

Associação entre estados inflamatórios agudos e crônicos: Um estudo de caso-controle

Seema Mahesh¹ Mahesh Mallappa¹ Vitalie Vacaras² Viraj Shah³ Elena Serzhantova⁴ Nadezhda Kubasheva⁵ Dmitriy Chabanov⁴ Dionysios Tsintzas⁶ Latika Jaggi⁷ Atul Jaggi⁷ George Vithoulkas⁸

1 Centre for Classical Homeopathy, Bangalore, Karnataka, Índia

2 Department of Neurosciences, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romênia

3 Shah Homeopathic Clinic, Vastrapur, Ahmedabad, Índia

4 Novosibirsk Centre of Classical Homeopathy, Novosibirsk, Rússia

5 Clinic of Nadezhda Kubasheva, Moscou, Rússia

6 Department of Orthopaedics, General Hospital of Aitolokarnania, Agrinion, Grécia

7 H3 Centre of Classical Homeopathy, Nashik, Maharashtra, Índia

8 Department of Homeopathy, University of the Aegean, Syros, Grécia

Endereço para correspondência: Seema Mahesh, MD, Centre for Classical Homeopathy, No 10, 6th Cross Road, Chandra Layout, Vijayanagar, Bangalore 560040, Karnataka, Índia (e-mail: bhatseema@hotmail.com; cfchmahesh@gmail.com).

Tradução do original em inglês por: Nathalia Henrique Ursino Lopes

Recebido em: 12 de abril de 2023 - Aceito para revisão em: 05 de outubro de 2023 - Publicado online em: 09 de fevereiro de 2024

RESUMO

Contextualização: A febre é a marca registrada da resposta inflamatória aguda eficiente, que pode ser interrompida em condições inflamatórias crônicas. A "teoria do continuum" propõe que o retorno de estados inflamatórios agudos, com febre alta, prevê melhoras em doenças crônicas, durante o tratamento. Nosso objetivo foi investigar a observação feita, durante o tratamento homeopático clássico, de que existe tal associação entre a inflamação crônica e a inflamação aguda eficiente.

Métodos: Em um estudo de caso-controle, os registros de pacientes diagnosticados com condições inflamatórias crônicas, com pelo menos 6 meses de acompanhamento, sob tratamento homeopático, foram retrospectivamente coletados de consultórios médicos homeopáticos da Grécia, Índia, Romênia e Rússia. Vinte pacientes que melhoraram sob tratamento homeopático, e vinte controles, com idade correspondente dentre aqueles que não melhoraram, foram selecionados. A ocorrência de doenças infecciosas agudas comuns, com febre, durante o período de acompanhamento, foi investigada.

Resultados: A idade média dos casos e controles foi de 28,4 (DP: 16,64) e 27,9 (DP: 17,19) anos, respectivamente. 18/20 casos e 4/20 controles desenvolveram doenças infecciosas comuns, com febre. O valor do coeficiente V de Cramer foi de 0,551 ($p < 0,01$), indicando que a melhora foi maior em pacientes com febre do que sem. A razão de probabilidade de melhora com relação ao desenvolvimento de doenças infecciosas agudas foi de 36,0 (IC de 95%: 5,8 para 223,5). O modelo de regressão logística binária indicou contribuição significativa da ocorrência de infecções agudas com febre como um preditor para melhora na doença inflamatória crônica.

Conclusões: Observações clínicas homeopáticas clássicas indicam uma associação entre o estado inflamatório crônico no corpo e a capacidade de produzir uma inflamação aguda eficiente. Neste estudo de caso-controle, a ocorrência de infecções comuns, com febre, durante o tratamento, anunciou melhora na doença inflamatória crônica. Outros estudos robustos são necessários para substanciar essa descoberta.

Palavras-chave: Inflamação, febre, homeopatia

INTRODUÇÃO

A febre, uma resposta não específica, é uma característica fundamental da inflamação aguda.¹ Estudos imunológicos demonstraram a necessidade e a importância da febre na resposta inflamatória aguda eficiente contra patógenos.² Muitos estudos indicam que a resposta inicial, incluindo a febre, é necessária para que a resolução posterior ocorra.³⁻⁶ Em estados de imunidade comprometida, ou quando a inflamação aguda é excessiva ou deficiente, o componente febril parece estar ausente ou minimizado.⁷⁻¹¹ Muitas vezes, a hipotermia parece ser uma resposta defensiva nesses casos.¹² Wrotek e colegas propuseram e investigaram a ideia de que a capacidade de produzir febre depende do nível de glutathione nos tecidos. Eles demonstram que tanto a glutathione mais elevada, quanto mais baixa, sugerindo estresse oxidativo mínimo ou excessivo, respectivamente, estão associadas à ausência de produção de febre durante a inflamação aguda. Somente em níveis moderados de glutathione o organismo é capaz de produzir febre.^{13,14} Portanto, em um sistema cronicamente inflamado, sofrendo de estresse oxidativo excessivo, com níveis alterados de glutathione,¹⁵ a febre pode não se desenvolver durante as infecções. No entanto, com a resolução da inflamação crônica, essa capacidade pode retornar.¹⁶⁻¹⁸

Vithoulkas e Carlino propuseram a “teoria do continuum”, em que enfatizam a importância da febre alta como característica de um sistema imunológico eficiente. Eles propõem a ausência ou minimização dessa reação como um sinal de doença inflamatória crônica.¹⁹ Eles também afirmam que quando doenças crônicas começam a melhorar, sob tratamento homeopático, o retorno de doenças agudas simples, com febre alta, é um indicador prognóstico favorável. Isso implica em um retorno da capacidade de produzir uma resposta inflamatória eficiente, que eles alegam ser perdida durante o estado inflamatório crônico.

Esse fenômeno foi, de fato, observado em casos sob tratamento homeopático.^{16,17} Em uma série de casos envolvendo dermatite atópica, sob tratamento homeopático, a depuração da pele foi fortemente associada ao reaparecimento de infecções agudas com febre, que estavam ausentes desde o início da dermatite atópica. Os controles (casos de dermatite atópica que não responderam à homeopatia) não apresentaram ocorrência de infecções agudas com febre.¹⁶ Além disso, em um caso de glomerulonefrite negativa para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, o paciente conseguiu deixar a diálise sob terapia homeopática. Essa melhora foi associada ao retorno da infecção respiratória, com febre, que estava ausente desde o início da insuficiência renal.¹⁷ Uma exposição detalhada de um caso de artrite reumatoide juvenil, com 17 anos de acompanhamento, mostrou que o paciente apresentava infecções agudas recorrentes, típicas da infância, antes do início da artrite reumatoide. A linha do tempo mostra a ausência de quaisquer doenças agudas, com febre, até o paciente começar a melhorar com a homeopatia clássica individualizada. Não houve recidiva no longo período de acompanhamento.¹⁸ Alguns outros estudos publicados anteriormente relatam a ausência de febre associada a doenças inflamatórias crônicas, como a esclerose múltipla e o câncer.²⁰⁻²²

Com base nesses estudos e teorias, pretendemos investigar esse achado imunológico a nível de casos clínicos: de que o início da doença inflamatória crônica está associado à redução na ocorrência de doenças infecciosas comuns, com febre. Nossa hipótese é a de que um retorno desse tipo de infecção e da febre, durante o tratamento, anunciam melhora na doença crônica.

O objetivo deste estudo foi investigar se existe tal associação entre o estado inflamatório crônico (doença crônica) e a capacidade de desenvolver uma resposta inflamatória aguda eficiente durante infecções, e se a melhora no estado inflamatório crônico (doença crônica) está associada ao aumento da resposta

inflamatória aguda eficiente, com febre, conforme observado na prática homeopática clássica até o momento.

MÉTODOS

Nós projetamos um estudo de caso-controle, envolvendo registros de casos de vários consultórios médicos homeopáticos, incluindo três centros na Índia, dois na Rússia, um na Grécia e um na Romênia. Foram definidos como 'casos' os pacientes diagnosticados com doenças inflamatórias crônicas, que melhoraram consideravelmente em comparação com a primeira avaliação de admissão (de acordo com a avaliação clínica ou exames laboratoriais/radiológicos, conforme o caso) sob tratamento homeopático, com pelo menos seis meses de acompanhamento. Do mesmo banco de dados clínico, pacientes diagnosticados com doenças inflamatórias crônicas e que não responderam ao tratamento homeopático, com pelo menos 6 meses de acompanhamento, foram separados por idade. Desta última lista, um controle, com idade correspondente, foi selecionado aleatoriamente para cada um dos 20 casos melhorados, na respectiva faixa etária.

Os critérios de inclusão foram amplos porque os estudos anteriores observaram esse fenômeno na maioria das doenças inflamatórias crônicas. Os casos incluídos eram de doenças inflamatórias crônicas profundas (doenças/distúrbios neuropsiquiátricos, musculoesqueléticos, reumáticos, hormonais e metabólicos) com status de melhora medido por exames laboratoriais ou radiológicos respectivos ou, como na maioria dos casos, clinicamente, por meio da severidade dos sintomas e da condição geral do paciente.

Coletamos dados sobre idade, sexo, diagnóstico principal, comorbidades, período de acompanhamento, status de melhora da condição crônica e ocorrência de quaisquer doenças infecciosas agudas durante o acompanhamento, com detalhes sobre temperatura elevada para cada um dos casos e controles.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A razão de probabilidade foi calculada para estudar a associação da ocorrência de infecções agudas comuns, com febre, e a melhora na doença inflamatória crônica (embora isso não deva ser interpretado como um fator causal para o retorno de infecções agudas). Estatísticas correlacionais foram realizadas para a mesma associação, e um modelo de regressão logística binária foi desenvolvido para verificar a contribuição de infecções agudas, com febre, para o status de melhora na doença inflamatória crônica.

ÉTICA

O estudo original foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do *Centre for Classical Homeopathy*, Bengaluru, Índia, com dispensa do consentimento do paciente. O número de aprovação é o PP/AS/01/19-20. O estudo menor, posterior, com os mesmos dados, conforme relatado no presente artigo, não exigiu aprovação ética adicional.

RESULTADOS

Os dados foram coletados de 40 pacientes, sendo 20 casos e 20 controles. A variável primária em foco foi o status de melhora dos pacientes em relação à ocorrência de infecções agudas, com febre, durante o período de acompanhamento.

As características dos casos e dos controles são fornecidas na **Tabela 1**. A idade média dos casos e controles foi de 28,4 (desvio padrão [DP]: 16,64) e 27,9 (DP: 17,19) anos, respectivamente. A idade média da amostra total foi de 28,15 anos (DP: 16,76).

Ao comparar a melhora e não melhora com relação à ocorrência de febre e não ocorrência de febre (**Tabela 2**), foi visto que dos 20 pacientes que selecionamos como apresentando melhora, 90% (N=18) tiveram febre durante o período de acompanhamento, enquanto 10% (N=2) não desenvolveram febre. Com relação aos pacientes no grupo controle,

80% (N=16) não tiveram febre e apenas 20% (N=4) tiveram febre. O valor qui-quadrado de Pearson foi considerado significativo (19,798; $p < 0,01$), indicando que a observação de febre diferiu significativamente entre melhora e não melhora.

A razão de probabilidade para melhora com a ocorrência de infecções agudas, com febre, foi calculada e encontrada como sendo 36,0 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 5,8 para 223,5), indicando uma forte associação entre a melhora em estados inflamatórios crônicos e o retorno de infecções agudas com febre.

Estatísticas correlacionais foram calculadas para o status de melhora dos pacientes e a ocorrência de infecções agudas, com febre, durante o acompanhamento (**Tabela Suplementar S1**, disponível apenas online). O valor do coeficiente V de Cramer foi identificado como sendo 0,551 ($p < 0,01$), indicando que existe uma relação positiva moderada

significativa entre o status de melhora e a observação de febre durante o acompanhamento. Isso implica que a melhora foi ligeiramente maior entre os pacientes com febre do que entre os pacientes sem febre.

Foi realizado um modelo de regressão logística binária, com o status de melhora como variável dependente e a ocorrência de infecção aguda, com febre, como preditor (**Tabela Suplementar S2**, disponível apenas online). O valor R^2 de Cox e Snell foi encontrado como sendo 0,424, e o valor R^2 de Nagelkerke foi identificado como 0,565, indicando que a variação de 42,4% a 56,6% no status de melhora pode ser explicada pelas observações de febre.

A precisão percentual geral na classificação do status de melhora após a adição da febre como variável explicativa foi de 85%, o que é maior em comparação com os 50% esperados do modelo nulo (**Tabela Suplementar S3**, disponível apenas online).

Tabela 1: Características dos participantes

Características	Casos	Controles
Número de pacientes	20	20
Média de idade	28,4 anos (DP: 16,64)	27,9 anos (DP: 17,19)
Homens:Mulheres	8:12	10:10
Status de melhora	Melhorou	Não melhorou
Infecções agudas comuns durante o acompanhamento	18	4
Febre durante a infecção	18	4

Abreviações: DP, desvio padrão.

Tabela 2: Tabulação cruzada entre status de melhora e ocorrência de febre durante o acompanhamento.

Status de melhora	Ocorrência de febre durante o acompanhamento		Total
	Ocorrência	Não ocorrência	
Sem melhora	4 (20%) Residual = -2,1	16 (80%) Residual = -2,3	20 (100%)
Melhora	18 (90%) Residual = -2,1	2 (10%) Residual = -2,3	20 (100%)
Total (N=40)	22 (55%)	18 (45%)	40 (100%)
Qui-quadrado de Pearson	Valor = 19.798	df = 1 p	$p < 0.01$

Nota: Tabulações cruzadas de dois níveis de melhora (não melhorou e melhorou) contra dois níveis de observação de febre durante o acompanhamento (ocorrência e não ocorrência). O valor do qui-quadrado de Pearson é considerado significativo (valor=19,798; $p < 0,01$), indicando que a distribuição de casos é significativamente diferente entre o status de melhora e a observação da febre. df, grau de liberdade.

DISCUSSÃO

Observações da prática homeopática clássica foram a base para nossa hipótese. Investigamos se a doença inflamatória crônica está associada à redução na ocorrência de doenças infecciosas comuns, com febre, e se o retorno dessas infecções e da febre, durante o tratamento, indica melhora na referida doença crônica. Os resultados deste estudo de caso-controle somam evidências em apoio a esta hipótese. Estudos publicados anteriormente indicaram que a suscetibilidade a patógenos comuns está associada a um sistema imunológico mais saudável do que aqueles suscetíveis a patógenos oportunistas e resistentes.²³⁻²⁶ Eles também indicam que sistemas imunológicos saudáveis são capazes de desenvolver uma resposta robusta para neutralizar o patógeno e restabelecer a harmonia tecidual.⁹ Sistemas imunológicos comprometidos não são capazes de tal reação. Pode haver resposta reduzida ou agressiva, causando aumento da carga viral e hiper inflamação, o que pode até levar à morte do hospedeiro, cujas evidências recentes foram abundantes durante a pandemia do coronavírus, em 2019. Foi observado que pessoas com doenças inflamatórias crônicas tendem a reagir agressivamente, causando uma tempestade de citocinas prejudicial ao hospedeiro.²⁷⁻²⁹ No entanto, esse não foi o caso na maioria das pessoas que não tinham doenças crônicas. Isso está de acordo com as descobertas de Wrotek e colegas: de que é na faixa de estresse oxidativo moderado (medido pela quantidade de glutatona) que o organismo produz febre. Eles descobriram que em um ambiente de estresse oxidativo excessivo, como na doença inflamatória crônica, a febre é prejudicial ao hospedeiro, e a tendência é não

produzir febre.^{13,14} A hipotermia, como mecanismo de defesa, é preferida pelo organismo nesses casos.¹²⁻¹⁴

Descobrimos que os pacientes com doenças inflamatórias crônicas foram capazes de apresentar resposta inflamatória aguda, com febre, somente quando apresentaram melhora clínica em sua condição crônica. Os casos que não melhoraram raramente apresentaram qualquer resposta inflamatória aguda com febre.

Isso levanta uma questão pertinente, que precisa de investigação científica mais profunda para orientar a prática clínica: Qual é o papel da resposta inflamatória aguda na preservação da eficiência do sistema imunológico? Estamos comprometendo essa eficiência ao interferir na resposta aguda durante as infecções? Muitos pesquisadores fizeram a mesma pergunta, especialmente no contexto da resolução da inflamação.³⁰ O processo de inflamação aguda é fortemente orquestrado e muitos fatores que são ativados no momento inicial, incluindo citocinas e as enzimas COX e LOX, têm um papel a desempenhar, posteriormente, na resolução da inflamação e no estabelecimento da homeostase.^{2-5,31,32} A febre, especialmente, demonstrou ser necessária para que todos esses componentes sejam ativados, e surge o questionamento se a interrupção inadvertida da resposta febril dificulta a resolução, perpetuando a inflamação crônica.^{2,32} Com este estudo, conseguimos fortalecer a associação entre a resolução da inflamação crônica e o retorno da capacidade de produzir febre e resposta inflamatória aguda. No entanto, ainda precisa ser investigado se o oposto é verdadeiro, ou seja, que a perda da capacidade

de resposta inflamatória aguda é um sinal de desenvolvimento de inflamação crônica.

Há algumas limitações em nosso estudo, sendo a principal delas a falta de correspondência de doenças entre casos e controles. Os casos eram, em sua maioria, distúrbios neuropsiquiátricos e musculoesqueléticos raros, cuja correspondência foi difícil de encontrar como controles. Portanto, incluímos doenças inflamatórias crônicas em pacientes com a mesma idade como controles. Isso pode afetar a interpretação da resposta até certo ponto. No entanto, o objetivo era bastante amplo, incluindo todas as inflamações crônicas como fenômeno principal, e sua associação com a inflamação aguda eficiente. Portanto, o viés decorrente da falta de correspondência das doenças é insignificante. Nosso estudo foi pequeno, pois os critérios de inclusão e os detalhes disponíveis nos registros tornaram rigorosa a seleção dos participantes. Não consideramos uma única doença crônica, uma vez que o número de casos seria ainda mais restrito em práticas de nicho, como a homeopatia. Além disso, reconhecemos que pode haver um viés de seleção, já que os pacientes eram apenas de práticas médicas homeopáticas. Seria interessante ver se os pacientes que melhoraram com a medicina convencional também apresentaram esse padrão.

Este estudo é uma exploração preliminar desse padrão de exclusividade das condições inflamatórias agudas e crônicas, e a generalização é limitada, já que o estudo não tem robustez suficiente. No entanto, nossas descobertas fornecem bases sólidas para investigar mais profundamente essa associação entre inflamação aguda e crônica, para orientar a prática clínica e a formulação de políticas.

CONCLUSÕES

A observação clínica homeopática clássica de que existe uma associação entre o estado inflamatório crônico, no corpo, e a capacidade de desenvolver uma defesa inflamatória aguda, com febre alta, durante infecções comuns, foi investigada. Neste estudo de caso-controle, um retorno de infecções comuns, com febre, durante o tratamento, anunciou melhora na doença inflamatória crônica. A confirmação desta associação entre condições inflamatórias agudas e crônicas exigirá investigações com amostras de maior tamanho.

Destaques

- A febre é a marca registrada da resposta inflamatória aguda eficiente, e pode ser interrompida em condições inflamatórias crônicas.
- A “teoria do continuum” propõe que o retorno de estados inflamatórios agudos, com febre alta, anuncia uma melhora em doenças crônicas, durante o tratamento.
- Em um estudo de caso-controle, pacientes diagnosticados com doenças inflamatórias crônicas, com pelo menos 6 meses de acompanhamento, sob tratamento homeopático, foram retrospectivamente selecionados.
- 20 pacientes que melhoraram sob tratamento homeopático, e 20 controles com idades correspondentes dentre aqueles que não melhoraram, foram investigados para ocorrência de doenças infecciosas agudas comuns, com febre.
- A razão de probabilidade de melhora com relação ao desenvolvimento de doenças infecciosas agudas foi calculada, e a análise correlacional foi realizada. Um modelo de regressão logística binária também foi desenvolvido para entender a ocorrência de febre como um preditor de melhora.
- Neste estudo de caso-controle, o surgimento de doenças infecciosas agudas comuns, com

febre, durante o acompanhamento sob tratamento homeopático individualizado, foi associado à melhora na condição inflamatória crônica.

Preprint

A autorização ética inicial para coleta de dados foi para uma análise retrospectiva maior, de um banco de dados clínico incluindo 11.800 casos, conforme descrito em uma publicação preprint: <https://doi.org/10.22541/au.160269741.18547290/v1>

O presente estudo utilizou dados do repositório acima para um desenho de estudo diferente (estudo de caso-controle) e seu preprint está disponível online:

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2083679/v1>, postado em 22 de novembro de 2022. A alteração posterior na análise de dados do estudo não exigiu aprovação ética adicional específica. As alterações feitas no artigo atual, em comparação com a pré-impressão foram as seguintes: O título foi alterado de “Correlação” para “Associação” entre Estados Inflamatórios Agudos e Crônicos, um Estudo de Caso-Controle. O resumo é estruturado e o paradigma homeopático foi adicionado à hipótese. Mais esclarecimentos sobre os critérios de inclusão/exclusão, incluindo clareza sobre o significado de “estado inflamatório crônico”, foram adicionados. As declarações de autorização ética foram esclarecidas para refletir a natureza da aprovação original. Os gráficos na seção dos Resultados dos 20 casos e controles foram removidos, pois não acrescentavam à compreensão dos achados. A análise estatística foi aprimorada, juntamente com o cálculo da razão de probabilidade, o qui-quadrado de Pearson foi calculado e a análise estatística correlacional foi realizada. Um modelo de regressão logística binária também foi desenvolvido e descrito nos Resultados. O contexto da homeopatia foi adicionado às conclusões.

Material Suplementar

Tabela Suplementar S1. Correlação entre o status de melhora e a ocorrência de infecções agudas, com febre, durante o acompanhamento.

Tabela Suplementar S2. Resumo do modelo.

Tabela Suplementar S3. Tabela de classificação.

Disponibilidade de Dados e Material

Os conjuntos de dados gerados e/ou analisados durante o estudo atual podem ser solicitados aos autores.

Contribuições dos autores

S.M., M.M., V.V., V.S., E.S., N.K., D.C., D.T., L.J. e A.J. foram os principais médicos que coletaram e analisaram os dados. S.M. escreveu o artigo e cuidou das referências. G.V. é o aprovador e garantidor do trabalho. Todos os autores leram a versão final e aprovaram a submissão ao periódico.

Financiamento

Nenhum.

Conflitos de interesse

Nenhum declarado.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Anjum Warsi, Amritha Belagaje e Pooja Dhamodar pela assistência técnica prestada.

REFERÊNCIAS

- 1 Rather LJ. Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. Bull N Y Acad Med 1971;47:303–322
- 2 Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. Nat Rev Immunol 2015;15:335–349

- 3 Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005;6:1191–1197
- 4 Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev* 2020;39:337–340
- 5 Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J* 2017;31:1273–1288
- 6 Blatteis CM. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? *J Therm Biol* 2003;28:1–13
- 7 Shimazui T, Nakada TA, Walley KR, et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care* 2020; 24:387
- 8 Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and immunosenescence in the elderly patient: a review. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:20
- 9 Wrotek S, LeGrand EK, Dzialuk A, Alcock J. Let fever do its job: the meaning of fever in the pandemic era. *Evol Med Public Health* 2020;9:26–35
- 10 Bhavani SV, Huang ES, Verhoef PA, Churpek MM. Novel temperature trajectory subphenotypes in COVID-19. *Chest* 2020;158:2436–2439
- 11 Smith BJ, Price DJ, Johnson D, et al. Influenza with and without fever: clinical predictors and impact on outcomes in patients requiring hospitalization. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa268
- 12 Liu E, Lewis K, Al-Saffar H, et al. Naturally occurring hypothermia is more advantageous than fever in severe forms of lipopolysaccharide-and Escherichia coli-induced systemic inflammation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R1372–R1383
- 13 Wrotek S, Sobocińska J, Kozłowski HM, Pawlikowska M, Jędrzejewski T, Dzialuk A. New insights into the role of glutathione in the mechanism of fever. *Int J Mol Sci* 2020;21:1393
- 14 Wrotek S, Jędrzejewski T, Nowakowska A, Kozak W. Glutathione deficiency attenuates endotoxic fever in rats. *Int J Hyperthermia* 2015;31:793–799
- 15 Perricone C, De Carolis C, Perricone R. Glutathione: a key player in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2009;8:697–701
- 16 Mahesh S, Mallappa M, Habchi O, et al. Appearance of acute inflammatory state indicates improvement in atopic dermatitis cases under classical homeopathic treatment: a case series. *ClinMed Insights Case Rep* 2021;14:1179547621994103
- 17 Mahesh S, Jaggi L, Jaggi A, Tsintzas D, Vithoulkas G. Individualised homeopathic therapy in ANCA-negative rapidly progressive necrotising crescentic glomerulonephritis with severe renal insufficiency— a case report. *J Med Life* 2019;12:49–55
- 18 Chabanov D, Tsintzas D, Vithoulkas G. Levels of health theory with the example of a case of juvenile rheumatoid arthritis. *J Evid Based Integr Med* 2018;23:X18777995
- 19 Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit* 2010;16:SR7–SR15
- 20 Wrotek S, Kamecki K, Kwiatkowski S, Kozak W. Cancer patients report a history of fewer fevers during infections than healthy controls. *J Pre Clin Res* 2009;3:31–35
- 21 Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models* 2020;32:27–33
- 22 Mastrangelo G, Fadda E, Milan G. Cancer increased after a reduction of infections in the first half of this century in Italy: etiologic and preventive implications. *Eur J Epidemiol* 1998;14:749–754
- 23 Witkin SS, Linhares I, Giraldo P, Jeremias J, Ledger WJ. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:252–256
- 24 Luebke RW, Parks C, Luster MI. Suppression of immune function and susceptibility to infections in humans: association of immune function with clinical disease. *J Immunotoxicol* 2004; 1:15–24
- 25 Pana ZD, Farmaki E, Roilides E. Host genetics and opportunistic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1254–1264

26 Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)* 2020;12:9959–9981

27 Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, immunity, and COVID-19: how age influences the host immune response to coronavirus infections? *Front Physiol* 2021;11; 571416

28 Schmitt BD, Offit PA. Could fever improve COVID-19 outcomes? *Contemp Pediatr* 2020;37:8–9

29 Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation

in patients with obesity. *Int J Obes* 2020;44:1790–1792

30 Rajakariar R, Yaqoob MM, Gilroy DW. COX-2 in inflammation and resolution. *Mol Interv* 2006;6:199–207

31 Wang X, Ni L, Wan S, et al. Febrile temperature critically controls the differentiation and pathogenicity of T helper 17 cells. *Immunity* 2020;52:328–341.e5

32 Fisher DT, Vardam TD, Muhitch JB, Evans SS. Fine-tuning immune surveillance by fever-range thermal stress. *Immunol Res* 2010; 46:177–18