


Articol publicat online: 2024-02-09

## Asocierea dintre stările inflamatorii acute și cronice: Un studiu de caz-control

Seema Mahesh<sup>1</sup>  Mahesh Mallappa<sup>1</sup> Vitalie Vacaras<sup>2</sup> VirajShah<sup>3</sup> Elena Serzhantova<sup>4</sup>  
Nadezhda Kubasheva<sup>5</sup> Dmitriy Chabanov<sup>4</sup> Dionysios Tsintzas<sup>6</sup> Latika Jaggi<sup>7</sup> Atul  
Jaggi<sup>7</sup> George Vithoulkas<sup>8</sup>

1. Centrul de homeopatie clasică Bangalore, Kamataka, India
2. Departamentul de Neuroștiințe, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, România
3. Shah Homeopathic Clinic, Vastrapur, Ahmedabad, India
4. Centrul de homeopatie clasică Novosibirsk, Novosibirsk, Rusia
5. Clinica Nadezhda Kubasheva, Moscova, Rusia
6. Departamentul de Ortopedie, Spitalul General Aitoloakarnania, Agrinion, Grecia
7. H3 Centrul de Homeopatie Clasică, Nashik, Maharashtra, India
8. Departamentul de Homeopatie, Universitatea din Marea Egee, Syros, Grecia

**Adresă pentru corespondență:** Dr. Seema Mahesh, Centrul pentru homeopatie clasică, Nr. 10, 6th Cross Road, Chandra Layout, Vijayanagar, Bangalore 560040, Karnataka, India (e-mail: [bhatseema@hotmail.com](mailto:bhatseema@hotmail.com); [cfchmahesh@gmail.com](mailto:cfchmahesh@gmail.com)).

### Abstract

#### Background

Febra este semnul distinctiv al răspunsului eficient al inflamației acute, care poate fi perturbat în afecțiunile inflamatorii cronice. „Teoria continuum-ului” presupune că revenirea stărilor inflamatorii acute cu febră mare anunță ameliorarea bolilor cronice în timpul tratamentului. Obiectivul nostru a fost să investigăm observația făcută, în timpul tratamentului homeopat clasic, că există o astfel de asociere între inflamația cronică și inflamația acută eficientă.

#### Metode

Într-un studiu caz-control, rapoartele pacienților diagnosticați cu afecțiuni inflamatorii cronice cu cel puțin 6 luni de followup sub tratament homeopat au fost prelevate retrospectiv din cabinetele medicale homeopate din Grecia, India, România și Rusia. Au fost selectați 20 de pacienți care s-au ameliorat în urma tratamentului homeopat și 20 de controale în funcție de vârstă dintre cei care nu s-au ameliorat. A fost investigată apariția unor boli infecțioase acute comune cu febră în perioada de urmărire.

#### Rezultate

Vârsta medie a cazurilor și a martorilor a fost de 28,4 (SD: 16,64) și, respectiv, 27,9 (SD: 17,19) ani. 18/20 de cazuri și 4/20 de controale au dezvoltat boli infecțioase comune cu febră. Valoarea coeficientului V Cramer a fost găsită a fi 0,551 ( $p < 0,01$ ), indicând că ameliorarea a fost mai mare la pacienții cu febră decât la cei fără febră. Rata de ameliorare în ceea ce privește dezvoltarea

bolilor infecțioase acute a fost de 36,0 (IC 95%: 5,8 la 223,5). Modelul de regresie logistică binară a indicat o contribuție semnificativă a apariției infecțiilor acute cu febră ca un premergător pentru ameliorarea bolii inflamatorii cronice.

### Cuvinte cheie

- inflamație
- febră
- homeopatie

### Concluzii

Observațiile clinic ale homeopatiei clasice indică o asociere între starea inflamatorie cronică din organism și capacitatea de a genera eficient o inflamație acută. În acest studiu caz-control, apariția infecțiilor comune cu febră în timpul tratamentului a anunțat ameliorarea bolii inflamatorii cronice. Sunt necesare studii suplimentare puternice pentru a susține această constatare.

### Introducere

Febra, un răspuns nespecific, este o caracteristică cardinală a inflamației acute.<sup>1</sup> Studiile imunologice au demonstrat necesitatea și importanța febrei în răspunsul inflamator acut eficient împotriva agenților patogeni.<sup>2</sup> Multe studii indică faptul că răspunsul inițial, inclusiv febra, este necesar pentru ca rezoluția din aval să apară.<sup>3-6</sup> În stările de imunitate compromisă sau când inflamația acută este excesivă sau deficitară, componenta febrei pare să lipsească sau să fie minimalizată.<sup>7-11</sup> Adesea, hipotermia pare să fie un răspuns defensiv în astfel de cazuri.<sup>12</sup> Wrotek și colegii au propus și investigat ideea capacității de creștere a febrei ca fiind dependentă de nivelul de glutatation din țesuturi. Ei demonstrează că atât glutatationul crescut, cât și cel scăzut, implicând stresul oxidativ minim și, respectiv, excesiv din organism, sunt asociate cu lipsa de generare a febrei în timpul inflamației acute. Numai la niveluri moderate de glutatation organismul este capabil să producă febră.<sup>13,14</sup> Prin urmare, într-un sistem inflamator cronic care se confruntă cu stresul oxidativ excesiv cu niveluri alterate de glutatation,<sup>15</sup> febra poate să nu se dezvolte în timpul infecțiilor. Cu toate acestea, odată cu rezolvarea inflamației cronice, această capacitate poate reveni.<sup>16-18</sup>

Vithoulkas și Carlino au propus „teoria continuum-ului”, în care ei subliniază importanța febrei mari ca semn distinctiv al unui sistem imunitar eficient. Ei propun absența sau minimizarea acestei reacții ca semn al bolii inflamatorii cronice.<sup>19</sup> Ei mai afirmă că atunci când bolile cronice încep să se amelioreze sub tratament homeopat, revenirea unor boli acute simple cu febră mare este un indicator de prognostic favorabil. Acest lucru implică o revenire a capacității de a crea un răspuns inflamator eficient, despre care ei susțin că se pierde în timpul stării inflamatorii cronice.

Acest fenomen a fost într-adevăr observat în cazurile aflate sub tratament homeopat.<sup>16,17</sup> Într-o serie de cazuri care implicau dermatita atopică sub tratament homeopat, curățarea cutanată a fost puternic asociată cu reaparitia infecțiilor acute cu febră, care au fost absente de la debutul dermatitei atopice. Martorii (cazurile de dermatită atopică care nu au răspuns la homeopatie) nu au evidențiat apariția infecțiilor acute cu febră.<sup>16</sup> Mai mult, într-un caz de anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili-glomerulonefrită negativi, pacientul a putut opri dializa sub tratament homeopat. Această ameliorare a fost asociată cu revenirea infecției respiratorii cu febră, care a fost absentă de la debutul insuficienței renale.<sup>17</sup> O expunere detaliată a unui caz de artrită reumatoidă juvenilă cu un followup de 17 ani a arătat că pacientul avea infecții acute recurente tipice copilăriei înainte de debutul poliartritei reumatoide. Cronologia arată absența oricărui astfel de boli acute cu febră până

când pacientul a început să se amelioreze în cadrul homeopatiei clasice individualizate. Nu a existat nicio recădere în perioada lungă de followup.<sup>18</sup> Alte studii publicate anterior au raportat absența febrei asociată cu bolile inflamatorii cronice, cum ar fi scleroza multiplă și cancerul.<sup>20-22</sup>

Pe baza acestor studii și teorii, ne-am propus să investigăm această constatare imunologică la nivelul cazurilor clinice: că debutul bolii inflamatorii cronice este asociat cu reducerea apariției bolilor infecțioase comune cu febră. Am emis ipoteza că revenirea unei astfel de infecții și a febrei în timpul tratamentului anunță ameliorarea bolii cronice.

Obiectivul acestui studiu a fost de a investiga dacă o astfel de asociere există între starea inflamatorie cronică (boală cronică) și capacitatea de generare a unui răspuns inflamator acut eficient în timpul infecțiilor și dacă ameliorarea stării inflamatorii cronice (boala cronică) este asociată cu creșterea răspunsului inflamator acut eficient cu febră, așa cum s-a observat până acum în timpul practicii homeopate clasice.

## Metode

Am conceput un studiu caz-control, care a implicat înregistrări de caz din mai multe cabinete medicale homeopate, inclusiv trei centre din India, două în Rusia și câte unul în Grecia și România. „Cazurile” au fost definite ca fiind pacienți diagnosticați cu boli inflamatorii cronice, care s-au ameliorat considerabil în comparație cu prima evaluare (conform evaluării clinice sau rapoarte de laborator/radiologice, după caz) sub tratament homeopat cu cel puțin 6 luni de followup. Din aceeași bază de date clinice, pacienții diagnosticați cu boli inflamatorii cronice și care nu au răspuns la tratamentul homeopat, cu un followup de cel puțin 6 luni, au fost sortați separat după vârstă. Din această ultimă listă, un control în funcție de vârstă a fost selectat aleatoriu pentru fiecare dintre cele 20 de cazuri ameliorate din intervalul de vârstă respectiv.

Criteriile de includere au fost largi, deoarece studiile anterioare au observat acest fenomen în majoritatea bolilor inflamatorii cronice. Cazurile incluse au fost boli inflamatorii cronice profunde (afecțiuni/boli neuropsihice, musculo-scheletale, reumatismale, hormonale și metabolice) cu starea de ameliorare măsurată fie prin rapoartele de laborator sau radiologice respective, fie, ca în majoritatea cazurilor, clinic, prin severitatea simptomelor și starea generală a pacientului.

Am colectat date privind vârsta, sexul, diagnosticul principal, comorbiditățile, perioada de followup, starea de ameliorare a afecțiunii cronice și apariția oricăror boli infecțioase acute în timpul followup-ului, cu detalii privind temperatura ridicată pentru fiecare dintre cazuri și controale.

## Analiză statistică

Riscul relativ a fost calculat pentru a studia asocierea apariției infecțiilor acute comune cu febră și ameliorarea bolii inflamatorii cronice (deși acest lucru nu trebuie interpretat ca un factor cauzal pentru reapariția infecțiilor acute). Au fost efectuate statistici corelaționale pentru aceeași asociere și a fost dezvoltat un model de regresie logistică binară pentru a verifica contribuția infecțiilor acute cu febră la starea de ameliorare a bolii inflamatorii cronice.

## Etică

Studiul original a fost aprobat de Comitetul de etică a cercetării centrului pentru Homeopatie Clasică, Bengaluru, India, cu renunțarea la consimțământul pacientului. Numărul de aprobare este PP/AS/01/19-20. Studiul ulterior, mai mic, din aceleași date, așa cum este raportat în prezenta lucrare, nu a necesitat aprobare etică suplimentară.

## Rezultate

Datele au fost colectate de la 40 de pacienți, cu 20 de cazuri și 20 de controale. Variabila primară de focalizare a fost starea de ameliorare a pacienților în raport cu apariția infecțiilor acute cu febră în perioada de followup.

Caracteristicile cazurilor și controalelor sunt prezentate în ► **Tabelul 1**. Vârsta medie a cazurilor și martorilor a fost de 28,4 (deviația standard [SD]: 16,64) și, respectiv, 27,9 (SD: 17,19) ani. Vârsta medie a eșantionului total a fost de 28,15 ani (SD: 16,76).

În compararea ameliorării și neameliorării în ceea ce privește apariția febrei și non-apariția febrei (► **Tabel 2**), s-a observat că din cei 20 de pacienți pe care i-am selectat ca având ameliorare, 90% (N = 18) au avut febră. În timpul perioadei de followup, în timp ce 10% (N = 2) nu au făcut febră. În ceea ce privește pacienții din grupul de control, 80% (N = 16) nu au avut febră și doar 20% (N = 4) au avut febră. Valoarea Pearson chi pătrat s-a dovedit a fi semnificativă (19,798;  $p < 0,01$ ), indicând că observarea febrei a diferit semnificativ în funcție de ameliorare și non-ameliorare.

S-a calculat cota de ameliorare cu apariția infecțiilor acute cu febră și s-a dovedit a fi 36,0 (interval de încredere [IC] 95%: 5,8 la 223,5), indicând o asociere puternică între ameliorarea stărilor inflamatorii cronice și reapariția infecțiilor acute cu febră.

Au fost calculate statistici corelaționale pentru starea de ameliorare a pacienților și apariția infecțiilor acute cu febră în timpul followup (► **Tabel suplimentar S1**, disponibil numai online). Valoarea coeficientului V a lui Cramer a fost de 0,551 ( $p < 0,01$ ), indicând că există o relație pozitivă moderată semnificativă între starea de ameliorare și observarea febrei în timpul followup. Asta înseamnă că ameliorarea a fost puțin mai mare în rândul pacienților cu febră decât la pacienții fără febră.

**Tabelul 1** Caracteristicile participanților

Caracteristici	Cazuri	Controale
Număr de pacienți	20	20
Vârsta medie	28.4 y (SD: 16.64)	27.9 y (SD:
Bărbați: Femei	8:12	10:10
Starea de ameliorare	Ameliorare	Neameliorare
Infecții acute frecvente în timpul follow-up	18	4
Febră în timpul infecției	18	4

Abreviere: SD, abatere standard.

**Tabel 2** Încrucișări între starea de ameliorare și apariția febrei în timpul followup

Starea de ameliorare	Febră apărută în timpul followup		Total
	Apariție	Non-apariție	
Neameliorare	4 (20%) Rezidual = -2.1	16 (80%) Rezidual = 2.3	20 (100%)
Ameliorare	18 (90%) Rezidual = 2.1	2 (10%) Rezidual = -2.3	20 (100%)
Total (N = 40)	22 (55%)	18 (45%)	40 (100%)
Pearson chi pătrat	Valoare = 19.798	df = 1	p < 0.01

**Notă:** Încrucișarea a două niveluri de ameliorare (neameliorat și ameliorat) față de două niveluri de observații ale febrei în timpul followup (apariție și non-apariție). Valoarea Pearson chi-pătrat este semnificativă (valoare=19,798;  $p < 0,01$ ), indică faptul că distribuția cazurilor este semnificativ diferită în funcție de starea de ameliorare și observarea febrei. df, grad de libertate.

A fost realizat un model de regresie logistică binară, cu statutul de îmbunătățire ca variabilă dependentă și apariția infecției acute cu febră ca prevestitor (► **Tabel suplimentar S2**, disponibil doar online). Valoarea pătratului R Cox și Snell a fost de 0,424, iar valoarea pătratului R Nagelkerke a fost de 0,565, indicând că variația de la 42,4% la 56,6% a stării de ameliorare poate fi explicată prin observarea febrei.

Acuratețea procentuală totală în clasificarea stării de ameliorare după adăugarea febrei ca variabilă explicativă a fost de 85%, ceea ce este mai mare comparativ cu 50% așteptat din modelul nul (► **Tabelul suplimentar S3**, disponibil numai online).

## Discuții

Observațiile din practica homeopată clasică au stat la baza ipotezei noastre. Am investigat dacă boala inflamatoare cronică este asociată cu reducerea apariției bolilor infecțioase comune cu febră și dacă reparația unei astfel de infecții și a febrei în timpul tratamentului a indicat o ameliorare a bolii cronice menționate. Rezultatele acestui studiu caz-control adaugă dovezi în sprijinul acestei ipoteze. Studiile publicate anterior au indicat că susceptibilitatea la agenții patogeni comuni este asociată cu un sistem imunitar mai sănătos decât cei susceptibili la agenți patogeni oportuniști și rezistenți.<sup>23-26</sup> Ele indică, de asemenea, că sistemele imunitare sănătoase sunt capabile să creeze un răspuns robust pentru a neutraliza agentul patogen și de a restabili armonia țesuturilor.<sup>9</sup> Sistemele imunitare compromise nu sunt capabile de o astfel de reacție. Poate exista un răspuns redus sau agresiv, provocând creșterea încărcăturii virale și hiper-inflamației, care poate duce chiar la moartea gazdei, dovezi recente care au fost abundente în timpul pandemiei bolii covid-19. S-a văzut că persoanele cu boli inflamatorii cronice a avut tendința de a reacționa agresiv, provocând o furtună de citokine, dăunătoare gazdei.<sup>27-29</sup> Cu toate acestea, acest lucru nu a fost valabil pentru majoritatea persoanelor care nu aveau boli cronice. Acest lucru este în concordanță cu constatările lui Wrotek și colegii: că este în intervalul stresului oxidativ moderat (măsurat prin cantitatea de glutatation) în care organismul crește febra. Ei au descoperit că într-un mediu de stres oxidativ excesiv, ca în boala inflamatoare cronică, febra este dăunătoare gazdei și tendința este de a nu crește febra.<sup>13,14</sup> Hipotermia ca mecanism de apărare este favorizată de organism într-un astfel de caz.<sup>12-14</sup>

Am descoperit că pacienții cu boală inflamatoare cronică au fost capabili să prezinte un răspuns inflamator acut cu febră numai în momentul în care au arătat o ameliorare clinică a stării lor cronice. Cazurile care nu s-au ameliorat rareori au arătat vreun răspuns inflamator acut cu febră. Acest lucru ridică o întrebare pertinentă care necesită o investigație științifică mai profundă pentru a ghida practica clinică. Care este rolul răspunsului inflamator acut în menținerea eficienței sistemului imunitar? Și compromitem eficiența prin modificarea răspunsului acut în timpul infecțiilor? Mulți cercetători au pus aceeași întrebare, mai ales în contextul rezolvării inflamației.<sup>30</sup> Procesul de inflamație acută este unul strâns orchestrat și mulți factori care sunt activați în partea inițială, inclusiv citokinele și enzimele COX și LOX, au un rol de jucat mai târziu în rezolvarea inflamației și stabilirea homeostaziei.<sup>2-5,31,32</sup> Febra, în special, s-a dovedit a fi necesară pentru ca toate aceste

componente să fie activate și se pune întrebarea dacă întreruperea răspunsului febril îngreunează din neatenție rezoluția, perpetuând inflamația cronică.<sup>2,32</sup> Cu acest studiu suntem capabili să întărim asocierea dintre rezolvarea inflamației cronice și revenirea capacității de a crește febra și răspunsul inflamator acut. Cu toate acestea, dacă este adevărat opusul, că pierderea capacității de răspuns inflamator acut este un semn de dezvoltare a inflamației cronice, rămâne de investigat.

Există câteva limitări ale studiului nostru, principala fiind lipsa de potrivire a bolii între cazuri și martori. Cazurile au fost în mare parte tulburări neuropsihiatrice/musculo-scheletale rare, a căror potrivire a fost greu de găsit ca martori. Prin urmare, am inclus bolile inflamatorii cronice la pacienții cu vârstă potrivită ca martori. Acest lucru poate afecta interpretarea răspunsului într-o oarecare măsură. Totuși, obiectivul a fost unul foarte larg, incluzând toate inflamațiile cronice ca fenomen principal și asocierea acestora cu inflamația acută eficientă. Prin urmare, părtinirea care decurge din lipsa potrivirii bolii este neglijabilă. Studiul nostru a fost unul mic, deoarece criteriile de includere și detaliile disponibile în înregistrări au făcut strictă selecția participanților. Nu am luat în considerare o singură boală cronică, deoarece numărul de cazuri ar fi și mai restrâns în practici de nișă, cum ar fi homeopatia. În plus, recunoaștem că poate exista o prejudecată de selecție, deoarece pacienții proveneau doar din cabinete medicale homeopate. Ar fi interesant de văzut dacă pacienții care se ameliorează în medicina convențională au prezentat și acest model.

Acest studiu este o explorare preliminară a acestui model de exclusivitate a afecțiunilor inflamatorii acute și cronice, iar generalizarea este limitată, deoarece studiul nu are suficientă putere. Cu toate acestea, descoperirile noastre oferă temeuri solide pentru a investiga în continuare această asociere între inflamația acută și cronică, pentru a informa practica clinică și elaborarea politicilor.

## Concluzii

A fost investigată observația clinică homeopată clasică în conformitate cu care există o asociere între starea inflamatoare cronică din organism și capacitatea de a crește apărarea inflamatoare acută cu febră mare în timpul infecțiilor comune. În acest studiu caz-control, revenirea infecțiilor comune cu febră în timpul tratamentului a anunțat ameliorarea bolii inflamatorii cronice. Confirmarea acestei asocieri între afecțiunile inflamatorii acute și cronice va necesita investigații cu o dimensiune mai mare a eșantionului.

## Repere

- Febra este semnul distinctiv al eficacității răspunsului inflamator acut, care poate fi perturbat în afecțiunile inflamatorii cronice.
- „Teoria continuum-ului” propune că revenirea stărilor inflamatorii acute cu febră mare anunță ameliorarea bolilor cronice în timpul tratamentului.
- Într-un studiu caz-control, pacienții diagnosticați cu boli inflamatorii cronice cu cel puțin 6 luni de followup sub tratament homeopat au fost selectați retrospectiv.
- 20 de pacienți care s-au ameliorat sub tratament homeopat și 20 de controale, funcție de vârsta celor care nu s-au ameliorat au fost investigați pentru apariția bolilor infecțioase acute comune cu febră.
- S-a calculat cota de ameliorare în ceea ce privește dezvoltarea bolilor infecțioase acute și s-a efectuat analiza corelațională. Un model de regresie logistică binară a fost, de asemenea, dezvoltat pentru a înțelege apariția febrei ca un prezicator de ameliorare.

- În acest studiu caz-control, apariția bolilor infecțioase acute comune cu febră în timpul followup sub tratament homeopat individualizat a fost asociată cu îmbunătățirea stării inflamatorii cronice.

### **Preprint**

Autorizarea etică inițială pentru colectarea datelor a fost pentru o analiză retrospectivă mai amplă a unei baze de date clinice care include 11.800 de cazuri, așa cum este descris într-o publicație preprint: <https://doi.org/10.22541/au.160269741.18547290/v1>. Studiul prezent a folosit date din baza de date de mai sus pentru un design diferit de studiu (studiu caz-control) și preprintul acestuia este disponibil online: <https://doi.org/10.21203/rs3.rs-2083679/v1>, postat pe 22 noiembrie 2022. Modificarea ulterioară a analizei datelor studiului nu a necesitat aprobare etică suplimentară specifică. Modificările aduse manuscrisului actual în comparație cu preprint au fost următoarele: Titlul a fost schimbat din „Corelație” în „Asociere” între stările inflamatorii acute și cronice, un studiu de caz-control. Rezumatul este structurat și paradigma homeopată a fost adăugată la ipoteză. Au fost adăugate clarificări suplimentare cu privire la criteriile de includere/excludere, inclusiv claritate cu privire la semnificația „stare inflamatoare cronică”. Declarațiile de autorizare etică au fost clarificate pentru a reflecta natura aprobării inițiale. Graficele din secțiunea Rezultate a celor 20 de cazuri și controale au fost eliminate, deoarece nu au contribuit la înțelegerea constatărilor. Analiza statistică a fost îmbunătățită, împreună cu calculul cotelor, a fost calculat Chi pătratul lui Pearson și a fost efectuată analiza statistică corelațională. Un model binar de regresie logistică a fost, de asemenea, dezvoltat și descris în Rezultate. Contextul homeopatiei a fost adăugat la concluzii.

### **Disponibilitatea datelor și materialelor**

Baza de date generată și/sau analizată în timpul studiului curent poate fi solicitată autorilor în scris.

### **Material suplimentar**

**Tabel suplimentar S1.** Corelația dintre starea de îmbunătățire și apariția infecțiilor acute cu febră în timpul followup.

**Tabel suplimentar S2.** Rezumatul modelului.

**Tabel suplimentar S3.** Tabel de clasificare.

### **Contribuțiile autorilor**

S.M., M.M., V.V., V.S., E.S., N.K., D.C., D.T., L.J. și A.J. au fost medicii principali care au colectat și analizat datele. S.M. a scris manuscrisul și s-a ocupat de referințe. G.V. a supervizat și este garantul lucrării. Toți autorii au citit versiunea finală a manuscrisului și au aprobat trimiterea acestuia la reviste.

### **Finanțare**

Niciuna.

### **Conflict de interese**

Nimic de declarat.

### **Mulțumiri**

Autorii le mulțumesc lui Anjum Warsi, Amritha Belagaje și Pooja Dhamodar pentru asistența tehnică acordată.

## Referințe

- 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, Sobocinska J, Kozłowski HM, Pawlikowska M, J<sup>^</sup>drzejewski 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, J<sup>^</sup>drzejewski 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. *Clin Med 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 ChabanovD, 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, MuhitchJB, Evans SS. Fine-tuning immune surveillance by fever-range thermal stress. *Immunol Res* 2010; 46:177-188