



CURSO DE MEDICINA

LUIZA GUANAES TEIXEIRA

**CARACTERIZAÇÃO DA CEFALÉIA ASSOCIADA À COVID-19: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2022

LUIZA GUANAES TEIXEIRA

**CARACTERIZAÇÃO DA CEFALEIA ASSOCIADA À COVID-19: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Dra. Elza Magalhães Silva

Salvador

2022

Dedico este trabalho a todos que me apoiaram em sua realização, em especial, a minha família, pelo incentivo e por acreditar no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

O processo de produzir uma pesquisa científica é ao mesmo tempo desafiador e gratificante. É mágico ver as informações se encaixando e compondo um trabalho coeso; é uma realização indescritível, que vale a pena ser sentida. Em meio aos percalços e vitórias aprendemos a viver, e na ciência não é diferente. Me sinto muito grata por cada pequena vitória, cada indivíduo e cada paciente que permeia essa imensidão que é o dia a dia do profissional de saúde. Este projeto fez parte da minha construção e amadurecimento como indivíduo e como futura médica. Todavia, essa caminhada seria muito árdua sem uma rede de apoio, pois o amor é o que nos torna humanos. Desta maneira, gostaria de agradecer a minha mãe Janaia e a meu pai Olyntho que me confortaram e cuidaram de mim durante todo esse processo, mostrando-me que com garra e força de vontade, posso conquistar meus objetivos. Também ao meu parceiro de vida, Eric, que me acompanhou em todos os momentos e me trouxe a sua experiência pessoal para que essa produção fosse a mais serena possível. Ademais, sou muito grata a minha amiga e conselheira Nilda que me proporcionou aprendizados incomensuráveis. Por fim, sou grata a minha orientadora Elza Magalhães pelo auxílio que me deu na elaboração e consolidação de ideias, ao meu segundo revisor Gabriel e especialmente ao meu professor Bruno Góes que foi peça fundamental, sendo extremamente solícito e humano. Uma frase que levo no coração é, “entre a raiz e a flor, há o tempo”, de Carlos Drummond de Andrade, isso segue me dando fé para continuar e manter a resiliência frente aos obstáculos inerentes à vida. Esse trabalho foi uma etapa importante que me ensinou a lutar pelo que quero com amor e dedicação. Acredito que esse é o segredo para todas as conquistas em minha trajetória.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos nas bases de dados e registros 25

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Caracterização da cefaleia associada à COVID-19 nos estudos selecionados 27
- Tabela 2 – Avaliação de qualidade pela *The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal* 36

RESUMO

TEIXEIRA, Luiza Guanaes. Caracterização da cefaleia associada à COVID-19: uma revisão sistemática. Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2022.

INTRODUÇÃO: O atual cenário mundial está marcado pela pandemia do vírus SARS-CoV-2, que, segundo a OMS, já infectou mais de 600 milhões de pessoas mundo afora, resultando em mais de 6 milhões de mortes. A alta transmissibilidade do vírus tem resultado em um grave problema de saúde pública que impacta todas as esferas da sociedade, exigindo uma reformulação do sistema de saúde para adaptar-se às novas demandas. **OBJETIVO:** Avaliar a prevalência das diferentes características de cefaleia em pacientes que se infectaram com o SARS-CoV-2. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática no qual foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde, MS) e Scopus. Os estudos incluídos foram observacionais de corte transversal que avaliaram pacientes com COVID-19 e sintomáticos que tiveram cefaleia como sintoma associado à infecção pelo Sars-CoV-2. A cefaleia foi caracterizada quanto ao sexo, faixa etária, temporalidade do início da cefaleia em relação aos sintomas da COVID-19, duração, localização, qualidade da dor, intensidade, diagnóstico e relação com a cefaleia prévia. A coleta de artigos foi realizada de setembro de 2021 até agosto de 2022. Na análise de risco de viés utilizou-se a escala *Joanna Briggs Institute critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies*. **RESULTADOS:** A predominância de cefaleia relacionada à COVID-19 foi na faixa etária média de 44,8 anos. Foi mais prevalente em adultos 15/15 artigos (100%); mulheres 9/15 (60%), com aparecimento da dor nas primeiras 24 horas 9/15 (60%) dos sintomas da COVID-19 e duração entre 2 e 7 dias em 6/15 (40%), seguido por duração de 1 a 24 horas em 3/15 (20%). Quanto a localização, a dor foi preponderantemente bilateral em 11/15 (73,3%) e em lobo frontal, 10/15 (66,6%). A qualidade da dor foi latejante em 9/15 (60%), seguida por dor em pressão 5/15 (33,3%); a intensidade foi moderada em 9/15 (60%) e grave em 4/15 (26,6%). O diagnóstico abordado pelos autores foi de uma nova cefaleia atribuída à COVID-19 em 7/15 (46,6%). Em 5/15 estudos (33,3%) a maioria dos pacientes das amostras não eram portadores de cefaleia prévia e em outros 6/15 (40%), os pacientes possuíam uma cefaleia durante à COVID-19 distinta da prévia. Na análise de risco de viés da presente revisão, 20% dos autores não declararam estratégias para lidar com fatores de confusão e 53,3% atenderam parcialmente esse critério. Vieses que influenciam na medição da cefaleia associada à COVID-19 foram relatados por 60% dos autores. **CONCLUSÃO:** As características de cefaleia mais prevalentes foram: localização bilateral e frontal, predominantemente latejante, com intensidade moderada, iniciando-se no primeiro dia de sintomas da COVID-19 e durando uma média entre 2 e 7 dias. Na maioria dos estudos, a cefaleia associada à COVID-19 apresentou-se como um quadro novo e distinto da cefaleia anterior. A respeito de diagnóstico, essa dor parece ser um novo tipo decorrente da infecção viral pela COVID-19 com mudança de padrão em relação a cefaleia prévia.

PALAVRAS-CHAVE: Cefaleia; características; fenótipo; COVID-19; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

TEIXEIRA, Luiza Guanaes. Characterization of headache associated with COVID-19: a systematic review. Course Completion Work (Medicine) - Bahian School of Medicine and Public Health, 2022.

INTRODUCTION: The current world scenario is marked by the SARS-CoV-2 virus pandemic, which, according to the WHO, has infected more than 600 million people worldwide, resulting in more than 6 million deaths. The high transmissibility of the virus has resulted in a serious public health problem that impacts all spheres of society, requiring a reformulation of the health system to adapt to new demands. **OBJECTIVE:** To evaluate the prevalence of different headache characteristics in patients who became infected with SARS-CoV-2. **METHODOLOGY:** This is a systematic review in which the following electronic databases were used: PubMed, VHL (Virtual Health Library, MS) and Scopus. The included studies were cross-sectional observational studies that evaluated patients with COVID-19 and symptomatic patients who had headache as a symptom associated with Sars-CoV-2 infection. Headache was characterized in terms of gender, age group, temporality of headache onset in relation to COVID-19 symptoms, duration, location, pain quality, intensity, diagnosis and relationship with previous headache. The collection of articles was carried out from September 2021 to August 2022. The Joanna Briggs Institute critical appraisal checklist for analytical cross-sectional studies was used in the risk analysis of bias. **RESULTS:** The predominance of headache related to COVID-19 was in the mean age group of 44.8 years. It was more prevalent in adults 15/15 articles (100%); women 9/15 (60%), with onset of pain in the first 24 hours 9/15 (60%) of the symptoms of COVID-19 and duration between 2 and 7 days in 6/15 (40%), followed by duration of 1 to 24 hours in 3/15 (20%). Regarding location, pain was predominantly bilateral in 11/15 (73.3%) and in frontal lobe, 10/15 (66.6%). Pain quality was throbbing in 9/15 (60%), followed by pressure pain 5/15 (33.3%); intensity was moderate in 9/15 (60%) and severe in 4/15 (26.6%). The diagnosis addressed by the authors was of a new headache attributed to COVID-19 in 7/15 (46.6%). In 5/15 studies (33.3%) most patients in the samples did not have previous headache and in another 6/15 (40%), patients had a headache during COVID-19 different from the previous one. In the risk analysis of bias of the present review, 20% of the authors did not declare strategies to deal with confounding factors and 53.3% partially met this criterion. Vieses that influence the measurement of headache associated with COVID-19 were reported by 60% of the authors. **CONCLUSION:** The most prevalent headache characteristics were: bilateral and frontal localization, predominantly throbbing, with moderate intensity, starting on the first day of COVID-19 symptoms and lasting an average between 2 and 7 days. In most studies, COVID-19-associated headache presented a new and distinct picture from previous headache. Regarding diagnosis, this pain seems to be a new type due to viral infection by COVID-19 with a change in pattern in relation to previous headache.

KEYWORDS: Headache; characteristics; phenotype; COVID-19; SARS-CoV-2.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
2	OBJETIVOS	11
2.1	Primário	11
2.2	Secundários	11
3	REVISÃO DE LITERATURA	12
4	MÉTODOS	17
4.1	Desenho do estudo	17
4.2	Estratégia de busca	17
4.3	Critérios de elegibilidade	21
4.3.1	Critérios de inclusão	21
4.3.2	Critérios de exclusão	22
4.4	Identificação e seleção dos dados dos artigos	22
4.5	Extração de dados	22
4.6	Análise de risco de viés	23
5	RESULTADOS	24
5.1	Seleção dos estudos	24
5.2	Características gerais dos estudos selecionados	26
5.3	Avaliação metodológica dos estudos	36
6	DISCUSSÃO	37
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41
	<i>ANEXO A – JBI critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i>	47

1 INTRODUÇÃO

O atual cenário mundial está marcado pela pandemia do vírus SARS-CoV-2, que, segundo dado da OMS, já infectou mais de 600 milhões de pessoas mundo afora, resultando em mais de 6 milhões de mortes¹. A alta transmissibilidade do vírus tem resultado em um grave problema de saúde pública que impacta todas as esferas da sociedade, exigindo uma reformulação do sistema de saúde para adaptar-se às novas demandas². Constata-se que o espectro da COVID-19 é muito amplo, podendo ser assintomática ou com presença de sintomas leves a intermediários que podem evoluir para insuficiência respiratória grave e em alguns casos ocasionar o óbito^{3,4}. Ademais, os sintomas neurológicos também têm sido frequentes, manifestando-se através de cefaleia, tontura, alteração de consciência e distúrbios súbitos do olfato ou paladar, como hiposmia ou anosmia, disgeusia, hipogeusia ou ageusia⁵.

Já foram identificados 3 pilares fisiopatológicos para a invasão do Sistema Nervoso Central pelo SARS-CoV-2⁵⁻⁷. O primeiro pilar está relacionado à interação do vírus com receptores da enzima conversora de angiotensina-2 no endotélio cerebral. O segundo devido a neuro-invasão via trans-sináptica por meio de nervos olfativos, e o terceiro ocorre por conta da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), que favorece a quebra da barreira hematoencefálica⁵. Dessa forma, é evidente o maior acometimento neurológico pelo Sars-CoV-2 que pelas outras variantes dos coronavírus (CoVs) conhecidas até o momento^{5,7}.

No que se refere ao sistema neurológico, a cefaleia é aceita segundo a *International Classification of Headache Disorders – 3rd edition (ICHD-3)*, como manifestação de Infecção Viral Sistêmica⁸. Há possibilidade de as cefaleias associadas à COVID-19 apresentarem diferentes características, refletindo distintas fisiopatologias, sendo necessário um estudo mais aprofundado para o melhor entendimento da cefaleia e da própria COVID-19. A cefaleia atribuída à COVID-19 tem potencial característico de enxaqueca, apresentando-se como persistente e incapacitante, mesmo em pacientes sem histórico prévio de cefaleia⁸. Todavia, a interação dessa fisiopatologia com a enxaqueca incluindo sistema renina angiotensina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (*CGRP*), citocinas inflamatórias e o sistema trigeminovascular precisam

ser investigados mais a fundo por meio de estudos básicos e clínicos⁹. A dor de cabeça é uma das apresentações neurológicas mais comuns em pacientes com COVID-19¹⁰.

Dessa maneira, é necessário aprofundamento no estudo das características, repercussões e do tempo de evolução das cefaleias associadas à COVID-19 devido ao escasso estado da arte a respeito desse tema¹¹. Ademais, é importante a compreensão dos efeitos agudos e a longo prazo do SARS-CoV-2 sobre o sistema nervoso em pacientes com cefaleias pré-existentes e sobre a geração de novos fatores que a promovam¹².

Faz-se, portanto, imperiosa, uma caracterização mais robusta da cefaleia associada à COVID-19 para que seja compreendido se esse sintoma é mais comum como agravamento de um quadro preexistente no paciente ou se é decorrente da infecção viral pelo SARS-CoV-2 como um sintoma novo, uma vez que ambos os perfis estão presentes em estudos de caso realizados até o presente momento. Vale ressaltar que esse conhecimento é de grande valia para a medicina, devido à recorrente busca dos pacientes por consultas neurológicas com a queixa de cefaleia associada à essa infecção viral. Destarte, é necessário o aprofundamento no estudo dos diferentes padrões de cefaleia associada à COVID-19, para que se possa direcionar melhor o tratamento desses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIO:

- Avaliar a prevalência das diferentes características de cefaleia em pacientes que se infectaram com o SARS-CoV-2.

2.2 SECUNDÁRIOS:

- Descrever os quadros clínicos de cefaleia associada à COVID-19 para sua caracterização.
- Elucidar se a cefaleia relacionada à COVID-19 se manifesta mais comumente como um quadro novo ou como um agravamento de um quadro pré-existente desse sintoma.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A COVID-19 foi declarada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no dia 11 de março de 2020 devido a sua alta taxa de mortalidade¹³. Essa doença representa um desafio sem precedentes para o Sistema de Saúde implicando em uma reorganização dos seus componentes para atender às novas demandas, com ações focadas em serviços hospitalares que visem a ampliação do número de leitos, especialmente de terapia intensiva e de respiradores pulmonares. Já na atenção primária, o foco foi o isolamento, distanciamento social e vigilância dos casos com o intuito de reduzir o contágio e, por conseguinte, a mortalidade, na tentativa de cessar a progressão dessa doença². Hodiernamente, com o advento das diversas vacinas contra COVID-19 já disponíveis para a população, o enfrentamento da pandemia poderá alcançar outro patamar¹⁴.

Essa pandemia é causada pelo Sars-Cov-2, β -corona vírus zoonótico de RNA da família *coronaviridae* conhecida por causar infecções respiratórias. Foi primordialmente descrito no final de 2019 após casos registrados na China^{3,13}. O espectro clínico dessa infecção viral tem grande amplitude podendo apresentar-se desde um resfriado comum até uma pneumonia grave^{3,15}. Vale ressaltar que, idosos ou indivíduos com comorbidades prévias (diabetes, doenças cardiovasculares e renais) têm maior probabilidade de apresentar progressão mais agressiva com pneumonia e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), podendo manifestar acometimento cardíaco, hepático ou renal¹⁶.

Nesse cenário, uma grande variedade de sintomas foi descrita para esse novo coronavírus, dificultando assim, o seu diagnóstico clínico, necessitando de auxílio com diagnóstico laboratorial¹³. As principais manifestações sintomáticas dessa infecção viral são febre e tosse. Outros sintomas encontrados são: cefaleia, faringalgia, dispneia, diarreia, mialgia, vômitos, escarro ou expectoração, angústia ou dor torácica, fadiga, náusea, dor abdominal, rinorreia, coriza ou congestão nasal, tontura, calafrios, dor sistêmica, confusão mental, hemoptise, comprometimento do paladar e olfato^{13,16}.

Entre os 7 coronavírus conhecidos, destacam-se 3 (SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2) que são conhecidos como coronavírus zoonóticos de alta patogenicidade, pois causam infecções graves em seres humanos que acometem principalmente o trato respiratório superior e o trato gastrointestinal^{17,18}. Após os surtos do SARS-CoV (vírus da síndrome respiratória aguda grave), responsável pela pandemia de 2002/2003, iniciada na Ásia, o surto do MERS-CoV, (coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio) tendo relação com a pandemia de 2012, e o SARS-CoV-2 com a COVID-19, provou-se o mais mortífero comparado aos surtos anteriores, configurando a pandemia em 2020¹⁷. Tipicamente, as infecções por coronavírus se dão pelo envolvimento de receptores na superfície do hospedeiro por endocitose mediada por receptores e por pH. Cada coronavírus utiliza receptores específicos para essa invasão^{17,19,20}.

Fisiopatologicamente, o Sars-CoV-2 utiliza o receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) para ligar-se à superfície das células hospedeiras^{17,21}. Somado a isso, o SARS-CoV-2 promove a hiperativação de células T do sistema imunológico ocasionando lesão imunitária aguda nos doentes com COVID-19 pelo expressivo melhoramento das células Th17, contagem inferior e elevada citotoxicidade das células TCD8^{17,22}. Dessa maneira, por conta da desregulação da defesa das células imunitárias infectadas pelo Sars-CoV-2, é capaz de ocorrer um atraso no interferon tipo I (IFN I) e a expressão IFN de tipo III, que posteriormente culmina em uma resposta limitada do Gene Estimulado por Interferon. Então, ocorre a liberação de várias citocinas, incluindo IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , IL-17, MCP-1, IP-10 e IL-10; compondo uma tempestade de citocinas que promove inflamação, infiltração de macrófagos, neutrófilos e lesões pulmonares em doentes²³. Essa patogenicidade contribui para a possibilidade de agravamento da COVID-19 com consequências graves, síndrome respiratória e falência de órgãos.

No contexto de estudo dos complexos mecanismos de patogenicidade da COVID-19, compreende-se o motivo de os coronavírus e, especialmente, o Sars-CoV-2, possuir propriedades neurotrópicas podendo resultar em acometimento neurológico²⁴. Em estudo retrospectivo desenvolvido em Wuhan, na China, com 214 pacientes com COVID-19, foi relatado que 36,4% deles desenvolveram como sintomas neurológicos:

manifestações do sistema nervoso central (tonturas, cefaleia, perda de consciência, doença cerebrovascular aguda, ataxia, convulsões), acometimento do sistema nervoso periférico (alterações do paladar, do olfato, deficiência visual e dores nevralgias) e manifestações de lesões musculares esqueléticas. Nesse estudo foi demonstrado que os sintomas neurológicos tendem a se manifestar mais em portadores de COVID-19 em sua forma mais grave, que nas formas leves e moderadas^{24,25}.

Em suma, já é comprovado que o Sars-CoV-2 é capaz de causar danos no Sistema Nervoso Central. Os mecanismos pelos quais ele causa danos ao SNC são multifacetados, incluindo dano direto a receptores específicos, lesão celular secundária a liberação excessiva de citocinas, devido a hipóxia ou via fibras nervosas²⁶. Entre os diversos mecanismos de neuro-invasão envolvidos nesse dano destacam-se a ligação da proteína Spike do Sars-CoV-2 aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2, no endotélio capilar cerebral, causando uma quebra da barreira hematoencefálica com invasão do SNC^{24,27,28}, ou, com infecção de leucócitos portadores de receptores para ECA2, comprometendo a integridade da barreira hematoencefálica de forma alternativa²⁹.

Outros mecanismos de neuro-invasão são disseminação trans-sináptica³⁰, por meio do trato olfatório, pois a organização anatômica do nervo e bulbo olfatórios na cavidade nasal e no cérebro, a torna um canal entre o epitélio nasal e o SNC promovendo uma via de infecção em estágios iniciais da COVID-19. Logo, ocorre disseminação retrógrada via nervo olfatório^{24,26,31,32}. Somado aos mecanismos anteriores, a lesão hipóxica sugere a infecção do SNC por conta do dano alveolar com inflamação que acaba resultando em hipóxia e aumento do metabolismo anaeróbico em células cerebrais^{24,33}. Por fim, outro destacável meio de acometimento neuropatológico da COVID-19 é a lesão imunomediada decorrente da ativação da imunidade inata e adquirida com liberação de citocinas, quimiocinas, macrófagos e leucócitos com capacidade de favorecer lesão dos neurônios^{30,34}. Nesse contexto, é possível que haja acometimento neurológico secundário à resposta inflamatória sistêmica que ocorre em casos graves de pneumonia devido à COVID-19, podendo contribuir com dano neuronal^{5,24}.

Após essa breve elucidação a respeito dos mecanismos de neuro-invasão da COVID-19, chega-se ao objeto de estudo desse trabalho, as cefaleias associadas à COVID-19. Um estudo francês realizado com acompanhamento de 128 pacientes demonstrou que desse quantitativo, 82 tiveram cefaleias durante a fase aguda da doença, enquanto que 5 pacientes tiveram cefaleia persistente após remissão da febre e da dispneia³⁵. Esse estudo vai em contradição a outras pesquisas que mostraram prevalência mais baixa, entre 10 e 15% de cefaleias relacionadas ao COVID-19. Assim, levanta-se a hipótese de que esse número está subestimado devido à escassa quantidade de artigos que deem foco nas cefaleias³⁵⁻³⁷. Destaca-se ainda que a cefaleia e tontura são os sintomas neurológicos mais comuns entre pacientes com COVID-19^{31,38}. Ademais, apesar de as cefaleias já serem reconhecidas como sintomas da COVID-19, essas já estavam presentes nos surtos de coronavírus anteriores (MERS e SARS). Poucos estudos dão destaque a sua caracterização³⁹.

Em geral, no que se refere a caracterização das cefaleias, são considerados diversos elementos da anamnese: localização, caráter, intensidade, sintomas associados, fatores desencadeantes e tratamentos realizados⁴⁰. Após a coleta dessas informações, podem ser classificadas em cefaleias primárias, sendo as mais comuns enxaquecas; cefaleia tensional; em salvas; hemicrânia paroxística episódica e crônica; hemicrânia contínua e cefaleia tenso-vascular. E secundárias, que são aquelas relacionadas a doenças primárias, com variadas causas (infecciosas, inflamatórias, parasitárias, traumáticas, vasculares, tumorais ou metabólicas)^{41,42}. Dentre as cefaleias, as primárias prevalecem na população em geral; sendo as mais frequentes enxaqueca e cefaleia tensional^{4,43}.

No contexto da cefaleia associada à COVID-19, foi realizado um estudo com 73 pacientes no Hospital Universitário Oswaldo Cruz em Pernambuco, sendo que 47 pacientes se apresentaram com cefaleia relacionada à COVID-19. Desses, a maioria apresentou esse quadro no início dos sintomas da infecção pelo Sars-CoV-2, sendo essa cefaleia bilateral, latejante, de intensidade moderada a alta e tipo enxaqueca. Foram também encontradas cefaleia desencadeada pela tosse e cefaleias contínuas de intensidade moderada a grave. Ademais, percebeu-se que quem apresentava anosmia e ageusia relatava mais cefaleias com maior associação a fonofobia⁴⁴.

Têm sido relatadas cefaleias diárias persistentes no período de 6 semanas após infecção respiratória aguda^{8,45}. Somado a isso, um estudo desenvolvido nas clínicas, enfermarias e unidades de cuidados intensivos dos Hospital Universitário Walter Cantídio, Hospital Geral de Fortaleza e Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ) utilizou uma amostra de 24 pacientes e teve o seguinte resultado: a maioria dos pacientes apresentava cefaleia do tipo tensional, porém, a presença de febre em muitos pacientes e infecção por Sars-CoV-2 confirmada levou-se também a pensar em cefaleia atribuída à infecção viral sistêmica. Ademais, as características da cefaleia podem mudar ao longo do curso da COVID-19, estando relacionada a múltiplos fatores como a hipóxia ou ao uso de equipamentos de proteção pessoal⁴⁶. Nesse estudo não foram encontradas características que diferenciavam essa cefaleia relacionada à COVID-19 das cefaleias associadas a outras infecções virais diferentemente de estudos anteriores⁴⁶⁻⁴⁸.

Em suma, a cefaleia parece ser o quinto mais frequente sintoma associado à COVID-19, após febre, tosse, mialgia e dispneia^{39,49}, e sua prevalência varia muito entre os estudos^{35,39,49,50}. Portanto, os padrões de cefaleia relacionadas à COVID-19 variam muito quanto às suas características. Esse tema ainda tem um estado da arte pouco explorado na literatura e em âmbito clínico, necessitando de uma melhor caracterização das cefaleias associadas à COVID-19³⁵, sendo de grande valia para um tratamento mais individualizado e direcionado para cada perfil de paciente.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com avaliação da literatura que aborde a caracterização da cefaleia associada à COVID-19, buscando-se responder à pergunta de investigação: *Quais as características de cefaleia mais prevalentes em pacientes com a infecção viral pelo Sars-CoV-2?* A produção desta revisão seguiu as orientações do *checklist* PRISMA⁵¹.

4.2 Estratégia de busca

A pergunta de investigação foi desenvolvida dispendo da estratégia que se utiliza do acrônimo **P__O**: **População**: pacientes que contraíram infecção viral sintomática pelo Sars-CoV-2. **Outcome/desfecho**: características ou fenótipo da cefaleia que ocorreu como um sintoma da COVID-19. Esses dados foram utilizados para a realização de uma análise de prevalência das diferentes apresentações clínicas da cefaleia de modo a garantir uma elucidação a respeito de sua caracterização.

Os artigos foram selecionados em conformidade com a estratégia de busca com a obtenção dos descritores em saúde nas plataformas *Medical Subject Headings (MeSH)*, *Descritores em Ciências da saúde (DeCS)*. Esses descritores foram obtidos em inglês devido ao maior volume de estudos produzidos a respeito do tema nesse idioma. Também foi utilizado o operador booleano – “and” e “or” – com a finalidade de responder à pergunta de investigação, formulada com base na estratégia PICO aplicada ao estudo em questão.

Como estratégia de busca utilizou-se a combinação dos descritores: “headache AND characteristics AND COVID-19”; “phenotype AND headache AND COVID-19” na base PubMed e foi aplicado filtro para artigos observacionais (*Observational Study*), posteriormente realizou-se análise do título e resumo, sendo selecionados apenas estudos transversais. Já na plataforma BVS (Biblioteca Virtual em Saúde, MS), os artigos foram filtrados com uso dos seguintes descritores: “headache AND

characteristics AND COVID-19 AND Cross-sectional Study” e “phenotype AND headache AND COVID-19 AND Cross-sectional Study” com filtro para artigos e língua inglesa. Na Scopus, utilizou-se o acesso CAFE para a plataforma, posteriormente filtrou-se para artigos e inglês com os seguintes descritores: “headache AND characteristics AND COVID-19 AND Cross-sectional Study” e “phenotype AND headache AND COVID-19 AND Cross-sectional Study”.

Essa coleta foi realizada a partir das combinações de descritores supracitadas. Os sinônimos desses descritores foram conectados com o operador booleano “OR”. Os descritores da estratégia PICO foram:

P–População	COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • 2019 nCoV Disease • 2019 nCoV Infection • 2019 Novel Coronavirus Disease • 2019 Novel Coronavirus Epidemic • 2019 Novel Coronavirus Infection • 2019 Novel Coronavirus Outbreak • 2019 Novel Coronavirus Pandemic • 2019 Novel Coronavirus Pneumonia • 2019-20 China Pneumonia Outbreak • 2019-20 Wuhan Coronavirus Outbreak • 2019-nCoV Acute Respiratory Disease • 2019-nCoV Disease • 2019-nCoV Diseases • 2019-nCoV Epidemic • 2019-nCoV Infection • 2019-nCoV Infections • 2019-nCoV Outbreak • 2019-nCoV Pandemic • 2019-nCoV Pneumonia • 2019-New Coronavirus Epidemic • 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection • 2019-Novel Coronavirus Pneumonia • Coronavirus Disease 19
--------------------	----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<ul style="list-style-type: none"> • Coronavirus Disease 2019 • Coronavirus Disease-19 • COVID 19 • COVID 19 Pandemic • COVID 19 Virus Disease • COVID 19 Virus Infection • COVID-19 pandemic • COVID-19 Pandemics • COVID-19 Virus Disease • COVID-19 Virus Diseases • COVID-19 Virus Infection • COVID-19 Virus Infections • COVID19 • Disease 2019, Coronavirus • Disease, 2019-nCoV • Disease, COVID-19 Virus • Infection, 2019-nCoV • Infection, COVID-19 Virus • Infection, SARS-CoV-2 • Novel Coronavirus Pneumonia • Pandemic, COVID-19 • SARS Coronavirus 2 Infection • SARS CoV 2 Infection • SARS-CoV-2 Infection • SARS-CoV-2 Infections • Virus Disease, COVID-19 • Virus Infection, COVID-19 • Wuhan Coronavirus Epidemic • Wuhan Coronavirus Infection • Wuhan Coronavirus Outbreak • Wuhan Coronavirus Pandemic • Wuhan Coronavirus Pneumonia • Wuhan Seafood Market Pneumonia
O–Outcome/desfecho	<p>CHARACTERISTICS</p> <p>PHENOTYPE</p> <p>HEADACHE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Characteristics • Phenotype • Phenotypes • Bilateral Headache • Bilateral Headaches

		<ul style="list-style-type: none">• Cephalalgia• Cephalalgias• Cephalgia• Cephalgias• Cephalodynia• Cephalodynias• Cranial Pain• Cranial Pains• Generalized Headache• Generalized Headaches• Head Pain• Head Pains• Headache, Bilateral• Headache, Generalized• Headache, Ocular• Headache, Orthostatic• Headache, Periorbital• Headache, Retro-Ocular• Headache, Sharp• Headache, Throbbing• Headache, Unilateral• Headache, Vertex• Headaches• Headaches, Bilateral• Headaches, Generalized• Headaches, Ocular• Headaches, Orthostatic• Headaches, Periorbital• Headaches, Retro-Ocular• Headaches, Sharp• Headaches, Throbbing• Headaches, Unilateral• Headaches, Vertex• Hemicrania• Ocular Headache• Ocular Headaches• Orthostatic Headache• Orthostatic Headaches
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<ul style="list-style-type: none"> • Pain, Cranial • Pain, Head • Pains, Cranial • Pains, Head • Periorbital Headache • Periorbital Headaches • Retro Ocular Headache • Retro-Ocular Headache • Retro-Ocular Headaches • Sharp Headache • Sharp Headaches • Throbbing Headache • Throbbing Headaches • Unilateral Headache • Unilateral Headaches • Vertex Headache • Vertex Headaches
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fonte: Dados autorais.

4.3 Critérios de elegibilidade

Esta pesquisa foi desenvolvida a partir da busca sistemática de literatura disponível sobre o tema nas bases de busca PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde, MS) e Scopus, filtrando para estudos observacionais no PubMed, sendo posteriormente selecionados apenas os transversais e diretamente para transversais na BVS e Scopus conforme supracitado. Na seleção de artigos houve restrição de idioma, utilizando-se apenas de estudos em inglês e com ano de publicação entre 2019 e 2022. A coleta foi desenvolvida até agosto de 2022.

4.3.1 Critérios de inclusão

Estudos observacionais de corte transversal em pacientes com COVID-19 que se apresentaram sintomáticos e tiveram cefaleia como sintoma secundário à COVID-19 ou agravamento de cefaleia preexistente relacionado a infecção pelo Sars-CoV-2.

4.3.2 Critérios de exclusão

Pesquisas que analisem cefaleia relacionada a vacinação da COVID-19 e estudos nos quais a caracterização da cefaleia não foi abordada ou a descrição da prevalência não foi explicitada.

4.4 Identificação e seleção dos dados dos artigos

A seleção dos artigos foi feita com base nos critérios de elegibilidade e na leitura dos estudos, analisando quais atendem aos objetivos dessa pesquisa. Os responsáveis por essa análise foram dois revisores independentes que leram título e resumo realizando uma pré-seleção dos artigos. Posteriormente, ambos fizeram a leitura dos artigos na íntegra, separadamente, buscando-se atender aos critérios desta revisão. Foi realizada essa análise por dois revisores independentes e um terceiro revisor em caso de discordância a fim de se julgar as informações com maior imparcialidade. A coleta de artigos foi realizada de setembro de 2021 até agosto de 2022. Essa etapa ocorreu com armazenamento no *software Microsoft Office Excel, versão 2110*.

4.5 Extração de dados

Foram extraídos dados pertinentes sobre a caracterização da cefaleia associada à COVID-19 com o objetivo de elucidar essa relação patogênica e descrever a frequência dessas características. Então, analisou-se os diferentes padrões de cefaleia, buscando-se as variáveis do estudo nesses artigos.

Abordaram-se as seguintes variáveis nessa revisão: idade dos pacientes, sexo (feminino/masculino), temporalidade (entre a cefaleia e a fase sintomática da COVID-19 ou após a fase sintomática da COVID-19); características da cefaleia relacionada à COVID-19 (localização; qualidade; intensidade da dor, diagnóstico da cefaleia) e presença de cefaleia prévia.

4.6 Análise de risco de viés

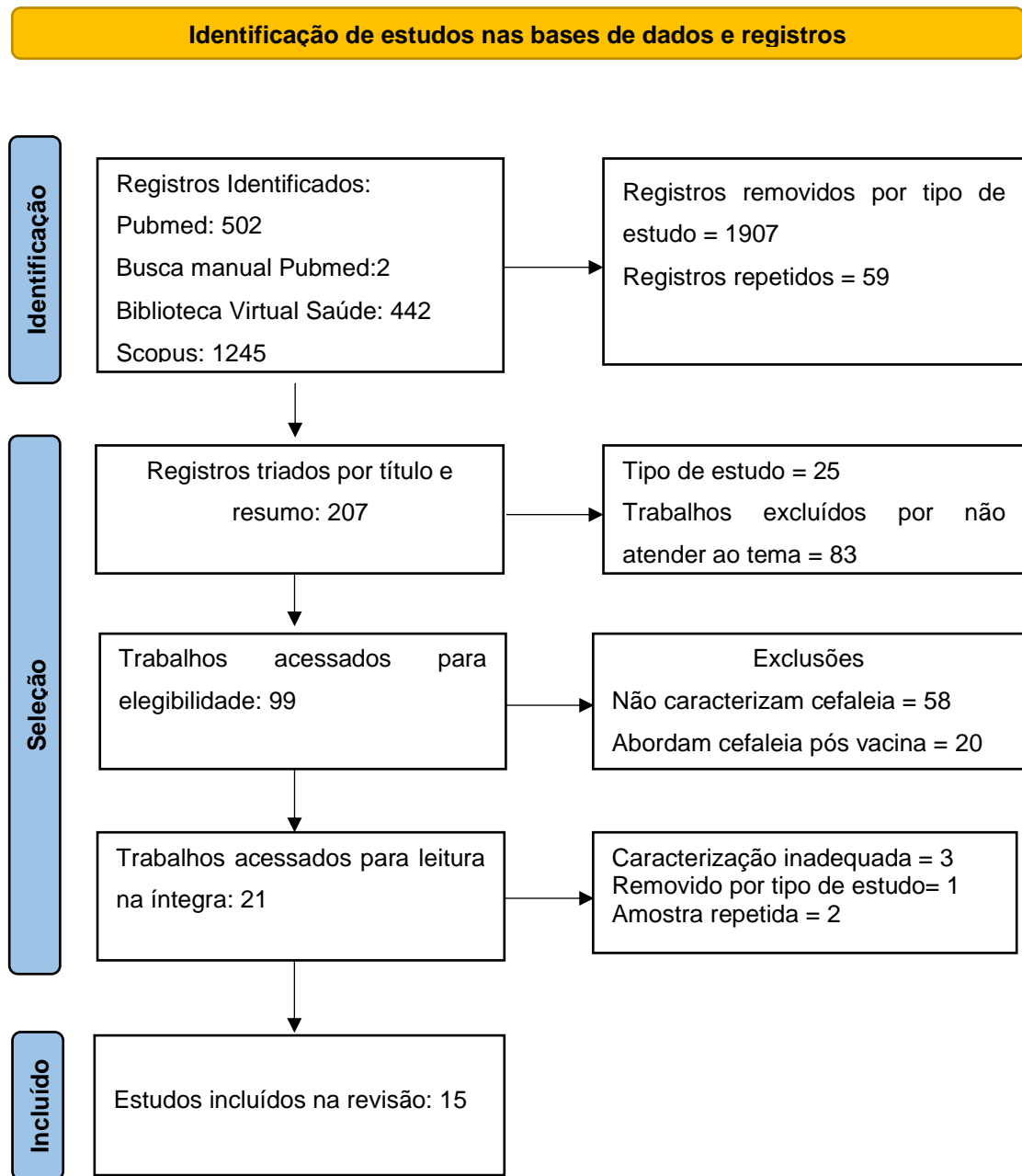
Para a análise do risco de viés dos estudos desta Revisão Sistemática foi utilizada a escala *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies (JBI)*⁵². Essa ferramenta avalia o risco de viés nos estudos de corte transversal com base em 8 questões que analisam: os critérios de inclusão, se foram claramente definidos; os sujeitos de estudo e os cenários descritos, atentando-se a descrição detalhada; questionar se a exposição foi medida em um caminho válido e confiável; ratificar se os critérios utilizados para medir a condição foram objetivos e normalizados; identificação de fatores de confusão declarados no artigo; estratégias para lidar com fatores de confusão declaradas; resultados medidos de maneira confiável e análise estatística, verificando se foi apropriada. Na *JBI* (Tabela 2), classificou-se como 1 ponto o item integralmente atendido; 0,5 ponto quando parcialmente atendido e 0 ponto quando o item não foi cumprido. Portanto, essa foi a ferramenta utilizada para analisar o risco de viés dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Em conformidade com a estratégia de busca referida anteriormente, 504 artigos foram selecionados no Pubmed, 442 artigos na BVS e 1.245 na Scopus totalizando 2.191 artigos, destes, 1.907 foram excluídos após aplicação do filtro para tipo de estudo. Ademais, foram encontrados 59 registros repetidos, sendo 45 registros duplicados, 10 triplicados e 4 quadruplicados, uma vez que dentro da mesma plataforma foi usada mais de uma estratégia de busca com descritores distintos. Posteriormente, 207 artigos foram triados por meio da leitura de títulos e resumos; com exclusão de 25 por não serem transversais e 83 por não atender ao tema. Então, após leitura de título e resumo, 99 trabalhos foram acessados para elegibilidade com análise dos resultados em busca das variáveis do estudo. Desses, 58 foram excluídos por não caracterizarem a cefaleia e 20 porque abordavam cefaleia pós-vacina. Portanto, 21 estudos foram triados para leitura na íntegra. Após a leitura, 6 estudos foram excluídos; 3 por apresentarem caracterização inadequada aos objetivos desta revisão: 2 por não caracterizarem a cefaleia explicitando as prevalências e 1 por apresentar dados inconsistentes nos resultados uma vez que o descrito não correspondia aos cálculos na metodologia (números calculados inadequadamente) com dados de pouca confiabilidade. Em adição, 1 estudo foi excluído por ser uma série de casos, não correspondendo ao tipo de estudo analisado nessa revisão e 2 por abordarem a mesma amostra que um estudo anterior com uma análise que não atendeu aos objetivos propostos.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos nas bases de dados e registros



Fonte: Dados autorais.

5.2 Características gerais dos estudos selecionados

A partir da análise dos resultados, pôde-se constatar a predominância de cefaleia relacionada à COVID-19 (diagnosticada por RT-PCR na maioria dos artigos^{44,53-61}) na faixa etária média de 44,8 anos e no sexo feminino^{53,56-58,60-64}. A temporalidade com a fase sintomática predominantemente apresentou-se no primeiro dia^{44,46,53,55,57,59,60,62,64} de sintomas sistêmicos; como febre, tosse, dispneia entre outros. A duração do quadro álgico foi variável entre os estudos com duração entre 2 e 7 dias^{44,53,55,58,60,62}. Em algumas pesquisas foi relatada cefaleia pós-Covid^{56,65}, necessitando de maior volume de literatura e aprofundamento no sentido de caracterização desse grupo, uma vez que não foi o foco dos estudos. A localização mais prevalente de cefaleia foi bilateral^{44,46,53,54,56,58-62,64} envolvendo os 2 lados do crânio em região frontal da cabeça^{44,46,53-57,59,62,64}. A qualidade da dor predominante foi latejante^{44,53,54,56,58-61,65}, sendo classificada como dor moderada na maioria dos casos^{46,53,54,56,57,59-62} tanto na *VAS (visual analogue scale)* quanto na escala *NRS (numeric rating scale)*. O diagnóstico da cefaleia predominante foi de uma nova cefaleia ocasionada pela COVID-19 que não se encaixa em classificações da *ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders – 3rd edition)*^{53,54,58-61,65}. Todavia também foi encontrada cefaleia classificada como “Atribuída à infecção viral sistêmica” de acordo com a *ICHD-3*^{46,57,62}. Analisando-se o histórico prévio de cefaleia, pôde-se constatar que em parte dos estudos que analisaram essa variável os pacientes não apresentavam cefaleia anteriormente^{46,53,54,63,64} e nos outros estudos em que os pacientes apresentavam enxaqueca ou cefaleia tensional era mais prevalente uma apresentação dessa cefaleia com padrão distinto da prévia^{58-62,64}. Vale ressaltar que a despeito da variabilidade geográfica entre os estudos, foi obtido padrão de cefaleia semelhante.

Tabela 1 – Caracterização da cefaleia associada à COVID-19 nos estudos selecionados

Autor/ Ano Local	Tempo de seguimento/ Perfil da amostra	Temporalidade	Duração	Localização	Qualidade	Intensidade	Diagnóstico	Cefaleia Prévia
Rocha-Filho <i>et al.</i> ⁴⁴ 2020, Brasil.	Entre 5 de maio e 17 de junho de 2020. 47 pacientes com cefaleia RT-PCR+; 56 (IIQ: 47–66) anos; Mulheres: 19 (40,4%); Homens: 28 (59,6%).	Cefaleia em média no dia 1 (IIQ1,5–2) de sintomas da COVID-19.	Média de 15 (IIQ 5-20) dias. Duração de ataque: 120 (IIQ: 90–1080) minutos.	Bilateral: 44 (94%); Frontal: 38 (80%); Temporal: 26 (55%); Parietal: 23 (49%); Occipital: 17 (36%).	Latejante 24 (51%); Pressão 20 (43%); Facada 2 (4%); Não sei 1 (2%).	Não declarou escala usada. Leve: 6 (13%); Moderada: 16 (34%); Grave: 25 (53%).	Tipo enxaqueca: 24 (51%); Cefaleia Tensional: 19 (40%); Cefaleia por tosse: 12 (26%).	30 (64%): cefaleia prévia à COVID-19; 18 cefaleia tensional (9 COVID-19); 12 enxaqueca (10 enxaqueca na COVID-19). 17 (36%): sem cefaleia prévia.
García-Azorín <i>et al.</i> ⁶² 2021, Espanha.	Entre 8 de março e 11 de abril de 2020. 458 pacientes RT-PCR+ e sorologia; 51 (IIQ 42–61) anos; Mulheres: 330 (72,1%); Homens: 128 (27,9%).	Mediana de 24 horas (mediana) entre cefaleia e sintomas da COVID-19.	Média de 7 (IIQ: 4–14, n = 374) dias; persistindo após 1 mês em 13%.	Bilateral: 350 (80,1%); Unilateral: 84 (19,2%); Linha média: 3 (0,7%); Frontal: 312 (70,9%); Temporal: 190 (43,9%); Parietal: 136 (31,4%); Occipital: 141 (32,6%); Periocular: 170 (39,3%); Vértice: 113 (26,2%); Cervical 118 (27,3%).	Latejante 64 (14,8%); Pressão 324 (74,7%); Facada 68 (15,7%); Elétrica 4 (0,9%); Queimação 9 (2,1%).	Intensidade média (0–10) na NRS: Homens: 6 (IIQ 5–8); Mulheres: 7 (IIQ 6–8). Intensidade moderada a severa.	Maioria com critérios para cefaleia aguda atribuída à infecção viral sistêmica (ICHD-3), mas 54% também tem critérios para cefaleia tensional e 25% para enxaquecas.	223 (48,7%): cefaleia prévia; 83 (18,1%): enxaqueca; 99 (21,6%): cefaleia tensional ou outras; 29,7%: sem cefaleia. 0% (mediana) IIQ (0-50%) de semelhança com cefaleia atual.

Autor/ Ano Local	Tempo de seguimento/ Perfil da amostra	Temporalidade	Duração	Localização	Qualidade	Intensidade	Diagnóstico	Cefaleia Prévia
Dos Anjos <i>et al.</i> ⁴⁶ 2021, Brasil.	Entre 22 de maio a 20 de julho de 2020. 24 pacientes RT-PCR+ em 7 (29,1%); Sorologia (IgM) em 17 (73,9%); 53,8±17,44 anos; Mulheres: 10 (41,7%); Homens: 14 (58,3%).	Cefaleia no dia 1 (1-10dias) de sintomas da COVID-19: 50% dos pacientes. Cefaleia persistente: 3 pacientes (12,5%).	> 1 dia: 8 (33,3%) pacientes; 1-24 horas: 15 (62,5%) pacientes; < 1 hora: 1 (4,2%) paciente.	Bilateral: 22 (91,7%); Unilateral: 2 (8,3%); Holocranial: 8 (33,3%); Frontal: 12 (50%); Temporal: 1 (4,2%); Occipital: 1 (4,2%); Retroorbital: 2 (8,3%).	Latejante: 3 (12,5%); Pressão: 12 (50%); Aperto: 9 (37,5%).	Intensidade média foi 6 (DP 1,83). 75% dos pacientes escores de 6 ou menos na escala VAS (dor leve a moderada).	Maioria com critérios para cefaleia por infecção viral sistêmica (ICHD-3).	18(75%): negam cefaleia prévia; 6 (25%): cefaleia prévia, sendo 4/6 (66,7%) com mudança de padrão de cefaleia.
Porta-Etessam <i>et al.</i> ⁶³ 2020, Espanha.	Entre 16 e 18 de abril de 2020. 112 profissionais de saúde Diagnóstico Clínico (80%) e RT-PCR+/sorologia (20%); 43,4±11,4 anos; Mulheres: 91 (81,3%); Homens: 21 (18,7%).	Média de 3,95 (DP 6,04) dias entre cefaleia e sintomas da COVID-19.	>4 horas: 28 (24,8%); 4-12 horas: 16 (14,2%); 12-24 horas: 6 (5,3%); 24-72 horas: 22 (19,5%); 72 horas-7 dias: 12 (10,6%); >7 dias: 12 (10,6%); Persiste:16 (15,0%).	Holocraniano: 48 (42,5%); Hemicranial: 14 (12,4%); Frontal, unilateral: 27 (23,9%); Occipital: 20 (17,7%); Ambos os olhos: 38 (33,6%); Periorbital unilateral: 8 (7,1%); Facial, unilateral: 2 (1,8%); Bochecha, unilateral: 1 (0,9%).	Latejante: 8 (7,1%); Pressão: 90 (80,4%); Facada: 12 (10,7%); Tipo choque elétrico, contínuo: 1 (0,9%); Tipo choque elétrico, breve: 1 (0,9%).	_____	44 profissionais (39,3%) atribuíram dores de cabeça à utilização de EPI.	83 (74,1%): negam cefaleia prévia; 20 (17,9%): enxaqueca prévia; 8 (7,1%):cefaleia tensional; 1 (0,9%): cefaleia em salvas.

Autor/ Ano Local	Tempo de seguimento/ Perfil da amostra	Temporalidade	Duração	Localização	Qualidade	Intensidade	Diagnóstico	Cefaleia Prévia
Souza <i>et al.</i> ⁵³ 2021, Índia.	Entre 1 de outubro a 31 de outubro de 2020. 76 pacientes. RT-PCR+; 48,89 ± 15,19 anos; Mulheres: 41 (53,9%); Homens: 35 (46,1%).	Cefaleia simultânea aos sintomas da COVID-19: 50 (65,8%); 2-5 dias após os sintomas: 16 (21,1%); 6-10 dias após o início dos sintomas: 9 (11,8%); 10 dias após a início dos sintomas: 1(1,3%).	5 dias: 60 (78,9%); <1 dia: 32(42,1%); 2-5 dias: 28 (36,8%); 6-10 dias: 5 (6,6%); >10 dias: 11 (14,5%).	Holocraniana: 25 (32,9%); Hemicraniana: 7 (9,2%); Bifrontal: 30 (39,5%); Bitemporal: 8 (10,5%); Bilateral occipital:4 (5,3%); Vértice: 2 (2,6%).	Latejante: 18 (23,7%); Pressão: 6(7,9%); Puxando: 18(23,7%); Dor surda: 34(44,7%).	Cefaleia leve (NRS 1–3): 19 (25%); Cefaleia moderada (NRS 4–6): 43 (56,6%); Cefaleia grave (NRS 7–9): 14 (18,4 %).	Nova cefaleia relacionada à COVID-19.	18 (23,7%): enxaqueca sem aura prévia (14 com episódios tipo enxaqueca na COVID-19). 10 (13,1%): cefaleia tensional prévia; 48 (63,1%): negam cefaleia prévia.
Karadas <i>et al.</i> ⁵⁴ 2021, Turquia.	Entre março e maio de 2020. 83 pacientes RT-PCR+; 48,40±15,90; Mulheres: 35 (42,2%); Homens: 48 (57,8%).	—	Duração de ataque cefaleia: > 9 horas; Frequência cefaleia: > 5 dias (IC=95%).	Bilateral: 77 (92,8%); Unilateral: 6 (7,2%); Frontal: 45 (54%); Frontotemporal: 3 (3,6%); Occipital: 13 (15,6%).	Latejante: 47 (56,6%); Pressão: 21 (25,3%); Facadas: 7 (8,4%); Outras: 8 (9,6%).	VAS 40-69: intensidade moderada; VAS > 70: intensidade grave; Moderada: 50(60,3%); Grave: 33(39,7%).	Nova cefaleia relacionada à COVID-19	85,5%: negam cefaleia prévia; 14,5%: cefaleia primária prévia.

Autor/ Ano Local	Tempo de seguimento/ Perfil da amostra	Temporalidade	Duração	Localização	Qualidade	Intensidade	Diagnóstico	Cefaleia Prévia
Kacem <i>et al.</i> ⁵⁵ 2020, Tunísia.	Entre 27 de abril e 16 de maio de 2020. 279 pacientes RT-PCR+.	Média de 1 dia entre cefaleia e sintomas do COVID 19. Primeiros 3 dias: 62,3%.	Média de 4 (2-7) dias.	Unilateral: 16 (5,7%); Generalizada: 80 (28,7%); Frontal: 124 (44,4%); Bitemporal 19 (6,8%); Occipital 20 (7,2%); Variável 13 (4,7%); Não especificado 7 (2,5%).	—	Não declarou a escala usada. Leve a moderada: 165 (59,1%); Severa: 110 (39,4%); Não especificada: 4 (1,4%).	—	—
Al-Hashel J, <i>et al.</i> ⁵⁶ 2021, Kuwait.	3 meses após a COVID-19 com 121 pacientes RT-PCR+; 32 com cefaleia nova; 35,29 ± 9,54 anos; Mulheres: 101 (83,5%); Homens: 20 (16,5%).	—	Cefaleia pré-covid-19: 8,66 ± 7,49 dias; Cefaleia pós-covid-19: 11,09 ± 8,45 dias.	Bi-frontal: 13 (40,6%); Temporal: 13 (40,6%); Occipital: 3 (9,3%); Difusa: 3 (9,3%).	32 pacientes com nova cefaleia: Latejante: 16 (50%); Pressão: 11 (34,4%); Explosão: 3 (9,4%); Dor maçante: 2 (6,2%).	VAS a partir de sem dor (=0); Pior dor imaginável (=10); Suave: 8 (25%); Moderado: 13 (40,6%); Grave: 11 (34,4%).	Cefaleia pós-covid tipo enxaqueca.	78/121 (64,5%): enxaquecas prévias; 11/121 (9,1%): cefaleia tensional; 32/121 (26,4%): nova cefaleia pós- COVID; 49/89 (55,1%): reportaram cefaleia diferente da prévia.

Autor/ Ano Local	Tempo de seguimento/ Perfil da amostra	Temporalidade	Duração	Localização	Qualidade	Intensidade	Diagnóstico	Cefaleia Prévia
Magdy <i>et al.</i> ⁵⁷ 2020, Egito.	Entre 1 de abril e 1 junho 2020. 172 pacientes RT-PCR+; 33 (IIQ 27,3-42) anos; Mulheres: 108 (62,8%); Homens: 64 (37,2%).	Antes de sintomas da COVID-19: 49 (28,5%); Simultâneo aos sintomas de COVID-19: 98 (57%); Após sintomas da COVID-19: 25 (14,5%).	Médias 6 (IIQ 2–16) horas. Frequência média de 7 dias/semana.	Difusa: 91 (52,9%); Frontal: 40 (23,3%); Temporal: 31 (18%); Occipital: 10 (5,8%).	Latejante: 28 (16,3%); Pressão: 70 (40,7%); Explosão: 45 (26,2%); Maçante: 29 (16,9%).	VAS Média 7 (IIQ 5–8).	Cefaleia atribuída à infecção viral sistêmica (ICHD-3).	Cefaleia prévia (52,9%) tem mais dores de cabeça relacionadas com a COVID-19 do que aqueles sem cefaleia (47,1%) (p=0,001).
Sahin <i>et al.</i> ⁵⁸ 2022, Turquia.	Entre janeiro e maio de 2021. 226 pacientes (96 com cefaleia nova) RT-PCR +; 40,76 ± 13,90 anos; Mulheres: 136 (60,2%); Homens: 90 (39,8%).	—	Duração de 4 dias em 164 pacientes (72,5%).	Cefaleia por COVID-19 (64): Bilateral: 29 (45,3%); Unilateral: 12 (18,8%); Holocraniana: 23 (35,9%); Frontal: 34 (53,1%); Temporal: 36 (56,3%); Cervical: 34 (53,1%); Vértice: 32(50%); Orbital: 26(40,6%); Facial: 22(34,4%).	Cefaleia por COVID-19 (64): Latejante: 26 (40,6%); Pressão: 22 (34,4%); Facada: 2 (3,1); Queimação: 14 (21,9).	Cefaleia por COVID-19 (64): VAS Leve: (1–3); Moderada: (4–6); Grave: (7–8); Muito grave: (9–10); Leve: 7 (10,9%); Moderada:18 (28,1%); Grave: 20 (31,3%); Muito grave: 19 (29,7%).	Nova cefaleia relacionada à COVID-19.	62/226 (27,4 %) pacientes: cefaleias relatadas antes da COVID-19, sendo 11/62 (17,7 %) semelhantes. 16/62 (25,8%): tinham cefaleias um pouco diferentes e 35/62 (56,4 %): tinham cefaleias completamente diferentes.

Autor/ Ano Local	Tempo de seguimento/ Perfil da amostra	Temporalidade	Duração	Localização	Qualidade	Intensidade	Diagnóstico	Cefaleia Prévia
Barut <i>et al.</i> ⁵⁹ 2021, Turquia.	Entre abril e junho de 2020. 209 pacientes com cefaleia (142 pacientes com nova cefaleia) RT-PCR+; 51,61±14,97; Mulheres: 69 (48,6 %); Homens: 73 (51,4%).	Antes de sintomas da COVID-19: 70/209 (33,5%) Simultâneo aos sintomas de COVID-19: 142/209 (67,9%).	—	Nova cefaleia (142): Bilateral: 129 (90,8%); Unilateral: 13 (9,2%); Holocraniana: 31 (21,8%); Fronto-orbital: 52 (40,6%); Parieto- occipital: 28 (19,7%); Vértice: 31 (21,8%).	Nova cefaleia (142): Latejante: 65 (45,8%); Pressão: 47 (33,1%); Facada: 5 (3,5%); Maçante: 16 (11,3%); Combinada: 6 (4,2%); Não foi descrita: 3 (2,1%).	VAS média nos 142 pacientes 5,91 (DP: 2,32).	Nova cefaleia relacionada à COVID-19.	44/209 (21,1%): descrevem cefaleias semelhantes às prévias à COVID-19. 107/209 (51,2%): reportaram um novo tipo de cefaleia.
Soares <i>et al.</i> ⁶⁵ 2021, Brasil.	Entre abril e agosto de 2020. 18 pacientes RT-PCR+ e IgM.	Cefaleia pós- COVID, após alta em hospital.	—	Unilateral: 9(50%); Cervical: 4(22,2%).	Latejante: 7(38,9%).	NRS Leve: 0(0); Moderada: 7(38,9%); Grave: 10(55,6%) Não informada: 1(5,6%).	Nova cefaleia relacionada à COVID-19.	Um padrão de cefaleia novo significativamente mais comum em doentes com COVID-19 comparados ao controle (39,1% vs. 2,7%; p=0,001).

Autor/ Ano Local	Tempo de seguimento/ Perfil da amostra	Temporalidade	Duração	Localização	Qualidade	Intensidade	Diagnóstico	Cefaleia Prévia
Oguz-Akarsu <i>et al.</i> ⁶⁰ 2021, Turquia.	Entre julho e setembro de 2020. 109 pacientes RT-PCR+; 39 (média 30-49); Mulheres: 64(58,7%); Homens: 45 (41,3%).	Média de 1.7 ± 3,0 dias. Dia de início da dor de cabeça: 1º dia: 68 (62,4%); 2º dia: 15 (13,8%); 3º dia: 8 (7,3%); 4º dia: 5 (4,6%); 5º dia: 2 (1,8%); >5 dias:11 (10,1%).	Duração média de 2– 4 dias.	Unilateral: 9 (8,3%); Bilateral: 97 (88,9%); Bilateral predominando em um lado: 3 (2,8%).	Latejante: 64 (58,7%); Pressão: 31 (28,4%); Facada: 9 (8,3%); Queimação: 8 (7,3%); Outros: 14 (12,8%).	NRS (1 = "sem dor alguma" e 10 = "pior dor imaginável"). Leve: 18 (16,5%); Moderado: 64 (58,7%); Grave: 27 (24,8%).	Nova cefaleia relacionada à COVID-19.	81 pacientes com cefaleia prévia. 69/81 (85,2%): relataram cefaleia diferente das anteriores, sendo 47 (cefaleia com mais frequência durante COVID- 19) e 30 (mais intensa que antes da COVID-19).

Autor/ Ano Local	Tempo de seguimento/ Perfil da amostra	Temporalidade	Duração	Localização	Qualidade	Intensidade	Diagnóstico	Cefaleia Prévia
Membrilla <i>et al.</i> ⁶⁴ 2020, Espanha.	Entre 31 de março e 27 de abril de 2020. 99 pacientes Provável COVID-19 e COVID-19 confirmado (RT-PCR+) conforme guia da OMS; 42,7 ± 11,5 anos; Mulheres: 63 (63,6%); Homens: 36 (36,4%).	Antes dos sintomas da COVID-19: 24 (24,2%); Simultâneo aos sintomas: 57 (57,6%); Após os sintomas: 18 (18,2%).	Mais de 24 horas sem remissão: 45 (45,5%); Menos de 24 horas: 54 (54,5%).	Bilateral: 86 (86,9%); Unilateral: 13 (13,1%); Holocraniana: 34 (34,3%); Hemicraniana: 3 (3%); Frontal: 34 (34,3%); Parietal: 12(12,1%); Temporal: 2 (2%); Occipital: 9(9,1%); Retro-ocular: 5 (5%).	Latejante: 14 (14,1%); Pressão: 73 (73,7%); Facada: 11 (11,1%); Queimação: 1 (1%).	VAS Leve (VAS <5); Moderada a grave (VAS ≥5); VAS ≥5: 89 (89,9%); sendo VAS ≥7: 60(60,6%).		25/99 (25,3%): com história prévia de enxaqueca e cefaleia diferente do habitual em 23/25; (92,0%) pacientes.

Autor/ Ano Local	Tempo de seguimento/ Perfil da amostra	Temporalidade	Duração	Localização	Qualidade	Intensidade	Diagnóstico	Cefaleia Prévia
Uygun <i>et al.</i> ⁶¹ 2020, Turquia.	Entre 1 e 16 de maio de 2020 203 pacientes Cefaleia prévia: 116 Sem cefaleia prévia: 87 RT-PCR+; 39,05 ± 11 anos; Mulheres: 121 (59,6%); Homens: 82 (40,4%).	—	Cefaleia prévia: Média de 52,1 (DP 57) horas; Sem cefaleia prévia: Média de 45,3 (DP 53) horas.	Apresentou razão de chances (<i>Odds ratio</i>) de 3,37 de cefaleia bilateral nos diagnosticados com COVID-19 em relação aos que possuíam diagnóstico negativo.	Cefaleia prévia com RT-PCR+ (n=116) Latejante: 50,9%; Pressão: 31,9%; Facadas: 12,9 %; Queimação: 2,6%; Sem cefaleia prévia com RT-PCR+ (n=87): Latejante: 32,5%; Pressão: 43,7%; Queimação: 2,3%; Facadas: 16,1%.	Não declarou escala usada; (128 responderam): Leve: 34 (26,6%); Moderada: 61 (47,7%); Grave: 30 (23,4%); Muito grave: 3 (2,3%).	Nova cefaleia relacionada à COVID-19.	112 repostas de pacientes com cefaleia prévia, sendo que 89/112 (79,5%): relataram cefaleias com características diferentes da anterior. 50% (56/112 pacientes): com cefaleia totalmente diferente e 29,5% (33/112 pacientes): algumas semelhanças e algumas diferenças.

Fonte: Dados autorais.

5.3 Avaliação metodológica dos estudos

Após realizar a análise de risco de viés através do questionamento dos 8 itens da *JBI* (ANEXO 1), o viés mais recorrente foi a falta de esclarecimento em relação às estratégias para lidar com fatores de confusão (item 6), estando ausente em 3 artigos^{53,54,58} e parcialmente atendido em 8 artigos^{44,46,55,56,59,61,62,65}. O segundo viés mais recorrente foi a falta de medição da exposição em maneiras confiáveis (item 3), que ocorreu em 9 estudos^{44,46,59-65}, devido a ocorrência de vieses que influenciaram na obtenção de amostra como o de seleção. Dentre os resultados obtidos, 3 artigos^{46,53,65} apresentaram mais vieses em relação aos demais e apenas 1 artigo⁵⁷ obteve nota máxima nessa avaliação. A média de pontuação dos estudos foi de 6,9 na pontuação estabelecida para *JBI* (ANEXO A – *JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES*).

Tabela 2 – Avaliação de qualidade pela *The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal*

ITEM	Rocha-Filho et al. ⁴⁴	García-Azorín et al. ⁶²	Dos Anjos et al. ⁴⁶	Porta-Etessam et al. ⁶³	Souza et al. ⁵³	Karadas et al. ⁵⁴	Kacem et al. ⁵⁵
1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1
3	0,5	0,5	0,5	0	1	1	1
4	1	1	1	0,5	0,5	1	1
5	1	1	1	1	0,5	0,5	0,5
6	0,5	0,5	0,5	1	0	0	0,5
7	1	1	1	1	1	1	1
8	0,5	1	0,5	1	1	1	1
TOTAL	6,5	7	6,5	6,5	6	6,5	7

Fonte: Dados autorais

ITEM	Al-Hashel et al. ⁵⁶	Magdy et al. ⁵⁷	Sahin et al. ⁵⁸	Barut et al. ⁵⁹	Soares et al. ⁶⁵	E. Oguz-Akarsu et al. ⁶⁰	Membrilla et al. ⁶⁴	Uygun et al. ⁶¹
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4	1	1	1	1	1	1	0,5	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1
6	0,5	1	0	0,5	0,5	1	1	0,5
7	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	0,5	1	1	1
TOTAL	7,5	8	7	7	6,5	7,5	7	7

Fonte: Dados autorais

6 DISCUSSÃO

No cenário da presente revisão sistemática, a cefaleia associada à COVID-19 predominou em adultos com média dentro do intervalo de 40 a 58 anos, enquanto que nos artigos de *Al-Hashel et al.*⁵⁶, *Magdy et al.*⁵⁷, *Oguz-Akarsu et al.*⁶⁰ e *Uygun et al.*⁶¹ obteve-se faixa etária média de adulto mais jovem, entre 33 e 39 anos. Quanto a predominância de sexo, foi constatada como majoritariamente feminina em 9 artigos^{53,56–58,60–64}. Faz sentido essa predominância, já que estudos revelam que a cefaleia, em especial tipo enxaqueca, é mais frequente em mulheres^{66,67}, pois existe a hipótese de que devido ao estrogênio, a excitabilidade de nervos sensoriais seja exacerbada nesse sexo^{67,68}.

Destaca-se que foi preeminente o surgimento de cefaleia nas primeiras 24 horas dos sintomas da COVID-19 na maioria dos estudos^{44,46,53,55,57,59,60,62,64}. Entretanto, 2 estudos fugiram ao padrão: *Porta-Etessam et al.*⁶³ encontrou média de 3,9 dias, enquanto o estudo realizado por *Soares et al.*⁶⁵ apresentou uma abordagem diferente, pois avaliou uma cefaleia pós-alta do hospital, não sendo a abordagem predominante encontrada nesta revisão, necessitando de melhor elucidação por meio de mais estudos sobre o tema.

No quesito duração, houve heterogeneidade tanto na forma como os dados foram coletados como nos resultados encontrados. Nesse contexto, não se obteve um padrão a respeito da média de dias. O que pode ser declarado é que a cefaleia durou entre 2 e 7 dias em 6 artigos^{44,53,55,58,60,62}. Já nos trabalhos que determinaram essa duração em horas, vale destacar que *Karadas et al.*⁵⁴ e *Rocha-Filho et al.*⁴⁴ abordaram a duração de ataque (tempo de crise álgica em sua fase aguda) e os episódios duraram entre 1 e 24 horas^{46,57,64}. Assim, é necessário que haja maior padronização na abordagem pelos autores.

A análise de *Uygun et al.*⁶¹ diferiu das demais, pois abordou a comparação das características da cefaleia entre os que já a possuíam e os que não apresentavam cefaleia previamente. Em portadores prévios obteve-se média de duração de 52,1 horas e entre os que possuíam uma cefaleia completamente nova que apareceu

durante a infecção pelo SARS-CoV-2 uma média de 45,3 horas. Já, *Al-Hashel et al.*⁵⁶ avaliou a cefaleia pré-covid e pós encontrando um aumento de sua duração em dias de $8,6 \pm 7,4$ dias para $11,0 \pm 8,4$ dias.

A respeito da localização da dor, foi encontrada uma cefaleia bilateral em 11 estudos^{44,46,53,54,56,58–62,64}, frontal em 10^{44,46,53–57,59,62,64} e holocraniana em 3 estudos^{53,63,64}. O artigo de *Soares et al.*⁶⁵ diferiu dos resultados demonstrados prevalecendo cefaleia unilateral com irradiação para o pescoço. Entretanto, se absteve as cefaleias pós-COVID-19. Na análise da qualidade da dor, houve maior preponderância de uma dor latejante^{44,53,54,56,58–61,65}, seguida por pressão^{46,57,62–64}.

No que diz respeito à intensidade, o padrão foi uma cefaleia de intensidade moderada à severa. Obteve-se cefaleia moderada^{46,53,54,56,57,59–62} como predominante, alguns relataram cefaleia grave^{44,58,64,65}. *Kacem et al.*⁵⁵, *Rocha-filho et al.*⁴⁴ e *Uygun et al.*⁶¹ não declararam a escala utilizada na avaliação da intensidade, podendo reduzir a confiabilidade dos dados.

Analisando-se a variável diagnóstico da cefaleia associada à COVID-19, 7 abordaram como se tratando de um novo tipo de cefaleia decorrente do dano viral^{53,54,58–61,65}. Outros a classificaram como “Atribuída à infecção viral sistêmica” conforme a *ICHD-3 (The International Classification of Headache Disorders)*^{46,57,62}. *Rocha-Filho et al.*⁴⁴ encontrou cefaleia tipo enxaqueca como predominante e *Al-Hashel et al.*⁵⁶ encontrou também prevalência maior de enxaqueca, mas estudou cefaleia pós-covid.

O objetivo secundário deste estudo foi esclarecer a relação da cefaleia associada à COVID-19 com quadros algícos prévios, no intuito de compreender se é um quadro novo ou agravamento de quadro. Em 5 artigos os pacientes durante a COVID-19 não possuíam cefaleia prévia^{46,53,54,63,64}, corroborando a hipótese de que seja uma nova cefaleia. Em outros 6, a cefaleia associada à COVID-19 apresentava características distintas das anteriores^{58–62,64}. *Rocha-Filho et al.*⁴⁴ e *Al-Hashel et al.*⁵⁶ estudaram populações com ampla prevalência de enxaqueca podendo ser um fator de confusão. Por fim, em alguns artigos analisados, os dados foram obtidos por chamadas telefônicas^{55,60,62,65}, ficando sujeitos a viés de memória ao acessar informações

prévias, viés de seleção e de perda de seguimento. Outros autores não declararam estratégias para lidar com fatores confundidores^{44,46,53-56,58,59,62,65}, sendo o erro mais recorrente. Os fatores de confusão não foram definidos claramente em seus textos em alguns casos⁵³⁻⁵⁵ e 7 autores abordaram vieses que influenciam na medição da condição^{44,46,60-62,64,65}.

Em adição, *Porta-Etessam et al.*⁶³ e *Membrilla et al.*⁶⁴ consideraram pacientes com diagnóstico clínico sem comprovação por exames, favorecendo falsos positivos. Outros 2 autores^{59,63} usaram questionários que não foram validados por uma equipe especializada em cefaleia. Ademais, *Uygun et al.*⁶¹ aplicou um questionário que foi respondido pelos pacientes no computador pessoal, estando sujeito a viés de relato. *Dos Anjos et al.*⁴⁶, *Rocha-Filho et al.*⁴⁴ e *Soares et al.*⁶⁵ estudaram amostras muito pequenas dificultando a generalização dos seus resultados, comprometendo assim, a validade externa de seus estudos.

A caracterização da cefaleia associada à COVID-19, pode auxiliar no diagnóstico precoce da infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez esse sintoma se manifesta no primeiro dia da fase sintomática da doença. Dessa maneira, o resultado dessa pesquisa dá suporte a conscientização de pacientes que apresentam a cefaleia com as características descritas nesta revisão^{9,46} a respeito da possibilidade de infecção pelo referido vírus. Ademais, recentemente é suscitada a possibilidade do uso da cefaleia como fator prognóstico para evolução positiva da COVID-19^{8,56,69}; sendo necessário mais estudos para comprovar esta hipótese.

7 CONCLUSÃO

Conforme demonstrado pela análise sistemática da literatura presente nesta revisão, as características de cefaleia mais prevalentes foram: localização bilateral e frontal, predominantemente latejante, com intensidade moderada, iniciando-se no primeiro dia de sintomas da COVID-19 e durando um média entre 2 e 7 dias. Levando-se em consideração a relação com a cefaleia prévia, a cefaleia associada à COVID-19 apresentou-se como um quadro novo e distinto da anterior. A respeito de diagnóstico, essa dor parece ser um novo tipo, decorrente da infecção viral pela COVID-19 com mudança de padrão em relação a cefaleia prévia. Em suma, o quadro clínico das cefaleias relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2 possui uma forma de apresentação padronizada, demonstrando que provavelmente não se dá de maneira aleatória, e sim, como consequência do potencial neuro-invasivo desse novo Coronavírus.

REFERÊNCIAS

1. Maassenvandenbrink A, De Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *J Headache Pain*. 2020;21(1):1–4.
2. Guadalupe Medina M, Giovanella L, Bousquat A, Magalhães de Mendonça MH, Aquino R. Primary healthcare in times of COVID-19: what to do? *Cad Saude Publica*. 2020;36(8).
3. Márcio C, Oliveira A De. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). 2020;53(2):18–9.
4. Ministério da Saúde. *Cadernos de Atenção Básica*, n. 28, Volume II.
5. Brito WGF, Silva JPDO. Impactos neuropatológicos do COVID-19. *Brazilian J Heal Rev*. 2020;3(3):4227–35.
6. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care*. 2021;34(3):1062–71.
7. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol [Internet]*. 2021;268(9):3059–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10406-y>
8. Caronna E, Ballvé A, Llauro A, Gallardo VJ, María Ariton D, Lallana S, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1410–21.
9. Toptan T, Aktan Ç, Başarı A, Bolay H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache*. 2020;60(8):1788–92.
10. Tolebeyan AS, Zhang N, Cooper V, Kuruvilla DE. Headache in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Narrative Review. *Headache*. 2020;60(10):2131–8.
11. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. *Headache*. 2020;60(8):1797–9.
12. Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache*. 2020;60(8):1806–11.
13. Rosa A, Neto DS, Raquel A, Carvalho B De, De EMN. Manifestações sintomáticas da doença causada por coronavírus (COVID-19) em adultos : revisão sistemática. 2020;
14. Guimarães R. Anti-covid vaccines: A look from the collective health. *Cienc e Saude Coletiva*. 2020;25(9):3579–85.
15. CI M. de Manejo Clínico Protocolo da Covid-19 de Manejo Clínico na Atenção Especializada Protocolo da Covid-19. 2020.

16. Xavier AR, Silva JS, Almeida JPCL, Conceição JFF, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2020;56:1–9. Available from: <http://www.scielo.br/j/jbpm/a/PrqSm9T8CVkPdk4m5Gg4wKb/?lang=pt>
17. Khan M, Khan ST. Epidemiology and Progress So Far. *Moléculas*. 2021;26(1):1–25.
18. Abramo JM, Reynolds A, Crisp GT, Weurlander M, Söderberg M, Scheja M, et al. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *Assess Eval High Educ* [Internet]. 2012;37(October):435. Available from: http://books.google.com/books?id=_DDwCqx6wpcC&printsec=frontcover&dq=unwritten+rules+of+phd+research&hl=&cd=1&source=gbs_api%255Cnpapers2://publication/uuid/48967E01-55F9-4397-B941-310D9C5405FA%255Cnhttp://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.p
19. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res*. 2008;18(2):290–301.
20. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
21. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):420–2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
23. Pasrija R, Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021;90(November 2020):107225. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107225>
24. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;87(March):18–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
25. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–90.
26. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020;38(7):1549.e3-1549.e7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024>
27. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2020;77:13–6.

Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.124>

28. Wrapp D, Wang N, S. Corbett K, A. Goldsmith J, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Endocrine* [Internet]. 2020;9(May):6. Available from: https://www.slideshare.net/maryamkazemi3/stability-of-colloids%0Ahttps://barnard.edu/sites/default/files/inline/student_user_guide_for_spss.pdf%0Ahttp://www.ibm.com/support%0Ahttp://www.spss.com/sites/dm-book/legacy/ProgDataMgmt_SPSS17.pdf%0Ahttps://www.n
29. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–8.
30. da Silva FSCA, Bucur A, Rosado SN, dos Santos Balhana S, Meneses-Oliveira CM. Neurological dysfunction associated with COVID-19. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2021;33(2):325–30.
31. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018–27.
32. Desforgues M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1):1–28.
33. Abdennour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L. Interaction cerveau-poumon. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(6):101–7.
34. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol* [Internet]. 2021;268(2):392–402. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10067-3>
35. Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, Salazard JP, Pereira B, Dallel R, et al. High Prevalence of Headaches During Covid-19 Infection: A Retrospective Cohort Study. *Headache*. 2020;60(10):2578–82.
36. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
37. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1902–14.
38. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-Leon J, Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci*. 2021;48(1):9–24.
39. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache*. 2020;60(7):1422–6.
40. Ben AJ, Schuch AF, Agostinho MR, Katz N. Resumo Clínico - Cefaleia. *Univ Fed do Rio Gd do Sul*. 2016;
41. Vieira EMF, Moraes M de. Eventos agudos na Atenção Básica - Cefaleia. Una-

- Sus [Internet]. 2013;1–31. Available from: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/806/1/PDF - Livro do Curso.pdf>
42. Ufsc U, Freitas FL, Freitas TG de. Eventos Agudos em Situações Clínicas.
 43. da Silva Junior AA, Mattos Tavares R, Pinto Lara R, Engler Faleiros B, Santiago Gomez R, Lúcio Teixeira A. Frequência dos tipos de cefaleia no centro de atendimento terciário do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(6):709–13.
 44. Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1443–51.
 45. Peng KP. Association between COVID-19 and headache: What evidence and history tell us. *Cephalalgia [Internet].* 2020;40(13):1403–5. Available from: <https://doi.org/10.1177/0333102420965969>
 46. dos Anjos de Paula RC, de Maria Frota Vasconcelos T, da Costa FBS, de Brito LA, Torres DM, Moura AEF, et al. Characterization of Headache in COVID-19: a Retrospective Multicenter Study. *Mol Neurobiol [Internet].* 2021;58(9):4487–94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02430-w>
 47. Silva MTT, Lima MA, Torezani G, Soares CN, Dantas C, Brandão CO, et al. Isolated intracranial hypertension associated with COVID-19. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1452–8.
 48. 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.
 49. Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, et al. Clinical characteristics of imported cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A multicenter descriptive study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):706–12.
 50. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
 51. 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.
 52. Moola S. Checklist for analytical cross sectional studies. *Joanna Briggs Inst Rev Man [Internet].* 2017;1–7. Available from: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools>.
 53. Souza DD, Shivde S, Awatare P, Avati A, John SK, Badachi S, et al. Headaches associated with acute SARS-CoV-2 infection: A prospective cross-sectional study. *SAGE Open Med.* 2021;9:205031212110502.
 54. 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.
55. Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, et al. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2021;42(1):39–46.
 56. Al-Hashel JY, Abokalawa F, Alenzi M, Alroughani R, Ahmed SF. Coronavirus disease-19 and headache; impact on pre-existing and characteristics of de novo: a cross-sectional study. *J Headache Pain.* 2021;22(1):1–10.
 57. Magdy R, Hussein M, Ragaie C, Abdel-Hamid HM, Khallaf A, Rizk HI, et al. 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.
 58. Sahin B, Celikbilek A, Kocak Y, Hizmali L. Patterns of COVID-19-related headache: A cross-sectional study. *Clin Neurol Neurosurg [Internet].* 2022;219(June):107339. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107339>
 59. Barut BÖ, Ulutaş S, Şahbaz G, Çelik A, Kara T şule, Öngörü P. COVID-19 related headache and its clinical characteristics. *Neurol Asia.* 2021;26(1):101–6.
 60. Oguz-Akarsu E, Gullu G, Kilic E, Dinç Y, Ursavas A, Yilmaz E, et al. Insight into pain syndromes in acute phase of mild-to-moderate COVID-19: Frequency, clinical characteristics, and associated factors. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2022;26(2):492–504.
 61. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Kocasoy Orhan E, et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *J Headache Pain.* 2020;21(1):1–10.
 62. García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, Alberdi A, Blanco M, Calcerrada I, et al. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–10.
 63. Porta-Etessam J, Matías-Guiu JA, González-García N, Gómez Iglesias P, Santos-Bueso E, Arriola-Villalobos P, et al. Spectrum of Headaches Associated With SARS-CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals. *Headache.* 2020;60(8):1697–704.
 64. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache.* 2020;60(10):2176–91.
 65. Soares FHC, Kubota GT, Fernandes AM, Hojo B, Couras C, Costa BV, et al. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2021;25(6):1342–54.
 66. Abraham A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Brill V. Sex differences in neuropathic pain intensity in diabetes. *J Neurol Sci.* 2018;388(February):103–6.
 67. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: Multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(12):859–66.

68. Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M, Kurth T, Maassen Van Den Brink A, Rohmann JL. Giving Researchers a Headache – Sex and Gender Differences in Migraine. *Front Neurol.* 2020;11(October):1–16.
69. Martelletti P, Bentivegna E, Luciani M, Spuntarelli V. Headache as a Prognostic Factor for COVID-19. Time to Re-evaluate. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(12):2509–10.

ANEXO A – JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES



JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>