

Explorando a relação entre infecção por SARS-CoV-2 e cefaleia: revisão sistemática abrangente

Exploring the relationship between SARS-CoV-2 infection and headache: comprehensive systematic review

Guilherme Dutra¹, Felipe Martins¹, Eduardo Trota Chaves¹, Gabriela Garcia Torino², Noéli Boscato¹

<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20240027-pt>

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A abordagem das cefaleias secundárias na infecção pela SARS-CoV-2 é crucial para um manejo adequado e otimização do cuidado. Esta revisão tem como objetivo sintetizar os dados sobre as características da cefaleia e o impacto das condições pré-existentes de cefaleia sobre esses sintomas na infecção pela SARS-CoV-2.

CONTEÚDO: Uma pesquisa sistemática foi realizada em vários bancos de dados, incluindo: Pubmed/Medline, *Cochrane Collaboration*, *Web of Science*, Scopus, LILACS, Embase, *Open Grey* e *Google Scholar*, com o objetivo de identificar estudos sobre as características da cefaleia associadas à SARS-CoV-2. A pesquisa se concentrou nos sintomas, nas características, no início, na duração e na resposta ao tratamento da cefaleia durante e após a infecção. Vinte e três estudos atenderam aos critérios de inclusão. Aproximadamente 42,1% dos indivíduos com SARS-CoV-2 relataram dores de cabeça, semelhantes a dores de cabeça do tipo tensional e enxaquecas. Essas cefaleias geralmente se manifestavam nos primeiros três dias de infecção e podiam persistir por até quatro meses. Os dados sugerem que a ativação trigeminovascular e os mediadores pró-inflamatórios desempenham um

papel importante na patogênese da cefaleia, com condições pre-existent de cefaleia exacerbando os sintomas. A importância de estratégias eficazes de controle da dor deve ser enfatizada.

CONCLUSÃO: A cefaleia é um sintoma prevalente entre os indivíduos infectados pela SARS-CoV-2, com significativas implicações no atendimento ao paciente. Os achados deste estudo enfatizam a importância do reconhecimento das características da cefaleia no manejo da SARS-CoV-2 e sugerem que abordagens clínicas personalizadas são essenciais para o alívio eficaz dos sintomas.

Descritores: Cefaleia, COVID-19, Dor, Pandemia, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Addressing secondary headaches in SARS-CoV-2 infection is crucial for effective management and care optimization. This review aims to synthesize data on headache characteristics and the impact of pre-existing headache conditions on these symptoms in SARS-CoV-2 infection.

CONTENTS: A systematic search was conducted across multiple databases, including PubMed/Medline, Cochrane Collaboration, Web of Science, Scopus, LILACS, Embase, Open Grey, and Google Scholar, to identify studies on headache characteristics associated with SARS-CoV-2. The search focused on headache symptoms, characteristics, onset, duration, and response to treatment during and post-infection. Twenty-three studies met the inclusion criteria. Approximately 42.1% of individuals with SARS-CoV-2 reported headaches, resembling tension-type headaches and migraines. These headaches often manifested within the first three days of infection and could persist for up to four months. The data suggest that trigeminovascular activation and pro-inflammatory mediators play a significant role in headache pathogenesis, with pre-existing headache conditions exacerbating the symptoms. The importance of effective pain management strategies must be emphasized.

CONCLUSION: Headache is a prevalent symptom among SARS-CoV-2 infected individuals, with significant implications for patient care. The findings emphasize the importance of recognizing headache characteristics in SARS-CoV-2 management and suggest that tailored clinical approaches are essential for effective symptom relief.

Keywords: COVID-19, Headache, Pain, Pandemic, SARS-CoV-2.

Guilherme Dutra – <https://orcid.org/0009-0009-9694-8544>;

Felipe Martins – <https://orcid.org/0009-0007-7869-4136>;

Eduardo Trota Chaves – <https://orcid.org/0000-0002-5313-4980>;

Gabriela Garcia Torino – <https://orcid.org/0000-0002-3689-2552>;

Noéli Boscato – <https://orcid.org/0000-0002-3817-1732>.

1. Universidade Federal de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Pelotas, RS, Brasil.

2. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, Rio Grande, RS, Brasil.

Apresentado em 29 de janeiro de 2024.

Aceito para publicação em 28 de fevereiro de 2024.

Conflito de interesses: não há - Fontes de fomento: Este estudo foi apoiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Número da Bolsa/Auxílio: Código Financeiro 001) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - Número da Bolsa/Auxílio: Código Financeiro 303694/2021-1).

Editor associado responsável: Lucimara França Correia

<https://orcid.org/0000-0002-4977-255X>

Correspondência para:

Noéli Boscato

E-mail: noeliboscato@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

INTRODUÇÃO

A cefaleia é um tipo comum de dor sentida na cabeça, face ou pescoço^{1,2}, classificada como primária ou secundária com base nas causas subjacentes (ICHD-3)^{3,4}. Essa condição é um problema importante para a saúde pública, e cerca de 50% da população relata queixas em um ano e mais de 90% em algum momento da vida⁴. Por outro lado, a dor de cabeça é frequentemente relatada como um sintoma em indivíduos infectados pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2)⁵⁻⁷, com uma prevalência que varia de 13% a 74,6%⁸. Os pacientes com a Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) geralmente desenvolvem desconforto respiratório grave, exigindo cuidados intensivos e isolamento social para evitar a transmissão por contato próximo⁹. O isolamento social, as restrições de movimento, o medo, a falta de informações e a perda de interações sociais contribuem para o aumento de problemas psicológicos, incluindo ansiedade e depressão¹⁰. Esses fatores podem piorar condições como distúrbios temporomandibulares (DTM), bruxismo e dores de cabeça¹¹.

Informações específicas sobre dores de cabeça e dados de acompanhamento a longo prazo sobre dores de cabeça secundárias durante ou após a infecção pelo SARS-CoV-2 são limitados⁹. O possível efeito da infecção pelo SARS-CoV-2 no histórico de cefaleia dos indivíduos infectados ainda não está claro⁷. Investigar a patogênese da cefaleia nesse contexto é crucial, dadas as possíveis sequelas de longo prazo dessa infecção. Esse conhecimento desempenha um papel crucial na compreensão, no diagnóstico precoce e no controle eficaz da dor das cefaleias secundárias em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, fornecendo informações valiosas para a saúde pública e contribuindo para estratégias preventivas e terapêuticas diante dos possíveis impactos duradouros na qualidade de vida das pessoas afetadas. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi sintetizar os dados sobre as características e os sintomas da cefaleia associada à SARS-CoV-2 durante ou após a infecção. Além disso, a revisão visou explorar o possível impacto do histórico de cefaleia preexistente nas características e sintomas das cefaleias durante e após a infecção pelo SARS-CoV-2.

CONTEÚDO

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes apresentadas pelo Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções¹² e a declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)¹³. O protocolo do estudo foi registrado na plataforma *Open Science Framework* (OSF) sob o registro DOI 10.17605/OSF.IO/PU5ME.

Estratégias de pesquisa e processo de seleção

A pergunta da revisão para este estudo foi: “Quais são as características e os sintomas da cefaleia associada à SARS-CoV-2 durante ou após a infecção, e como o histórico pessoal de cefaleia antes da infecção influencia a sintomatologia da cefaleia?” De acordo com a estrutura do PECOT, os componentes do estudo foram definidos da seguinte forma: população - indivíduos infectados com SARS-CoV-2; exposição - cefaleia durante ou após a infecção por SARS-CoV-2; comparação - não aplicada; resultados - características e sintomato-

logia das cefaleias durante e após a infecção por SARS-CoV-2; e tipo de estudo - estudos clínicos observacionais ou experimentais.

Dois revisores independentes realizaram uma pesquisa sistemática em oito bancos de dados e portais eletrônicos, incluindo Pubmed/Medline, *Cochrane Collaboration*, *Web of Science*, Scopus, LILACS, Embase e *Open Grey*. Além disso, foi realizada uma pesquisa simplificada no *Google Scholar*, examinando os 100 primeiros resultados. A pesquisa foi realizada pela última vez em 20 de abril de 2022. Estratégias de busca personalizadas foram desenvolvidas para cada banco de dados, usando termos como “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Orofacial Pain”, “Migraine” e “Facial Pain”. Os critérios de inclusão abrangeram todos os estudos clínicos observacionais ou experimentais (incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados - RCTs) e estudos retrospectivos/prospectivos que relataram características e sintomas de dor de cabeça antes, durante ou após a infecção por SARS-CoV-2. Foram excluídos os estudos que eram inacessíveis para leitura de texto completo ou que não continham informações relevantes associadas à cefaleia. Relatos de casos e séries de casos com menos de 10 indivíduos também foram excluídos para evitar estudos com um pequeno número de observações. A estratégia de busca detalhada pode ser encontrada na tabela 1.

Coleta de dados

Estudos duplicados foram removidos com o *software EndNote X7* (Thomson Reuters, NY, EUA). A extração de dados foi realizada com o uso de uma planilha padronizada (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), que incluiu as seguintes informações: autor, ano, periódico, título, sintomas e características da cefaleia (pré, durante ou pós-SARS-CoV-2), início da dor (pré, durante ou pós-infecção), características da dor (frequência, intensidade, localização, duração e tempo de recuperação), associação com histórico anterior de sintomas de cefaleia, associações de comorbidade, tratamento, acompanhamento e instrumento de medição. Foram feitas tentativas de contato com os autores para obter dados ausentes ou não publicados. Os estudos foram incluídos somente se as informações faltantes fossem fornecidas.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés de cada estudo foi avaliado de forma independente por dois revisores usando o *Risk of Bias Analysis Instrument* desenvolvido pelo Joanna Briggs Institute¹⁴. Uma pontuação foi atribuída a cada estudo com base em sua qualidade, calculada pela avaliação das respostas a cada critério em uma escala de 0 a 10. Os estudos foram categorizados de acordo com a pontuação obtida: (0-3) baixa qualidade, (4-6) qualidade média e (7-10) qualidade alta. Todos os estudos aprovados pelo processo de seleção foram incluídos na revisão, independentemente do resultado de sua qualidade.

RESULTADOS

A estratégia de busca inicial resultou em 7026 artigos. Após a remoção de duplicatas, 4630 publicações foram selecionadas. Dessas, 46 estudos foram submetidos a uma avaliação de texto completo e 23 foram excluídos devido à falta de características da cefaleia (Figura 1). A seleção final para a revisão sistemática incluiu 15 estudos transversais^{3,15-28}, 2 estudos de caso-controle^{5,6}, 2 estudos de coorte^{29,30} e 4 séries de casos³¹⁻³⁴.

Tabela 1. Sintomas associados à cefaleia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 avaliados nos estudos incluídos

Autores	Região da cefaleia	Qualidade	Início	Intensidade	Sintomas associados à dor de cabeça	Descrição dos sintomas
Barut et al. ¹⁵	Cefaleia bilateral (90,8%), Orbital frontal (40,6%), localizações difusas (21,8%).	O tipo mais comum de cefaleia foi a latejante (45,8%), seguida, em ordem, por compressiva, incômoda, combinada e pontada. Náuseas e vômitos ocorreram em 83 (58,5%) pacientes e 30 (21,1%) descreveram sensibilidade à luz e à voz durante a infecção.	-	A média do escore da EVA de dor de cabeça dos indivíduos infectados foi de 5,91.	Náuseas e vômitos (58,5%), sensibilidade à luz e ao som (21,1%) e perda do paladar e do olfato (57%).	-
Bilge, Kesmez e Alay ¹⁶	-	-	-	Dor de cabeça leve (25,8%), moderada (61,3%) e intensa (12,9%) em indivíduos infectados.	Comumente relacionada a tosse e febre.	-
Caronna et al. ⁵	-	-	-	Dor intensa (24,7%).	Pacientes com cefaleia apresentaram mais ansmia/ageusia (54,6% versus 18,2%). Os sintomas mais comumente relatados foram náusea e vômito (piorando durante o movimento), foto/fonofobia e vertigem.	-
Carvalho-Schneider et al. ³¹	-	-	-	-	-	-
Demiryurek et al. ³²	Dor de cabeça bilateral.	-	-	Os indivíduos relataram um valor médio da EVA de 5,3.	Hiposmia e anosmia (79,2%) e outras queixas (35,9%).	A duração média das crises por dia foi de 5,6 ± 2,9 horas.
García-Azorín et al. ^{17a}	-	-	A cefaleia foi o primeiro sintoma (26,0%) autorrelatado no exame clínico (87,5%).	-	-	-
García-Azorín et al. ^{41b}	Dor bilateral (80%), predominantemente frontal (71%).	Dor com qualidade de pressão (75%) e intensidade severa.	No primeiro dia (40,7%), no segundo dia (12,1%), no terceiro dia (14,3%), no quarto dia (9,8%) e no quinto dia ou depois (23,1%).	A intensidade média da cefaleia foi de 7 em 10, com um grau de incapacidade de 50% devido à sintomatologia.	A fotofobia (33,3%), a fonofobia (32,3%) e os sintomas autonômicos crânicos (24,8%) aumentaram com os movimentos da cabeça (31,2%).	O período médio da sintomatologia relatada foi de sete dias e persistiu após um mês.
Gonzalez-Martinez et al. ⁶	Holocraniana (42%) e temporal (37%).	Qualidade opressiva em 94% dos indivíduos.	Na primeira semana (30%) e por volta da primeira e segunda semanas (50% - dia 9).	Leve em 45% e/ou moderada em 40% dos indivíduos.	Faringite, ageusia, artralgia, náusea e vômito.	-
Hussein et al. ¹⁸	-	Cefaleia tensional (72,48%), fenótipo semelhante à tensão (52%) e características autonômicas do trigêmeo (6,7%).	-	A intensidade mediana da cefaleia avaliada pela EVA foi de 7 pontos.	Febre e desidratação.	-

Continua...

Tabela 1. Sintomas associados à cefaleia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 avaliados nos estudos incluídos – continuação

Autores	Região da cefaleia	Qualidade	Início	Intensidade	Sintomas associados à dor de cabeça	Descrição dos sintomas
Kacem et al. ¹⁹	Frontotemporal (51,2%).	-	Durante os primeiros 3 dias da doença (62,3%).	Principalmente leve ou moderada (59,1%).	Febre.	3h (range: 15 min to 24 h).
Karadaş et al. ²⁰	Frontal (54%), occipital (15,6%) and frontotemporal (3,6%).	A característica mais relatada da cefaleia foi latejante e ou pressionada.	-	-	Perda de apetite, perda de peso, diarreia, náusea, fofobia e fonofobia.	A duração média foi de 9,00 ± 5,20 horas.
Leth et al. ³³	-	-	-	-	-	-
López et al. ³	Bilateral (84,9%), hemisferiano (15,1%).	Opressiva (75,5%), pulsátil (21,7%), basculante (14,2%), ardente (2,8%) e elétrico (0,9%).	Nas primeiras 24 horas (38,7%), 48 horas (62,3%) e 72 horas (73,6%).	Leve (3,8%), moderada (32,1%) e intensa (64,1%).	-	-
Liu et al. ²¹	-	-	-	-	-	-
Magdy et al. ²²	Maioria difusa com 52,9%.	Opressiva (40,7%).	-	Intensidade mediana.	Febre e desidratação.	-
Osikomaia et al. ²³	-	-	-	-	-	-
Planchuelo-gómez et al. ²⁴	A localização frontal foi a mais comum em 83% dos casos.	A qualidade da dor mais frequente foi a pressão, presente em 75,4% dos indivíduos.	-	-	O aumento da intensidade da dor e a presença de náuseas foram relacionados à linfopenia.	-
Poncet-Megremont et al. ²⁹	-	-	-	-	As dores de cabeça não foram associadas à anosmia ou ageusia.	-
Rocha-filho et al. ²⁵	Cefaleia bilateral (94%).	Fenótipo de enxaqueca (51%), cefaleia tipo tensional (5,5%).	Mais frequente no primeiro dia de sintomas.	Intensidade intensa em 53% dos casos.	Hyposmia, anosmia, hypogeusia, ageusia.	Cefaleia contínua (15%), com duração média das crises de 120 minutos.
Soares et al. ²⁶	Unilateral (50%).	Qualidade pulsátil (38,9%).	-	Intensidade de moderada a intensa.	-	-
Trigo et al. ³⁰	-	-	A dor de cabeça (26,0%) estava presente em 24 (38,5%), 48 (62,5%) e 72 horas (74,0%).	-	Anosmia, artralgia, tosse, tontura e mialgia.	-
Uygun et al. ²⁷	Bilateral.	Dor pulsátil, opressiva e em pontadas.	-	Intensidade leve (26,6%), moderada (47,7%), intensa (23,4%) e muito intensa (hospitalização) (2,3%).	Anosmia, ageusia e queixas gastrointestinais.	-
Vacciano et al. ²⁸	-	Tensão (86%).	-	-	Dor muscular, artralgia e dor de cabeça.	-

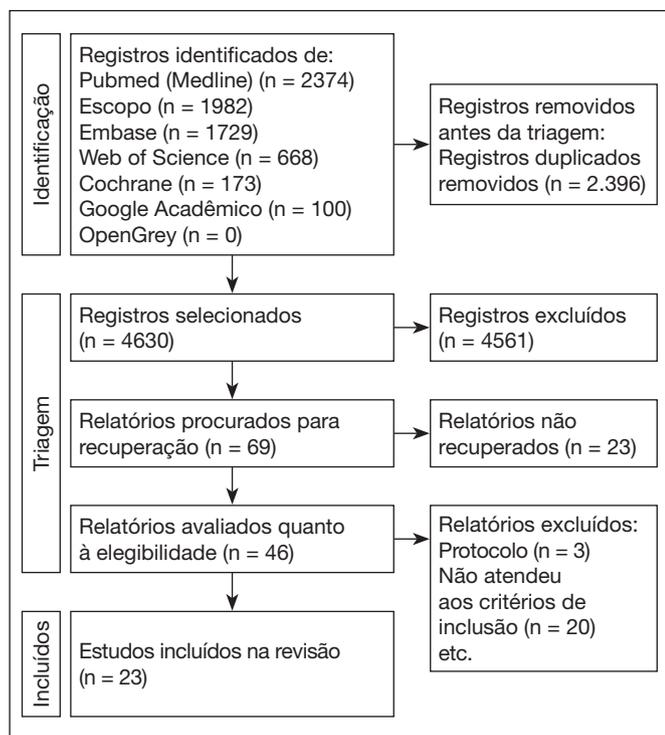


Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática de acordo com o PRISMA¹³
 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
 For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Risco de viés

O *Risk of Bias Analysis Instrument* foi usado para avaliar a qualidade dos estudos incluídos. Entre os estudos selecionados, 4 foram classificados como de baixa qualidade^{15,23,27,28}, 11 foram classificados como de média qualidade^{16-22,24-26,34} e 8 foram classificados como de alta qualidade^{3,5,6,29-33}. O principal viés observado nos estudos foi a incapacidade de identificar fatores de confusão, independentemente do desenho do estudo. Nos estudos transversais, faltaram critérios objetivos e padronizados para medir a condição das medidas de resultados, bem como sua validade e confiabilidade. Os estudos de série de casos apresentaram deficiências no fornecimento de dados demográficos e informações sobre locais/clínicas de coleta de dados. Os estudos de caso-controle tinham um viés relacionado à não identificação de fatores de confusão. Os estudos de coorte não tiveram nenhuma perda de acompanhamento, pois todos os estudos incluídos tiveram um acompanhamento individual completo. Mais detalhes sobre a avaliação do risco de viés de cada estudo podem ser encontrados na tabela 2.

Análises qualitativas e descritivas

A revisão abrangente dos estudos incluídos revelou uma importante prevalência de cefaleia associada à infecção por SARS-CoV-2, aproximadamente 42,1% (Figura 2)^{5,6,15,16,18-21,23,24,26,27,29-32}. Um exame detalhado das características demográficas indicou que a maior prevalência de cefaleia foi observada entre indivíduos de 37 a 67 anos de idade^{3,5,6,15-17,19-21,23,24,26,27,29-32}. Além disso, uma proporção ligeiramente maior de mulheres foi relatada entre os infectados, com uma prevalência de 51,6% (Tabelas 1 e 2)^{3,5,6,15-33}.

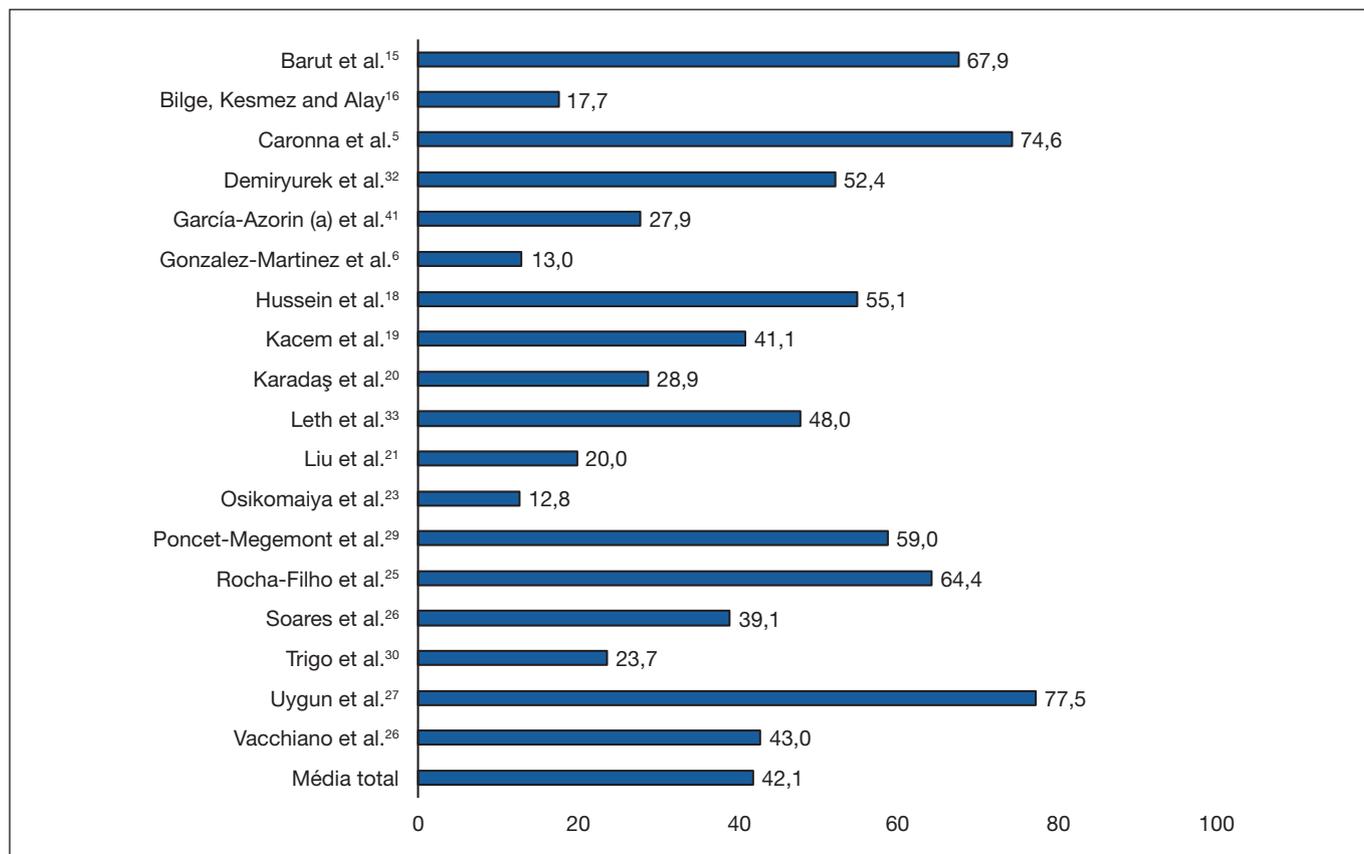


Figura 2. Porcentagem da prevalência de cefaleia secundária associada a indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 nos estudos incluídos

Tabela 2. Características associadas à dor de cabeça em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 avaliados nos estudos incluídos

Autores	Gatilhos versus razões	Histórico	Dor de cabeça versus comorbidade	Tempo de recuperação	Cefaleia versus gravidade da COVID-19	Resposta à analgesia
Barut et al. ¹⁵	-	Dor de cabeça antes da COVID-19 (33,5%) e outros tipos de dor de cabeça (51,2%).	-	-	-	-
Bilge, Kesmez e Alay ⁶	-	-	Dor de cabeça e doenças concomitantes (16,1%); hipertensão (6,4%), doença pulmonar obstrutiva crônica (3,2%), doença renal crônica (3,2%) e hipotireoidismo (3,2%).	A cefaleia melhorou com o término do curso da doença.	Dor clínica leve (25,8%), moderada (61,3%) e intensa (12,9%).	-
Caronna et al. ⁵	-	Cefaleia (32,0%).	anterior	6 semanas de dor de cabeça contínua (37,8%).	-	-
Carvalho-Schneider et al. ⁸¹	-	-	-	30° dia (36%) e 60° dia (21,5%) da doença.	-	-
Demiryurek et al. ³²	Cefaleia desencadeada pela tosse (23,8%). Desse, apenas cefaleia com tosse (9,52%), fenótipo de enxaqueca (7,93%) e fenótipo de cefaleia tensional (6,34%). Cefaleia tensional sem aumento pela tosse (12,7%).	-	-	O tempo médio para reduzir os sintomas relacionados à cefaleia foi de 5,1 ± 2,1 (1 a 9 dias), com um mínimo de 1 e um máximo de 9 dias.	-	-
García-Azorín et al. ¹⁷ a	-	Cefaleia prévia (57,7%) com enxaqueca (16,3%) e dor de cabeça tensional (28,8%).	-	-	-	-
García-Azorín et al. ⁴¹ b	-	Cefaleia prévia (48,8%), sendo enxaqueca (18,2%).	Histórico de hipertensão (21,4%), distúrbios pulmonares (11,6%), distúrbios cardíacos (10,7%), diabetes (8,1%).	-	-	Paracetamol em 82,9%.
Gonzalez-Martinez et al. ⁶	-	Cefaleia prévia (65%) e outros tipos de cefaleia anterior (47%).	Sem patologias subjacentes.	Sintomas finais após o curso da doença (84%).	-	-
Hussein et al. ¹⁸	-	-	Foram relatadas comorbidades (29,7%), mas sem associação com a cefaleia.	-	-	Boa resposta ao analgésico (79,8%); ou resposta analgésica ineficaz (20,2%).
Kacem et al. ¹⁹	-	-	-	Cefaleia persistente após o curso da doença (16,8%).	-	-
Karadaş et al. ²⁰	-	Nenhuma cefaleia prévia (85,5%).	Diabetes <i>mellitus</i> e acidente vascular cerebral foram associados à cefaleia.	-	-	Boa resposta com 1000 mg de paracetamol intravenoso (59%) e respostas a bloqueios do nervo occipital maior (85%).

Continua...

Tabela 2. Características associadas à dor de cabeça em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 avaliados nos estudos incluídos – continuação

Autores	Gatilhos versus razões	Histórico	Dor de cabeça versus comorbidade	Tempo de recuperação	Cefaleia versus gravidade da COVID-19	Resposta à analgesia
Leth et al. ³³	-	-	-	Após 6 semanas, 24% dos indivíduos apresentavam cefaleia e, após 12 semanas, 27% tinham dor de cabeça como sintoma persistente.	-	-
López et al. ³	Aumenta da sensação de dor com movimentos de caminhada (10,4%), movimento da cabeça (31,1%), movimento dos olhos (18,9%), tosse (33,0%), flexão muscular (6,6%) e espíritos (1,8%).	Cefaleias prévias (48,2%), esse aumento da dor de cabeça foi semelhante a outras infecções em (45,1%).	Hipertensão (34,0%), diabetes (11,3%), distúrbios cardíacos (8,5%), distúrbios pulmonares (22,6%), câncer (12,3%), pacientes imunocomprometidos (4,7%) e fumantes ou ex-fumantes (11,3%).	A cefaleia foi resolvida parcialmente à melhora ou resolução do SARS-CoV-2 (54,7%).	A cefaleia piorou paralelamente à piora da doença em 39,6% dos casos.	-
Liu et al. ²¹	-	-	-	-	-	-
Magdy et al. ²²	-	-	Indivíduos com comorbidades apresentaram frequência e intensidade de cefaleias significativamente maiores quando associadas à 'SARS-CoV-2'.	-	A frequência e a intensidade da cefaleia foram significativamente maiores em indivíduos com SARS-CoV-2 com sintomas moderados.	Boa resposta a esteroides (40,7%).
Osikomaia et al. ²³	-	-	Não houve associação entre comorbidades e SARS-CoV-2.	A cefaleia foi persistente até 2 semanas após o término da infecção (12,8%).	-	-
Planchuelo-Gómez et al. ²⁴	-	Histórico de cefaleia (57,5%); semelhante à cefaleia anterior (32,5%).	-	-	-	-
Poncet-Megemont et al. ²⁵	-	-	-	Cefaleia persistente 1 mês após a remissão da febre e da dispnéia (3,6%).	-	-
Rocha-Filho et al. ²⁵	Fenótipo de enxaqueca e cefaleia do tipo tensional desencadeada por tosse (16,4%).	O fenótipo de enxaqueca é mais frequente em indivíduos com enxaqueca anterior. Cefaleia prévia antes da infecção pelo SARS-CoV-2 (64%). Cefaleias atuais diferentes das anteriores (80%).	-	-	Não há diferenças na duração dos sintomas em comparação com indivíduos que não apresentaram cefaleia.	-
Soares et al. ²⁶	-	-	Hipertensão, tabagismo, distúrbios cardíacos e neurológicos crônicos.	-	-	-
Trigo et al. ³⁰	-	Cefaleias prévias associadas a infecções virais sistêmicas (47,2%). O episódio atual foi semelhante ao anterior (46,0%).	-	-	A mortalidade hospitalar por todas as causas foi de 20,0% em toda a amostra e de 5,8% em indivíduos com cefaleia.	Esteroides sistêmicos foram aplicados em indivíduos com cefaleia (55,9%) e sem cefaleia (40,1%)
Uygun et al. ²⁷	-	Cefaleia prévia associada (79,5%); diferente das cefaleias habituais (50%) e semelhante (29,5%).	-	-	-	-
Vacchiano et al. ²⁸	Dor do tipo tensional	-	-	-	-	Resposta ao paracetamol (86%).

Com relação à intensidade da cefaleia, os dados foram coletados por meio de autorrelatos usando várias metodologias^{3,15}. Dois estudos usaram especificamente uma escala numérica com uma pontuação que variava de 0 a 10^{3,15} para classificar a intensidade da cefaleia secundária atribuída à infecção por SARS-CoV-2, indicando um valor médio de 5,91 na escala EAV para a intensidade da cefaleia¹⁵. A qualidade das cefaleias variou entre os estudos incluídos e foi comumente descrita como opressiva, tensional, pulsátil e latejante. Com menos frequência, foram relatadas descrições como: sensação de pontada, queimação, sensação de choque e dor aguda^{15,18,27}.

A localização da dor de cabeça foi um achado significativo, com 52,1% dos estudos incluídos relatando sintomas dolorosos em quatro áreas orofaciais, sendo frequentemente associada a múltiplas áreas^{3,6,15,19,22,23-27,32,33}. A dor bilateral^{3,15,25,27,32}, seguida de dor frontal^{19,20,24} e difusa ou holocraniana^{5,15,22,32} foram predominantemente relatadas. O início dos sintomas de cefaleia geralmente ocorreu nos primeiros três dias de infecção, destacando as cefaleias como uma manifestação precoce da infecção pelo SARS-CoV-2^{3,17,19,25,34-37} (Tabela 3).

A investigação da duração da cefaleia durante a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2 revelou variabilidade, contrastando com as durações típicas das cefaleias do tipo tensional (30 minutos a 7 dias)

e enxaquecas (4 a 72 horas)³⁷. Notavelmente, 15% dos indivíduos infectados apresentaram dores de cabeça contínuas, com uma duração média de episódios relatada de 120 minutos. A duração mais longa observada foi de aproximadamente 9 horas e a média foi de 5,6 horas³².

Os fatores desencadeantes das dores de cabeça, semelhantes aos das dores de cabeça do tipo tensional ou enxaquecas, como estresse e alterações hormonais, foram avaliados no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2. A febre (29,2%), a tosse (11,3%) e a astenia (11,3%) foram especialmente associadas ao início das crises de cefaleia. Atividades como caminhar, movimentar a cabeça e os olhos foram identificadas como fatores de aumento da sensação de dor³. Um padrão específico de cefaleia por tosse foi observado em 16% dos pacientes²⁵, enquanto 94,3% dos casos hospitalizados durante a fase aguda preencheram os critérios para cefaleia atribuída à infecção viral sistêmica³.

Avaliações clínicas e testes laboratoriais destacaram sintomas comuns entre os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, incluindo anosmia, ageusia, febre, queixas gastrointestinais, tosse e mialgia^{5,6,15,16,18,19,22,25,27,32,34-40}. A desidratação foi associada à piora da dor ou das cefaleias^{18,22}, somada a fotofobia, fonofobia^{5,15,20,34} e linfopenia²⁴. No entanto, a correlação entre a presença de cefaleia e anosmia

Tabela 3. Características e sintomas associados à cefaleia das cefaleias primárias mais comuns (ou seja, enxaqueca e cefaleia do tipo tensional) e das cefaleias secundárias associadas à infecção pelo SARS-CoV-2.

Características e sintomas	Tipos de Cefaleia		
	Enxaqueca	Cefaleia do tipo tensional	Cefaleia secundária associada à infecção por SARS-CoV-2
Prevalência	14% ⁴⁶	26% ⁴⁶ 30% – 78% ⁴	39,68% ^{3,5,6,15-34}
Faixa etária (anos)	18 – 44 ³⁹	30 – 39 ⁴	33 – 59 ^{16,17,20,22,29,34}
Área	Dor unilateral. Principalmente frontotemporal ⁴ .	Dor bilateral ⁴ .	Quatro áreas orofaciais. Do bilateral ^{3,15,25,27,32} . Dor frontal ^{19,20,24} . Dor difusa ou holocraniana ^{15,22,34} .
Gatilhos	Atividade física rotineira ⁴ .	Não agravada por atividade física rotineira ⁴ .	Tosse ^{3,25,32} . Movimentos da cabeça ²⁵ .
Fisiopatologia	Ativação e sensibilização das vias trigeminovasculares, bem como do tronco cerebral e dos núcleos diencefálicos ⁴⁹ . Ativação de vias descendentes que facilitam o processamento de sinais de dor neuronal na medula espinhal ⁴⁹ . Supressão das vias descendentes inibitórias do processamento da dor ⁴⁹ . Ativação de fibras sensoriais periféricas que inervam os vasos sanguíneos intracranianos e a dura-máter ⁴⁷ .	Base neurobiológica com mecanismos periféricos e centrais que contribuem para a dor ⁴⁵ . Sensibilização de nociceptores miofasciais periféricos ⁴⁸ . Sensibilização de neurônios secundários no corno dorsal da medula espinhal ou no núcleo trigeminal ⁴⁸ . Sensibilização de neurônios supraespinhais ⁴⁸ . Diminuição da atividade antinociceptiva das estruturas supraespinhais ⁴⁸ .	Invasão viral direta do nervo trigêmeo pelo vírus SARS-COV-2 ³⁵ . Envolvimento de células endoteliais com alta expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e processo inflamatório ³⁵ . Coagulopatia ou hipoxemia ³⁵ . Estresse ⁸ . Pressão intracraniana ⁸ .
Características fenotípicas	Qualidade pulsátil. Intensidade da dor moderada ou intensa ⁴ .	Qualidade de pressão ou aperto (não pulsátil). Intensidade leve ou moderada ⁴ .	Sintomatologia opressiva ^{3,15,25,27,32} . Dor pulsátil, especialmente em indivíduos com cefaleias pré-infecção ^{7,25} .
Duração do sintoma da cefaleia	4 a 72 horas ⁴ .	30 min a 7 dias ⁴ .	Média de 5.6 horas ³² .
Tratamento farmacológico	Analgésicos simples, anti-inflamatórios não esteroides, triptanos, gepantes, lasmiditan ⁴² .	Analgesicos simples e anti-inflamatórios não esteroides ⁴² .	Analgesicos simples ^{20,28,34} .

ou agusia permanece incerta, com um estudo que não estabeleceu uma relação clara²⁹. Por outro lado, indivíduos com anosmia apresentaram maior prevalência de infecção, menor gravidade da cefaleia e indicadores clínicos mais favoráveis em comparação com os indivíduos com cefaleia e anosmia¹², sugerindo que sintomas específicos como a anosmia poderiam influenciar a experiência de cefaleia durante a infecção por SARS-CoV-2.

Após a infecção por SARS-CoV-2, a dinâmica dos sintomas de cefaleia revela uma variabilidade considerável. Uma redução notável nos sintomas de cefaleia pós-infecção foi relatada no quarto dia^{30,32}. Persistentemente, 61% dos indivíduos apresentaram dor de cabeça diária e constante 6 semanas após o estágio agudo, sendo essa condição mais prevalente entre as mulheres, aqueles com histórico de dores de cabeça e uma resposta limitada ao tratamento da dor aguda⁵. Observou-se que a prevalência de dores de cabeça aumentou de 24% em 6 semanas pós-infecção para 27% em 12 semanas³³.

Por outro lado, alguns estudos observaram um declínio nos sintomas de cefaleia no final do período de infecção ou em um período médio de 5 dias^{16,25}. Em um prazo mais longo, um estudo ambispectivo multicêntrico post-hoc indicou que as dores de cabeça persistiram em 19% dos indivíduos 3 meses após a infecção, reduzindo ligeiramente para 16% aos 9 meses. Curiosamente, a intensidade das dores de cabeça durante a fase aguda foi associada a durações mais prolongadas de cefaleia, mas não foi observada nenhuma diferença significativa em relação ao histórico de cefaleia anterior dos indivíduos⁴¹, o que fornece uma visão do possível impacto das condições de cefaleia preexistentes no desenvolvimento e na intensidade das cefaleias durante a infecção por SARS-CoV-2.

O tratamento dos sintomas de cefaleia associados à infecção por SARS-CoV-2 abrange uma série de intervenções farmacológicas. Para cefaleias do tipo tensional, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e analgésicos simples são comumente usados para alívio agudo, com antidepressivos tricíclicos sugeridos para medidas preventivas⁴².

O tratamento da enxaqueca aguda envolve o uso de triptanos, AINEs, analgésicos simples e antieméticos, sendo que os *gepants* e o lasmiditan são adições recentes para condições selecionadas^{39,45}. É importante observar que a eficácia desses tratamentos no contexto das cefaleias relacionadas à SARS-CoV-2 não foi especificamente avaliada em estudos clínicos²⁵. O paracetamol foi identificado como um tratamento em potencial para cefaleias leves associadas à SARS-CoV-2, embora uma proporção não negligenciável (20,2%) de pacientes, especialmente indivíduos mais velhos com comorbidades e infecções graves, tenha apresentado uma resposta analgésica ineficaz^{18,20,28,34}, destacando a complexidade do gerenciamento dos sintomas de cefaleia nessa população específica.

DISCUSSÃO

A patogênese dos sintomas de cefaleia na infecção por SARS-CoV-2 pode ser atribuída a vários mecanismos, incluindo a invasão direta do nervo trigêmeo pelo vírus, o envolvimento de células endoteliais que expressam a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), levando à ativação trigeminovascular, a influência de mediadores pró-inflamatórios e citocinas virais, coagulopatia e hipoxemia³⁵. Outras hipóteses sugerem dor relacionada ao estresse ou aumento da pressão intracraniana como fatores presentes⁸. Apesar desses conhecimen-

tos, a fisiopatologia completa das cefaleias associadas à infecção por SARS-CoV-2 ainda não foi totalmente elucidada.

Comparativamente, as características e a sintomatologia da cefaleia entre as cefaleias primárias comuns (ou seja, enxaqueca e cefaleia do tipo tensional) e as cefaleias secundárias associadas à infecção pelo SARS-CoV-2 revelam sobreposições e distinções significativas. De acordo com a Classificação Internacional de Transtornos de Cefaleia (ICHD-3)³, as cefaleias que ocorrem juntamente com outro distúrbio são classificadas como secundárias, o que inclui aquelas associadas a infecções virais, como a infecção por SARS-CoV-2, atendendo aos critérios de Cefaleia Atribuída à Infecção Viral Sistêmica (9.2.2)⁴. Além disso, o aumento dos sintomas de dor de cabeça foi relatado por indivíduos com cefaleias primárias preexistentes em estreita associação temporal com a infecção viral, indicando uma interação complexa entre as condições de cefaleia preexistentes e a infecção por SARS-CoV-2³.

Esta seção se aprofunda nos achados diferenciados em relação à duração e aos fatores desencadeantes da cefaleia no contexto da infecção por SARS-CoV-2. A discrepância na duração da cefaleia em comparação com as cefaleias do tipo tensional e enxaqueca convencionais sugere uma influência única do vírus na fisiopatologia da cefaleia. A associação de sintomas específicos e atividades físicas com a exacerbação da cefaleia destaca a complexa interação entre os impactos fisiológicos da infecção e a manifestação da cefaleia.

A exploração de comorbidades revela uma influência variada na ocorrência de cefaleia em indivíduos infectados, com alguns estudos indicando um aumento na frequência e intensidade da cefaleia na presença de certas condições de comorbidade^{5,20,22,25,41,42}. Essa variabilidade ressalta a necessidade de mais pesquisas para delinear o papel das condições sistêmicas preexistentes nas experiências de dor de cabeça dos pacientes com COVID-19.

Além disso, a discussão sobre anosmia e gravidade da dor de cabeça traz à tona aspectos intrigantes do cenário clínico da infecção por SARS-CoV-2. Os impactos diferenciais em indivíduos com anosmia, em oposição àqueles que sofrem de dores de cabeça somada à anosmia, sugerem possíveis caminhos para uma investigação mais aprofundada sobre os efeitos do vírus na percepção sensorial e na gravidade da cefaleia.

A persistência de sintomas de cefaleia após a infecção por SARS-CoV-2 destaca a intrincada interação de fatores contribuintes. A resposta inflamatória multissistêmica pode aumentar a probabilidade de sintomas persistentes após a infecção. A resposta imunológica induzida pelo vírus desencadeia uma produção elevada de mediadores inflamatórios, principalmente em casos graves, aumentando os fatores da doença^{5,21,23}. Essa observação é congruente com os relatórios da OMS que delineiam os tempos médios de recuperação, indicando períodos de recuperação prolongados para condições graves de infecção por SARS-CoV-2⁹.

Do ponto de vista do prognóstico, alguns estudos mostraram padrões intrigantes, como indivíduos com cefaleia que relataram menor duração da infecção, com impacto insignificante na mortalidade ou no tempo de internação hospitalar em comparação com aqueles sem cefaleia^{3,30}. As meta-análises também lançaram luz sobre o potencial das cefaleias como marcadores de sobrevida de pacientes internados, mas uma correlação direta entre as cefaleias e a piora do prognóstico ou da gravidade da infecção permaneceu indefinida^{43,44}.

A influência do histórico de cefaleia preexistente na manifestação de cefaleia durante e após as infecções por SARS-CoV-2, chama a atenção para o impacto diferenciado de condições anteriores de cefaleia. Indivíduos com histórico de dores de cabeça, principalmente enxaquecas, relataram uma frequência maior de dor pulsátil, além de um aumento na osmofobia e na fonofobia⁷. A literatura apresenta resultados mistos acerca do efeito do histórico de cefaleia antes da infecção na sintomatologia das cefaleias pós-infecção. Enquanto um estudo observou que quase 40% dos indivíduos infectados tiveram uma exacerbação na sintomatologia da cefaleia atribuível ao histórico de cefaleia pré-infecção³, outro estudo não encontrou diferenças perceptíveis na duração ou na intensidade das características da cefaleia entre indivíduos com e sem uma condição de cefaleia pré-existente²⁵.

É importante observar que uma proporção significativa de indivíduos com histórico de cefaleia antes da infecção pelo SARS-CoV-2 apresentou sintomas aumentados, especialmente aqueles com enxaqueca, sugerindo uma possível predisposição a sintomas mais graves de dores de cabeça após a infecção^{3,5,6,15,17,25,27}. Além disso, uma análise retrospectiva revelou uma forte associação entre indivíduos com histórico de cefaleia antes da infecção pelo SARS-CoV-2 e a ocorrência de dores de cabeça associada a outras infecções virais do trato respiratório³⁰.

A discussão sobre o manejo farmacológico das cefaleias relacionadas à SARS-CoV-2 destaca a adaptação dos tratamentos existentes para cefaleia a esse novo contexto. A falta de ensaios clínicos voltados especificamente para o tratamento das cefaleias da fase aguda da SARS-CoV-2 ressalta uma importante lacuna na compreensão atual e nos protocolos de tratamento²⁵. A variabilidade observada na eficácia dos fármacos, especialmente a eficácia limitada do paracetamol em determinadas populações, aponta para a necessidade de abordagens de tratamento personalizadas que considerem fatores individuais do paciente, como idade, comorbidades e gravidade da infecção^{18,20,28,34}.

Os desafios metodológicos e os vieses identificados nos estudos que examinaram os tratamentos de cefaleia no contexto da infecção por SARS-CoV-2 refletem problemas mais amplos na pesquisa de doenças emergentes. Os altos riscos de viés em áreas como manejo de fatores de confusão e análise de dados complicam a interpretação dos achados e limitam a generalização dos resultados. Esses desafios são agravados pela sobreposição dos sintomas da SARS-CoV-2 com outras condições e pela rápida progressão da doença, o que dificulta o isolamento dos efeitos específicos do vírus nos sintomas da cefaleia. Apesar desses obstáculos, a necessidade de sintetizar os dados existentes permanece. Essa síntese é fundamental para melhorar a compreensão do desenvolvimento da dor nas infecções por SARS-CoV-2 e para informar futuras direções de pesquisa. O apelo para que futuros estudos aumentem os períodos de acompanhamento, padronizem as metodologias e empreguem medições de dados con-

sistentes é uma etapa fundamental para se obter uma compreensão mais abrangente das características da cefaleia associadas à SARS-CoV-2, desde a fase pré-infecção até as fases pós-infecção de longo prazo^{4,39,45-50}.

As percepções do presente estudo são valiosas para o avanço das práticas clínicas no gerenciamento das cefaleias secundárias relacionadas às infecções por SARS-CoV-2, podem auxiliar os profissionais de saúde em ambientes de cuidados agudos e oferecem orientação para o monitoramento de sintomas de longo prazo pós-infecção. Mais importante ainda, esta pesquisa contribui para uma base de conhecimento fundamental que pode informar respostas a futuras pandemias, melhorando a preparação e a compreensão de manifestações clínicas semelhantes às observadas em infecções por COVID longa⁵⁰.

CONCLUSÃO

Os estudos incluídos na presente revisão demonstraram uma alta prevalência de cefaleia entre os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, geralmente se manifestando nos primeiros dias após a infecção e persistindo por até quatro meses. As características dessas cefaleias se assemelham muito àquelas associadas a dores de cabeça do tipo tensional e enxaquecas, destacando a importância de uma abordagem diferenciada para o controle da dor que inclua uma variedade de analgésicos. Isso ressalta a necessidade fundamental de mais pesquisas para compreender totalmente o impacto das infecções virais nos padrões de cefaleia, melhorando a preparação para pandemias e as estratégias de gerenciamento clínico.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Guilherme Dutra

Análise estatística, Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Visualização

Felipe Martins

Análise estatística, Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Visualização

Eduardo Trota Chaves

Análise estatística, Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Visualização

Gabriela Garcia Torino

Conceitualização, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Visualização

Noéli Boscato

Análise estatística, Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

REFERÊNCIAS

- International Classification of Orofacial Pain, 1st ed. (ICOP). Cephalalgia. 2020;40(2):129-221.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). Cephalalgia. 2013 Jul;33(9):629-808.
- López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. Cephalalgia. 2020;40(13):1432-42.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (2018). Cephalalgia. 2018;38(1), 1-211.
- Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, Gallardo VJ, Ariron DM, Lallana S, López Maza S, Olivé Gadea M, Quibus L, Restrepo JL, Rodrigo-Gisbert M, Vilaseca A, Hernandez Gonzalez M, Martinez Gallo M, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pujol Borrell R, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. Cephalalgia. 2020;40(13):1410-21.
- Gonzalez-Martinez A, Fanjul V, Ramos C, Serrano Ballesteros J, Bustamante M, Villa Martí A, Álvarez C, García Del Álamo Y, Vivancos J, Gago-Veiga AB. Headache during SARS-CoV-2 infection as an early symptom associated with a more benign course of disease: a case-control study. Eur J Neurol. 2021;28(10):3426-36.
- Porta-Etessam J, Matías-Guiu JA, González-García N, Gómez Iglesias P, Santos-Bueso E, Arriola-Villalobos P, García-Azorín D, Matías-Guiu J. Spectrum of headaches associated with SARS-CoV-2 infection: study of healthcare professionals. Headache. 2020;60(8):1697-704.
- Pohl H, Gantenbein AR. COVID-19 and Headaches. Praxis (Bern 1994). 2021;110(4):201-6.
- World Health Organization. Clinical management Clinical management Living guidance COVID-19. 2021B. 2021;16-44. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/clinical-management-living-guidance-covid-19>.
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet. 2020;395(10227):912-20.
- Emodi-Perlmán A, Eli I, Smardz J, Uziel N, Wieckiewicz G, Gilon E, Grychowska N, Wieckiewicz M. Temporomandibular Disorders and Bruxism Outbreak as a Possible Factor of Orofacial Pain Worsening during the COVID-19 Pandemic-Concomitant Research in Two Countries. J Clin Med. 2020;9(10):3250.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. Open Med. 2009;3(3):e123-30.
- Moola S, Munn Z, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Tufanaru C, Qureshi R, Mattis P, Mu P. Conducting systematic reviews of association (etiology): The Joanna Briggs Institute's approach. Int J Evid Based Healthc. 2015;13(3):163-9.
- Barut BÖ, Ulutaş S, Şahbaz G, Çelik A, Kara T, Öngörü P. COVID-19 related headache and its clinical characteristics. Neurol Asia. 2021;26(1):101-6. [https://www.neurology-asia.org/articles/neuroasia-2021-26\(1\):101](https://www.neurology-asia.org/articles/neuroasia-2021-26(1):101).
- Bilge N, Kesmez CF, Alay H. The relationship of headache with inflammatory serum parameters and disease severity in COVID-19 patients. Duzce Med J. 2020;22 (Special Issue 1):44-50.
- García-Azorín D, Trigo J, Talavera B, Martínez-Pías E, Sierra Á, Porta-Etessam J, Arenillas JF, Guerrero ÁL. Frequency and type of red flags in patients with covid-19 and headache: a series of 104 hospitalized patients. Headache. 2020a;60(8):1664-72.
- Hussein M, Fathy W, Eid RA, Abdel-Hamid HM, Yehia A, Sheemy MS, Ragaie C, Dahshan A, Rizk HI, Laz N, Magdy R. Relative frequency and risk factors of COVID-19 related headache in a sample of Egyptian population: a hospital-based study. Pain Med. 2021;22(9):2092-9.
- Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, Letaief H, Akkari M, Hechaichi A, Mrabet S, Dhaouadi S, Ben Djebara M, Derouiche S, Gargouri A, Chahed M, Ben Alaya N, Gouider R. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. Neurol Sci. 2021;42(1):39-46.
- Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, Taşdelen B, Özge A, Bolay H. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6. Neurol Sci. 2021;42(5):1665-73.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, Li W, Tong Q, Yi J, Zhao L, Xiong L, Guo C, Tian J, Luo J, Yao J, Pang R, Shen H, Peng C, Liu T, Zhang Q, Wu J, Xu L, Lu S, Wang B, Weng Z, Han C, Zhu H, Zhou R, Zhou H, Chen X, Ye P, Zhu B, Wang L, Zhou W, He S, He Y, Jie S, Wei P, Zhang J, Lu Y, Wang W, Zhang L, Li L, Zhou F, Wang J, Dittmer U, Lu M, Hu Y, Yang D, Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. EBioMedicine. 2020;55:102763.
- Magdy R, Hussein M, Ragaie C, Abdel-Hamid HM, Khallaf A, Rizk HI, Dahshan A. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. Cephalalgia. 2020;40(13):1422-31.
- Osikomaiya B, Erinoso O, Wright KO, Odusola AO, Thomas B, Adeyemi O, Bowale A, Adejumo O, Falana A, Abdus-Salam I, Ogbogbo O, Osibogun A, Abayomi A. 'Long COVID': persistent COVID-19 symptoms in survivors managed in Lagos State, Nigeria. BMC Infect Dis. 2021;21(1):304.
- Planchuelo-Gómez Á, Trigo J, de Luis-García R, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J, García-Azorín D. Deep Phenotyping of Headache in Hospitalized COVID-19 Patients via Principal Component Analysis. Front Neurol. 2020;11:583870.
- Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. Cephalalgia. 2020;40(13):1443-51.
- Soares FHC, Kubota GT, Fernandes AM, Hojo B, Couras C, Costa BV, Lapa JDD, Braga LM, Almeida MM, Cunha PHMD, Pereira VHH, Morais ADS, Teixeira MJ, Ciampi de Andrade D; "Pain in the Pandemic Initiative Collaborators". Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study. Eur J Pain. 2021;25(6):1342-354.
- Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Kocasoğlu Orhan E, Çağatay AA, Baykan B. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. J Headache Pain. 2020;21(1):121.
- Vachiano V, Riguzzi P, Volpi L, Tappatà M, Avoni P, Rizzo G, Guerra L, Zaccaroni S, Cortelli P, Michelucci R, Liguori R. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. Neurol Sci. 2020;41(8):2029-31.
- Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, Salazard JP, Pereira B, Dallem R, Aumeran C, Beytout J, Jacomet C, Laurichesse H, Lesens O, Mrozek N, Vidal M, Moisset X. High Prevalence of headaches during covid-19 infection: a retrospective cohort study. Headache. 2020;60(10):2578-82.
- Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E, Talavera B, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Simón-Campo P, de Lera M, Chavarría-Miranda A, López-Sanz C, Gutiérrez-Sánchez M, Martínez-Velasco E, Pedraza M, Sierra Á, Gómez-Vicente B, Arenillas JF, Guerrero ÁL. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. J Headache Pain. 2020;21(1):94.
- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, Flament T, Ferreira-Maldent N, Bruyère F, Stefic K, Gaudy-Graffin C, Grammatico-Guillon L, Bernard L. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin Microbiol Infect. 2021;27(2):258-63.
- Demiryurek BE, Yakşi E, Yakşi O, Özsari E, Türel CA, Çelik K. The relationship between headache and hiposmi-anosmi in covid-19 patients. Neurol Asia. 2021;26(1):95-100.
- Leth S, Gunst JD, Mathiasen V, Hansen K, Søgaard O, Østergaard L, Jensen-Fangel S, Storgaard M, Agergaard J. Persistent symptoms in patients recovering from COVID-19 in Denmark. Open Forum Infect Dis. 2021;8(4):ofab042.
- García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, Alberdi A, Blanco M, Calcerrada I, Cornejo A, Cubero M, Gil A, García-Iglesias C, Lozano AG, Martínez Badillo C, Montilla C, Mora M, Núñez G, Paniagua M, Pérez C, Rojas M, Ruiz M, Sierra L, Hurtado ML, Guerrero Peral ÁL. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. Sci Rep. 2021;11(1):14674.
- Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! Headache. 2020;60(7):1415-21.
- Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. Headache. 2020;60(7):1422-6.
- Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: updated age, sex, and socioeconomic-specific estimates from government health surveys. Headache. 2021;61(1):60-8.
- Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, Ashina H, Buse DC, Pozo-Rosich P, Jensen RH, Diener HC, Lipton RB. Tension-type headache. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):24.
- Burch R. Migraine and tension-type headache: diagnosis and treatment. Med Clin North Am. 2019;103(2):215-33.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683-90.
- García-Azorín D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J, Membrilla JA, Caronna E, Gonzalez-Martinez A, Mencía AS, Segura T, Gonzalez-García N, Diaz-de-Terán J, Gallardo VJ, Gago-Veiga AB, Ballvé A, Trigo López J, Sastre-Real M, Llauradó A, Cornejo A, de Lorenzo I, Guerrero-Peral Á, Pozo-Rosich P. Post-COVID-19 persistent headache: a multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. Cephalalgia. 2021b;42(8):804-9.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2010;17(11):1318-25.
- Mutiawati E, Syahrul S, Fahriani M, Fajar JK, Mamada SS, Maliga HA, Samsu N, Ilmawan M, Purnamasari Y, Asmiragani AA, Ichsan I, Emran TB, Rabaan AA, Maseni S, Nainu F, Harapan H. Global prevalence and pathogenesis of headache in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. F1000Res. 2020;9:1316.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramirez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCO-

- VID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
45. Robbins MS. Diagnosis and management of headache: a review. *JAMA.* 2021;325(18):1874-85.
46. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain.* 2022;23(1):34.
47. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, Almandil NB, Almohazey D, AbdulAzeez S, Borgio JF. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111557.
48. Steel SJ, Robertson CE, Whealy MA. Current understanding of the pathophysiology and approach to tension-type headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(10):56.
49. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553-622.
50. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, Karamchandani U, Simms-Williams N, Cassambai S, Ardavani A, Wilkinson TJ, Hawthorne G, Curtis F, Kingsnorth AP, Almqahawi A, Ward T, Ayoubkhani D, Banerjee A, Calvert M, Shafran R, Stephenson T, Sterne J, Ward H, Evans RA, Zaccardi F, Wright S, Khunti K. The prevalence and long-term health effects of long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;55:101762.

REVISÕES

Tendo em vista o compromisso do Brazilian Journal of Pain com a Ciência Aberta, a revista publica apenas comentários autorizados por todas as partes envolvidas.

REVISÃO 1

O SARS-CoV-2, vírus responsável pela COVID-19, impacta principalmente o sistema respiratório, embora também afete outros sistemas, como cardiovascular e nervoso. Entre os diversos sintomas neuromusculares persistentes relatados por pacientes infectados pelo vírus da COVID-19, a cefaleia está entre um dos mais prevalentes. O artigo apresenta uma síntese das informações relacionadas à cefaleia secundária à infecção por SARS-CoV-2 aguda e persistente. No caso dos pacientes com COVID-19, as queixas de dores gerais (incluindo as cefaleias) são mais frequentes durante a infecção por SARS-CoV2, porém, em alguns casos, as dores podem permanecer mesmo após a resolução da infecção, o que aumenta ainda mais a necessidade de investigação do assunto, tendo em vista que a dor crônica é considerada um problema de saúde pública mundial. O artigo é relevante tanto clinicamente quanto para o desenvolvimento de novas pesquisas. A abordagem metodológica empregada na revisão sistemática é sólida, proporcionando uma análise coerente dos dados disponíveis na literatura sobre a fisiopatologia e características da cefaleia secundária à infecção por SARS-CoV-2. Além disso, a comparação com as cefaleias primárias, como a migrânea e a cefaleia do tipo tensional, enriquece o artigo, sendo útil principalmente no contexto clínico e diagnóstico. Os autores também elencaram dados sobre os gatilhos capazes de desencadear a dor, fatores preditores, prevalência, outros sintomas associados à cefaleia secundária à COVID-19 e os possíveis tratamentos para esta condição. Esses dados são cruciais para orientar o manejo adequado do paciente e o desenvolvimento de futuros protocolos. Além disso, a revisão sistemática identificou uma lacuna significativa na literatura no que tange a falta de um protocolo de manejo padronizado para esta forma específica de cefaleia. Isso ressalta a necessidade de realizar mais investigações em ensaios clínicos futuros para melhor orientar o tratamento dessa condição. Na versão inicial do manuscrito, houve pouca necessidade de correção. Minhas contribuições foram pontuais, focando principalmente na descrição metodológica e na clareza dos dados obtidos. Essas correções incluíram uma descrição mais detalhada das bases de dados utilizadas, a reformulação do acrônimo PECOT e inclusão de informações sobre os gatilhos das cefaleias secundárias ao SARS-CoV-2 e os fatores preditores para o desenvolvimento de tal condição. **APROVADO.**

Ana Carolina Kusunoki Orsi

Universidade Federal de São Carlos

 <http://lattes.cnpq.br/9234937656541008>

 <https://orcid.org/0000-0003-4784-4123>

E-mail: anacarol.orsi@gmail.com

Parecer emitido em 25 de fevereiro de 2024.

REVISÃO 2

Posso imaginar todo o tempo dedicado à realização desse excelente trabalho e parabeno os autores pela sua dedicação. Porém, na sua primeira versão sugeri que os autores reavaliassem o conteúdo da discussão com o objetivo de deixar mais claros os resultados encontrados a partir da revisão sistemática, o que foi prontamente atendido pelos autores, aprimorando o resultado final.

Ficou evidente a enorme quantidade de dados analisados pelos autores e a relevância do trabalho. Na sua primeira versão percebi que os autores optaram por apresentar os resultados em conjunto com a discussão. Porém, devido a grande quantidade de informações, o texto parecia confuso para mim. A sugestão de reescrever a discussão com ênfase nos achados mais relevantes e sintetizando as informações foi acatada pelos autores.

Com isso, tive dificuldades em perceber como os autores chegaram às conclusões apresentadas na primeira versão. No entanto, a segunda versão deixou o texto da conclusão mais claro e coerente com os objetivos e com a discussão. **ACEITO COM PEQUENAS REVISÕES.**

Marcelo Rezende Young Blood

Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, Campos Gerais, MG, Brasil

🔗 <https://orcid.org/0000-0002-4742-7402L>

🔗 <http://lattes.cnpq.br/1996181924040008>

E-mail: mryblood@uepg.br

Parecer emitido em 26 de fevereiro de 2024.

REVISÃO 3

O revisor não teve interesse em publicar seu parecer de avaliação.

Artigo aprovado com pequenas alterações.