

Uma perspectiva integrada sobre a transmutação da inflamação aguda em crônica e o papel do microbioma

George Vithoukas^{1,2*}

Afiliações dos autores:

1. University of the Aegean, Siros, Grécia
2. Postgraduate Doctors' Training Institute, Ministério de cuidados à saúde da República da Chuváchia, Tcheboksary, Federação Russa

Autor correspondente:

George Vithoukas, International Academy of Classical Homeopathy, Alonissos, Grécia. E-mail: george@vithoukas.com

DOI

10.25122/jml-2021-0375

Datas

Recebido: 6 de outubro de 2021. Aceito: 30 de novembro de 2021

RESUMO

A Teoria do Continuum e a Teoria dos Níveis de Saúde foram separadamente propostas para explicar a miríade de respostas ao tratamento e para a compreensão do processo de saúde e doença em um indivíduo. À luz do apanhado de evidências sobre a intrincada relação entre o sistema imunológico humano e o microbioma, faz-se uma tentativa, neste artigo, de conectar essas duas teorias para se explicar a transmutação do sistema imunológico que responde de forma eficiente (através da resposta inflamatória aguda e da febre alta) para um envolvido em um processo inflamatório crônico de baixo grau (resultando em uma doença crônica). Já existem evidências suficientes para demonstrar o papel do microbioma em todas as doenças inflamatórias crônicas. Neste artigo, nós discutimos o mecanismo pelo qual a submissão de uma pessoa saudável ao tratamento medicamentoso contínuo para doenças inflamatórias agudas (em um determinado momento) leva à transmutação para uma doença crônica. Embora esta hipótese requeira maiores evidências experimentais, ela convoca à uma reconsideração da maneira como tratamos as doenças infecciosas agudas na população.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamação, microbiota, antibióticos, sistema imune.

INTRODUÇÃO

No meu artigo “O continuum de uma teoria unificada das doenças” [1], a transmutação de uma doença aguda em uma doença crônica, sinalizando o “continuum” do estado

patológico dentro do indivíduo, foi abordada, ainda que grosseiramente. Este artigo tenta explicar melhor o mecanismo provável dessa transmutação. O leitor deve revisar com cautela algumas das conclusões deste estudo, as quais são principalmente baseadas em minha experiência no tratamento de mais de 150.000 casos.

Em meu livro “Níveis de saúde” [2], eu faço a tentativa de classificar a saúde humana em 12 diferentes status de “níveis de saúde”, de acordo com determinados parâmetros. Este artigo busca conectar as duas ideias, os Níveis de saúde e a teoria do Continuum, à luz de inferências das pesquisas imunológicas. Uma condição primordial para essa classificação dos níveis é a resposta do organismo às doenças infecciosas agudas. A habilidade do organismo de desenvolver febre alta o suficiente para “queimar” os agentes infecciosos é um dos principais sinais de que a saúde geral de um indivíduo está boa [2,3]. Nesse ensaio teórico, 12 categorias principais de níveis de saúde são descritas; no entanto, esses diferentes níveis de saúde e suas sutis modificações individualizadas, em uma escala global, devem, na verdade, resultar em centenas de milhares (senão de milhões) de níveis. Sendo assim, o nível de saúde é, essencialmente, um atributo individual. Como afirmado no livro, a teoria dos Níveis de Saúde considera as similaridades mais rudimentares partilhadas pelos indivíduos nos diferentes grupos, sob o ponto de vista homeopático.

A nova adição à essa teoria é que esses níveis são determinados primariamente, mas não de forma exclusiva, pelo grau de simbiose harmônica ou desarmônica dos microrganismos residentes no intestino ou na pele. São as archaea, bactérias, vírus, protistas, fungos e helmintos, que são os habitantes permanentes dentro do organismo e são descritos como sendo o microbioma humano [4,5]. Seu equilíbrio e coexistência pacífica determinam o grau do estado geral de saúde [6,7]. De fato, esse estado depende do número crítico e da diversidade de diferentes colônias de microrganismos [9,10].

Potencialmente, esses microrganismos são de dois tipos: microrganismos úteis e microrganismo prejudiciais [11]. Quando as colônias de vírus ou bactérias úteis diminuem, as colônias de vírus e bactérias prejudiciais tornam-se fortalecidas, e inicia-se o processo inflamatório [12]. Essa inflamação confirma que uma guerra interna foi iniciada no ambiente dos microrganismos. Ela é iniciada pelo sistema imune quando ele percebe que a homeostase está em perigo, e o objetivo é restabelecer o equilíbrio perdido.

A experiência observacional

Neste tratado, eu proponho que a maioria das doenças inflamatórias crônicas se devem a microrganismos transmutados que se tornaram tóxicos para o hospedeiro. Doenças puramente monogênicas, da herança Mendeliana, e patologias não inflamatórias estão excluídas desta abordagem, uma vez que seus mecanismos diferem das doenças inflamatórias crônicas [13].

A construção do organismo humano

Nos livros “A ciência da homeopatia” [14] e “Níveis de saúde” [2], eu propus a estrutura do organismo humano integral. A compreensão dessa construção torna-se importante para interpretar a importância relativa dos sistemas de órgãos no corpo. Sucintamente,

há uma hierarquia na construção do ser humano – algumas faculdades, órgãos, sistemas são mais vitais para a sobrevivência do que outros. Esses componentes vitais são protegidos em maior grau do que os menos importantes, até mesmo pelo sistema de defesa. Esse arranjo implica um esforço por parte do sistema imune para manter a perturbação patológica o mais “superficial” possível. Um sistema imune eficiente, capaz de se adaptar facilmente ao estímulo causador de doenças, não sofrerá, mas sim, neutralizará efetivamente o agente, e prosseguirá. Com um crescente grau de comprometimento na eficiência, o sistema imune permite infecções graves, de forma correspondente.

A hierarquia, em termos simples, no nível físico, segue essa ordem: pele – membranas mucosas e glândulas – sistema muscular – sistema esquelético – sistema gastrointestinal – sistema renal – pulmões – fígado e sistema endócrino – coração – cérebro.

Sobre essa estrutura, a profundidade da patologia apresenta uma camada de complexidade para completar o quadro. Por exemplo, embora a pele seja mais “superficial” que as membranas mucosas e glândulas, a patologia sistêmica de uma doença autoimune se manifestando na pele, por exemplo a psoríase, é uma doença “mais profunda” que uma tonsilite comum. Um câncer ósseo invasivo é “mais profundo” que uma neuropatia diabética. O motivo pelo qual esse conceito precisa ser compreendido, neste contexto, é que a teoria do continuum e a presente hipótese do microbioma falam de levar uma doença do “superficial” para “mais fundo”. Deve-se entender que estes termos são relativos e individualizados, e não uma ideia generalizada. Em suma, uma doença mais profunda é aquela que afeta sistemas mais vitais que uma doença existente antes naquela pessoa.

A batalha

Nos primeiros anos de vida, a batalha para manter a homeostase, em face à invasão de patógenos, geralmente começa como uma doença infecciosa aguda, com febre alta (por exemplo, tonsilite, otite e enterocolite), com o campo de batalha sendo as membranas mucosas e as glândulas [10, 15, 16]. Se este tipo de inflamação superficial for suprimido por drogas fortes, que matam indiscriminadamente os microrganismos combatentes, o resultado poderá ser a recuperação (a menos que o organismo supere os efeitos colaterais do tratamento) ou uma eliminação aparente dos sintomas, mas uma verdadeira piora do microambiente [17]. Neste último caso, a inflamação prosseguirá para mais fundo e afetará sistemas (como o digestivo, respiratório e nervoso) ou órgãos específicos (como os pulmões, coração, fígado, rins e a tireoide) [18]. Se o desequilíbrio a nível dos microrganismos começa durante uma infecção, e se não for permitido ao sistema imune do hospedeiro completar a batalha, em seus termos, devido à intervenção com medicamentos, a saúde geral do indivíduo será comprometida e a batalha será transferida para um nível mais profundo, sob a forma de uma subinflamação, que nós reconhecemos como doença crônica [19, 20]. Essa batalha, sob a forma de uma subinflamação de baixo grau, continuará por anos, a menos que o organismo lentamente recupere a composição original/saudável de seu microbioma [15]. Esta hipótese implica que a forma correta de tratar essas infecções superficiais é permitindo que a infecção siga seu curso com o mínimo de “suporte”, com métodos

terapêuticos suaves, e não com substâncias químicas que possam eliminar os microrganismos úteis [21]. Esta abordagem, no entanto, não se aplica a casos emergentes de estados inflamatórios graves em que, por exemplo, uma sepse é iminente. Contudo, se o organismo receber muitos medicamentos e a inflamação superficial é tratada de forma agressiva, os efeitos do tratamento serão supressivos ao invés de curativos (um tratamento supressivo é aquele em que os medicamentos impedem o processo natural de reabilitação e não permitem que o sistema de defesa execute o processo de recuperação de sua própria maneira e no seu próprio ritmo). O mecanismo de defesa, que está constantemente lutando para alcançar o ponto ideal de funcionamento, quando incapaz de lidar com a infecção de forma curativa, e simultaneamente sentido a pressão da ação das drogas, transferirá (levantando uma segunda linha de defesa) a batalha para órgãos mais profundos, de forma a evitar um colapso total do organismo [22]. Neste ponto, a inflamação deixa de ser aguda e passa a ser persistentemente de baixo grau [10, 20, 23]. Assim, a morte é evitada, mas a custo de ter o paciente vivendo com uma doença crônica. Então, essa subinflamação transferida, mais profunda (agora uma doença crônica) será muito mais difícil de tratar [24, 25]. A progressão da doença crônica continuará enquanto o mecanismo de defesa for incapaz de interromper o crescente número de microrganismos específicos que causaram o desequilíbrio. Este fato é retratado nos resultados de diferentes exames laboratoriais, durante o curso da doença crônica, que demonstram exacerbações periódicas, indicando que existe uma constante mudança na microbiota de acordo com as exacerbações e remissões [24].

Não deve ficar mal compreendido que o desenvolvimento dessas doenças crônicas é exclusivamente o resultado de supressões específicas de infecções agudas, por drogas, vacinas, ou exposição a qualquer outra substância tóxica. Podem também ser produto de um estresse crônico severo ou de um conflito psicológico que seja profundo o bastante para que o organismo não mais consiga enfrentá-lo. Todas essas condições podem criar alterações na composição do microbioma, resultando em um aumento na abundância de patógenos ou na conversão de comensais em patógenos [12]. A análise do microbioma antes e depois da vacinação seria interessante.

Com o início de tal conversão no intestino (de um microbioma comensal para um patogênico), uma batalha global começa entre as diferentes colônias de microrganismos – uma guerra de vida e morte pela sobrevivência do hospedeiro ou dos patógenos! Esta é uma batalha típica para todo paciente que sofre de doenças crônicas [26], sugerindo que todas as doenças crônicas são mantidas por diferentes patógenos. A vida de uma pessoa, daquele momento em diante, depende do resultado dessa batalha. Ou o paciente se recuperará, restabelecendo o equilíbrio, ou sua saúde ficará, por fim, cada vez mais comprometida, até seu falecimento.

A transmutação de uma doença infecciosa aguda para uma crônica também ocorre, dentre outros fenômenos, por causa da redução na abundância de microrganismos úteis, devido ao uso excessivo de antibióticos ou outros químicos que matam essas bactérias que estavam mantendo o equilíbrio na saúde [4, 12, 27-29]. Por exemplo, quando a penicilina, um produto dos fungos, foi descoberta, sua presença no sangue, especialmente quando dada em doses massivas, matava as bactérias, mas,

eventualmente, o uso excessivo da penicilina levou ao aumento da frequência de doenças fúngicas e ao desenvolvimento de resistência bacteriana à droga [12, 30-33]. Em outras palavras, se o aumento das colônias de patógenos se estabelecer, elas continuarão a neutralizar as colônias benéficas que estão tentando, sob a autoridade e direção do sistema imune, restabelecer o equilíbrio perdido, isto é, a homeostase.

Portanto, é evidente que um substrato conecta os diferentes microrganismos. Este substrato é o ambiente, a natureza da constituição ou a predisposição o organismo específico. Esse substrato não é constante ou estático, mas muda segundo os resultados dessas batalhas [12, 34, 35].

Além disso, o microbioma também influencia a psicologia de uma pessoa [36]; por exemplo, a má disposição psicológica de um paciente sofrendo, ainda que de uma simples gripe, ou de uma infecção bacteriana comum, é bem conhecida [37-40]. Durante o curso da doença, todas as mudanças na sintomatologia de uma pessoa, sejam mentais, emocionais ou físicas, coincidem com as mudanças na composição da microbiota [23, 41-43].

A seguir, consideramos as doenças autoimunes. A medicina convencional define, corretamente, um grupo de doenças crônicas como doenças autoimunes, indicando (efetivamente) que o organismo ataca a si mesmo, sugerindo que o mecanismo de defesa do organismo está mal. Na realidade, através de insensatos comportamentos de vida e tratamentos, nós levamos o organismo a situações caóticas. Está bem estabelecido hoje que muitas doenças autoimunes apresentam disbiose do microbioma [15]. Por exemplo, pacientes com esclerose múltipla ou a encefalomielite autoimune experimental em camundongos expressam o respectivo receptor de células T para organismos da microbiota [44].

Contrariamente à crença anterior, é atualmente reconhecido que as doenças crônicas são de natureza subinflamatória [45], provavelmente mantidas por determinados tipos de patógenos mutantes, que eram habitantes naturais do intestino no estado de equilíbrio anterior do hospedeiro [12]. Podemos, assim, inferir que, uma vez que um determinado vírus, bactéria ou fungo prejudicial tem supremacia estabelecida, a saúde do indivíduo é gravemente comprometida, enquanto a simbiose equilibrada dentro do organismo é perdida.

A educação do sistema imune

É muito importante considerar que durante a batalha do hospedeiro com os agentes infecciosos, o sistema imunológico, cujo objetivo é a sobrevivência do hospedeiro, está, na verdade, aprendendo, simultaneamente, o que fazer em resposta ao ataque das miríades de agentes epidêmicos [46]. Se não for permitido que essa autoeducação do sistema imune jovem (durante a infância) se complete, com febres altas e outras defesas inflamatórias, um número crescente de pacientes desenvolverá doenças crônicas mais tarde, na vida [1, 15].

Também é válido lembrar que um sistema imunológico que não é bem treinado, se tornará alérgico a substâncias naturais, como o pólen das flores, plantas, animais domésticos e alimentos, que são coisas que deveriam trazer alegria à vida, e não

tormento, como acontece com as crianças alérgicas [47-51]. Pacientes com alergias sofrem não apenas fisicamente, mas mental/emocionalmente também, com mal humor, ansiedade, depressão, fobias, etc., exibindo a conexão entre a flora intestinal e a psicologia do paciente [52-54]. É interessante como a ansiedade de pacientes com hipocondria frequentemente envolve sua função intestinal. É impressionante como esses próprios pacientes apontam essa conexão para o médico. Essa situação é o resultado de medicação excessiva; como resultado, temos um grande número de pessoas sofrendo com condições alérgicas na sociedade ocidental [53]. Hoje em dia, globalmente, o número de pessoas afetadas por alergias é mais de 700 milhões, e aproximadamente 40% das crianças são afetadas [55, 56]. Estes números não contam as reações adversas às drogas e as reações anafiláticas, que são, por si só, consideráveis. O fardo é maior no mundo ocidental, com mais de 7,8% dos adultos, nos Estados Unidos, sofrendo de febre do feno, e até 40% da população exibindo anticorpos de sensibilização (isto é, o IgE) [55, 56]. No entanto, o cenário é diferente nos países que mais lentamente adotaram o uso de medicamentos. Em 2014, Kung et al. afirmou que *“Alergias a alimentos têm sido tradicionalmente percebidas como sendo raras na África. Contudo, a prevalência de outras manifestações alérgicas, como a asma e a dermatite atópica, continuam a crescer nos países africanos com renda mais elevada”* [57]. Interessante também que, até recentemente, as doenças neuromusculares como a esclerose múltipla, a esclerose lateral amiotrófica (ELA), e a miastenia gravis, estavam ausentes no continente africano, que não tinha acesso a antibióticos e vacinas [58].

Essa situação mostra, claramente, que nas décadas recentes, as doenças crônicas profundas que se desenvolveram nas populações ocidentais são, provavelmente, o resultado da perturbação da microbiota dessas populações, através do uso exagerado de medicamentos [59, 60]. Em contraste, o povo carente da África, que não tinha acesso aos referidos medicamentos, ficou isento dessas perturbações. Todavia, a incidência de alergias e doenças neuromusculares também aumentará na população africana [61, 62] assim que eles tiverem acesso às mesmas drogas que nós utilizamos, devido ao aumento em seus padrões de vida [63-66].

As alergias significam que os humanos não mais se enquadram para viver em um ambiente natural, e assim, o ambiente parece ser hostil à essas pessoas desafortunadas. Embora possa haver outros fatores atuando, como a poluição e a má nutrição, o fato é que a maioria da população não é afetada no mesmo grau em que os pacientes alérgicos são afetados pelo ambiente [67].

Níveis de saúde e a microbiota

O sistema imune mantém a homeostase não como um estado inerte e constante, mas como um equilíbrio dinâmico, entre estados levemente equilibrado e levemente desequilibrado [2, 68]. O nível de saúde mais elevado pertence àqueles organismos que mantêm um excelente equilíbrio em seu microbioma [68]. Descendo nos níveis a partir daí, o sistema imune está cada vez mais comprometido/enfraquecido em suas defesas. Em níveis mais baixos (5 ou 6), são encontrados os sistemas imunológicos que estão constantemente travando essa batalha, uma vez que eles estão sendo constantemente atacados por patógenos que tentam instaurar suas colônias. Esta situação é percebida

cl clinicamente como as infecções recorrentes e infecções graves [2, 69-71]. Aqui, embora mais fraco que os níveis mais elevados, o sistema imune ainda está lutando para manter a microbiota equilibrada. No entanto, descendo ainda mais, para os níveis 7, 8 e 9, ocorrem ambientes microbianos alterados [4, 9, 15]. Um estado em que os patógenos obtêm sucesso em suas tentativas resulta em uma doença inflamatória crônica. Quando o organismo entra no estado de doença crônica, ocorre uma mudança geral na homeostase, para sobreviver nas novas condições criadas [72]. Em seguida, uma guerra constante prevalece no organismo, para se manter o equilíbrio ideal sob as novas circunstâncias, e prevenir a piora da condição crônica. Este fenômeno pode ser reconhecido clinicamente pelos períodos de exacerbação e remissão, que são característicos na maioria das doenças crônicas [73-76]. Geralmente, na maioria dos casos, os constituintes benéficos da microbiota perdem a batalha pela sobrevivência à medida que a doença se agrava e, eventualmente, envolve outros órgãos e sistemas, levando à morte do paciente [77].

A principal característica dos seis primeiros níveis de saúde, que os separa dos outros seis níveis de morbidade crônica aumentada, é a possibilidade que eles têm de produzir febre alta como resposta aos agentes infecciosos. Deve-se notar aqui que o agente infeccioso é apenas o gatilho; ele é o instrumento que ativa a predisposição existente no organismo, como é expresso na latência dos patógenos que, quando acionados e despertados, começam a atacar o hospedeiro [12, 78-80].

A teoria dos Níveis de Saúde explica que nos seis níveis mais elevados, especialmente nos níveis 1, 2, 3 e 4, o paciente responde à uma doença infecciosa aguda através do desenvolvimento de uma febre alta, combatendo o agente infeccioso. Contudo, as infecções em paciente nos níveis 5 ou 6 são mais severas, devido às comorbidades que já existem nesses níveis. A assistência médica geralmente é requerida durante essas infecções. Do nível 7 ao 12, doenças mais profundas como as autoimunes, doenças neuromusculares, ELA, esclerose múltipla em estágio ativo, doença de Alzheimer, demência, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), osteoartrite, diabetes melitos tipo II, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase vulgaris, artrite psoriásica, colite ulcerativa e doenças cardíacas, se instauram. Todas essas doenças têm um curso progressivo, começando nos níveis 5 ou 6, que é o estágio inicial, onde o dano não é considerável e ainda são passíveis de tratamento, progredindo na morbidade através dos níveis 7, 8 e 9, ou ainda mais, quando movem-se para mais fundo, para os estágios finais de saúde, nos níveis 10, 11 e 12. Nestes níveis, o organismo não consegue mais produzir febre alta (a febre, se for produzida, será apenas suave), devido à sua morbidade aumentada [81]. Uma febre muito alta poderá ser desenvolvida, nesses níveis, se forem infectados por patógenos altamente virulentos e, nestes casos, a febre será fatal para o paciente, uma vez que o sistema imune já está demasiado fraco para apoiar ao organismo [82-84]. Este fenômeno é percebido nas infecções hospitalares e em todos os casos crônicos que estão em estágio terminal; os pacientes desenvolvem uma febre alta, repentina, que acaba com suas vidas. A taxa de mortalidade por essas febres “finais” é muito alta [85]. Mesmo que os pacientes não morram - como pode acontecer caso os medicamentos consigam salvar suas vidas - eles ainda permaneceram em um estado como a demência ou a exaustão completa.

A diferença no padrão da febre durante as infecções graves e seus desfechos, foram relatados por Bhavani et al., indicando que realmente há uma diferença na forma como a defesa da febre é gerada nos diferentes níveis [86]. Neste contexto, a diferença é que a cessação da habilidade de gerar febre alta na presença de um agente infeccioso, o que era possível no passado, indica que o sistema imunológico já está comprometido, até certo ponto, e que um processo crônico, subinflamatório ativo está em andamento [1].

O que nós observamos nesses níveis, por exemplo, na artrite reumatoide (AR), na psoríase vulgaris ou na artrite psoriásica, nos estágios iniciais das doenças crônicas, é que eles ainda mantêm a habilidade de desenvolver febre alta durante uma doença infecciosa, como as pneumonias virais ou bacterianas. Isso pode acontecer contanto que os sintomas periféricos ou as inflamações nas articulações ou na pele estejam presentes; porém, assim que estes sintomas desaparecem, através de supressões, devido à exposição à cortisona, ao metotrexato ou a outros agentes biológicos, todo o impacto da doença entra em uma outra fase. Esta fase é muito mais profunda, na qual a inflamação nas articulações desaparece, em grande parte, mas então, o sistema nervoso central é afetado por grave ansiedade, ataques de pânico, depressão, falta de energia, juntamente ao possível envolvimento de disfunções orgânicas profundas, em órgãos como o coração, fígado ou rins. Isso é ainda confirmado pelo fenômeno que acontece com a suspensão do tratamento medicamentoso em paciente com AR que fazem uso regular de drogas anti-inflamatórias e têm a remissão de todos os sintomas. Se a inflamação voltar, com força total, para as articulações, o organismo será novamente capaz de desenvolver febre alta em resposta à uma doença infecciosa aguda, ao passo que, ao mesmo tempo, todos os sintomas profundos, que existiam durante o período de supressão, como a diminuição da energia, os ataques de pânico e o envolvimento do coração, desaparecerão. Este processo tem sido historicamente denominado “mudança de síndrome” [87, 88], mas, na verdade, não é uma mudança no mesmo nível, e sim para um mais profundo.

Nossa inferência a partir dessas experiências clínicas é que, embora reconhecidamente estranho, uma vez que nosso organismo entra nesse estado inflamatório crônico mais profundo, ele parece deixar de ser afetado pelas doenças infecciosas agudas, a menos que seja infectado por um patógeno muito virulento (por exemplo, as infecções nosocomiais), caso em que a infecção levará à morte do paciente.

Se um paciente regularmente adquire uma infecção anual de algum tipo, como influenza, bronquite, otite ou cistite e, de repente, para de contraí-las por alguns anos, existe a possibilidade de que uma condição crônica tenha se iniciado. Devemos investigar o que aconteceu neste paciente que parou de ter infecções com febre alta. Isso pode indicar o início de um estado de ansiedade, depressão, hipertensão maligna, o princípio de uma doença autoimune ou de qualquer outra doença crônica grave. Esses indivíduos doentes permanecerão não afetados por um vírus que infecte o restante da família [89]. Falsamente, parece que tal indivíduo está “protegido” da infecção. Em contrapartida, esse “silêncio imunológico” indica que o indivíduo entrou em um estado de sério comprometimento do sistema imune. O organismo está ocupado lidando com a condição subinflamatória crônica, ignorando o agente infeccioso no ambiente.

Foi observado que se uma criança tem tonsilites estafilocócicas recorrentes, e antibióticos são eficazmente prescritos todas as vezes, a infecção continua retornando, até que finalmente se manifesta nos brônquios ou nos pulmões, e a cultura nos mostrará *Proteus*, *Klebsiella*, ou ainda pior, *Pseudomonas aeruginosa*, que são infecções mais profundas, mais fortes e resistentes aos antibióticos, conhecidas por causarem infecções graves [90]. Isso acontece quando o número de colônias de patógenos ultrapassa um limite [10]. Curiosamente, vírus ou bactérias patogênicos começam a aumentar em abundância no intestino, e as novas infecções são graves e difíceis de curar [91]. No entanto, é aqui que uma transmutação acontece e uma doença inflamatória crônica começa a se manifestar [92]. Este é o momento em que um organismo passa do nível 6 para o nível 7, ou mais baixo, onde uma condição crônica é estabelecida. Essa progressão mostra que os antibióticos prescritos anteriormente forçaram o sistema imune a alterar o terreno da flora intestinal e transformou o organismo em um solo fértil para, por exemplo, o bacilli *Proteus* se desenvolver desenfreadamente. Essa situação é, agora, muito mais difícil de conter, mesmo com uma nova geração de tratamentos antimicrobianos.

O terreno

Embora o processo de mutação ou transformação de vírus e bactérias comensais em agentes infecciosos seja bem conhecido por todo médico, o que é menos conhecido é que, na maioria dos casos infecciosos, o terreno tem o papel principal, criando a predisposição e o ambiente propício para o “gatilho” infeccioso ativar o vírus ou microrganismos patogênicos latentes dentro do intestino [15, 35, 68, 80]. O mecanismo exato da manifestação de uma doença crônica é desconhecido, mas parece que o papel da composição dos microrganismos é de primordial importância [9, 15, 20, 27].

O nível eletromagnético

Sabe-se que os elementos constitutivos básicos de um ser humano são os campos de força, que constituem o nível primário da nossa existência [93, 94]. O próximo nível de blocos constitutivos fundamentais do ser humano é o microbioma, composto por trilhões de microrganismos que têm coevoluído e vivido como comensais, dentro do corpo humano, para benefício mútuo [4, 95]. Isso destaca o potencial dano a esse nível do organismo, que pode ser causado pelas substâncias tóxicas.

Se considerarmos que existe um esforço constante para manter todos os tipos de microrganismos em um estado pacífico de coexistência (em simbiose), vemos que existe uma constante batalha entre as forças da vida e as forças de destruição e morte. Esta batalha, em lugar algum, é mais óbvia do que na flora intestinal. Se o ambiente imune muda, o solo e o terreno tronam-se propícios para alguns dos vírus, bactérias ou fungos patogênicos se multiplicarem e subjugar o organismo, preparando as condições para a morte do hospedeiro [20, 27].

Em suma, como ainda não conhecemos o papel exato de cada vírus ou bactéria, só devemos interferir com muita cautela na flora intestinal. Portanto, uma forma ideal de neutralizar um patógeno durante uma infecção aguda, ou sob estresse, não é por meio de drogas que matam os patógenos diretamente, mas sim mudando o ambiente no qual

eles progridem. Essa mudança pode ser manifestada somente através de modalidades terapêuticas que utilizam remédios de energia sutil, que afetam diretamente os campos de força do organismo, tais como a homeopatia. A homeopatia sustenta que informações úteis são transmitidas ao organismo doente, provavelmente no nível eletromagnético [96], através dos remédios homeopáticos potencializados, que carregam a informação necessária para o organismo se recuperar. Naturalmente, essa terapia requer um profissional altamente qualificado.

A inteligência geral do organismo, que constitui os campos de força específicos, governa as funções do organismo. Este aspecto é abordado na homeopatia com o nome genérico de força vital [97]. Esses campos de força dentro do organismo retêm toda a informação necessária e direciona o funcionamento ideal do organismo humano.

Essa compreensão irá demonstrar a utilidade da homeopatia para a profissão médica, a qual aborda a doença no nível mais básico de sua existência— a força vital do organismo. A homeopatia lida com efeitos clínicos tangíveis e reproduzíveis [98-107]. É verdade que a objeção para sua utilização, a saber, a ausência de material demonstrável na medicina, permanece sem resposta [108]. Contudo, existem evidências suficientes para estimular pesquisas que ajudarão a explicar a ciência. Deve-se lembrar que Max Planck explicou a natureza quântica da luz, embora isso tenha abalado sua percepção clássica da física. A teoria fazia sentido prático, embora não tivesse uma base teórica na época. Os fatos foram explicados através de uma mudança de paradigma que ocorreu muito mais tarde, com o advento da física quântica [109]. De modo similar, na homeopatia, vemos o acúmulo de uma grande quantidade de evidências, mas ela está sendo apontada por sua incapacidade de explicar o mecanismo de ação nos domínios da ciência material [108]. No entanto, tem sido reconhecido, na astrofísica, que os blocos constitutivos da vida são campos de força que constituem um complexo campo eletromagnético, no qual repousa o influxo de energia para todas as criaturas vivas [93, 110, 111]. É por isso que a homeopatia é tão efetiva, porque ela vai mais fundo, além da microbiota, e afeta os campos de força do organismo, que são os principais blocos constitutivos da vida [112-116]. Se esse meio eletromagnético do organismo for positivamente afetado através da informação contida no remédio homeopático dinamizado, o campo eletromagnético do microbioma é reequilibrado [96]. O meio reequilibrado torna-se impróprio para a sobrevivência dos patógenos, e condições saudáveis são restabelecidas. Eu proponho que experimentações nessas linhas de pensamento sejam elaboradas para se tentar explicar as consideráveis evidências clínicas para os efeitos da homeopatia.

Houve um crescente aumento, nos últimos anos, na incidência de doenças crônico-degenerativas. Segundo Zhongming et al., [121], a razão para este aumento não foi adequadamente investigada até o momento. Fez-se um esforço, neste artigo, para elucidar esse problema. Há fortes evidências de que existe correlação entre o funcionamento de um sistema imunológico saudável e a condição da microbiota intestinal [122, 123]. Um exemplo comum é a presença de inúmeras colônias de bactérias no trato gastrointestinal dos humanos. Eles parecem estar em um equilíbrio delicado, contanto que o organismo, como um todo, esteja em seu mais elevado estado de saúde.

CONCLUSÃO

Neste artigo, mostramos que há evidências de que o tratamento com antibióticos e corticosteroides tem, em certos casos, um impacto negativo na microbiota, que pode ser duradouro e contribuir para o surgimento de uma doença crônico-degenerativa. Como resultado, anomalias neste nível parecem definir o estágio da doença crônica em suas múltiplas manifestações crônicas, que é responsável, em grande parte, pelo estado de saúde e doença. Um influencia o outro, e os fatores que afetam um, causam alterações no outro. Com este contexto, parece plausível que a eficiência com que o sistema imune desenvolve uma resposta inflamatória eficiente aos patógenos, e mantém a saúde, depende muito da condição da microbiota. Se substâncias químicas danificam essa primeira linha de defesa, outros estressores que afetam a microbiota podem levar à uma inflamação crônica de baixo grau, desencadeando uma doença crônico-degenerativa para a qual o indivíduo tenha predisposição.

Um organismo saudável é capaz de desenvolver uma febre e iniciar um processo inflamatório sempre que um patógeno virulento entra no organismo. Tal inflamação deve ser tratada com grande cuidado e sensibilidade, de forma a evitar a destruição do mecanismo existente na microbiota, que permite que o organismo combata, com êxito, as doenças infecciosas agudas.

Formas alternativas de tratar doenças inflamatórias agudas, especialmente a homeopatia, podem ser investigadas e experimentadas como primeira linha de defesa no tratamento dessas doenças agudas, antes de recorrer a antibióticos e corticosteroides. Os remédios homeopáticos agem no campo de energia humano, promovendo um equilíbrio instantâneo, levando ao restabelecimento de uma microbiota saudável e, assim, devolvendo ao organismo um estado de defesa eficiente. Essas evidências disponíveis atualmente, na literatura médica, relacionam-se com a teoria dos Níveis de Saúde e com a teoria do Continuum. Esperamos que esta pequena contribuição sirva como desencadeador para investigações sobre essa questão dentro dos centros médicos de pesquisa. É evidente e compreensível que uma teoria tão vanguardista necessite de mais confirmações experimentais e pesquisas básicas para estabelecer parâmetros – por exemplo, através do perfil imunológico antes e depois da infecção aguda, que poderia prever quem é sensível e corre o risco de desenvolver uma doença aguda, caso seu processo inflamatório agudo sofra interferência ou seja suprimido por drogas químicas, esteroides ou antibióticos. Este artigo também visa estabelecer que a supressão precoce da febre nem sempre é uma medida recomendável, especialmente nas crianças, o que é bem conhecido e praticado pelos pediatras. A principal limitação da teoria mencionada acima é uma pesquisa insuficientemente robusta, confirmada por estudos randomizados, controlados e duplo-cegos para apoiar ainda mais essa hipótese – definitivamente, os dados estatísticos são a principal limitação. Isto precisa se tornar uma prioridade imediata para esses campos de pesquisa. Naturalmente, não há muitas pesquisas nessa área científica. Na minha opinião, uma vez que já existem alguns dados preliminares, ensaios clínicos devidamente elaborados, num futuro próximo, poderão confirmar a veracidade de tudo que foi exposto acima.

RECONHECIMENTOS

Conflito de interesses

Os autores declararam que não há conflito de interesses.

Agradecimentos pessoais

Estou em dívida com a Dra. Seema Mahesh e com o Dr. Dionysios Tsintzas, por suas contribuições neste artigo.

Autoria

GV concebeu a ideia, redigiu o manuscrito e obteve as referências relevantes, sendo o único garantidor deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit.* 2010;16(2):15.
2. Vithoulkas G. Levels of health. 3rd revised edition. Alonissos, Greece: International Academy of Classical Homeopathy; 2019.
3. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):580-7. doi: 10.1542/peds.2010-3852..
4. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019;68(6):1108-14. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503.
5. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-1638. doi:10.1126/science.1110591.
6. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics.* 2012;13(4):260–70. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>
7. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, *et al.* Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):646-52.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.
8. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature medicine.* 2016;22(10):1079. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>
9. He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):73. doi: 10.1186/s13048-020-00670-3.
10. Luo A, Leach ST, Barres R, Hesson LB, Grimm MC, Simar D. The Microbiota and Epigenetic Regulation of T Helper 17/Regulatory T Cells: In Search of a Balanced Immune System. *Frontiers in Immunology.* 2017;8(417). doi: 10.3389/fimmu.2017.00417.
11. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326(5960):1694–7. doi: 10.1126/science.1177486

12. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015;30(6):734-46. doi: 10.1177/0884533615609899.
13. Heidi C. Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education*. 2008;1(1):192.
14. Vithoulkas G. *The science of homeopathy*. B. Jain Publishers; 2002.
15. Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(6):595-609. doi: 10.1038/cmi.2018.7.
16. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015;282(1821):20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
17. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, *et al*. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014;158(4):705–21.
18. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest*. 2007;131(6):1753–9.
19. Teo Shu M, Mok D, Pham K, Kusel M, *et al*. The Infant Nasopharyngeal Microbiome Impacts Severity of Lower Respiratory Infection and Risk of Asthma Development. *Cell Host & Microbe*. 2015;17(5):704-15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>
20. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou J-R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2017;174(6):651-60. doi: 10.1002/ajmg.b.32567.
21. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-545. doi:10.1126/science.aad9358.
22. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, *et al*. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006;129(3):610–8. doi: 10.1378/chest.129.3.610.
23. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):738-48. doi: 10.1038/mp.2016.50.
24. Invernizzi R, Molyneaux PL. The contribution of infection and the respiratory microbiome in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(152). doi: 10.1183/16000617.0045-2019.
25. Văcăraș V, Nistor C, Rahovan I, Văcăraș C, Vithoulkas G. Myasthenia gravis therapy with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. 2020;n/a(n/a). doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3190>
26. Willis KA, Postnikoff CK, Freeman A, Rezonzew G, *et al*. The closed eye harbours a unique microbiome in dry eye disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):12035. doi: 10.1038/s41598-020-68952-w.
27. Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(2640). doi: 10.3389/fimmu.2018.02640.
28. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280.
29. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4554–61.
30. Otto MA. Yeast infection four times as likely with penicillin use NJ, USA: Frontline Medical Communications Inc.; [cited 2020 31/07/2020]. Available from:

<https://www.mdedge.com/clinicianreviews/article/77427/infectious-diseases/yeast-infection-four-times-likely-penicillin-use>

31. Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. *European Journal of Clinical Microbiology*. 1987;6(4):367-77. doi: 10.1007/BF02013089.
32. Haglund LA, Istre GR, Pickett DA, Welch DF, Fine DP, Group tPS. Invasive Pneumococcal Disease in Central Oklahoma: Emergence of High-Level Penicillin Resistance and Multiple Antibiotic Resistance. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993;168(6):1532-6. doi: 10.1093/infdis/168.6.1532.
33. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *JAMA*. 2016;316(11):1193-204.
34. Dąbrowska K, Witkiewicz W. Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7(1357). doi: 10.3389/fmicb.2016.01357.
35. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology*. 2013;14(7):660-7. doi: 10.1038/ni.2611.
36. Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The microbiome and host behavior. *Annual review of neuroscience*. 2017;40:21-49.
37. Harden LM, Kent S, Pittman QJ, Roth J. Fever and sickness behavior: Friend or foe? *Brain Behav Immun*. 2015;50:322-33. doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.012.
38. Basu Mallik S, Mudgal J, Nampoothiri M, Hall S, *et al*. Caffeic acid attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behaviour and neuroinflammation in mice. *Neurosci Lett*. 2016;632:218-23. doi: 10.1016/j.neulet.2016.08.044.
39. Swiergiel AH, Smagin GN, Johnson LJ, Dunn AJ. The role of cytokines in the behavioral responses to endotoxin and influenza virus infection in mice: effects of acute and chronic administration of the interleukin-1-receptor antagonist (IL-1ra). *Brain Research*. 1997;776(1):96-104. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)01009-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)01009-3)
40. Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, Mortensen PB, *et al*. A nationwide study in Denmark of the association between treated infections and the subsequent risk of treated mental disorders in children and adolescents. *JAMA psychiatry*. 2019;76(3):271-9.
41. Lee KH, Foxman B, Kuan G, López R, *et al*. The respiratory microbiota: associations with influenza symptomatology and viral shedding. *Ann Epidemiol*. 2019;37:51-6.e6. doi:10.1016/j.annepidem.2019.07.013.
42. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *science*. 2012;336(6086):1268-73.
43. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, *et al*. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nature communications*. 2018;9(1):1-10.
44. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, *et al*. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(40):10719-24. doi: 10.1073/pnas.1711233114.
45. Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution? *International journal of experimental pathology*. 2007;88(2):85-94.
46. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-44.
47. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(5):514-20. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb
48. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):592-602. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.

49. Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res.* 2017;179:199-203. doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.003.
50. Droste J, Wieringa M, Weyler J, Nelen V, Vermeire P, Van Bever H. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clinical & Experimental Allergy.* 2000;30(11):1548–53.
51. Thomas M, Custovic A, Woodcock A, Morris J, Simpson A, Murray CS. Atopic wheezing and early life antibiotic exposure: a nested case–control study. *Pediatric allergy and immunology.* 2006;17(3):184–8.
52. Kim SY, Choi SH, Kim JD, Sol IS, *et al.* Korean Youth with Comorbid Allergic Disease and Obesity Show Heightened Psychological Distress. *The Journal of Pediatrics.* 2019;206:99-104.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.037>
53. Logan AC, Jacka FN, Craig JM, Prescott SL. The Microbiome and Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016;14(2):131-47. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.131.
54. Oh J, An J. Depressive Symptoms, Emotional Aggression, School Adjustment, and Mobile Phone Dependency Among Adolescents with Allergic Diseases in South Korea. *Journal of Pediatric Nursing.* 2019;47:e24-e9. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.04.010>
55. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Allergy Statistics Milwaukee, WI, USA: American Academy of Allergy Asthma and Immunology; 2020 [cited 2020 31/7/2020]. Available from: <https://www.aaaai.org/about-aaaai/newsroom/allergy-statistics>.
56. von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2004;113(3):373–9.
57. Kung SJ, Steenhoff AP, Gray C. Food allergy in Africa: myth or reality? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(3):241-9. doi: 10.1007/s12016-012-8341-z.
58. Wolfgram F. Similar geographical distribution of multiple sclerosis and cancer of the colon. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1975;52(4):294-302. doi: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb05825.x.
59. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The “Microflora Hypothesis” of allergic disease. In: *GI Microbiota and Regulation of the Immune System.* Springer; 2008. p. 113–34.
60. Schumann A, Nutten S, Donnicola D, Comelli EM, *et al.* Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome. *Physiological genomics.* 2005;23(2):235–45.
61. El-Gamal YM, Hossny EM, El-Sayed ZA, Reda SM. Allergy and immunology in Africa: Challenges and unmet needs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017;140(5):1240-3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.004.
62. Wjst M, Boakye D. Asthma in Africa. *PLOS Medicine.* 2007;4(2):e72. doi: 10.1371/journal.pmed.0040072.
63. World Health Organization. Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008: World Health Organization; 2008.
64. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, *et al.* Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology.* 2019;18(3):269-85. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)
65. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Archives of disease in childhood.* 2011;96(6):590–5.
66. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson A. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2013;24(8):762–71.

67. Hackett T-L, Singhera GK, Shaheen F, Hayden P, *et al.* Intrinsic Phenotypic Differences of Asthmatic Epithelium and Its Inflammatory Responses to Respiratory Syncytial Virus and Air Pollution. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2011;45(5):1090-100. doi: 10.1165/rcmb.2011-0031OC.
68. Cătoi AF, Corina A, Katsiki N, Vodnar DC, *et al.* Gut microbiota and aging-A focus on centenarians. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(7):165765. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165765>
69. Li L, Wang F, Liu Y, Gu F. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microbial Pathogenesis*. 2019;136:103709. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103709>
70. Unger SA, Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *Journal of Infection*. 2017;74:S84-S8. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30196-2](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30196-2)
71. Jensen A, Fagö-Olsen H, Sørensen CH, Kilian M. Molecular Mapping to Species Level of the Tonsillar Crypt Microbiota Associated with Health and Recurrent Tonsillitis. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e56418. doi: 10.1371/journal.pone.0056418.
72. Livanos AE, Greiner TU, Vangay P, Pathmasiri W, *et al.* Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nature microbiology*. 2016;1(11):1–13.
73. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, *et al.* High frequency of intestinal cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Science Advances*. 2017;3(7):e1700492. doi: 10.1126/sciadv.1700492.
74. Freedman SN, Shahi SK, Mangalam AK. The “Gut Feeling”: Breaking Down the Role of Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):109-25. doi: 10.1007/s13311-017-0588-x.
75. Jubinville E, Veillette M, Milot J, Maltais F, *et al.* Exacerbation induces a microbiota shift in sputa of COPD patients. *PLOS ONE*. 2018;13(3):e0194355. doi: 10.1371/journal.pone.0194355.
76. Walujkar SA, Kumbhare SV, Marathe NP, Patangia DV, *et al.* Molecular profiling of mucosal tissue associated microbiota in patients manifesting acute exacerbations and remission stage of ulcerative colitis. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2018;34(6):76. doi: 10.1007/s11274-018-2449-0.
77. Xu R, Tan C, Zhu J, Zeng X, *et al.* Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Critical Care*. 2019;23(1):195. doi: 10.1186/s13054-019-2488-4.
78. Wu L, Estrada O, Zaborina O, Bains M, *et al.* Recognition of Host Immune Activation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Science*. 2005;309(5735):774-7. doi: 10.1126/science.1112422.
79. Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Host Genetics and Gut Microbiome: Challenges and Perspectives. *Trends in Immunology*. 2017;38(9):633-47. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.06.003>
80. Zhang H, Sparks JB, Karyala SV, Settlege R, Luo XM. Host adaptive immunity alters gut microbiota. *The ISME Journal*. 2015;9(3):770-81. doi: 10.1038/ismej.2014.165.
81. Kolodkina OF. [Clinical characteristics of pneumonia in schizophrenics]. *Klin Med (Mosk)*. 2003;81(7):59-62.
82. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1531-5. doi: 10.1097/CCM.0b013e318170efd3.
83. Kiekkas P, Velissaris D, Karanikolas M, Aretha D, *et al.* Peak body temperature predicts mortality in critically ill patients without cerebral damage. *Heart Lung*. 2010;39(3):208-16. doi: 10.1016/j.hrtlng.2009.06.019.

84. Jiang Q, Cross AS, Singh IS, Chen TT, Viscardi RM, Hasday JD. Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. *Infection and immunity*. 2000;68(3):1265-70. doi: 10.1128/iai.68.3.1265-1270.2000.
85. Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: A systematic review of observational studies. *Journal of Critical Care*. 2012;27(5):428-33. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.11.016>
86. Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):327-35. doi: 10.1164/rccm.201806-1197OC.
87. Kissen DM. The significance of syndrome shift and late syndrome association in psychosomatic medicine. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1963;136(1).
88. GROEN JJ. Syndrome Shift. *Archives of Internal Medicine*. 1964;114(1):113-7. doi: 10.1001/archinte.1964.03860070159021.
89. Sibley W, Bamford C, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *The Lancet*. 1985;325(8441):1313-5.
90. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, *et al*. Risk Factors for and Outcomes of Bloodstream Infection Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Children. *Pediatrics*. 2005;115(4):942-9. doi: 10.1542/peds.2004-1289.
91. Li N, Ma W-T, Pang M, Fan Q-L, Hua J-L. The Commensal Microbiota and Viral Infection: A Comprehensive Review. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(1551). doi: 10.3389/fimmu.2019.01551.
92. Kim SW, Grant JE, Kim SI, Swanson TA, *et al*. A possible association of recurrent streptococcal infections and acute onset of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Summer;16(3):252-60. doi: 10.1176/jnp.16.3.252.
93. Ravitz LJ. History, measurement, and applicability of periodic changes in the electromagnetic field in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1962;98(4):1144-201. doi: 10.1111/j.1749-6632.1962.tb30626.x.
94. Levin M. Bioelectromagnetics in morphogenesis. *Bioelectromagnetics*. 2003;24(5):295-315. doi: 10.1002/bem.10104.
95. McFall-Ngai M. Care for the community. *Nature*. 2007;445(7124):153-. doi: 10.1038/445153a.
96. Manzalini A, Galeazzi B. Explaining homeopathy with quantum electrodynamics. *Homeopathy*. 2019;32(03):169-76.
97. Hahnemann S. *Organon of medicine*: B. Jain publishers; 2002.
98. Mahesh S, Vithoulkas G, Mallappa M. Gangrene: Five case studies of gangrene, preventing amputation through Homeopathic therapy. *Indian Journal of Research in Homeopathy*. 2015;9(2). doi: 10.4103/0974-7168.159544.
99. Mahesh S, Mallappa M, Tsintzas D, Vithoulkas G. Homeopathic Treatment of Vitiligo: A Report of Fourteen Cases. *Am J Case Rep*. 2017;18:1276-83. doi: 10.12659/ajcr.905340.
100. Denisova TG, Gerasimova LI, Pakhmutova NL, Mahesh S, Vithoulkas G. Individualized Homeopathic Therapy in a Case of Obesity, Dysfunctional Uterine Bleeding, and Autonomic Dystonia. *Am J Case Rep*. 2018;19:1474-9. doi: 10.12659/AJCR.913328.
101. Mahesh S, Mallappa M, Vithoulkas G. Embryonal Carcinoma with Immature Teratoma: A Homeopathic Case Report. *Complement Med Res*. 2018;25(2):117-21. doi: 10.1159/000481819.
102. Tenzera L, Djindjic B, Mihajlovic-Elez O, Pulparampil BJ, Mahesh S, Vithoulkas G. Improvements in long standing cardiac pathologies by individualized homeopathic remedies: A case series. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018;6:2050313X18792813. doi: 10.1177/2050313X18792813.

103. Mahesh S, Mahesh M, Vithoulkas G. Could homeopathy become an alternative therapy in dengue fever? An example of 10 case studies. *Journal of medicine and life*. 2018;11(1):75.
104. 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(1):49-55. doi: 10.25122/jml-2019-0001.
105. Mahesh S, Shah V, Mallappa M, Vithoulkas G. Psoriasis cases of same diagnosis but different phenotypes- Management through individualized homeopathic therapy. *Clin Case Rep*. 2019;7(8):1499-507. doi: 10.1002/ccr3.2197.
106. Tsintzas D, Jaggi A, Jaggi L, Mahesh S, Vithoulkas G. Heterotopic ossification in a 7-year-old female patient treated with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. 2019. doi: 10.1002/ccr3.2547.
107. Văcăraș V, Nistor C, Rahovan I, Văcăraș C, Vithoulkas G. Myasthenia gravis therapy with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*.n/a(n/a). doi: 10.1002/ccr3.3190.
108. Grimes DR. Proposed mechanisms for homeopathy are physically impossible. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*. 2012;17(3):149-55. doi: 10.1111/j.2042-7166.2012.01162.x.
109. Ponomarev LI, Kurchatov I. *The quantum dice*: CRC Press; 1993.
110. Davies PC. Does quantum mechanics play a non-trivial role in life? *Biosystems*. 2004;78(1-3):69-79.
111. Tong D. *Quantum Fields: The Real Building Blocks of the Universe - with David Tong [Lecture]*: The Royal Institution; 2017.
112. Glombowsky P, Campigotto G, Galli GM, Griss LG, *et al*. Experimental infection with *Escherichia coli* in broilers: impacts of the disease and benefits of preventive consumption of a stimulator of homeopathic immunity. *Microbial Pathogenesis*. 2020;149:104570.
113. Dang DX, Kim IH. The effects of road transportation with or without homeopathic remedy supplementation on growth performance, apparent nutrient digestibility, fecal microbiota, and serum cortisol and superoxide dismutase levels in growing pigs. *Journal of Animal Science*. 2021;99(4):skab077.
114. Whitmont RD. The human microbiome, conventional medicine, and homeopathy. *Homeopathy*. 2020;109(04):248–55.
115. Paterson J. The potentised drug and its action on the bowel flora. *Br Homeopath J*. 1936;26:163–88.
116. Saha SK, Das S, Khuda-Bukhsh AR. Phenotypic evidence of ultra-highly diluted homeopathic remedies acting at gene expression level: a novel probe on experimental phage infectivity in bacteria. *Journal of Chinese Integrative Medicine*. 2012;10(4):462–70.
117. Mahesh S, Mallappa M, Vacaras V, Shah V, *et al*. A Novel Outlook on the Correlation Between Acute and Chronic Inflammatory States, a Retrospective Observational Study. *Authorea Preprints*. 2020.
118. Mahesh S., Mallapa, M., Vithoulkas G. Chronic disease development increases with suppression of acute infection diseases in a population – a case controlled pilot study of 166 cases. ECI - The 5th European Congress Of Immunology, Amsterdam, 2018. International Academy of Classical Homeopathy | Official website. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoulkas.com/research/congresses/eci-5th-european-congress-immunology-amsterdam-2018>.
119. Mahesh S., Mallapa, M., Vithoulkas G. Correlation Between Acute and Chronic Inflammatory States – A Retrospective Evaluation of 544 Diabetes Mellitus Cases. Immunometabolism, Metaflammation And Metabolic Disorders (D6), April 2019, Vancouver, Canada. International Academy of Classical Homeopathy | Official website. 2020 [cited 2021

Sep 12]. Available from: <https://www.vithoukas.com/research/congresses/immunometabolism-metaflammation-and-metabolic-disorders-d6-april-2019-vancouver>.

120. Mahesh S., Vacaras, V., Vithoukas G. Multiple Sclerosis – Correlation with Suppression of Acute Infections By Drugs in the Past – 100 Case Studies. Immunometabolism, Metaflammation And Metabolic Disorders (D6), April 2019, Vancouver, Canada. International Academy of Classical Homeopathy | Official website. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoukas.com/research/congresses/immunometabolism-metaflammation-and-metabolic-disorders-d6-april-2019-vancouver>.

121. Zhongming Z, Linong L, Wangqiang Z, Wei L. The Lancet: Latest global disease estimates reveal perfect storm of rising chronic diseases and public health failures fuelling COVID-19 pandemic. 2020;

122. Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, Olasehinde GI. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. International Journal of Microbiology. 2020;2020:e8045646. doi:10.1155/2020/8045646.

123. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. Nature Reviews Immunology. 2017;17(8):461–3.