

## **A interferência negativa nos quadros de cefaleia tensional durante a crise aguda e após a infecção por Covid-19: uma revisão sistemática**

*“The Negative Interference in Tension-Type Headache During the Acute Phase and After COVID-19 Infection: A Systematic Review”*

**Camila Aparecida Silva Martins<sup>1</sup>**

**Caroline Costa Carneiro<sup>2</sup>**

**Livia Justino Figueiredo<sup>1</sup>**

**Luís Felipe Magalhães Serne Leite<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmico(a) de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

<sup>2</sup> Médica orientadora, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

### **RESUMO:**

No ano de 2019, iniciou-se a pandemia da SARS-CoV-2, um coronavírus com alta capacidade de disseminação e transmissor da doença COVID-19, alcançando patamares globais. Havendo relatos e descrição de inúmeros sintomas durante a fase sintomática, a cefaleia foi reportada em cerca de 6-15% dos pacientes, e em estudos preliminares chegou a aproximadamente 60% dos casos, sendo altamente associada com quadros febris. A fisiopatologia está interligada a mecanismos diretos de injúria viral, como processos inflamatórios, podendo perdurar além da fase aguda, havendo casos de persistência após um longo período de infecção com intensidade moderada a grave. Este artigo trata-se de uma Revisão Sistemática feita por meio de bases de dados com critérios de elegibilidade sendo estudos completos publicados nos últimos 3 anos, cujo foco principal é a infecção por COVID 19 acentuando as crises de cefaleia tensional prévia e desenvolvidas durante a fase aguda. Os estudos evidenciaram como resultado a ineficácia de exames neurorradiológicos e exames laboratoriais, pois não houve alterações nos mesmos acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. A cefaléia na fase inicial da infecção foi associada ao histórico progresso de enxaqueca, assim tendo maior chance de perdurar pós infecção por covid-19. Conclui-se, portanto, que a infecção por COVID-19 acentua as crises de cefaleia, constatando a cefaleia tensional como um dos sintomas mais prevalentes, principalmente no sexo feminino, durante a infecção por SARS-CoV-2, além de ser mais prevalente em pacientes com histórico prévio de cefaleia e enxaqueca, sendo um sintoma persistente pós COVID-19.

**Palavras-chave:** Cefaleia Tensional. Covid-19. Crises agudas. Revisão Sistemática.

### **ABSTRACT:**

In 2019, the SARS-CoV-2 pandemic started, a coronavirus with a high capacity for spread and transmitter of COVID-19, reaching global levels. With reports and descriptions of numerous symptoms during the symptomatic phase, headache was reported in about 6-15% of patients, and in preliminary studies reached about 60% of cases, being highly associated with febrile conditions. Pathophysiology is interlinked with direct mechanisms of viral injury, such as inflammatory processes, and may last beyond the acute phase, with cases of persistence after a long period of infection with moderate to severe intensity. This article is about a Systematic Review made by means of databases with eligibility criteria being complete studies published in the last 3 years, whose main focus is COVID 19 infection accentuating previous tension headache crises and developed during the acute phase. The studies showed that neuroradiological and laboratory tests were ineffective, as there were no changes in them about the pathophysiological mechanisms involved. Headache in the early stages of infection was associated with a history of migraine progression, thus having a higher chance of enduring post-COVID-19 infection. It is therefore concluded that COVID-19 infection accentuates

headache attacks, noting tension headache as one of the most prevalent symptoms, mainly in females, during SARS-CoV-2 infection, and is more prevalent in patients with a previous history of headache and migraine, being a persistent symptom after COVID-19.

**Keywords:** Tension headache. Covid-19. Acute seizures. Systematic Review.

## 1. INTRODUÇÃO

No ano de 2019, iniciou-se a pandemia da SARS-CoV-2, um coronavírus com alta capacidade de disseminação, e transmissor da doença COVID-19, alcançando patamares globais. Havendo relatos e descrição de inúmeros sintomas durante a fase sintomática, a cefaleia foi reportada em cerca de 6%-15% dos pacientes, e em estudos preliminares chegou a aproximadamente 60% dos casos, sendo altamente associada com quadros febris. Contudo, embora frequente, a descrição das características dos sintomas da cefaleia podem ser inespecíficos e gerar dúvidas quanto a origem da dor. O diagnóstico diferencial deve considerar patologias de base, como cefaleias primárias, dores de origem funcional como o próprio aumento no uso de EPIs (equipamentos de proteção individual), além de quadros relacionados à ansiedade e outros fatores (PORTA-ETESSAM et al, 2022).

A dor em pacientes mais jovens é mais frequente, e pacientes que apresentam doenças pregressas que causem cefaleias, como enxaquecas e cefaleias tensionais, também apresentam maiores chances de quadros algícos persistentes após a infecção por SARS-Cov-2. A fisiopatologia possivelmente está associada a mecanismos diretos da injúria viral, processos inflamatórios, hipoxemia, coagulopatias e envolvimento do endotélio, e a dor pode durar mais que a fase aguda da doença, havendo casos onde há persistência mesmo após longos períodos depois da infecção (ROCHA-FILHO, 2022).

Embora a cefaleia relacionada ao COVID-19 deva ser classificada como “cefaléia de origem de infecção viral” sua sintomatologia pode ser muito semelhante à enxaqueca ou a cefaleia tensional, sem um predomínio claro de um padrão (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al, 2021). A dor é normalmente bilateral, de qualidade compressiva, pode ser de moderada a grave em intensidade, associada a náuseas, êmeses e fotofobia (DONO et al, 2021).

Diante da recente pandemia, e por ainda haver carência de estudos sobre a relação de intensidade da cefaleia tensional e a infecção por SARS-COV-2, em pacientes expostos e

pacientes não expostos a COVID-19, fica evidente a necessidade de maiores estudos sobre os casos descritos, e a observação da qualidade de seus resultados, visto ser uma patologia de alta incidência e do impacto que esta pode gerar na qualidade de vida dos afetados, se faz necessária essa revisão sistemática de literatura para esclarecer se a exposição a COVID-19 pode ser considerado um risco de agravo aos pacientes portadores de cefaleia tensional.

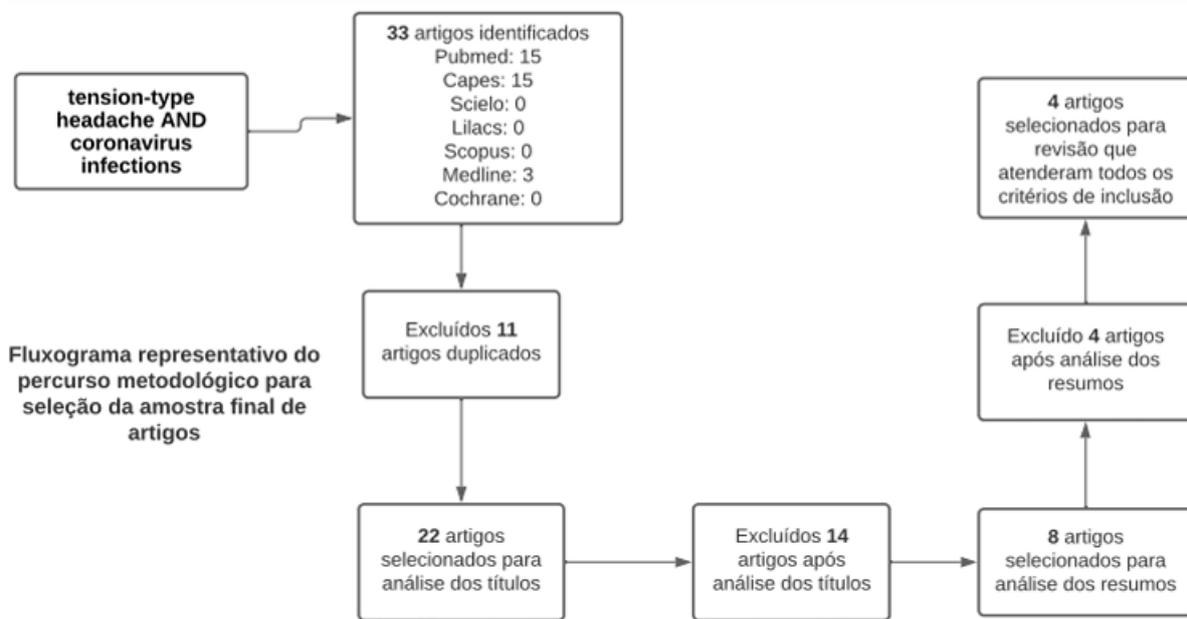
## 2. MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma Revisão Sistemática realizada no período de agosto de dois mil e vinte e dois a primeiro de novembro do mesmo ano. Esse tipo de estudo sumariza os resultados de estudos primários utilizando estratégias que diminuam a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos. Dessa forma, é possível ter acesso, de forma abrangente e confiável, a resultados de inúmeros trabalhos já publicados sobre um determinado tema (ROEVER, 2017). Ademais, Roever (2017) ainda define a Revisão Sistemática como:

(...) Processo de pesquisar, selecionar, avaliar, sintetizar e relatar as evidências clínicas sobre uma determinada pergunta e/ou tópico. Nos dias atuais, a revisão sistemática é considerada uma maneira mais racional e menos tendenciosa de organizar, avaliar e integrar as evidências científicas (ROEVER, 2017).

A presente revisão foi elaborada utilizando como base as etapas recomendadas para revisões sistemáticas - PRISMA checklist -, o qual contém vinte e sete itens, divididos em sete categorias, abrangendo: título, resumo, introdução, métodos, resultados, discussão e financiamento (PAGE et al, 2021). A pesquisa foi realizada por meio das bases de dados Scielo, Pubmed, Capes, Medline, Scopus, Lilacs e Cocharane com os seguintes descritores: cefaleia do tipo tensional AND infecções por coronavírus no DESC e tension-type headache AND coronavirus infections no MESH. Foram identificados 33 artigos e após a exclusão desses duplicados, restaram 22 para a análise dos títulos. Após realizar essa verificação, foram selecionados 8 artigos para análise dos resumos e 4 para a revisão, conforme demonstrado no fluxograma a seguir:

### **Fluxograma representativo do percurso metodológico para seleção da amostra final de artigos**



Fonte: elaborado pelos autores.

Os critérios de elegibilidade foram estudos completos publicados nos últimos três anos (2020-2022) em inglês e português. Os critérios de exclusão foram publicações feitas em outros idiomas, não completos e publicados a mais de três anos ou que não abordassem o tema, principalmente aqueles que associavam cefaleia tensional com outras infecções além do COVID 19. Ademais, a revisão teve como base estudo caso controle, coorte e relato de caso, os quais tiveram como foco principal a infecção por COVID 19 acentuando as crises de cefaleia tensional. Para correlacionar os estudos foi elaborado uma tabela com códigos, visando identificar cada artigo de forma individual. Sendo assim, cada artigo recebeu um código para citação no decorrer do estudo.

<b>TÍTULO DO ARTIGO</b>	<b>CÓDIGO</b>
New <u>daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases</u>	A1
The <u>presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study</u>	A2
<u>Headache Attributed to SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Related Headache — Not Migraine-like Problem- Original Research</u>	A3
Spectrum of <u>Headaches Associated With SARS CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals</u>	A4

Fonte: elaborado pelos autores.

### 3 MARCO TEÓRICO

#### 3.1 SINTOMATOLOGIA DA CEFALEIA NA CRISE AGUDA DE SARS-COV2

A partir dos artigos A2 e A3 selecionados e analisados, podemos inferir com base na amostra de casos acompanhados que o surgimento da cefaleia, sobretudo do tipo tensional e enxaqueca, foi um dos sintomas mais comuns nos pacientes que foram infectados pelo vírus SARS-CoV-2, chegando a abranger mais de 50% do total de pacientes acompanhados, indo de encontro com os achados na literatura (ROCHA FILHO, 2022). Outrossim, proporcionou novas análises como sendo ainda mais prevalente em pacientes que já tinham sintomas de cefaleia prévia e pacientes que desenvolveram os sintomas de cefaleia na fase aguda da doença. Nestes pacientes, os sintomas perduraram de forma mais prolongada e persistente (KACPRZAK, MALCZEWSKI, DOMITRZ, 2021) (FERNANDEZ-DE-LAS-PEÑAS, 2021).

#### 3.2 MAIOR PREVALÊNCIA DE CEFALEIA TENSIONAL NO SEXO FEMININO

Os estudos A2 e A4 demonstram também uma maior predominância no sexo feminino em comparação com o sexo masculino, na proporção de 6 para 4 (60%) no estudo A2 e de 8

para 2 (81%) no estudo A4. No que tange ao tempo de duração dos sintomas de cefaleia tensional, os estudos mostraram uma redução ao longo do tempo, porém podendo perdurar por mais de 180 dias, sobretudo em pacientes que apresentavam sintomas de cefaleia prévios à infecção por COVID-19. Comparando os dados obtidos através da análise e interpretação dos estudos citados com os achados na literatura no que concerne à maior prevalência no sexo feminino, pode-se correlacionar ao fato de que as mulheres possuem uma maior incidência e prevalência prévia de cefaleia, sobretudo do tipo tensional e enxaqueca, o que corrobora também os achados de que os pacientes que tinham um histórico de cefaleia prévia a infecção pelo vírus tiveram sintomas de cefaleia mais acentuados durante a fase aguda da doença e sequelas que perduraram por mais tempo (GARCÍA-AZORÍN et al, 2021). Cerca de 83% dos pacientes que apresentavam enxaqueca prévia ao vírus SARS-CoV-2 relataram o desenvolvimento de uma cefaleia do tipo tensional como novo sintoma pós-infeccioso (KACPRZAK, MALCZEWSKI, DOMITRZ, 2021). Vale ressaltar também que em nenhum dos estudos selecionados houve qualquer tipo de conflito de interesse.

### **3.3 ETIOLOGIA DA CEFALEIA NA CRISE AGUDA DE SARS-COV2**

De acordo com o estudo A1, o qual ambos os pacientes acompanhados foram submetidos a uma avaliação clínica e neurorradiológica completa além de amostra de sangue com pesquisa de biomarcadores inflamatórios também ter sido realizada, não foram reveladas nenhuma alteração patológica sendo então a causa mantida como idiopática, porém de acordo com a literatura a fisiopatologia da cefaléia na crise de covid 19 sugere surgir por meio de mecanismos provenientes ao acometimento sistêmico da doença e não de uma invasão primária do sistema nervoso central e de caráter inflamatório (SIQUEIRA, BRAGA, PAGLIA, 2022).

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O processo de busca nas bases de dados supracitadas originou um número total de 33 artigos. Os artigos encontrados foram compilados utilizando a plataforma EndNote, permitindo, assim, a identificação e exclusão de 11 artigos duplicados. Dos 22 artigos restantes foram selecionados ao final 4 artigos que atenderam aos critérios de inclusão.

### **Variáveis analisadas dos estudos revisados**

Artigo selecionado	Número de participantes	Ano de publicação	País	Autor	Desenho do estudo	Nível de evidência - GRADE
A1	2	2021	Itália	DONO, et al	Relato de caso	Muito Baixo
A2	615	2021	Espanha	FERNANDEZ-LAS-PEÑAS, et al	Caso controle	Baixo
A3	100	2021	Polónia	KACPRZAK, MALCZEWSKI, DOMITRZ	Caso controle	Baixo
A4	112	2020	Espanha	PORTA-ETESSAM, et al	Coorte	Moderado

Fonte: elaborado pelos autores.

O estudo A1 é um estudo do tipo relato de caso, o qual acompanhou 2 pacientes com cefaleia persistente e infecção por Sars-CoV-2, que foram submetidos à uma avaliação clínica e neurorradiológica completa, além de exames de sangue. No caso 1, foi acompanhado e feita a anamnese de uma mulher de 49 anos que procurou atendimento devido à uma cefaleia persistente que começou há 10 dias antes de sua admissão e que havia começado os sintomas 4 dias após o surgimento de sintomas respiratórios associados ao vírus Sars-CoV-2 no qual foi realizado o teste de sorologia com resultado positivo. Foram realizados os exames neurorradiológicos e de sangue, sem nenhum tipo de alteração ou presença de inflamação. A tabela 2 a seguir mostra a linha cronológica mostrando a correlação entre o surgimento dos sintomas do vírus Sars-CoV-2 e o posterior surgimento da cefaléia que se mostrou persistente.

No caso 2, foi acompanhado uma mulher de 41 anos que deu entrada na emergência com início súbito de astenia e hipoestesia do lado esquerdo, feito sua anamnese não foi constatado qualquer sintoma de cefaléia progressiva em um período de 5 anos. Foi realizado um teste swab nasofaríngeo para SARS-CoV-2, que resultou positivo. Foi realizado TC de crânio e exames de sangue, ambos sem alteração. No vigésimo dia de acompanhamento a paciente ainda apresentava uma cefaleia persistente sem resposta ao tratamento farmacológico. No estudo A2 do tipo caso controle, foi realizado o estudo com 615 pacientes internados durante a primeira onda do SARS-CoV-2, separando 2 grupos, um grupo de 205 pacientes que apresentaram sintomas de cefaleia durante a fase aguda e um segundo grupo de 410 pacientes que não apresentaram sintomas de cefaleia durante a fase aguda, e após 7 meses da alta do hospital foram realizadas entrevistas por ligações para os pacientes e feito questionário acerca dos sintomas relacionados ao SARS-CoV-2, tendo como resultado que os pacientes com cefaleia no início apresentaram um número maior de sintomas pós-COVID (taxa de incidência:

1,16, IC 95%: 1,03–1,30). A dor de cabeça no início foi associada a uma história anterior de enxaqueca (Odd Ratio: 2,90, 95% Intervalo de Confiança: 1,41–5,98) e com o desenvolvimento de cefaleia tipo tensão persistente como um novo sintoma pós COVID (Odd Ratio: 2,65, IC 95%: 1,66–4,24). O estudo A3, do tipo caso controle, reuniu 100 funcionários de saúde escolhidos aleatoriamente que apresentaram sintomas associados à doença de COVID-19, sendo 96 confirmados com sorologia positiva ao teste nos últimos 3 meses e aplicado um questionário para focar no transtorno de cefaleia primária e sua comparação com as características da cefaleia no COVID-19. No qual 83% dos participantes relataram cefaleia como um dos sintomas pós-COVID de intensidade moderada a grave e de duração média de 7-8 horas como mostra na tabela abaixo, sendo este o sintoma predominante mais frequente.

### Características da cefaleia, características acompanhantes e respostas ao tratamento

Table 2

Headache characteristics, accompanying features, and treatment responses of patients experiencing.

Headache Characteristics	Number of Participants Reporting Symptom
Tension-type headache (squeezing pain)	36 (43%)
Pulsating headache	14 (17%)
Unilateral headache	5 (6%)
Whole head localization	41 (49%)
Frontal lobe localization	24 (29%)
Occipital lobe localization	8 (10%)
Length of headache episode	From 1h headache to 7 day headache; mean episode length 7 h 53 min.
Accompanying nausea/vomiting	26 (31%)
Accompanying photophobia/phonophobia	12 (14%)
Escalation by physical effort	39 (47%)
Migraine aura preceding headache	6 (7%)

Fonte: KACPRZAK, MALCZEWSKI, DOMITRZ, 2021.

No estudo A4, do tipo Coorte. Foram observadas características da cefaleia em profissionais de saúde com infecção por SARS-CoV-2 clinicamente diagnosticada e/ou confirmada sorologicamente, por meio de questionários autoaplicáveis com intuito de caracterizar o tipo, duração e presença da cefaleia associada a outros sintomas. Foi

contabilizado um total de 112 questionários respondidos, sendo que 29 dos participantes relataram sintomas de cefaleia, levando cerca de 3,9-6 dias para seu surgimento após o diagnóstico do SARS-CoV-2. A tabela a seguir compara as características clínicas de cefaleia em indivíduos com e sem história de enxaqueca. Os entrevistados com história de enxaqueca mostraram exacerbação frequentemente relatada com atividade, náusea, e vômitos; nenhuma dessas diferenças foi estatisticamente significativa.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desse modo, conclui-se que sim, a infecção por COVID-19 acentua as crises de cefaleia visto que o aparecimento da cefaleia foi um dos sintomas mais corriqueiros nos acometidos pela infecção do vírus SARS-CoV-2. Sendo que, tornou-se ainda mais prevalente nos pacientes que possuíam sintomas de cefaléia prévia e nos que desenvolveram os sintomas de cefaléia na fase aguda da doença. Além de que, em torno de 6 a 45% dos pacientes, conforme os artigos supracitados, que se queixaram de cefaléia na fase aguda da doença, a cefaléia persistiu além da fase sintomática. Ademais, a cefaleia inicialmente foi relacionada a uma história anterior de enxaqueca, acarretando a cefaleia de tipo tensional persistente como um produto e um novo sintoma pós-covid, no qual complementou-se que a intensidade referida das dores de cabeça fora dada como moderada a grave, e de duração média de 7 a 8 horas. Assim, conclui-se que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 age de modo a exacerbar as crises de cefaleia tensional tangem elas tanto na intensidade e/ou duração.

## REFERÊNCIAS

DONO, F. et al. New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases. *Neurol Sci* 42. 3965–3968. 2021.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PENAS C, et al. The presence of headache at onset in SARS CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia*.41(13):1332-1341. 2021.

GARCÍA-AZORÍN, D. et al. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep* 11, 14674 (2021).

KACPRZAK, A.; MALCZEWKI, D.; DOMITRZ, I. Headache Attributed to SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Related Headache—Not Migraine-like Problem-Original Research. **Brain Sci.** 11, 1406. 2021.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: na updated guideline for reporting sistematic reviews. **The BMJ.** V. 372, n. 71, p. 1-9, jan. 2021.

PORTA-ETESSAM, J. et al. Spectrum of Headaches Associated With SARS-CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals. Headache. **The Journal of Head and Face Pain**, 60: 1697-1704. 2020.

ROCHA-FILHO, S. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. Headache. 2022 Jun;62(6):650 656. **Epub.** 2022.

ROEVER, L. Compreendendo os estudos de revisão sistemática. **Rev Soc Bras Clin Med.** 15(2):127-30, abr-jun. 2017.

SIQUEIRA, L. F. A.; BRAGA, I. P.; PAGLIA, B. A. R. Headaches and their relationships to Covid-19. **Research, Society and Development.** v.11, n.13. 2022.