BỆNH PHỔI HẬU COVID

TỪ LÝ THUYẾT ĐẾN THỰC HÀNH

TS BS Phan Vương Khắc Thái

Trưởng khoa Nội tổng hợp

Bệnh viện Tâm Trí Sài Gòn

Tóm tắt

Bệnh coronavirus 2019 (COVID-19) là một bệnh nhiễm trùng toàn cầu gây nên bởi coronavirus mới SARS-CoV-2. Trong giai đoạn cấp, COVID-19 có thể gây nên tổn thương nhiều cơ quan trong cơ thể. Điều này làm tăng nguy cơ đưa đến những vấn đề sức khỏe ảnh hưởng lâu dài mà mỗi cá nhân có thể phải đối mặt nhiều tháng sau nhiễm trùng ban đầu. Một vài bệnh nhân chịu ảnh hưởng nặng nề với những di chứng dài lâu của bệnh. Có ít nhất 55 ảnh hưởng liên quan với COVID-19. Năm biểu hiện thông dụng nhất là mệt (58%), nhức đầu (44%), rối loạn tập trung (27%), rụng tóc (25%), và khó thở (24%). Phổi là cơ quan đầu tiên bị ảnh hưởng bởi COVID-19 và các triệu chứng liên quan đến bệnh phổi như là ho, đau ngực, khó thở cùng với các bất thường dai dẳng trên hình ảnh ngực và chức năng phổi đã được chú ý sau hồi phục do nhiễm COVID-19. Ở thời điểm 9 tháng sau COVID-19, 30% bệnh nhân vẫn còn ít nhất một di chứng nào đó do COVID-19. Những biến chứng hô hấp dai dẳng có thể gây nên tỷ lệ bệnh đáng kể trong dân số, tàn tật kéo dài và ngay cả tử vong do xơ phổi tiến triển. Điều trị tất cả những bất thường này cần sự hiểu biết nhiều hơn để đưa ra những can thiệp riêng biệt và linh hoạt ở phòng khám hậu COVID-19 với sự tham gia của nhiều chuyên khoa với việc dùng thuốc, vật lý trị liệu và liệu pháp điều trị hành vi.

**POST-COVID LUNG DISEASES**

**FROM THEORY TO PRACTICE**

Phan Vuong Khac Thai, M.D., Ph.D.

Head of Internal Medicine

Tam Tri Sai Gon General Hospital

Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a pandemic infectious disease caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2). During acute illness, COVID-19 can cause damage to organs throughout the body. This increases the risk of long term health problems that individual may continue to face months after the initial infection. Some of the patients are wrestling with the long term sequelae of the disease. There are at least 55 long-term effects associated with COVID-19. The 5 most common manifestations were fatigue (58%), headache (44%), attention disorder (27%), hair loss (25%), and dyspnea (24%). The lungs are the first organs affected by COVID-19 and symptoms related to lung diseases such as cough, chest discomfort, dyspnea together with persistent abnormalities on chest imaging and lung function are noticed after COVID-19 recovery. At 9 months following COVID-19, 30% of the patients experience at least some COVID-19 sequelae. The persistent respiratory complications may cause substantial population morbidity, long-term disability, and even death due to the lung fibrosis progression. Management of all these effects requires further understanding to design individualized, and dynamic interventions in post-COVID-19 clinics with multiple specialties including medications, physical therapy, and cognitive behavioral therapy.

1. Mở đầu

Những báo cáo đầu tiên về một loại virus hô hấp mới và sau đó khẳng định là do một loại coronavirus, Coronavirus 2 gây hội chứng hô hấp cấp nặng (SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrom Coronavirus-2) bùng nổ tại Wuhan, Trung Quốc vào tháng 12 năm 2019 (1). Đây là loại virus có tính chất lan truyền nhanh và ngày 11 tháng 3 năm 2020, Tổ chức Y Tế thế giới đã tuyên bố bệnh coronavirus 2019 (COVID-19) là một trận dịch toàn cầu. Đến tháng 9 năm 2021, có gần 228 triệu ca nhiễm với trên 4,6 triệu ca tử vong trên thế giới (weekly epidemiological update on COVID19-WHO).

Biểu hiện lâm sàng của nhiễm SARS-CoV-2 thay đổi, từ mang mầm bệnh không triệu chứng đến viêm phổi không điển hình, tình trạng tăng viêm, suy hô hấp và hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS : acute respiratory distress syndrome) (2-3). Tần xuất tăng của bệnh huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch (venous thromboembolic : VTE) và thuyên tắc phổi (PE: pulmonary embolism) đã trở nên rỏ ràng (4) và đây là một chú ý quan trọng cho việc điều trị và theo dõi sau đó. Những người bị ảnh hưởng nặng nhất do COVID là người già và người có các bệnh đồng mắc như béo phì, tăng huyết áp và đái tháo đường (5). Cho đến nay, chỉ định thường gặp nhất nhập viện là viêm phổi do virus và trên 80% bệnh nhân nhập viện được chăm sóc ở bệnh viện đa khoa (6). Một tỷ lệ nhỏ hơn bệnh nhân với bệnh nặng hơn cần thông khí trợ giúp nhập săn sóc đặc biệt. Tỷ lệ tử vong do COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện là 26% ở bệnh viện đa khoa và tăng lên 32% ở săn sóc tích cực (6) (tỷ lệ này có thể dao động từ 16% đến 78%) theo các nghiên cứu (6-7).

Mặc dầu đa số người nhiễm COVID-19 hồi phục hoàn toàn, một vài người có thể không trở lại trạng thái bình thường như trước khi bệnh và điều này có khi kéo dài hàng tuần đến hàng tháng. Sự tồn tại các triệu chứng sau nhiễm COVID-19 đã được chú ý từ ban đầu rất sớm. Tình trạng sau COVID-19 được biết như là “ long COVID” là một từ bao gồm nhiều di chứng của nhiễm SARS-CoV-2 thay đổi tùy theo nhiều yếu tố như là độ nặng của bệnh, tình trạng tiêm vaccine, mức độ chăm sóc khi nhiễm.

Khi vaccine và các phương thức điều trị COVID-19 hiện hữu, mục tiêu chủ yếu là xác định và điều trị chủ động các biến chứng từ nhiễm trùng và nâng đỡ bệnh nhân ở giai đoạn hồi phục với mục đích bảo tồn tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Ở bệnh nhân có triệu chứng hậu COVID-19, các triệu chứng hô hấp như là khó thở, ho, đau ngực, giảm độ khuyếch tán khí, bệnh phổi mô kẽ, biến chứng sau nhồi máu phổi hay nhồi máu phổi mới khá thường gặp (8). Việc phát hiện, chẩn đoán sớm các tình trạng này để có hướng điều trị kịp thời là việc làm cần thiết.

2. Định nghĩa tình trạng sau COVID-19

Từ “ tình trạng sau COVID-19” bao gồm nhiều di chứng và triệu chứng có thể tồn tại kéo dài nhiều tuần đến nhiều tháng sau nhiễm SARS-CoV-2. Ở một số người, những triệu chứng này có thể dẫn đến suy chức năng làm việc hay ở nhà, và tăng số lần đến khám y tế. Hiểu biết toàn diện về tình trang hậu COVID-19 có thể giúp các nhà quyết định chính sách và hệ thống chăm sóc y tế trong việc thực thi các chính sách trong tương lai và vạch kế hoạch nhân lực y tế liên quan với tình trạng này.

Bảng 1 : Định nghĩa tình trạng sau COVID-19 (post COVID-19 Condition) (9)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nguồn | Danh từ | Định nghĩa |
| NICE (National Institute for Clinical Excellence) | **Long COVID** (bao gồm COVID-19 triệu chứng tiếp diễn và triệu chứng sau COVID-19) | **“Long COVID”** đặc trưng bởi sự tồn tại dai dẳng các dấu hiệu và triệu chứng của COVID-19 tiếp tục phát triển sau nhiễm COVID-19 cấp và có thể bao gồm cả COVID19 có triệu chứng tiếp diễn và triệu chứng sau COVID19  **Ongoing symtomatic COVID-19** : dấu chứng và triệu chứng tồn tại từ 4-12 tuần.  **Post COVID-19 syndrome:** dấu hiệu và triệu chứng phát triển trong hay sau nhiễm COVID-19, tiếp tục hơn 12 tuần và không do nguyên nhân khác. |
| CDC (Centers for Disease Control and Prevention) | **Post- COVID conditions** | Bệnh nhân có những vấn đề sức khỏe mới, tái phát, hay tiếp diễn 4 hay nhiều tuần sau nhiễm SARS-CoV-2 ban đầu. |
| WHO (World Health Organization) | **Post COVID-19 condition** | Tình trạng sau COVID-19 có thể xem như ở bệnh nhân không hồi phục về tình trạng sức khỏe ban đầu sau nhiễm hay được chẩn đoán COVID-19 ban đầu. |
| PHCA (Public Health Agency of Canada | **Post COVID-19 conditions** | Các triệu chứng tồn tại hay trở lại trong nhiều tuần sau bệnh COVID-19 cấp.  Điều này có thể chia ra thêm: các tình trạng sau COVID19 xảy ra 4-12 tuần (ngắn hạn) và > 12 tuần (dài hạn) sau chẩn đoán COVID-19 |

Hình 1: Các giai đoạn sau COVID



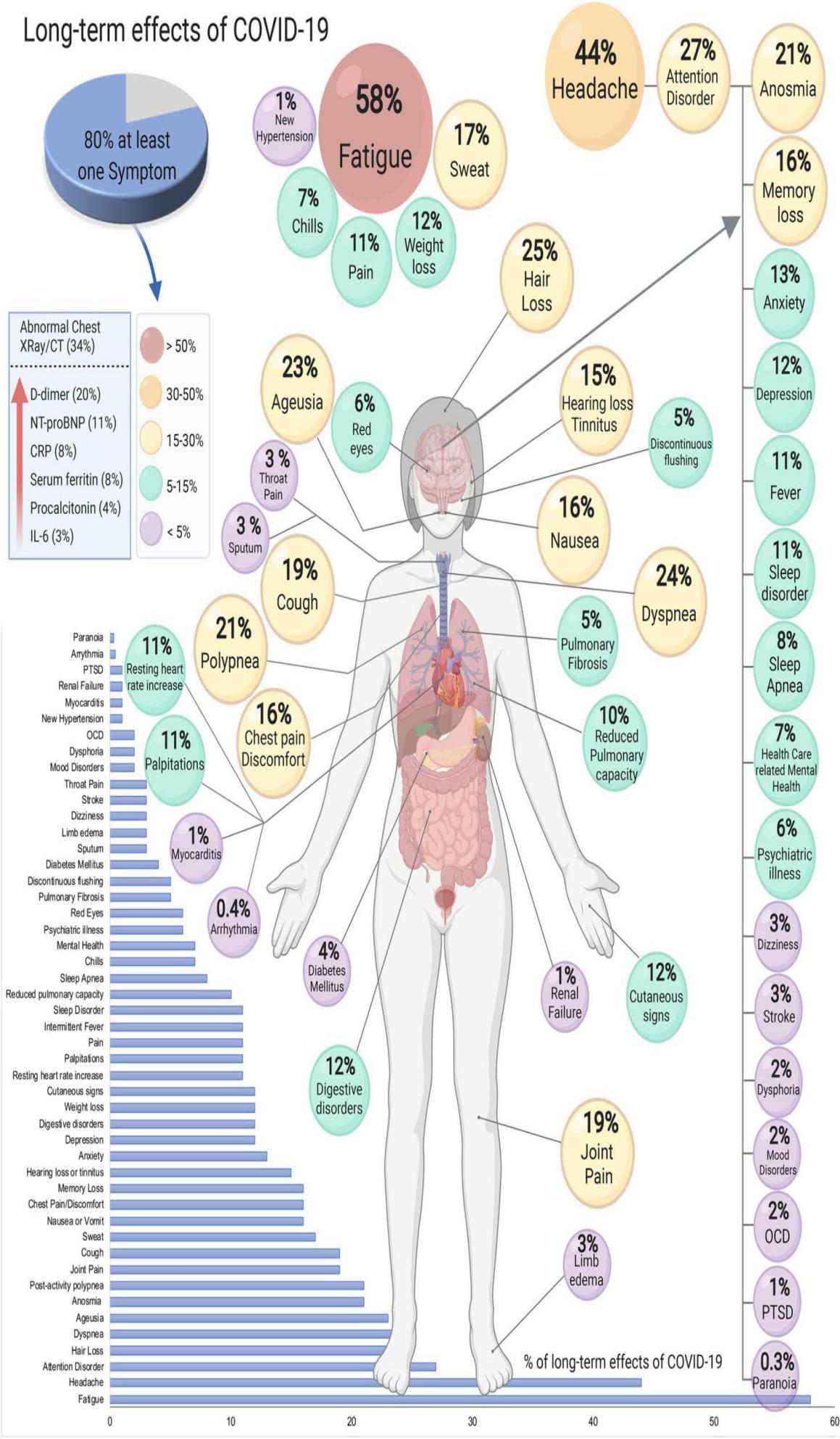
3. Các tác động lâu dài sau nhiễm COVID-19 (hình 2a-b)

COVID-19 có thể đưa đến các biến chứng y khoa và di chứng kéo dài nhiều tuần đến nhiều tháng sau khi hồi phục. Một nghiên cứu hệ thống và phân tích gộp (a systematic review and meta-analysis) cho thấy có khoảng 55 triệu chứng ảnh hưởng (effects) kéo dài từ 14 ngày đến 110 ngày sau COVID-19 và khoảng 80% các bệnh nhân sau nhiễm COVID-19 có ít nhất một hay nhiều triệu chứng đó (10). Năm triệu chứng thông dụng nhất là mệt (58%), nhức đầu (44%), rối loạn tập trung (27%), rụng tóc (25%) và khó thở (24%) (11). Các triệu chứng khác liên quan đến phổi (ho, đau ngực, giảm độ khuyếch tán, khó thở khi ngủ và xơ phổi), tim mạch (loạn nhịp tim, viêm cơ tim), thần kinh (sa sút trí tuệ, trầm cảm, lo âu, rối loạn tập trung, ám ảnh) và các triệu chứng khác như rụng tóc, ù tai, đổ mồ hôi đêm. Ngoài ra, một nghiên cứu từ Canada cho thấy có khoảng hơn 200 triệu chứng khác nhau ở 10 cơ quan liên quan tình trạng hậu COVID-19 trong đó các triệu chứng thường gặp nhất là mệt, khó thở, đau hay khó chịu, lo âu và trầm cảm (9). Tổ chức Y tế thế giới cho biết gần 1 trong 4 bệnh nhân nhiễm COVID có triệu chứng sau nhiễm COVID kéo dài ít nhất 1 tháng, và 1 trong 10 người có triệu chứng kéo dài hơn 12 tuần. Các yếu tố nguy cơ bao gồm chỉ số BMI cao (12), giới nữ (13), già (14), có nhiều triệu chứng trong giai đoạn cấp và nhiễm COVID nặng (15). Vaccine được xem giảm tình trạng hậu COVID do giảm nguy cơ nhiễm và giảm khả năng phát triển tình trạng hậu COVID khi bị nhiễm đột phá (breakthrough infection)(16).

Nhiễm COVID-19 dẫn đến tình trạng hậu COVID-19 như thế nào đang là đề tài nghiên cứu. Có bằng chứng cho rằng virus có thể gây tổn thương cơ quan ( thí dụ sẹo ở phổi) và đưa đến rối loạn chức năng sinh lý như là tăng đông, viêm mạch hay đáp ứng viêm. Sinh lý bệnh của tình trạng hậu COVID19 hầu như cũng có tình trạng miễn dịch đáng kể với một chuỗi các yếu tố miễn dịch như đáp ứng miễn dịch tăng với virus, hiện tượng tự miễn sau nhiễm virus, viêm và biến chứng tắc mạch (17).

Do tình trạng hậu COVID ảnh hưởng nhiều cơ quan, chúng ta cần một nhóm đa thành phần để phát triển các biện pháp ngăn ngừa, phục hồi chức năng, chiến lược điều trị lâm sàng để chăm sóc cho bệnh nhân hâu COVID-19 này.

Hình 2a: Tác động lâu dài của COVID-19 (10)



Hình 2b: Ảnh hưởng COVID19 và hậu COVID19 trên các cơ quan khác nhau (9)

Diagram

Description automatically generated

4. Tổn thương phổi sau viêm phổi COVID-19

Ở bệnh nhân sau nhiễm COVID-19, một chuổi những biểu hiện ở phổi, từ khó thở (với hay không lệ thuộc oxygen mãn tính), ho đến hủy hoại phổi xơ hóa, đã được báo cáo trong số những người sống sót sau COVID-19 (18). Tương tự với những người sống sót do hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS: acute respiratory distress syndrome) từ các nguyên nhân khác, khó thở là triệu chứng dai dẳng thường gặp nhất ngoài đợt cấp COVID-19, thay đổi từ 42-66% khi theo dõi trong khoảng thời gian 60-100 ngày (19-21). Nhu cầu cung cấp oxygen do thiếu oxy dai dẳng, hay cần giúp thở áp lực đường dẫn khí dương liên tục hay các biện pháp giúp đỡ hô hấp khác trong khi ngủ, đã được báo cáo lần lượt trong 6,6% và 6,9% bệnh nhân vào ngày 60 theo dõi trong một nghiên cứu ở Mỹ sau COVID-19 cấp (22). Trong một nghiên cứu ở Trung Quốc sau COVID-19, khoảng cách đi bộ 6 phút trung bình thấp hơn giá trị bình thường trong gần ¼ bệnh nhân vào thời điểm 6 tháng- một tần xuất tương tự trong những người sống sót do SARS (severe acute respiratory syndrome : hội chứng hô hấp cấp nặng) và MERS (Middle East Respiratory Syndrome: hội chứng hô hấp cấp Trung Đông) (23).

Trong những ca điển hình viêm phổi do COVID-19, hình ảnh Xq ngực cho thấy nhiều đám mờ ngoại vi hai bên ( hình 3).

Hình 3: Xq ngực **viêm phổi do COVID-19**



Ở một vài bệnh nhân COVID-19, hình ảnh phổi trên CT scan có những vùng mờ ground-glass và đông đặc thay đổi bao gồm những ổ tổn thương của hiện tượng phù, viêm phổi tổ chức hóa và tổn thương phế nang lan tỏa (hình 4).

Hình 4: CT scan **viêm phổi do COVID-19**



Những sự thay đổi xq trong COVID-19 có vẻ không hồi phục hoàn toàn ở tất cả bệnh nhân, và ở một vài người hiện tượng viêm tạo nên xơ phổi (hình 4).

Hình 5: CT scan bệnh nhân **sau COVID-19**



Trong nghiên cứu chụp CT ngực ở người COVID-19, 94% có tổn thương sẹo khi xuất viện ( thời gian trung bình 24 ngày sau triệu chứng khởi phát). Theo một nghiên cứu gộp thì 35% bệnh nhân sau COVID-19 còn thấy hình ảnh sẹo bất thường trên CT scan ngực ngay cả sau 60-100 ngày từ khi nhiễm ban đầu. Trong đa số các trường hợp bệnh nhân có hình ảnh của viêm phổi tổ chức hóa với dấu hiệu thâm nhiễm dạng kính mờ (ground-glass) hai bên, cận màng phổi phân phối vùng giữa và dưới phổi. Một số bệnh nhân có hình ảnh đông đặc dạng đường kẽ cận màng phổi và chung quanh phế quản, dạng phế quản co kéo (traction bronchiectasis), xơ nhu mô.

Hình 6: CT scan bệnh nhân viêm phổi sau COVID trước (A-B) và sau (C-D) khi dùng corticosteroid (24)



Thời gian tối ưu theo dõi Xq để đánh giá sạch tổn thương ở COVID-19 thì không biết. Trong những hướng dẫn của Anh quốc khuyến cáo chụp Xq ngực 6 tuần sau viêm phổi (do vi trùng hay virus) để loại trừ u phế quản đi kèm. Do hình ảnh viêm phổi của COVID-19 không giống ung thư và nhất là trong mùa dịch, nên khuyến cáo thời gian 12 tuần được xem là tối ưu để theo dõi sự hồi phục cũng như nếu tổn thương không hồi phục sẽ được chẩn đoán sớm. Do đó những hình ảnh bất thường tồn tại cùng với suy giảm sinh lý cho thấy bệnh nhân có nguy cơ cao bệnh phổi nhu mô kéo dài và là nhóm cần theo dõi sát và chỉ định xét nghiệm (25) .

Giảm độ khuyếch tán là một sự suy yếu sinh lý được báo cáo thường nhất sau COVID-19, với sự giảm đáng kể liên quan trực tiếp với độ nặng của bệnh COVID-19 cấp, tương ứng với các nghiên cứu ở người sống sót từ SARS và MERS, cúm H1N1 nhẹ và ARDS trước đây. Vào thời điểm xuất viện, một nghiên cứu 110 bệnh nhân với COVID19, 83% bệnh nhẹ-trung bình và 17% bệnh nặng, hầu như 1/2 các ca này có suy giảm khuyếch tán carbon monoxide (TLco: transfer factor of the lung for carbon monoxide). TLco thấp ở bệnh nặng và là chỉ số nhạy hơn các chỉ số chức năng hô hấp khác như dung tích sống gắng sức (FVC: forced vital capacity) và dung tích phổi toàn phần (TLC : total lung capacity). Chỉ số TLco/thể tích phế nang (Kco) thấp đáng kể ở người bệnh nặng so với người bệnh nhẹ cho thấy một mức độ bệnh lý mạch máu phổi (26) .

Nhiễm trùng COVID-19 cấp liên quan với tần suất cao bệnh lý thuyên tắc-huyết khối tĩnh mạch (VTE: Venous Thrombo Embolism) và huyết khối tại chỗ (27). Bệnh nhân còn tình trạng tăng đông trong một thời gian và việc bất động kéo dài ở những bệnh nhân nặng do COVID-19 đưa đến nguy cơ VTE thêm nữa. Một số bệnh nhân được chẩn đoán thuyên tắc phổi cấp (acute Pulmonary Embolism) và tắc nghẽn tĩnh mạch sâu trong giai đoạn hồi phục. Ngoài ra những biến chứng sau thuyên tắc phổi như bệnh lý thuyên tắc huyết khối mạn tính (chronic thromboembolic disease) và tăng áp phổi (pulmonary hypertension: PH) cũng cần chú ý.

Những con số ước tính về di chứng sau COVID-19 cấp từ những nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân với COVID-19 cấp nặng ( đặc biệt là những người thở oxy lưu lượng cao và thông khí không xâm lấn hay xâm lấn) là những người có nguy cơ cao nhất có những biến chứng phổi lâu dài, bao gồm giảm độ khuyếch tán khí dai dẳng và bất thường trên Xq phổi (như là xơ phổi).

5. Chăm sóc bệnh phổi sau COVID-19

Chăm sóc bệnh nhân sống sót sau nhập viện vì COVID-19 đã được chú ý như một ưu tiên quan trọng từ các chuyên gia, và hướng dẫn cho việc điều trị những bệnh này vẫn còn liên tục cập nhật. Máy đo độ bảo hòa oxy (pulse oximetry) đã được khuyến cáo như là một dụng cụ hữu ích theo dõi bệnh nhân với các triệu chứng dai dẵng. Một vài chuyên gia đưa ra đề nghị đánh giá bằng đo chức năng hô hấp và test 6 phút đi bộ cho những người khó thở dai dẳng, cũng như là chụp CT scan ngực độ phân giải cao vào lúc 6, 12 tháng. Trong tài liệu hướng dẫn của hội lồng ngực Anh, đánh giá những người sống sót sau COVID-19 trong 3 tháng đầu sau khi xuất viện dựa trên độ nặng của COVID-19 cấp và liệu có hay không bệnh nhân nằm săn sóc đặc biệt. Nhóm bệnh nhân COVID-19 cả nặng và nhẹ-trung bình được khuyến cáo đánh giá lâm sàng và xq ngực vào tuần 12, cùng với cân nhắc thực hiện đo chức năng hô hấp, test 6 phút đi bộ, xét nghiệm đàm và siêu âm tim tùy theo đánh giá lâm sàng. Dựa trên việc đánh giá ở tuần 12, bệnh nhân được khuyến cáo đánh giá CT scan ngực độ phân giải cao, CT csan động mạch phổi hay siêu âm tim hay tiếp tục theo dõi tiếp. Ngoài đánh giá ở tuần thứ 12, đánh giá lâm sàng sớm hơn về hô hấp, tâm thần và di chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE), cũng như là nhu cầu phục hồi chức năng, cũng được khuyến cáo vào tuần 4 và 6 sau khi xuất viện ở những người COVID-19 cấp nặng (định nghĩa như người có viêm phổi nặng, người nằm săn sóc đặc biệt, người già, hay người có nhiều bệnh nền). Điều trị với corticosteroids có thể hiệu quả trong một nhóm bệnh nhân với bệnh phổi viêm sau COVID-19 theo một nghiên cứu ở Anh. Ghép phổi đã được thực hiện trước đó đối với bệnh phổi tăng sinh sợi sau ARDS do nhiễm cúm influenza (H1N1) và COVID-19. Thử nghiệm lâm sàng liệu pháp chống xơ để ngăn ngừa xơ phổi sau COVID-19 đang được tiến hành (18).

**Tài liệu tham khảo**

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. ***N Engl J Med*** 2020;382:727-33.
2. Guan W-jie, Ni Z-yi, Hu Y, et al. Clinical characteristic of coronavirus disease 2019 in China. ***N Engl J Med Overseas Ed*** 2020;382:1708-20.
3. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICU of the Lombardy region, Italy. ***JAMA*** 2020. doi:10.1001/jama.2020.5394.
4. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. ***J Thrombo Haemost*** 2020. doi:10.1111/jth.14888.
5. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19-Georgia, March 2020. ***MMWR Morb Mortal Wkly Rep*** 2020;69:545-50.
6. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characteristisation Protocol: prospective observation cohort study. ***BMJ*** 2020;369:m1985.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. ***Lancet*** 2020;395:1054-62.
8. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. ***J. Am. Med. Assoc***. 324, 603-605 (2020).
9. Fahad Razak, Gabrielle M. Katz, Angela M. Cheung, Margaret S. Herridge, Arthur S. Slutsky, Upton Allen, Adalsteinn D. Brown, Gerald A. Evans, David M. Kaplan, Linda Mah, Laveena Munshi, Douglas G. Manuel, Andrew M. Morris, Paula A. Rochon, Kieran L. Quinn, Beate Sander, Brian Schwartz, Arjumand Siddiqi, Ashleigh Tuite, Amol A. Verma, Peter Jüni, Karen B. Born on behalf of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. Understanding the Post COVID-19 Condition (Long COVID) and the Expected Burden for Ontario. ***Science Briefs***. September 14, 2021. www.covid19-sciencetable.ca/science-briefs.
10. Sandra Lopez‑Leon, TaliaWegman‑Ostrosky, Carol Perelman, Rosalinda Sepulveda, Paulina A. Rebolledo, Angelica Cuapio & Sonia Villapol. More than 50 long‑term efects of COVID‑19: a systematic review and meta‑analysis. ***Scientific Reports*** (2021) 11:16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8.>
11. Alwan, N. A. Track COVID-19 sickness, not just positive tests and deaths. ***Nature*** 584, 170. https://doi.org/10.1038/d41586-020- 02335-z (2020).
12. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. ***Nat Med.*** 2021;27(4):626-631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
13. National Institute for Health Care and Excellence. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. ***NICE***. Published December 18, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/1-Identifying-peoplewith-ongoing-symptomatic-COVID-19-or-post-COVID-19-syndrome>
14. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. . ***NICE***. Published December 18, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3489.>
15. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. ***Int J Clin Pract***. 2021;75(3):e13746. https://doi. org/10.1111/ijcp.13746
16. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, et al. Risk factors and disease profile of postvaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID symptom study app: A prospective, community-based, nested, case-control study. ***Lancet Infect Dis***. Published online September 1, 2021. https://doi.org/10.1016/S1473- 3099(21)00460-6.
17. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. ***BMJ***. 2021; 374:n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.>
18. Ani Nalbandian , Kartik Sehgal , Aakriti Gupta et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**. Vol 27. April 2021; 601–615.
19. Chopra, V., Flanders, S. A. & O’Malley, M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. ***Ann. Intern. Med****.* https://doi.org/ 10.7326/M20-5661 (2020).
20. Halpin, S. J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. ***J. Med. Virol.*** *93;* 1013–1022 (2021).
21. Garrigues, E. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life afer hospitalization for COVID-19. ***J. Infect****.;*81 e4–e6 (2020).
22. Chopra, V., Flanders, S. A. & O’Malley, M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. ***Ann. Intern. Med****.* https://doi.org/ 10.7326/M20-5661 (2020).
23. Ahmed, H. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks afer hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. ***J. Rehabil. Med****. 52*, jrm00063 (2020).
24. Katherine Jane Myall, Bhashkar Mukherjee, Ana Margarida Castanheira. Persistent Post–COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. ***Ann Am Thorac Soc*.** Vol 18, No 5, pp 799–806, May 2021.
25. Peter M George ,1,2 Shaney L Barratt ,3,4 Robin Condliffe. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. ***Thorax*** 2020;75:1009–1016. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215314.
26. Huang, Y. *et al.* Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. ***Respir. Res;*** *21:* 163. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6 (2020).
27. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. ***J Thromb Haemost*** 2020;18:1421–4.