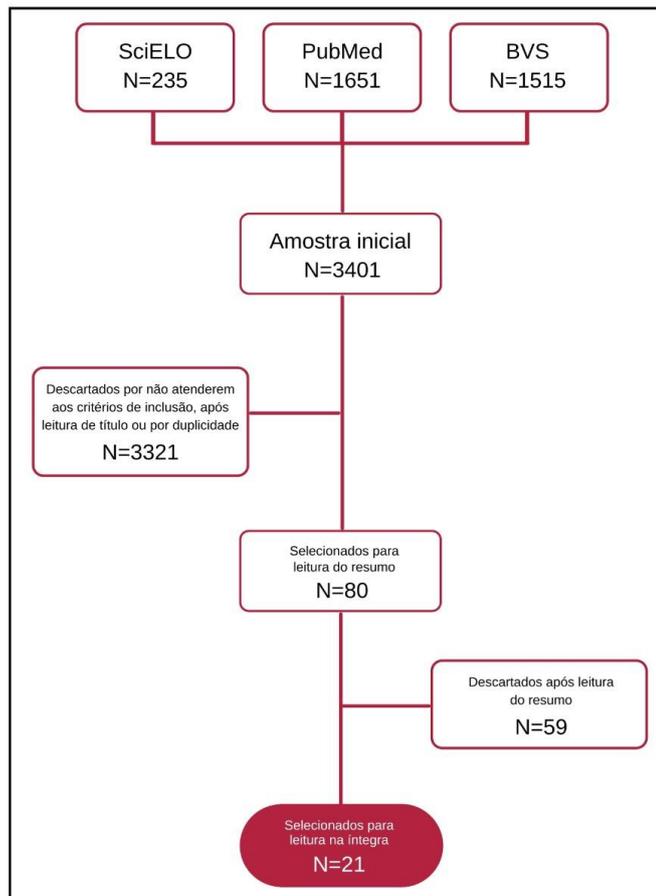
Foram utilizados os seguintes operadores booleanos “AND” e “OR”, para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações. Esses descritores foram obtidos através do *Medical Subject Headings* (MESH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Após a combinação desses descritores, os artigos passaram por um processo de seleção através primeiramente da leitura do título, em segundo lugar pela leitura do resumo e por fim, a leitura do texto completo.

Os artigos foram organizados em tabelas conforme o seu título, autores, o caráter nacional ou internacional do estudo, seu objetivo e ano de publicação.

Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos de língua portuguesa ou inglesa, sem distinção para data de publicação, que dispunham do texto completo de forma gratuita com qualis superior a B4. Além disso, foram excluídos artigos que não atendiam à temática da pesquisa.

Desta forma, ao final das buscas, foram encontradas 3401 publicações. Para obtenção dos artigos a serem revisados, foram excluídos 3321 estudos por não atenderem aos critérios de inclusão, por exclusão após leitura do título e por duplicidade em bases de dados; sendo 80 os selecionados para leitura dos resumos por atenderem aos critérios de inclusão e exclusão. Após, foram selecionados 21 artigos para leitura na íntegra, conforme fluxograma a seguir (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da busca e dos critérios de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

RESULTADOS

Após a leitura dos manuscritos completos, os artigos foram selecionados para compor o presente estudo, sendo organizados conforme título, nome dos autores, nacionalidade, objetivo do estudo e ano de publicação, conforme Quadro 1.

Quadro 1. Distribuição dos artigos científicos segundo título, autor, nacionalidade, objetivo e ano de publicação.

Título	Autores	Nacionalidade	Objetivo	Ano
Hypnic Headache Due to Hypoglycemia: A Case Report	SILVA-NETO, R.P et al.	Brasil	Relatar um caso de um paciente de 64 anos que apresentou cefaleia hipócnica devido à hipoglicemia	2019
“In a situation of rescuing life”: meanings given to diabetes symptoms and care-seeking practices among adults in Southeastern Tanzania: a qualitative inquiry	METTA, E et al.	Tanzânia	Estudo que aborda sintomas diabéticos e sua prevalência na população adulta	2015
Hypoglycemia Rebound Migraine	JACOME, DE et al.	EUA	Relatar um caso de um paciente de 56 anos que possui quadros álgicos corriqueiros devido à uma hipoglicemia severa e posterior atendimento médico com infusão venosa de glicose	2001
Acute Complications of Diabetes Among Pilgrims During Hajj 2017: A Brief Report	KHOOGGER, Z et al.	Arábia Saudita	Associar os sintomas mais comumente relacionados aos quadros de hipoglicemia em um grupo de peregrinos.	2019

Association Between Psychological Distress and StressRelated Symptoms and Increased Risk of Type 2 Diabetes in Male Individuals: An Observational Study	TAKAHASHIA, K et al.	Japão	Relacionar os sintomas mais comumente relacionados ao desenvolvimento da diabetes tipo 2 em indivíduos homens.	2020
COMPLICAÇÕES E DOENÇAS PRÉ-EXISTENTES EM GESTANTES COM DIABETES MELLITUS	QUEIROZ, I S et al.	Brasil	Avaliar as complicações e doenças pré-existentes mais frequentes em uma população de gestantes com diabetes mellitus	2019
Challenging obesity, diabetes, and addiction: the potential of lorcaserin extended release	MANPREET et al.	EUA	Avaliar os sintomas dos pacientes diabéticos, comparando-os quando submetidos a uma terapia que previne as grandes variações instantâneas dos níveis de glicose	2018
Glucose regulation in headache: implications of dietary management	HUFNAGL, KN et al.	EUA	Avaliar a influência do manejo da dieta, mais especificamente dos níveis de glicose, nas dores de cabeça	2002
Migraine and type 2 diabetes; is there any association?	HAGHIGHI, FS et al.	Iran	Correlacionar o mais frequente transtorno de cefaleia primária com a diabetes tipo 2. Avaliando aspectos sintomáticos e de história pessoal dos pacientes avaliados	2016

Migraine and risk of incident diabetes in women: prospective study	BURCH, RC et al.	EUA	Estudo prospectivo que tentou relacionar a presença atual de enxaqueca com o futuro desenvolvimento de diabetes mellitus em uma população de mulheres	2012
Does Diabetes Have a Protective Effect on Migraine?	BERGE, LI et al.	Noruega	Tentou demonstrar uma correlação de proteção entre a diabetes e o desenvolvimento de enxaqueca em uma população	2013
The Relationship Between Migraine or Severe Headache and Chronic Health Conditions: A Cross-Sectional Study from the National Health Interview Survey 2013–2015	MINEN, MT et al.	EUA	Mostrar a associação de condições crônicas de saúde e a enxaqueca e/ou dores de cabeça severa	2019
Hypoglycemia Induced by Insulin as a Triggering Factor of Cognitive Deficit in Diabetic Children	VILELA, VR et al.	Brasil	Relacionar a hipoglicemia induzida pelo uso de insulina como um gatilho para o déficit cognitivo em crianças diabéticas	2014
Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes	FRIER, BM	Reino Unido	Abordar a morbidade causada pela hipoglicemia em pacientes diabéticos tipo 1, os efeitos desses sintomas em várias partes da vida do paciente.	2004
Insulin induced hypoglycaemia in migraine	PEARCE, J	EUA	Abordar um estudo experimental que induziam hipoglicemia em pacientes enxaquecosos com intuito de	1971

			gerar sintomas álgicos	
Impact of Nocturnal Hypoglycemia on Hypoglycemic Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes	FANELLI, CG et al.	EUA	Estudo que abordava os impactos, principalmente cognitivos, causados pela hipoglicemia noturna em pacientes diabéticos	1998
Well-Being, Cerebral Function, and Physical Fatigue After Nocturnal Hypoglycemia in IDDM	FANELLI, CG et al.	EUA	Analisar o estado geral de pacientes acometidos por hipoglicemia noturna	1998
Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis	DEARY, IJ et al.	Reino Unido	Estudo que tenta particularizar e dividir os sintomas causados pela hipoglicemia	1993
Classification of Symptoms of Hypoglycaemia in Insulin-treated Diabetic Patients Using Factor Analysis: Relationship to Hypoglycaemia Unawareness	HEPBURN, DA et al.	Escócia	Demonstrar os principais sintomas preditivos de hipoglicemia nos pacientes diabéticos tratados com insulina.	1992
Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes	MCAULAY, V et al.	Reino Unido	Identificar os principais sintomas de um estado hipoglicêmico derivado da terapia com insulina, apontando a importância da	2001

			rapidez na detecção e tratamento	
Hypoglycemia perception: Cross-cultural differences in Punjabi and Hindi speaking postmenopausal women	BHUTANI, J et al.	India	Buscou o autorrelato de mulheres pós-menopausa acerca da sua percepção quanto à sintomas de hipoglicemia	2013

Fonte: Elaborado pelos autores (2022)

Dos artigos selecionados, 3 são nacionais e 18 internacionais. Dessa forma, pode-se constatar a prevalência da literatura internacional sobre a temática do presente estudo.

DISCUSSÃO

A cefaleia, de diferentes intensidades, está associada em diversas populações a doenças crônicas como a hipertensão e, principalmente, a diabetes, podendo estar relacionada ou não a episódios específicos de hipoglicemia^{8,9}.

Em um estudo que se abordou gestantes acometidas por diabetes gestacional, buscou-se encontrar quais eram as principais comorbidades e complicações presentes. Entre todos os parâmetros estudados, a cefaleia foi considerada um importante evento⁹. É importante ressaltar que no contexto abordado anteriormente, as gestantes possuem alterações hormonais importantes que podem ou não ser causa de cefaleia, demonstrando uma limitação importante. Ademais, uma abordagem transversal norte-americana, onde analisava-se as comorbidades dos pacientes já possuidores de condições crônicas de saúde em tratamento, como hipertensão e diabetes, a cefaleia se mostrava um sintoma importante na vida corriqueira⁸.

Uma análise feita por pesquisadores indianos durante a peregrinação religiosa realizada por alguns pacientes diabéticos mostrou que a autopercepção de um estado

hipoglicêmico estava altamente ligada com o sintoma de cefaleia, sendo esse sintoma um dos mais comumente mencionados quando fora questionado¹².

Corroborando ao mencionado anteriormente, um estudo indiano realizado no ano de 2013, que abordava o autorrelato e a autopercepção dos estados hipoglicêmicos em pacientes diabéticas pós-menopausa, indicou que existe uma variação da percepção de acordo com diferenças culturais, étnicas, entre outros. Da mesma forma, a cefaleia também se configurou como um dos sintomas mais comumente relatados em associação com os episódios hipoglicêmicos. A destarte, segundo os estudiosos, os médicos, que são responsáveis por tratar diferentes populações, devem estar atentos a essas discrepâncias e entender a cefaleia, entre outros sintomas, como um possível sinal de hipoglicemia¹³.

Um trabalho prospectivo de populações norte americano acompanhou um grupo de mulheres que possuíam enxaqueca documentada para visualizar o possível desenvolvimento de diabetes, para constatar se as crises enxaquecosas poderiam culminar em um maior índice de desenvolvimento da doença. Por fim, os pesquisadores chegaram à conclusão que essa relação não é consistente, porém o contrário é verdadeiro, ao passo que demais estudos mostram que a diabetes pode influenciar nas crises de cefaleia²⁹.

Com relação as terapias para diabetes, em um estudo realizado com a finalidade de propor novos caminhos, afirma-se que a cefaleia e a hipoglicemia figuram como dois dos efeitos mais comuns das terapias disponíveis para o tratamento da diabetes, trazendo a necessidade da preocupação com a diminuição desses efeitos colaterais, ou pelo menos o não aumento, no surgimento de novas terapias. Isso torna-se evidente quando analisado o objetivo dessas terapias, que seria diminuir a glicemia do paciente até um nível significativamente adequado. Dessa forma, a cefaleia poderia estar associada, entre outros fatores, a diminuição excessiva desses níveis, a hipoglicemia¹⁰.

Entendendo a importância da cefaleia e dos quadros de enxaqueca para a sociedade, quanto à qualidade de vida dos pacientes, surge a necessidade da avaliação da associação entre os episódios álgicos e a presença de doenças metabólicas crônicas, nesse caso mais especificamente a diabetes. Dessa forma, um estudo transversal, que incluía 147 pacientes diabéticos, procurou relacionar esses fatores discutindo em seus resultados a importante relação entre os episódios de

cefaleia migrânea em indivíduos diabéticos. Observou-se que existia uma relação entre a existência de enxaqueca, a duração da diabetes e a história pregressa de quadros agudos de hipoglicemia¹¹.

Uma maneira objetiva de correlacionar quadros álgicos com a presença pontual de hipoglicemia é através da monitorização contínua da glicose do indivíduo. Um relato de caso que abordava uma paciente de 64 anos que possuía despertares noturnos devido a uma história de cefaleias diárias nos últimos quatro anos, onde a intensidade se limitava a quatro em uma escala de um a dez na maioria dos dias e, em dias de maior dor, pontuava 9. Constatou-se durante essa monitoração que, quando aconteciam as crises álgicas, a paciente apresentava uma diminuição repentina e acentuada dos níveis de glicose sanguínea, que poderiam explicar as dores e por conseguinte o despertar¹⁴.

Em outro relato de caso, tem-se um paciente de 54 anos que vive há 40 anos com episódios graves de hipoglicemia, necessitando frequentemente de ajuda médica para que o rebaixamento do estado de consciência, entre outros sintomas neurológicos, desapareça. Após isso, após a retomada total da consciência e tratamento adequado para o quadro, o paciente relata sofrer de crises álgicas globais e severas na região da cabeça, podendo demonstrar que, mesmo após o retorno dos níveis normais de glicose sanguínea, o paciente pode experimentar as dores²⁶.

Em uma abordagem transversal da população norueguesa, com a finalidade de elucidar um questionamento levantado por trabalhos anteriores de que a diabetes funcionaria como um fator protetor para a presença de enxaqueca, encontrou-se uma diminuição acentuada da prevalência de quadros crônicos de enxaqueca tratadas clinicamente em pacientes diabéticos quando comparados aos não diabéticos. É demonstrado que essa diminuição está fortemente relacionada à idade do paciente, onde os mais jovens possuíam uma taxa aumentada e esse índice diminui com o passar dos anos, especulando, ao final, a possibilidade da neuropatia ser o fator causal¹⁶.

Autores que estudaram a população diabética da Tanzânia chegaram a respostas similares aos supracitados. Observou-se que nesses pacientes, um sintoma muito relacionado à diabetes, podendo muitas vezes ser atribuído exclusivamente a ela, é a cefaleia. Segundo os autores, esses pacientes passam por vários diagnósticos inconclusivos quanto ao fator causal dessas crises álgicas, passando pelo tratamento com medicamentos antimaláricos e paracetamol²⁷.

Dessa forma, estudiosos tentaram relacionar a alimentação das populações com a precipitação das crises de cefaleia. Assim, observando esse estudo publicado no ano de 2002, concluiu-se que o manejo da dieta, mais especificamente do manejo dos níveis de glicose, é importante para a precipitação das dores. Foram encontrados dois fatores dietéticos principais que foram associados ao início das dores, sendo eles: jejum prologando e hipoglicemia reativa precipitada pela larga ingestão carboidratos, sendo a primeira mais relacionada com os pacientes diabéticos²⁸.

Como um dos pioneiros, John Pearce, em 1971, avaliou o quanto uma hipoglicemia induzida pela aplicação de insulina poderia precipitar uma crise de cefaleia, mais especificamente enxaqueca. Nesse estudo, o autor não encontrou uma diferença significativa entre os pacientes com histórico de enxaqueca e o controle utilizado, sendo capazes de tolerar bem a hipoglicemia induzida, existindo quadro álgicos em apenas 5% dos enxaquecosos³⁰.

Diferentemente do exposto, artigo brasileiro, escrito em 2014, avaliava crianças diabéticas e enumerava a crise hipoglicêmica induzida pelo uso de insulina como um importante gatilho para déficit cognitivo nessa população. Essas crises são acompanhadas, além de sintomas autonômicos, por sintomas de neuroglicopenia, como a cefaleia. Além disso, essa situação poderia trazer impactos irreversíveis na vida desses pacientes³¹.

Sobre os principais sintomas provenientes das crises de hipoglicemia em pacientes diabéticos, um estudo escocês publicado no ano de 1992 expôs, de maneira tímida, o sintoma de cefaleia como um dos sintomas inespecíficos com bastante presença nesses quadros³³. Seguindo, afim de corroborar com a cefaleia participando como um dos principais sintomas de neuroglicopenia, temos o estudo realizado no Reino Unido, com intuito de particularizar e elucidar quais seriam os sintomas mais prevalentes nas crises de hipoglicemia, dividindo-os em sintomas neuroglicopenicos, autonômicos e de mal-estar. Como resultado, fora observado que a cefaleia se enquadrou como um dos principais sintomas relacionados tanto à neuroglicopenia quanto ao preditor de mal-estar, sendo importante considerar e avaliar esse sintoma³².

Um ensaio britânico que tentou enumerar os sintomas de hipoglicemia para predizer esse estado gerado pelo uso de insulina e acelerar o processo de tratamento foi o realizado por McAulay e colaboradores em 2001. Com essa avaliação, fora chegado em resultados que concordam com os estudos realizados anteriormente, fortalecendo ainda mais a cefaleia como um dos principais preditores das crises

hipoglicêmicas nos indivíduos diabéticos³⁴.

Demonstrando a importância de se elucidar os sintomas supracitados, Brian M. Frier, em 2002, publicou demonstrando todos os impactos, em vários setores da vida do paciente, da hipoglicemia. Passando por fatores como a hipoglicemia noturna induzir uma baixa qualidade de sono devido à precipitação da cefaleia até efeitos neurológicos e cardíacos³⁵.

Por fim, no ano de 1998, o mesmo grupo de pesquisadores publicou dois artigos que avaliavam o estado geral dos pacientes acometidos especificamente por quadros de hipoglicemia noturna. Entre esses acometimentos podemos citar: fadiga, alterações nas funções cognitivas e mal-estar. Esses estudos também abordam que o déficit cognitivo sofrido pelo paciente é diretamente proporcional ao nível de glicose estabelecido e a estabilização da glicose nos demais períodos do dia^{36,37}.

CONCLUSÃO

Através dos apontamentos acima abordados, foi possível compreender, mesmo que de forma sucinta e ainda com muitas interrogações, a relação entre diabetes, hipoglicemia e cefaleia. Dessa forma, faz-se necessário a elaboração de novas pesquisas que abordem de maneira mais concreta e objetiva esses determinantes e elucide as dúvidas que ainda restam.

A principal limitação desta revisão deu-se pela não preocupação específica da maioria dos estudos envolvidos em relatarem objetivamente os episódios de hipoglicemia noturna, que podem gerar uma série de danos enquanto o paciente não se encontra consciente e experimente os demais sintomas associados à hipoglicemia, para que a relação seja estabelecida de maneira satisfatória.

Evidenciou-se também uma grande escassez de estudos que abordassem especificamente a cefaleia matinal, associando-a a uma hipoglicemia noturna, até por questão de limitações técnicas de mensuração contínua dos níveis glicêmicos, supracitados anteriormente.

Dessa forma, o objetivo traçado de tentar delimitar a relação entre a cefaleia matinal e a hipoglicemia noturna nos pacientes diabéticos em uso de insulina e hipoglicemiantes não foi alcançado devido às limitações anteriormente citadas.

Conclui-se que o estudo desses fatores é de extrema importância para o entendimento das relações entre a cefaleia e distúrbios endócrinos e, baseadas

nelas, a criação de condutas que melhorem a qualidade de vida dos indivíduos diabéticos, amenizando a influência orgânica e psíquica dos quadros álgicos e hipoglicêmicos.

REFERÊNCIAS

1. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology* [Internet]. Nov 2017 [citado 11 jan 2022];16(11):877-97. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30299-5).
2. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, Varon SF, Blumenfeld AM, Katsarava Z, Pascual J, Lanteri-Minet M, Cortelli P, Martelletti P. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *The Journal of Headache and Pain* [Internet]. 29 maio 2012 [citado 11 jan 2022];13(5):361-78. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0460-7>.
3. Petroianu A, Soares AR, Rocha CG, Souza CM, Cardoso FA, Silva ML. Relação entre enxaqueca, diabetes mellitus e exercício físico. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)* [Internet]. 30 dez 2000 [citado 12 jan 2022];33(4):515. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v33i4p515-519>
4. GREENBERG, D.A; AMINOFF, M.J; SIMON, R.P: *Neurologia Clínica*. Porto Alegre: AMGH, 2014.
5. Rainero I, Govone F, Gai A, Vacca A, Rubino E. Is migraine primarily a metaboloendocrine disorder? *Current Pain and Headache Reports* [Internet]. 4 abr 2018 [citado 12 jan 2022];22(5). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0691-7>
6. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the american diabetes association workgroup on hypoglycemia. *Diabetes Care* [Internet]. 26 abr 2005 [citado 12 jan 2022];28(5):1245-9. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1245>
7. Hufnagl KN, Peroutka SJ. Glucose regulation in headache: implications for dietary management. *Expert Review of Neurotherapeutics* [Internet]. Maio 2002 [citado 12 jan 2022];2(3):311-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/14737175.2.3.311>
8. MINEN, Mia T.; WEISSMAN, Judith; TIETJEN, Gretchen E. The Relationship Between Migraine or Severe Headache and Chronic Health Conditions: A Cross-Sectional Study from the National Health Interview Survey 2013–2015. **Pain Medicine**, v. 20, n. 11, p. 2263-2271, 25 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/pm/pnz113>. Acesso em: 11 jan. 2022.

9. Werneck AL, De Queiros IS, Bertolin DC. Complicações e doenças pré-existentes em gestantes com diabetes mellitus. *Revista De Enfermagem UFPE on Line* [Internet]. 30 maio 2019 [citado 12 jan 2022];13(5):1202. Disponível em: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v13i5a238773p1202-1207-2019>
10. Hurt R, Mundi M, Ebbert J. Challenging obesity, diabetes, and addiction: the potential of lorcaserin extended release. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* [Internet]. Set 2018 [citado 11 jan 2022];Volume 11:469-78. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/dms.o.s126855>
11. Haghghi FS, Rahmanian M, Namiranian N, Arzaghi SM, Dehghan F, Chavoshzade F, Sepehri F. Migraine and type 2 diabetes; is there any association? *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* [Internet]. Dez 2015 [citado 11 jan 2022];15(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0241-y>
12. Khogeer Z, Alnifae R, Alyamani S, Alharbi K, Hanbzaza S, Mashhor A, Alfelali M, Barasheed O. Acute complications of diabetes among pilgrims during hajj 2017: a brief report. *Diabetes Therapy* [Internet]. 8 fev 2020 [citado 12 jan 2022];11(3):747-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00774-5>
13. Bhutani J, Kalra S, Bhutani S, Kalra B. Hypoglycemia perception: Cross-cultural differences in Punjabi and Hindi speaking postmenopausal women. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2013 [citado 12 jan 2022];17(7):286. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.119613>
14. Silva-Néto RP, Soares AA, Peres MF. Hypnic headache due to hypoglycemia: a case report. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [Internet]. Set 2019 [citado 12 jan 2022];59(8):1370-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/head.13627>
15. Berge LI, Riise T, Fasmer OB, Hundal Ø, Oedegaard KJ, Midthjell K, Lund A. Does diabetes have a protective effect on migraine? *Epidemiology* [Internet]. Jan 2013 [citado 12 jan 2022];24(1):129-34. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ede.0b013e31827623d0>
16. Schon F. Wolff's Headache and Other Head Pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Outubro 1988 [citado em 11 Jan 2022];51(10):1369-1370. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1032943/>
17. Goadsby PJ. Neuroimaging in headache. *Microscopy Research and Technique* [Internet]. 2001 [citado 12 jan 2022];53(3):179-87. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jemt.1082>
18. Kelman L. The biological basis of headache. *Expert Review of Neurotherapeutics* [Internet]. Mar 2011 [citado 12 jan 2022];11(3):363-78. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/ern.10.128>
19. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurologic Clinics* [Internet]. Fev 1997 [citado 12 jan 2022];15(1):27-42. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(05\)70293-0](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(05)70293-0)

20. Goadsby PJ, Hoskin KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5HT)_{1B/D} receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraine? *Pain* [Internet]. Out 1996 [citado 12 jan 2022];67(2):355-9. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03118-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03118-1)
21. Jacob J, Goadsby PJ, Duncan JS. Use of sumatriptan in post-ictal migraine headache. *Neurology* [Internet]. 1 out 1996 [citado 12 jan 2022];47(4):1104. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.47.4.1104>
22. Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Zagami AS. 5-Hydroxytryptamine and its putative aetiological involvement in migraine. *Cephalalgia*. 1989;9(9):7-13. [citado 12 jan 2022]; Disponível em: 10.1111/J.1468-2982.1989.TB00067.X
23. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurologic Clinics* [Internet]. Maio 2009 [citado 12 jan 2022];27(2):335-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.11.012>.
24. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of Neurology* [Internet]. Ago 1990 [citado 12 jan 2022];28(2):183-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>
25. Jacome DE. Hypoglycemia rebound migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [Internet]. 4 out 2001 [citado 12 jan 2022];41(9):895-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2001.01163.x>
26. Metta E, Bailey A, Kessy F, Geubbels E, Hutter I, Haisma H. "In a situation of rescuing life": meanings given to diabetes symptoms and care-seeking practices among adults in Southeastern Tanzania: a qualitative inquiry. *BMC Public Health* [Internet]. 7 mar 2015 [citado 12 jan 2022];15(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1504-0>
27. Hufnagl KN, Peroutka SJ. Glucose regulation in headache: implications for dietary management. *Expert Review of Neurotherapeutics* [Internet]. Maio 2002 [citado 12 jan 2022];2(3):311-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/14737175.2.3.311>
28. Burch RC, Rist PM, Winter AC, Buring JE, Pradhan AD, Loder EW, Kurth T. Migraine and risk of incident diabetes in women: a prospective study. *Cephalalgia* [Internet]. 17 jul 2012 [citado 12 jan 2022];32(13):991-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0333102412453954>
29. Pearce J. Insulin induced hypoglycaemia in migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 1 abr 1971 [citado 12 jan 2022];34(2):154-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp.34.2.154>
30. Rodrigues Vilela V, de Castro Ruiz Marques A, Schamber CR, Bazotte RB. Hypoglycemia induced by insulin as a triggering factor of cognitive deficit in diabetic children. *The Scientific World Journal* [Internet]. 2014 [citado 12 jan 2022];2014:1-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/616534>

31. Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia* [Internet]. Ago 1993 [citado 12 jan 2022];36(8):771-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf00401150>
32. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM. Classification of symptoms of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients using factor analysis: relationship to hypoglycaemia unawareness. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2 jan 1992 [citado 12 jan 2022];9(1):70-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1992.tb01718.x>
33. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabetic Medicine* [Internet]. Set 2001 [citado 12 jan 2022];18(9):690-705. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00620.x>
34. Frier BM. Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. Set 2004 [citado 12 jan 2022];65:S47—S52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.07.008>
35. King P, Kong MF, Parkin H, Macdonald IA, Tattersall RB. Well-Being, cerebral function, and physical fatigue after nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* [Internet]. 1 mar 1998 [citado 12 jan 2022];21(3):341-5. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.3.341>
36. Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, Terkamp C, Ovalle F, Craft S, Cryer PE. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes* [Internet]. 1 dez 1998 [citado 12 jan 2022];47(12):1920-7. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.12.1920>
37. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *The Lancet Neurology* [Internet]. Ago 2019 [citado 7 fev 2022];18(8):795-804. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30185-1)

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da cefaleia possuir sabidamente associação com desordens endócrinas, e entender de forma mais concreta e objetiva se faz importante para avanços técnicos relacionados ao tratamento e às condutas.

Conclui-se com esta revisão que, mesmo existindo uma nítida limitação quanto à quantidade de publicações acerca do tema, é evidente a importância da associação entre a hipoglicemia e a cefaleia.

Existe uma urgente necessidade da intensificação de estudos que mostrem essa relação de forma objetiva, vista a essa escassez de pesquisas nacionais que abordem a temática. Como importante contribuição, esse artigo trouxe uma complicação literária sobre a temática, de forma a ajudar na sistematização desses estudos e criar um embasamento científico.

Seriam então necessários maiores estudos controlados que façam essa associação, que trabalhem através da monitorização contínua dos níveis glicêmico dos pacientes estudados, principalmente o noturno, para que a associação aos quadros álgicos seja objetiva e determinante, criando dessa forma um avanço importantíssimo na implementação de ações efetivas na melhoria da qualidade de vida desses indivíduos.

4 REFERÊNCIAS

ASHINA, Messoud *et al.* Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 8, p. 795-804, ago. 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30185-1). Acesso em: 7 fev. 2022.

BERGE, Line Iden *et al.* Does diabetes have a protective effect on migraine? **Epidemiology**, v. 24, n. 1, p. 129-134, jan. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ede.0b013e31827623d0>. Acesso em: 12 jan. 2022.

BHUTANI, Jaikrit *et al.* Hypoglycemia perception: Cross-cultural differences in Punjabi and Hindi speaking postmenopausal women. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 7, p. 286, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.119613>. Acesso em: 12 jan. 2022.

BLOUDEK, L. M. *et al.* Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). **The Journal of Headache and Pain**, v. 13, n. 5, p. 361-378, 29 maio 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0460-7>. Acesso em: 12 jan. 2022.

BURCH, Rebecca C. *et al.* Migraine and risk of incident diabetes in women: a prospective study. **Cephalalgia**, v. 32, n. 13, p. 991-997, 17 jul. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0333102412453954>. Acesso em: 12 jan. 2022.

DEARY, I. J. *et al.* Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. **Diabetologia**, v. 36, n. 8, p. 771-777, ago. 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf00401150>. Acesso em: 12 jan. 2022.

DEFINING and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the american diabetes association workgroup on hypoglycemia. **Diabetes Care**, v. 28, n. 5, p. 1245-1249, 26 abr. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1245>. Acesso em: 12 jan. 2022.

EVANGELISTA, R.A. Avaliação da qualidade de vida das mulheres que apresentam cefaleia. 2007. 123 f. **Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão**

Preto SP, 2007. Disponível em:

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/83/83131/tde-07012008-104258/pt-br.php>

FANELLI, C. G. et al. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 47, n. 12, p. 1920-1927, 1 dez. 1998.

Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.12.1920>. Acesso em: 12 jan. 2022.

FEIGIN, Valery L. et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.

The Lancet Neurology, v. 16, n. 11, p. 877-897, nov. 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30299-5). Acesso em: 12 jan. 2022.

FRIER, Brian M. Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 65, p. S47—S52, set. 2004. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.07.008>. Acesso em: 12 jan. 2022.

GOADSBY, Peter J. Current concepts of the pathophysiology of migraine. **Neurologic Clinics**, v. 15, n. 1, p. 27-42, fev. 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(05\)70293-0](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(05)70293-0). Acesso em: 12 jan. 2022.

GOADSBY, Peter J. Pathophysiology of migraine. **Neurologic Clinics**, v. 27, n. 2, p. 335-360, maio 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.11.012>. Acesso em: 12 jan. 2022.

GOADSBY, Peter J. Neuroimaging in headache. **Microscopy Research and Technique**, v. 53, n. 3, p. 179-187, 2001. Disponível em:

<https://doi.org/10.1002/jemt.1082>. Acesso em: 12 jan. 2022.

GOADSBY, Peter J.; HOSKIN, Karen L. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5HT)_{1B/D} receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraine? **Pain**, v. 67, n. 2, p. 355-359, out. 1996.

Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03118-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03118-1). Acesso em: 12 jan. 2022.

GOADSBY, P. J.; EDVINSSON, L.; EKMAN, R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. **Annals of Neurology**, v. 28, n. 2, p. 183-187, ago. 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>. Acesso em: 12 jan. 2022.

GREENBERG, D.A; AMINOFF, M.J; SIMON, R.P: **Neurologia Clínica**. Porto Alegre: AMGH, 2014.

GROUP, G. N. D. C. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet Neurol**, 16, n. 11, p. 877-897, 11 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5641502/>

HAGHIGHI, Fatemeh Sadat et al. Migraine and type 2 diabetes; is there any association? **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 15, n. 1, dez. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0241-y>. Acesso em: 12 jan. 2022.

HEPBURN, D. A.; DEARY, I. J.; FRIER, B. M. Classification of symptoms of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients using factor analysis: relationship to hypoglycaemia unawareness. **Diabetic Medicine**, v. 9, n. 1, p. 70-75, 2 jan. 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1992.tb01718.x>. Acesso em: 12 jan. 2022.

HUFNAGL, Karen N.; PEROUTKA, Stephen J. Glucose regulation in headache: implications for dietary management. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 2, n. 3, p. 311-317, maio 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/14737175.2.3.311>. Acesso em: 12 jan. 2022.

HURT, Ryan; MUNDI, Manpreet; EBBERT, Jon. Challenging obesity, diabetes, and addiction: the potential of lorcaserin extended release. *Diabetes, Metabolic Syndrome*

and Obesity: **Targets and Therapy**, v. Volume 11, p. 469-478, set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/dmso.s126855>. Acesso em: 12 jan. 2022.

JACOB, J.; GOADSBY, P. J.; DUNCAN, J. S. Use of sumatriptan in post-ictal migraine headache. **Neurology**, v. 47, n. 4, p. 1104, 1 out. 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.47.4.1104>. Acesso em: 12 jan. 2022.

JACOME, Daniel E. Hypoglycemia rebound migraine. Headache: **The Journal of Head and Face Pain**, v. 41, n. 9, p. 895-898, 4 out. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2001.01163.x>. Acesso em: 12 jan. 2022.

KELMAN, Leslie. The biological basis of headache. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 11, n. 3, p. 363-378, mar. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/ern.10.128>. Acesso em: 12 jan. 2022.

KHOGEER, Zikra et al. Acute complications of diabetes among pilgrims during hajj 2017: a brief report. **Diabetes Therapy**, v. 11, n. 3, p. 747-751, 8 fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00774-5>. Acesso em: 12 jan. 2022.

KING, P. et al. Well-Being, cerebral function, and physical fatigue after nocturnal hypoglycemia in IDDM. **Diabetes Care**, v. 21, n. 3, p. 341-345, 1 mar. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.3.341>. Acesso em: 12 jan. 2022.

Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Zagami AS. 5-Hydroxytryptamine and its putative aetiological involvement in migraine. **Cephalalgia**. 1989;9(9):7-13. [citado 12 jan 2022]; Disponível em: [10.1111/J.1468-2982.1989.TB00067.X](https://doi.org/10.1111/J.1468-2982.1989.TB00067.X)

LONTCHI-YIMAGOU, Eric *et al.* Potential approaches to prevent hypoglycemia-associated autonomic failure. **Journal of Investigative Medicine**, v. 66, n. 3, p. 641-647, 14 nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000582>. Acesso em: 12 jan. 2022.

MCAULAY, V.; DEARY, I. J.; FRIER, B. M. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 18, n. 9, p. 690-705, set. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00620.x>. Acesso em: 12 jan. 2022.

METTA, Emmy et al. “In a situation of rescuing life”: meanings given to diabetes symptoms and care-seeking practices among adults in Southeastern Tanzania: a qualitative inquiry. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, 7 mar. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1504-0>. Acesso em: 12 jan. 2022

MINEN, Mia T.; WEISSMAN, Judith; TIETJEN, Gretchen E. The relationship between migraine or severe headache and chronic health conditions: a cross-sectional study from the national health interview survey 2013–2015. **Pain Medicine**, v. 20, n. 11, p. 2263-2271, 25 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/pm/pnz113>. Acesso em: 12 jan. 2022

MUZY, Jéssica *et al.* Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 5, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00076120>. Acesso em: 12 jan. 2022.

PEARCE, J. Insulin induced hypoglycaemia in migraine. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 34, n. 2, p. 154-156, 1 abr. 1971. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp.34.2.154>. Acesso em: 12 jan. 2022.

PERLA, A.S. Cefaleias: diagnostico diferencial. In: CHAVES, M.L.F.; FINKELSZTEJN, A; STEFANI, M.A. **Rotinas em neurologia e neurocirurgia**. Artmed, 2009. p. 128-143. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881497/cefaleias-diagnostico-diferencial.pdf>

PETROIANU, Andy et al. Relação entre enxaqueca, diabetes mellitus e exercício físico. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 33, n. 4, p. 515, 30 dez. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v33i4p515-519>. Acesso em: 12 jan. 2022.

RAINERO, Innocenzo et al. Is migraine primarily a metaboloendocrine disorder? **Current Pain and Headache Reports**, v. 22, n. 5, 4 abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0691-7>. Acesso em: 12 jan. 2022.

RODRIGUES VILELA, Vanessa et al. Hypoglycemia induced by insulin as a triggering factor of cognitive deficit in diabetic children. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 1-9, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/616534>. Acesso em: 12 jan. 2022.

SILVA-NÉTO, Raimundo Pereira; SOARES, Adriana Almeida; PERES, Mário Fernando Prieto. Hypnic headache due to hypoglycemia: a case report. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 59, n. 8, p. 1370-1373, set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/head.13627>. Acesso em: 12 jan. 2022.

WERNECK, Alexandre Lins; DE QUEIROS, Isadora Salani; BERTOLIN, Daniela Comelis. Complicações e doenças pré-existentes em gestantes com diabetes mellitus. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v. 13, n. 5, p. 1202, 30 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v13i5a238773p1202-1207-2019>. Acesso em: 12 jan. 2022.

ANEXO 1 – NORMAS DA REVISTA

DIRETRIZES PARA AUTORES

A Revista de Saúde Pública do Paraná (RSPP) não aceitará publicações de textos já apresentados em outros veículos, tanto na íntegra quanto parcialmente. Portanto a contribuição deve ser original, inédita e não estar em processo de avaliação por outra revista.

A RSPP não cobra taxa para submissão, processamento e envio dos manuscritos. O encaminhamento do texto, documentos suplementares e o preenchimento dos dados são de inteira responsabilidade do autor que está submetendo o manuscrito. As opiniões, conceitos e a exatidão das citações expressos nos trabalhos são de exclusiva responsabilidade dos autores, não refletindo a posição do Conselho Editorial da Revista de Saúde Pública do Paraná.

Os textos deverão ser encaminhados no idioma Português (BR) através do sistema OJS (Open Journal Systems).

O nome completo, código ORCID, área de atuação (médico, enfermeiro, psicólogo, etc), titulação máxima, filiação (instituição de origem, cidade, estado e país) e e-mail de cada autor devem ser informados apenas nos metadados e na página de título e identificação (documento suplementar), ambos por meio do sistema OJS. O conselho editorial assegura o anonimato dos autores no processo de avaliação por pares, bem como o anonimato dos avaliadores e sigilo quanto a sua participação.

É de responsabilidade do(s) autor(es) acompanhar o processo de submissão e manter seu e-mail atualizado no sistema OJS para receber todas as comunicações relacionadas ao processo. Cabe ainda comunicar a RSPP qualquer problema que possa ocorrer neste sentido.

Para a avaliação dos trabalhos, os autores deverão assinalar sua concordância com a “Declaração de Direito Autoral” do Creative Commons. Ao clicar neste ícone, via sistema OJS, será aberta uma página que contém (em vários idiomas, inclusive o português) as condições da atribuição.

AUTORIA

Os critérios de autoria se pautam nas deliberações do ICMJE, o qual determina que o reconhecimento da autoria fundamenta-se em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos:

- Concepção do projeto ou análise e interpretação dos dados;
- Redação do manuscrito ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual;
- Revisão e /ou aprovação final da versão a ser publicada;
- Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Estas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

Considerações relativas à ordem de citação dos autores são de responsabilidade dos mesmos e devem ser resolvidas antes da submissão. Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do manuscrito e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pelo seu conteúdo. Não há limite de número de autores, desde que todos preencham os critérios de contribuição.

Para submissão, deve ser acrescentado o código ORCID do(s) autor(es) no sistema OJS. Caso o(s) mesmo(s) não tenha(m) seu ORCID iD, recomendamos inscrever-se previamente em www.orcid.org.

Quanto aos dados da submissão e metadados, no sistema OJS o autor submetente deve informar: seção (tipo de trabalho/categoria), título do manuscrito, dados de todos os autores (nome completo, e-mail, país ORCID iD e papel), bem como inserir as palavras-chave, agências de fomento, quando houver; e as referências, no Estilo Vancouver.

Os autores devem respeitar normas éticas para a publicação do manuscrito, sendo obrigatória a citação adequada de trabalhos de outros autores e o respeito aos direitos autorais em material protegido por copyright. As submissões passarão por análise de plágio em base de dados e softwares adequados para este fim. As submissões em que plágio for detectado serão imediatamente rejeitadas.

Os autores deverão informar na Cover Letter para submissão do manuscrito possíveis conflitos de interesse, sejam políticos e/ou financeiros, que possam influenciar seu trabalho.

CATEGORIAS DE TRABALHOS ACEITOS

Artigos de revisão: trabalhos que apresentam como método de pesquisa a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de

uma particular área de estudo, podendo ser revisão bibliométrica, sistemática ou integrativa. Não serão aceitas revisões narrativas (que não indiquem as fontes de informação utilizadas, a metodologia para a busca de referências, nem os critérios utilizados na avaliação e seleção de trabalhos). Podem conter até quatro ilustrações (tabelas, quadros, gráficos e/ou figuras) e, no máximo, 5.000 palavras (exceto as referências), incluindo resumo até 150 palavras, sem abreviaturas. Para essa categoria não há limite de referências.

DOCUMENTO PARA SUBMISSÃO

- Declaração de Direito Autoral

Trata-se da concordância, no ato da submissão via sistema OJS, pelo autor submetente, da "Declaração de Direito Autoral", conforme orientações prestadas anteriormente.

- Página de título e identificação - ANEXO

Trata-se de documento suplementar, a ser inserido como "Arquivos da Submissão" no sistema OJS, o qual deve estar preenchido com: 1) categoria do artigo, 2) título em português e inglês, 3) identificação de todos os autores - nome completo, ORCID, área de atuação (médico, enfermeiro, psicólogo, etc), titulação máxima, filiação (instituição), cidade, estado e país; e e-mail, além da 4) informação do autor designado como correspondente, com endereço físico e eletrônico.

- Carta de submissão (COVER LETTER) - ANEXO

Deve ser dirigida ao Editor Chefe, assinada pelo autor submetente, e anexada, também no momento da submissão como documento suplementar em "Arquivos da Submissão". A carta deve conter: 1) título completo do manuscrito submetido em português; 2) afirmação de que sua apresentação é exclusiva para a RSPP; 3) declaração de compromisso em inserir corretamente os metadados do manuscrito; 4) declaração que evidencie a principal contribuição científica do manuscrito submetido e sua adequação ao escopo da Revista (porque é pertinente ao público-alvo da RSPP); 5) expressar possíveis conflitos de interesse às políticas de financiamento do trabalho; e 6) Manifestar, para aqueles que tenham no mínimo Graduação e/ou de preferência Especialização numa determinada área, a intenção e

disposição em atuar como avaliador de, pelo menos, um manuscrito em futuras edições da mesma.

- Declaração de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Para pesquisas que envolvam seres humanos, deverão ser indicados os procedimentos adotados para atender o constante nas Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). A Declaração de aprovação do CEP (digitalizada e em formato PDF) deverá ser anexada, assim como os demais documentos, no momento da submissão, em “Arquivos da Submissão”. O número do parecer de aprovação do projeto de pesquisa e a data de aprovação pelo CEP deverão constar no último parágrafo do método do trabalho. Salientamos que todo manuscrito que envolva seres humanos, como pesquisas originais do tipo estudo de caso, e relatos de experiência devem ter aprovação do CEP.

ESTRUTURA DO TEXTO

Artigo original e artigo de revisão deve seguir a estrutura do texto conhecida como IMRD: Introdução, Método, Resultados e Discussão, seguido por Conclusão ou Considerações Finais. Os elementos desta estrutura devem conter:

Introdução: apresentação do tema, definição do problema de pesquisa, revisão da literatura e objetivo. **Método:** metodologia empregada, descrição da amostra estudada, participantes do estudo ou fonte de dados, local de realização da pesquisa (sem citar o nome da instituição, a menos que haja autorização prévia), data da coleta de dados, técnica utilizada na coleta de dados, critérios de seleção da amostra. Todo o método deve estar escrito de forma clara, objetiva, compreensiva e completa. Inserir que a pesquisa obedeceu aos padrões éticos e, se envolver seres humanos, inserir o número do protocolo de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, no último parágrafo desta seção. **Resultados:** apresentado com uma sequência lógica. Se houver tabelas, quadros, gráficos e/ou figuras, estas informações devem ser complementares, imediatamente ou o mais próximo possível, a sua menção no texto desta seção. **Discussão:** deverá seguir a mesma sequência dos resultados, com a comparação/discussão com a literatura e a interpretação dos autores. Conclusão ou Considerações Finais: destaque aos achados de maior importância e comentários sobre as limitações e implicações para futuras pesquisas.

Relato de experiência e comunicação breve deve seguir a mesma estrutura do artigo original ou de revisão (Introdução, Método, Resultados e Discussão, seguido por Conclusão ou Considerações Finais), porém podem ter Resultados e Discussão em uma mesma seção.

FORMATAÇÃO

O manuscrito deve ser redigido de acordo com o Estilo Vancouver, norma elaborada pelo ICMJE (<http://www.icmje.org>), não devendo constar o nome dos autores na elaboração do texto, conforme exemplo a seguir:

CORRETO: Estudo realizado por pesquisadores brasileiros¹.

INCORRETO: Silva (2010) realizou estudo...

Quanto à formatação utilizar:

Fonte: Arial 12. Para citação direta com mais de 3 linhas, utilizar fonte 10.

Itálico: Somente para palavras ou expressões em idioma diferente do qual o manuscrito foi redigido ou em transliteração de depoimentos.

Espaçamento: entrelinhas 1,5 (inclusive resumo). Simples para título, descritores, citação direta com mais de três linhas, em depoimentos e referências bibliográficas.

Recuo especial, na primeira linha, de 1,25 cm (exceto no Resumo/Abstract e Referências).

Alinhamento justificado (inclusive referências).

Todas as páginas numeradas (superior direito).

Todas as margens da página em 2,5 cm.

Formato: Word, OpenOffice ou RTF.

Deve ser escrito de maneira objetiva, mantendo a linguagem adequada ao estudo, bem como ressaltando a terminologia científica condizente. Recomenda-se que o(s) autor(es) busque(m) assessoria linguística profissional (revisores do texto em português e/ou tradutores do resumo em inglês), antes de submeter o manuscrito para verificação de incorreções/inadequações morfológicas/sintáticas, idiomáticas ou de estilo. Deve ser escrito na voz ativa e terceira pessoa do singular. Os títulos das seções textuais (INTRODUÇÃO, MÉTODO, RESULTADOS, DISCUSSÃO,

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS) devem ser destacados em caixa alta e negrito, sem recuo e sem numeração.

DEVE CONTER:

Título: centralizado em caixa alta e baixa e negrito, com no máximo 15 palavras e espaçamento simples.

Title: logo abaixo do Título, centralizado em caixa alta e baixa, sem negrito e espaçamento simples.

RESUMO: informativo, comunicando ao leitor objetivo(s), método, resultados e conclusões ou considerações finais. Deve conter, no máximo, 150 palavras, sem abreviaturas, composto de uma sequência de frases concisas, afirmativas e não de enumeração de tópicos, em parágrafo único, sem recuo. A primeira frase deve ser significativa, explicando o tema principal do documento. Deve ser utilizado verbo na voz ativa e terceira pessoa do singular.

DESCRITORES: devem figurar logo abaixo do resumo, sendo a expressão "DESCRITORES" em caixa alta e negrito, separados entre si por ponto, a primeira letra de cada palavra do descritor em caixa alta e espaçamento simples (Exemplo: Educação Baseada em Competências. Educação Profissionalizante. Aprendizagem.). Utilizar de 3 a 5 descritores que devem constar no índice dos Descritores em Ciências da Saúde DeCS (<http://decs.bvs.br>). Lembrar de clicar em: "Descritor Exato".

ABSTRACT: refere-se à tradução do RESUMO do português para o inglês.
DESCRIPTORS: logo abaixo do ABSTRACT, tradução dos DESCRITORES do português para o inglês (como expresso no DeCS).

CITAÇÕES: utilizar o sistema numérico para identificar as obras citadas. Representá-las no texto com os números correspondentes sobrescritos e sem parênteses, antes do ponto, sem mencionar o nome dos autores. Quando se tratar de citação sequencial, separar os números por hífen (Exemplo: 7-9 – a informação refere que as referências 7, 8 e 9 estão inclusas), quando intercaladas devem ser separadas por vírgula (Exemplo: 7,9 - a informação refere que as referências 7 e 9 estão inclusas) . Em caso de transcrição de palavras, frases ou parágrafos com palavras do(s) autor(es) (citação direta), devem ser utilizadas aspas na sequência do texto até três linhas (sem itálico), em caso de citação com mais de três linhas, colocar em outro parágrafo, com recuo de 2,5 cm. Em ambos casos, citar a referência correspondente

e página separados por dois pontos (Exemplo: 8:13 – a informação se refere à referência 8, página 13). Supressões devem ser indicadas pelo uso da reticência entre colchetes [...].

DEPOIMENTOS: Deverão constar em novo parágrafo, com recuo do bloco em 2,5 cm, digitado em fonte Arial 12 em itálico, com espaçamento simples entrelinhas, sem aspas. Comentários do autor devem estar entre colchetes e sem itálico. A identificação do participante deve ser codificada (explicar a codificação no método), entre parênteses, sem itálico e separada do depoimento por ponto. Exemplo: [Educação] é um processo para aquisição de saberes, habilidades e valores [...]. (Professor 4)

REFERÊNCIAS: a RSPB adota os “Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, Estilo Vancouver, disponível no site: <http://www.icmje.org> ou <http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html> ou <https://www.unoeste.br/site/biblioteca/documentos/Manual-Vancouver.pdf?v=2021>.

Os títulos dos periódicos devem estar abreviados e de acordo com informação na página oficial eletrônica do periódico ou no Portal de Revistas BVS: <http://portal.revistas.bvs.br>, ou no Catálogo Coletivo Nacional: <http://ccn.ibict.br/busca.jsf>

Na lista de referências, estas devem estar numeradas consecutivamente, conforme a ordem que forem mencionadas. Os autores são referenciados pelo sobrenome, seguido dos nomes abreviados e sem o ponto. Caso o documento possua mais que seis autores, citar os seis primeiros seguidos da expressão et al. Não serão aceitas referências de fim de página ou nota de rodapé.

Caso o artigo a ser citado esteja no idioma inglês e português, referenciá-lo em inglês. As citações de guias, manuais, cartilhas, cartazes e afins, serão aceitas somente quando extraídas de organizações oficiais, exemplo: IBGE, WHO, Ministério da Saúde, INCA, etc. Não serão aceitas referências/citações de resumos e abstracts.

Limite máximo de 30 referências. Exclusivamente, para Artigo de Revisão, não há limite quanto ao número de referências.

Observação: Quando o artigo possuir DOI, esse deverá ser utilizado como endereço eletrônico.

ILUSTRAÇÕES: no máximo cinco para artigos originais, quatro para artigos de revisão e relatos de experiência e uma para comunicações breves. Correspondem a tabelas, quadros, gráficos e/ou figuras. Devem ser apresentadas com o seu título na parte superior e alinhado à esquerda, numeradas consecutivamente. Devem ser construídas para sua reprodução direta (editáveis) sempre que possível. As tabelas devem ser abertas nas laterais, utilizar traços internos somente abaixo e acima do cabeçalho e, na parte inferior. Não devem apresentar nem linhas verticais e nem horizontais no seu interior; os quadros devem ser fechados. As ilustrações devem estar referenciadas no texto da seguinte forma: Figura 1., Quadro 1., Gráfico 1., etc. A legenda deve constar na parte inferior da ilustração, em fonte 11, alinhado à esquerda. A fonte das tabelas, quadros e gráficos realizados pelos autores deve ser indicada com o termo: Elaborado pelos autores (ano).

AGRADECIMENTOS: devem ser breves e objetivos, reservados às pessoas que prestaram ajuda técnica, mas que não foram caracterizados como coautoras, ou instituições financiadoras e de apoio de outros recursos.