

O rumo do estado de saúde global: uma revisão narrativa e recomendação para incorporação da medicina integrativa para aprimoramento

George Vithoulkas^{1,2}, Seema Mahesh^{2,3*}

1. Universidade do Egeu, Mitilene, Grécia

2. Academia Internacional de Homeopatia Clássica, Alonissos, Grécia

3. Centro de Homeopatia Clássica, Bengaluru, Índia

* Autor correspondente

Seema Mahesh,

Centro de Homeopatia Clássica,

Bengaluru, Índia.

E-mail: bhatseema@hotmail.com

DOI 10.25122/jml-2025-0155

Datas

Recebido em 25 de setembro de 2025

Aceito em 30 de setembro de 2025

Tradução de Nathalia Henrique Ursino Lopes

RESUMO

A medicina convencional fez avanços significativos no século passado, contudo, o fardo global de doenças crônico-degenerativas continua a aumentar de forma impressionante. Somos mais saudáveis do que éramos cem anos atrás? Uma revisão narrativa focada na direção que a saúde global tomou sob a medicina moderna foi conduzida utilizando as bases de dados do PubMed, Google Scholar, OMS e CDC. Estudos recuperados forneceram dados históricos adicionais que também foram incluídos. O panorama geral que emerge dessas fontes é apresentado de forma narrativa. Nossa revisão da literatura médica histórica e atual sugere uma piora alarmante do estado de saúde da população geral, com uma mudança de doenças infecciosas para condições crônicas debilitantes, incluindo graves doenças imunológicas, neurológicas e psiquiátricas. Os países com sistemas de saúde bem estabelecidos estão enfrentando uma carga maior de doenças crônico-degenerativas. Ao que parece, a abordagem dos serviços de saúde tem se concentrado em aspectos específicos, em vez de considerar o quadro completo da saúde humana. Nós propomos que os avanços nos cuidados à saúde se concentrem no estudo do indivíduo em seu ambiente, como uma entidade integral, e realizem pesquisas para se compreender os efeitos, a longo prazo, de medicamentos e vacinas. Além disso, recomenda-se que sistemas de medicina complementar e alternativa, que considerem a saúde e a doença de forma holística, sejam integrados aos sistemas de saúde. No entanto, destaca-se que a pesquisa científica teórica nessa área ainda é limitada, e há uma crescente demanda por pesquisas em inovações de saúde na medicina complementar que, se bem executadas, poderão beneficiar os seres vivos.

PALAVRAS-CHAVE: saúde global, estado de saúde, tendências temporais, tendências geográficas, medicina complementar e alternativa

INTRODUÇÃO

A ciência médica avançou a tal ponto que a substituição completa de órgãos

com alternativas robóticas poderá, em breve, se tornar uma realidade. No entanto, a necessidade de tais invenções foi impulsionada por uma

crescente carga global de doenças crônicas não transmissíveis (DNTs) [1], trazendo à tona a questão: *"Depois de todos esses avanços, estamos realmente melhores em termos de saúde geral?"*.

Ampliando o conceito de saúde para além da definição da Organização Mundial da Saúde [2], Vithoulkas oferece uma perspectiva mais holística: *"Saúde é estar livre da dor no corpo físico, tendo atingido um estado de bem-estar; livre de paixões no nível emocional, tendo como resultado um estado dinâmico de serenidade e calma; e livre do egoísmo na esfera mental, tendo como resultado a unificação total com a verdade objetiva."* [3].

Refletir sobre onde nos encontramos hoje, em comparação com algumas décadas atrás, em relação a esse ideal, pode nos ajudar a trilhar um caminho melhor para o futuro.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa devido à vastidão do tema em questão, exigindo a análise de registros históricos descritivos. O foco principal foi a direção que a saúde global tomou com a medicina moderna. A busca foi conduzida nos seguintes domínios:

- Carga global de doenças (CGD) atual e tendências de mortalidade
- CGD histórica e tendências de mortalidade
- Cobertura médica de diferentes áreas geográficas e suas tendências de doenças
- Principais descobertas/usos farmacológicos e tendências temporais de doenças
- Populações especiais – tribos/usuários de medicina não convencional e suas tendências de doenças

Foram realizadas buscas no PubMed e no Google Scholar utilizando diversas combinações de palavras-chave relacionadas à intervenção e à população, incluindo: *carga global de doenças, saúde populacional, tendências em saúde, uso de drogas*, uso de medicamentos*, temporal, antropogênico, exposição, antipirético, analgésicos, antibióticos, antidepressivos, vacinas*, doenças autoimunes, doenças neurológicas*, doenças psiquiátricas*, saúde mental e efeitos tardios*. Além disso, a análise das referências de estudos recuperados revelou outras fontes históricas relevantes que não foram identificadas na busca direta inicial.

Os critérios de inclusão para os estudos exigiam uma descrição de estatísticas de saúde atuais ou históricas, ou um relato narrativo de cenários relacionados à saúde. Artigos com descrições geográficas do estado de saúde também foram incluídos. Não houve restrição de data e foram considerados apenas artigos em inglês. Além disso, tendências históricas e geográficas de saúde foram obtidas dos bancos de dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Um total de 94 fontes foram revisadas, e os padrões gerais identificados são apresentados de forma narrativa neste trabalho.

A REVISÃO

Transformação da saúde global

Antes do advento dos medicamentos modernos, as doenças infecciosas eram a principal causa de morte em todo o mundo. As populações eram fortemente afetadas por infecções, com altas taxas de mortalidade infantil e

expectativa de vida significativamente menor [4]. No início do século XX, as principais causas de morte incluíam infecções respiratórias, tuberculose (TB), infecções gastrointestinais, sarampo, difteria, febre tifoide e sífilis.

Embora os antimicrobianos tenham começado a reduzir a mortalidade pós-operatória no final do século XIX, as doenças infecciosas continuaram a dominar as estatísticas de mortalidade até o início do século XX [5]. A tuberculose permaneceu disseminada e altamente letal, enquanto a sífilis atingiu o pico de mortalidade durante a década de 1930. Somente nos Estados Unidos, a sífilis causou aproximadamente 20.000 mortes em 1939 [6]. Na Austrália, a tuberculose foi responsável por 10% das mortes e 10% das gestantes testaram positivo para sífilis. Sarampo, difteria, gastroenterite e escarlatina mataram uma em cada 30 crianças nascidas em 1911, na Austrália [7].

A descoberta da penicilina em 1928, e da estreptomicina em 1943, marcou um ponto de virada no controle das doenças infecciosas, iniciando o que é frequentemente chamado de era de ouro do desenvolvimento dos antibióticos, entre as décadas de 1950 e 1970 [6,8,9]. Esses avanços levaram a um declínio acentuado na mortalidade relacionada a infecções, particularmente em países industrializados. A expectativa de vida aumentou 29,2 anos desde a descoberta de antibióticos e vacinas [10]. Em 1997, apenas 4,5% das mortes nos EUA eram atribuíveis a infecções [4]. Em 2012, apenas 25% das mortes globais podiam ser atribuídas a doenças infecciosas [11]. No entanto, a liberação sexual, impulsionada pela invenção da pílula anticoncepcional, resultou no uso abusivo de antibióticos para sífilis e no

surgimento de infecções mais resistentes e insidiosas, como a gonorreia [7]. Um aumento explosivo no uso de antibióticos ocorreu em todo o mundo, iniciado em nações industrializadas como França, EUA, Espanha e Nova Zelândia e, mais recentemente, seguido por países em desenvolvimento [12].

Atualmente, as 10 principais causas de morte em todo o mundo são dominadas pelas DCNTs [11].

A análise dos dados do CDC sobre as tendências temporais de várias doenças, de 1900 a 1960, leva às seguintes interpretações gerais [4].

- As principais causas de morte, que na década de 1900 eram as infecções, passaram a ser doenças do coração, câncer e doenças cerebrovasculares, na década de 1940, um padrão que se manteve até mesmo na década de 1960.

- Ocorreu um declínio acentuado na mortalidade por tuberculose, sífilis, disenteria, febre tifoide, difteria e outras doenças infecciosas, entre 1945 e 1960.

- O mesmo período mostra um aumento gradual nas mortes por doenças cardiovasculares e renais.

- As neoplasias malignas, que apresentavam taxas de mortalidade moderadas em 1900, atingiram níveis muito elevados em 1960.

No século XIX, o diabetes mellitus (DM) era insignificante. O Hospital Johns Hopkins, nos EUA, registrou apenas 10 dos 35.000 pacientes admitidos com diagnóstico de DM, em 1892 [13]. Hoje, 529 milhões de pessoas vivem com DM, representando 6,1% da população mundial [14].

No início do século XX, as taxas de mortalidade por diabetes mellitus tipo 1 (DM1) — que, na época, era universalmente fatal e, portanto,

refletia diretamente a incidência — variavam entre 1,3 e 3 em 100.000 habitantes, em países desenvolvidos [15]. Em contraste, em 2020, a incidência global havia aumentado para 15 em 100.000 pessoas, com uma prevalência de 9,5% (IC 95%, 0,07–0,12). Notadamente, quase 49% de todos os casos foram relatados em países desenvolvidos, embora essas nações representem apenas 17% da população mundial [16]. Uma análise mais detalhada revela que o papel do desenvolvimento econômico e da maior cobertura de saúde parece ter um efeito paradoxal na saúde da população, sugerindo que o uso indiscriminado de medicamentos é um fator importante nessa transformação.

Países de baixa renda não figuram entre as 20 nações com maior prevalência de DM1 atualmente [17,18]. Um exemplo marcante da influência ambiental está nas populações vizinhas da Finlândia e da região da Carélia, na Rússia, que compartilham suscetibilidade genética semelhante para DM1. No entanto, a população finlandesa, com acesso a serviços de saúde consideravelmente melhores, apresentou um aumento de 6 vezes na incidência de DM1 em comparação com a população russa [19,20]. Da mesma forma, filhos de imigrantes na Suécia demonstram um risco de desenvolver DM1 maior do que seus semelhantes em seus países de origem, apesar de procederem de populações de baixo risco [21]. Esse aumento acentuado na incidência começou em países desenvolvidos, em meados do século XIX, e um padrão semelhante está emergindo, agora, em países em desenvolvimento, que os estão “alcançando”, à medida que a infraestrutura de saúde pública e as condições econômicas melhoram

[13,15]. Por exemplo, a hipertensão e o diabetes mellitus, antes raros na África subsaariana, estão agora atingindo níveis endêmicos [22].

Em comparação com algumas décadas atrás, uma proporção substancial da população mundial sofre, atualmente, de doenças autoimunes, estimada entre 11% e 21% [23]. De acordo com o modelo de transição epidemiológica de Omron, essa transição pode ser categorizada como doenças antropogênicas, visto que as doenças autoimunes são principalmente uma chaga do mundo industrializado, com o aumento do uso de medicamentos e vacinas [24]. Uma revisão sistemática constatou um aumento líquido de $19,1 \pm 43,1\%$ na incidência anual dessas doenças nas últimas três décadas. As doenças autoimunes reumáticas, endócrinas, gastrointestinais e neurológicas aumentaram 7,1%, 6,3%, 6,2% e 3,7%, respectivamente [23].

A prevalência de anticorpos antinucleares (ANA), um biomarcador não específico de autoimunidade, na população dos EUA aumentou de 11% (IC 95%, 9,7–12,6) entre 1988 e 1998 para 16,1% (IC 95%, 14,4–18,0) entre 2011 e 2015 (P para tendência < 0,0001), independentemente de obesidade tabagismo/consumo de álcool [25]. A incidência de artrite reumatoide aumentou globalmente em 7,4% entre 1990 e 2017, com a maior incidência e prevalência relatadas no Reino Unido [26]. Na Finlândia, considerada um país com um dos sistemas de saúde de maior qualidade, a incidência de doença celíaca dobrou em 2001 em comparação com as duas décadas anteriores [27]. O lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma das principais causas de mortalidade em mulheres, também apresentou um aumento

global, com prevalência estimada em 5,14 em 100.000 (IC 95%, 1,4–15,13), particularmente em países de alta renda [28]. Nos Estados Unidos, a incidência de LES aumentou de 3,32 em 100.000 (1976–1988) para 6,44 em 100.000 (2009–2018) [29].

A Figura 1 [30] mostra o padrão de distribuição recente de quatro doenças autoimunes comuns. Quando esses padrões são comparados com mapas globais de gastos com saúde e cobertura de seguros (Figuras 2 e 3), surge uma tendência clara: países com maiores gastos médicos e maior acesso à saúde apresentam maior prevalência de doenças autoimunes [31,32].

Nos países do BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul), o crescente desenvolvimento econômico tem sido acompanhado por um aumento acentuado de doenças autoimunes e inflamatórias, como psoríase, esclerose múltipla (EM), LES e doença inflamatória intestinal (DII), com casos desproporcionalmente concentrados em populações urbanas [33]. Uma tendência semelhante é evidente na África subsaariana, onde o total de Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALYs) atribuíveis a doenças não transmissíveis (DNTs) aumentou de 90,6 milhões em 1990, para 151,3 milhões em 2017 — um aumento de 67% [34].

Hoje, porém, não estamos lidando apenas com doenças crônicas relativamente simples, como distúrbios metabólicos e endócrinos, mas com doenças graves, caracterizadas por neurodegeneração, comprometimento imunológico e distúrbios psicológicos [35–37].

Historicamente, as doenças psiquiátricas eram raras e frequentemente secundárias a causas médicas claras, como tumores cerebrais

ou alcoolismo crônico, com incidência permanecendo estável em aproximadamente 1 em 1.000 indivíduos na Grã-Bretanha e nos Estados Unidos, até meados do século XIX [38]. No entanto, entre 1990 e 2019, a carga global de transtornos mentais aumentou de 80,8 milhões para 123 milhões de DALYs [39], com os transtornos de ansiedade, por si só, aumentando 50% durante esse período [40]. A esquizofrenia seguiu uma trajetória semelhante, com prevalência aumentando em 65% e a incidência em 37,11%, particularmente em países de alta renda, como os Estados Unidos e a Austrália [40,41]. Como ilustrado na Figura 4, os transtornos psiquiátricos demonstram o mesmo padrão observado nas doenças autoimunes, apresentando maior prevalência em países com maiores gastos com saúde e desenvolvimento econômico [40]. Por exemplo, a incidência de esquizofrenia é de apenas 0,1% na Nigéria, em comparação com 8,6% no Canadá [40]. Da mesma forma, os DALYs relacionados à saúde mental, na Índia, aumentaram de 2% (IC 95% 2,0–3,1) em 1990 para 4,7% (IC 95% 3,7–5,6) em 2017 [42].

A prevalência de autismo recentemente aumentou de 4 a 5/10.000 nascimentos, em 1996, para 14,9 a 34/10.000 nascimentos, não atribuível apenas ao aumento do diagnóstico [43]. Da mesma forma, o consumo global de medicamentos para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) aumentou em cerca de 9,72% ao ano (IC 95%, +6,25%, +13,31%), com disparidades marcantes entre países de alta e baixa renda. Em 2019, os países de alta renda relataram uma taxa de consumo agrupada de 6,39 doses diárias definidas, por 1.000 habitantes, por dia (DDD/TID) (IC 95%,

4,63–8,84), em comparação com apenas 0,02 DDD/TID (IC 95%, 0,01–0,05) em países de renda média-baixa [44]. Nos Estados Unidos, o uso de drogas psicotrópicas por adolescentes aumentou de duas a três vezes entre 1987 e 1996, uma tendência refletida também na Noruega e na Dinamarca

[45]. Da mesma forma, em 2018, o consumo de medicamentos para demência sintomática, em países de alta renda, variou de 3,88 a 5,04 DDD por 1.000 habitantes, por dia, enquanto em países de baixa renda permaneceu drasticamente menor, de 0,094 a 0,396 DDD por 1.000 habitantes, por dia [46].

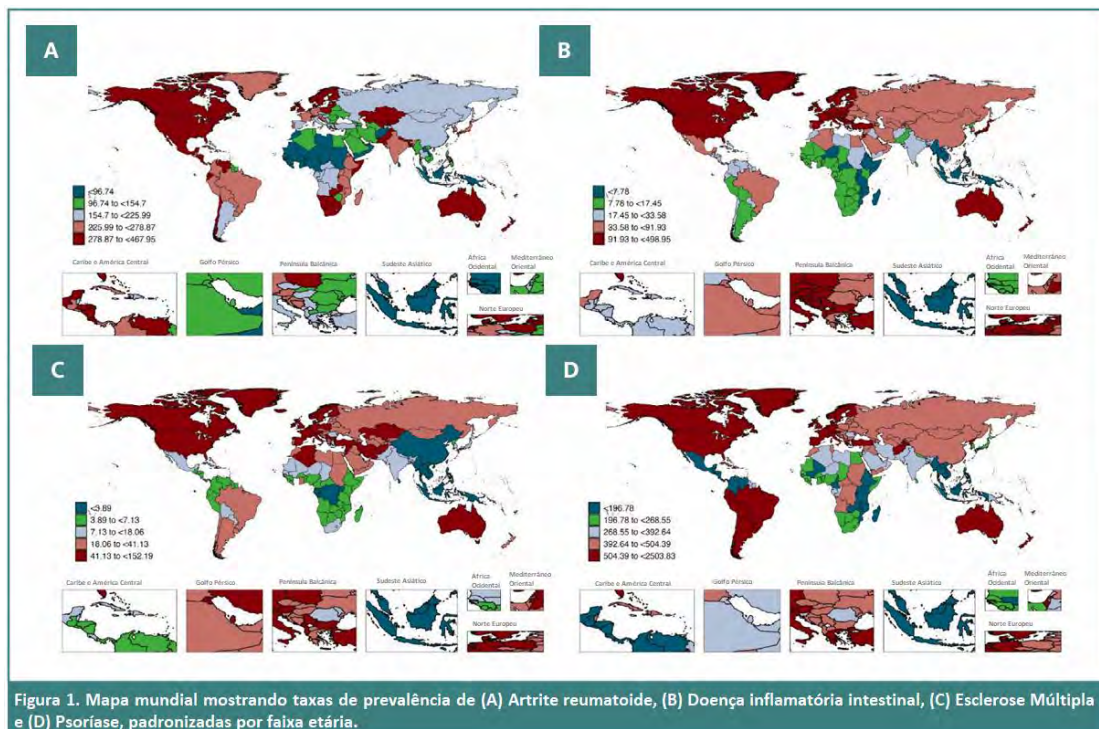


Figura 1. Mapa mundial mostrando taxas de prevalência de (A) Artrite reumatoide, (B) Doença inflamatória intestinal, (C) Esclerose Múltipla e (D) Psoríase, padronizadas por faixa etária.

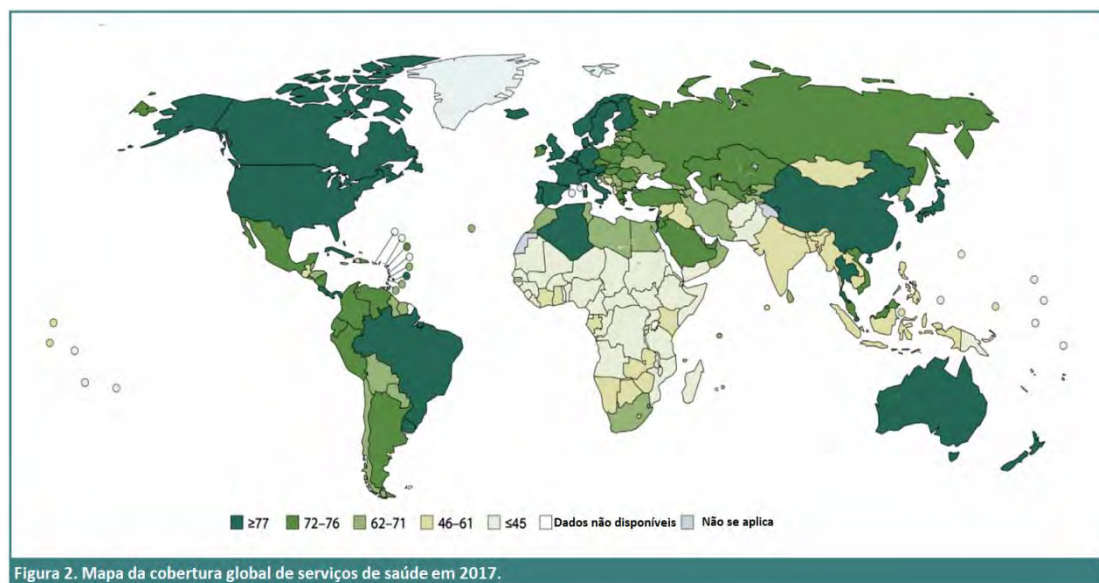


Figura 2. Mapa da cobertura global de serviços de saúde em 2017.

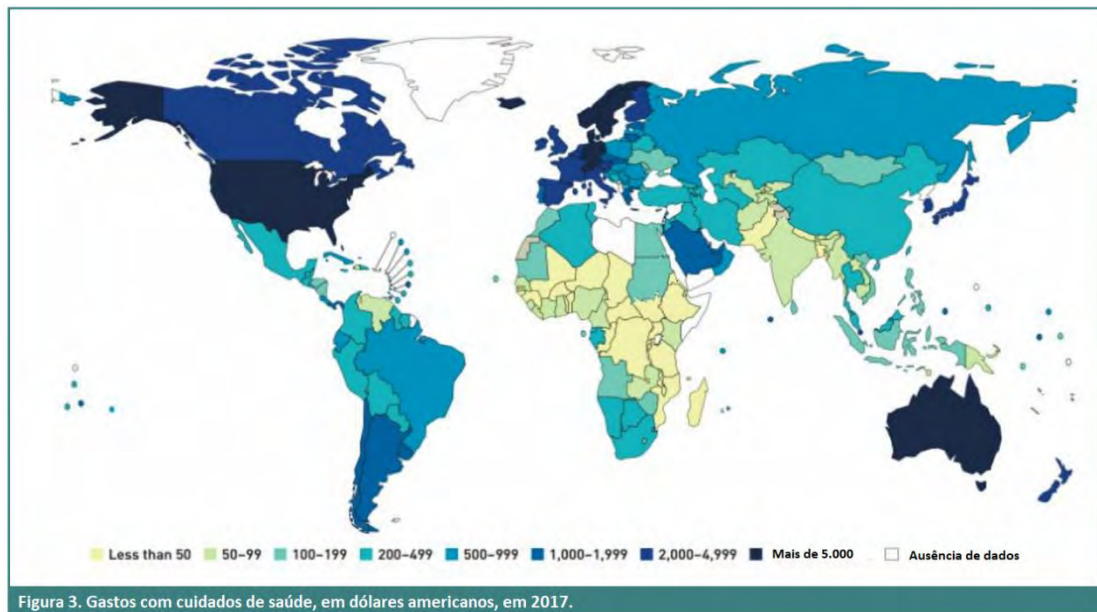


Figura 3. Gastos com cuidados de saúde, em dólares americanos, em 2017.

Doenças como esclerose lateral amiotrófica (ELA), esclerose múltipla (EM) e doença de Alzheimer (DA) também estão se tornando mais comuns. A prevalência de EM aumentou de 24/100.000, em 1961, para 230/100.000, em 2006. A Noruega teve a maior incidência, sem um gradiente de latitude evidente para explicar o ambiente frio como causa [47].

A incidência da doença de Alzheimer aumentou quase 40 vezes entre 1907 e 1911. Em 2005, o diagnóstico ocorria com a frequência de um novo caso a cada sete segundos [48]. Isso não foi atribuído apenas ao aumento da longevidade, pois os casos pré-senis também aumentaram [48]. A DA ou demências semelhantes eram desconhecidas, nos países em

desenvolvimento, até a década de 1980. Registros hospitalares de um coorte nigeriano de 350.000 indivíduos com idade ≥ 65 anos, entre 1957 e 1990, não apresentaram nenhum caso. Em contraste, populações geneticamente semelhantes, nos Estados Unidos, apresentaram uma incidência substancial — estimativas recentes apontam uma prevalência de DA de 1,41% entre os nigerianos, em comparação com 3,69% entre os afro-americanos [48,49]. Um estudo comparando as lâminas microscópicas de amostras cerebrais da Índia e da população ocidental antes de 1985 não encontrou lâminas com “emaranhados” (característicos da DA) na amostra indiana, mas encontrou-os em 15% da população ocidental [48].

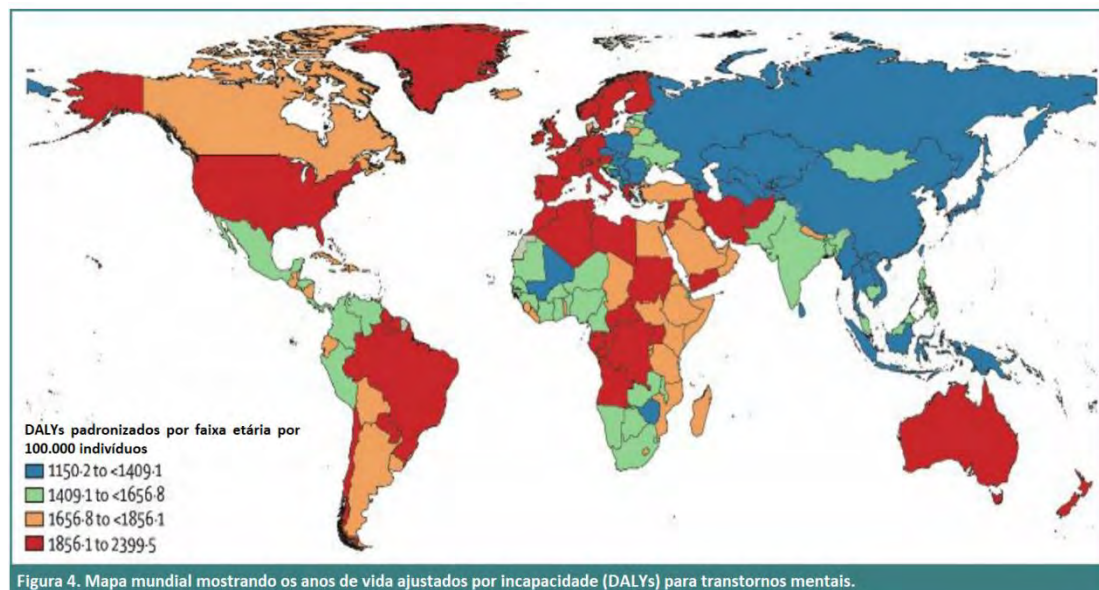


Figura 4. Mapa mundial mostrando os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) para transtornos mentais.

Até mesmo as infecções dos últimos tempos sofreram transformações, passando daquelas destinadas à seleção natural (epidemias) para aquelas persistentes/de baixa intensidade, que levam a alterações cancerosas ou distúrbios neurológicos.

Isso é especialmente verdadeiro nos países em desenvolvimento, onde a transição epidemiológica de infecções agudas para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) ainda está em curso. A hepatite B (HBV), o *H. pylori* (HPy) e o papilomavírus humano (HPV), principais causas infecciosas de câncer, são endêmicos em países de baixa e média renda. Os países desenvolvidos atingiram um platô algumas décadas antes, e atualmente estão em regressão [50]. Essas infecções, resultantes da falta de saneamento básico e higiene, causam danos crônicos aos órgãos. O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum, com pelo menos metade das pessoas infectadas com o tipo de vírus de alto risco, que pode causar câncer [51]. O HPy, uma bactéria que pode causar câncer gástrico, tem uma prevalência de até 70% em algumas populações (aproximadamente 4,4 bilhões de

indivíduos). No entanto, deve-se notar que a população africana, que apresenta a maior incidência, ainda tem a menor ocorrência de câncer [52], indicando que o sistema imunológico ainda está preservado nessa população.

A Ásia representa 75,3% dos DALYs (anos de vida ajustados por incapacidade) decorrentes da hepatite B, seguida pela África (11,55). A tendência de diminuição é atribuída à ampla vacinação. No entanto, o efeito da vacinação foi evidente apenas em crianças, e a diminuição em adultos ocorreu mesmo antes que o efeito da vacinação universal pudesse ser observado [53]. Além disso, a investigação de pacientes com hepatite B ao longo de três décadas mostrou que os pacientes mais recentes tendiam a apresentar carga viral menor ou indetectável, mas maior risco de carcinoma hepatocelular e mais comorbidades hepáticas e renais [54]. Esses fenômenos demonstram a mudança de infecções preveníveis e facilmente tratáveis para condições mais profundas e de tratamento mais desafiador.

O papel dos produtos farmacêuticos nessa mudança

Os produtos farmacêuticos desempenharam um papel importante nessa transição. Um aumento de 65% no uso global de antibióticos ocorreu entre 2000 e 2015 [55]. Como resultado, apesar de ter sido reconhecida no início da década de 70, a resistência aos antibióticos continua a assolar o mundo nos dias de hoje [12]. Infecções resistentes causam alta mortalidade, e o temor de que um número significativo de infecções possa não ser mais tratável é real [9,56]. Na África, a erradicação da boubala, com a penicilina, tornou a população mais suscetível à sífilis [57]. Uma queda considerável nas mortes por tuberculose ocorreu mesmo antes da implementação generalizada do tratamento antituberculoso na década de 1950, atribuída a medidas de saúde pública como triagem, saneamento, nutrição e educação [35], questionando o papel real desses medicamentos.

O efeito dos antibióticos vai muito além da resistência bacteriana, pois eles interferem na microbiota intestinal saudável. Crianças expostas a antibióticos no primeiro ano de vida apresentam um risco significativamente maior de desenvolver alergias, asma e obesidade. Transtornos do neurodesenvolvimento, como o TDAH, e transtornos psiquiátricos em indivíduos geneticamente suscetíveis também são atribuídos a essa exposição [58]. Mesmo uma única exposição a antibióticos aumentou significativamente o risco de depressão e ansiedade [OR = 1,23 (1,18, 1,29) para penicilinas, 1,25 (IC 95%, 1,15-1,35) para quinolonas], risco que aumentou ainda mais com a exposição repetida [1,40 (1,34, 1,46) para penicilinas e 1,56 (1,46, 1,65) para quinolonas] [59]. A

exposição de camundongos adolescentes a antibióticos resultou em uma alteração na expressão gênica relacionada à ansiedade [58].

Esses efeitos inadvertidos também são observados com outros medicamentos. A esclerose miliar do cérebro (EM) aumentou significativamente após a pandemia de gripe de 1889, e a pandemia de gripe espanhola de 1918. O comprometimento cognitivo foi observado em usuários de fenacetina, que fizeram uso extensivo da substância durante essas epidemias. No entanto, os países em desenvolvimento, com acesso limitado a medicamentos convencionais, permaneceram livres da doença [48].

O uso rotineiro de antipiréticos para controlar a febre durante as infecções tem sido fortemente questionado nesse mesmo sentido [60]. Uma correlação positiva e uma dependência da dose foram encontradas entre a exposição ao paracetamol e a incidência de rinite alérgica, rinoconjuntivite, asma e eczema [OR = 1,54 (1,41–1,69)] [61]. O risco de autismo parece estar associado ao uso de paracetamol, possivelmente atribuído ao estresse oxidativo e à neurotoxicidade gerados pelo medicamento, e ao bloqueio da febre durante infecções (interferência na liberação de IL-6 em bebês, afetando o desenvolvimento normal do cérebro) [43, 62, 63].

Um estudo observou que os pacientes que posteriormente desenvolveram DII apresentaram um aumento progressivo na utilização de serviços de saúde, especificamente visitas a departamentos de emergência, clínicos gerais e gastroenterologistas, durante os cinco anos anteriores ao diagnóstico. Além disso, a doença de

Crohn (DC) e a colite indeterminada foram associadas a um uso prévio significativamente maior de antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores da bomba de prótons (IBPs) e etanercept [64].

Outro fator importante que transformou os cuidados de saúde modernos é a vacinação. As vacinas erradicaram certas doenças infecciosas [10] e reduziram substancialmente a gravidade e a incidência de muitas outras. No entanto, tem-se dado cada vez mais atenção aos seus potenciais efeitos sutis e a longo prazo. Embora as vacinas sejam concebidas para gerar imunidade protetora em todos os recetores, as respostas individuais podem variar bastante devido a diferenças genéticas, comorbidades e outros fatores relacionados à saúde [65].

A associação entre o aumento da prevalência de alergias é dramática na faixa etária geralmente sujeita aos programas nacionais de vacinação [66,67], mas o efeito negativo mais comum da vacinação é a ativação da autoimunidade. A síndrome de Guillain-Barré, AR, LES, EM, mielite transversa aguda/crônica, doença de Behçet, síndrome de Raynaud, TDAH e autismo são algumas das doenças que foram associadas à vacinação [68,69].

Títulos mais elevados de IgG contra o sarampo (devido à vacina MMR, ou tríplice viral) foram associados a autoanticorpos cerebrais, indicando um fenômeno de indução autoimune. Em crianças que regrediram após a vacina MMR, a ileocolonoscopia revelou hipertrofia linfonodular, um sinal de infecção viral crônica. Isso implica que a vacina MMR causa autismo por induzir a síndrome do intestino irritável [70].

40% dos pais de crianças com autismo relatam que a criança regrediu após a vacinação [43]. Meninos que

receberam a vacina contra hepatite B (HBV) durante o período neonatal apresentaram um risco relativo três vezes maior de autismo em comparação com aqueles vacinados após o primeiro mês de vida ou não vacinados [71]. Um estudo conduzido pelo Sistema de Registro de Eventos Adversos a Vacinas (VAERS) encontrou uma razão de chances significativa para o desenvolvimento de diversas doenças autoimunes e neurológicas a partir da vacinação contra HBV (Tabela 1) [72].

Da mesma forma, um outro estudo encontrou uma OR de 3,1 (IC 95%, 1,5–6,3) para o desenvolvimento de EM em pessoas que receberam a vacina contra o HBV três anos antes da data índice, em comparação com aquelas que não receberam [73].

Um aumento no risco de síndrome de Guillain-Barré (SGB) também foi relatado após a campanha de vacinação em massa contra a gripe, em 1976, nos Estados Unidos, onde a incidência aumentou de quatro a oito vezes [74]. Além disso, um aumento nos casos de narcolepsia foi observado nas populações sueca e finlandesa após a administração da vacina H1N1 com adjuvante AS03 [65]. A vacina contra o HPV ajudou a reduzir significativamente a incidência de câncer cervical [75], porém, está associada a muitas doenças crônico-degenerativas. A vacina quadrivalente contra o HPV resultou em aumento do risco de doença de Hashimoto [76]. Outro estudo de grande porte encontrou uma razão de chances (RC) de 7,626 (IC 95%, 3,385 – 19,366) para o desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico (LES) após a vacinação, com início em um período médio de 3 a 37 dias após a vacinação [76]. Há relatos de ocorrência de encefalite disseminada aguda e outras doenças desmielinizantes do sistema

nervoso central, como esclerose múltipla e neuromielite óptica, poucos dias após a vacinação. Síndrome antifosfolípídica, insuficiência ovariana primária, neuromiotonia autoimune, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite cutânea, hepatite autoimune, doença de Kikuchi-Fujimoto, ataxia cerebelar,

eritema multiforme, púrpura trombocitopênica imunomediada, dermatose bolhosa por IgA linear e síndrome da taquicardia ortostática postural (STPO) foram relatadas como resultantes da vacina contra o HPV [76,77].

Tabela 1. Eventos adversos graves após infecção por HBV. Estudo prospectivo de casos-controle do VAERS.

Doença	OR (95%CI)	P
Esclerose múltipla	5.2 (1.9, 20)	<0.003
Neurite óptica	14 (2.3, 560)	<0.0003
Vasculite	2.6 (1.03, 8.7)	<0.04
Artrite	2.01 (1.3, 3.1)	<0.0003
Alopécia	7.2 (3.2, 20)	<0.0001
Lúpus	9.1 (2.3, 76)	<0.0001
Artrite reumatoide	18 (3.1, 740)	<0.0001
Trombocitopenia	2.3 (1.02, 6.2)	<0.04

Um estudo recente descobriu que o atual calendário de vacinação obrigatório para a frequência escolar pode estar associado a um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento (TND). O estudo constatou que mesmo uma única consulta relacionada à vacinação estava associada a um aumento de 1,7 vezes no risco relativo de transtorno do espectro autista. Esse risco foi ainda maior em bebês prematuros, onde 39,9% das crianças prematuras vacinadas apresentaram TND, em comparação com 15,7% dos prematuros não vacinados. Os autores concluíram que o atual calendário de vacinação pode estar contribuindo para múltiplas formas de TND e defendem a realização

de mais estudos a esse respeito [78]. Um estudo realizado em países desenvolvidos constatou que o número de doses de vacinas neonatais necessárias está positivamente correlacionado com a mortalidade neonatal ($r = 0,34$, $P = 0,017$), a mortalidade infantil ($r = 0,46$, $P = 0,008$) e a mortalidade em menores de cinco anos ($r = 0,48$, $P = 0,004$) [66, 67]. Uma diferença significativa foi observada com apenas duas doses de vacinas neonatais em comparação com a ausência de obrigatoriedade da vacinação neonatal (1,28/1000 nascidos vivos, $P < 0,002$). Além disso, observou-se que as crianças vacinadas apresentaram taxas de hospitalização mais elevadas do que as crianças não

vacinadas. A síndrome da morte súbita infantil (SMSI) tem sido associada a vacinas (de diferentes tipos) [66,67].

Diversos estudos descreveram casos de doenças autoimunes ou inflamatórias *de novo* após a vacinação contra a COVID-19. Estas incluíam a doença de Graves, artrite reumatoide, reumatismo palindrômico, doença de Still de início na idade adulta, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico, polimialgia reumática, trombocitopenia autoimune, síndrome de Guillain-Barré (SGB), nefropatia por IgA, paralisia de Bell, convulsões, mielite transversa aguda e crônica, encefalomielite disseminada aguda, trombose venosa cerebral sinusal, acidente vascular cerebral e outras [68,69,79]. Um estudo recente relatou

um aumento significativo na incidência cumulativa de depressão, ansiedade, transtornos dissociativos e relacionados ao estresse, transtornos somatoformes e distúrbios do sono após a vacinação contra a COVID-19 [80]. As razões entre o observado e o esperado foram calculadas para 13 condições em um coorte muito grande de vacinados contra a COVID-19. A síndrome de Guillain-Barré (SGB), encefalite disseminada aguda, miocardite e pericardite apresentaram um aumento significativo em comparação com os eventos adversos esperados após as vacinas com mRNA e vetor adenoviral, neste estudo [81]. Todas essas doenças comprometem, se não debilitam gravemente, a qualidade de vida.

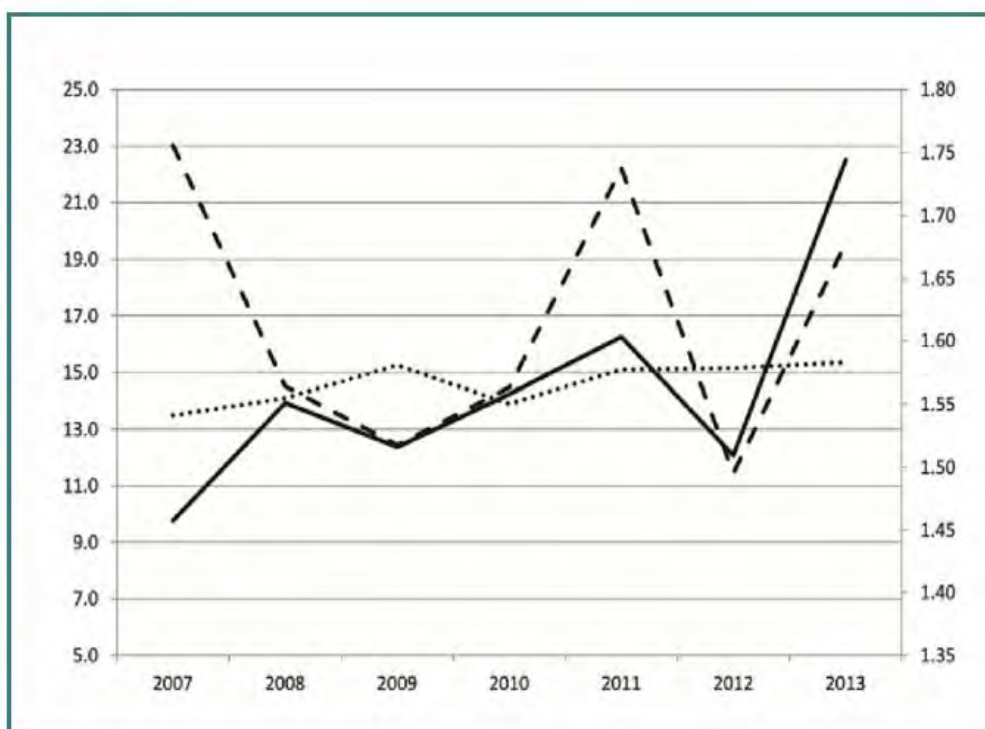


Figura 5. Representação esquemática da associação temporal do DM1 em crianças de 0 a 4 anos (para 100.000 habitantes, linha contínua), vendas de paracetamol (DDD/1000/dia, monodoses de 80 a 300 mg, linha tracejada) – escala do eixo da direita, consumo de leite (kg per capita, linha pontilhada, reduzida em 20 vezes) – escala do eixo da esquerda, na Lituânia, 2007-2013.

Áreas rurais da Índia, onde as pessoas têm receio da medicina convencional, proporcionam observações interessantes. A região de Amarakantak é conhecida por suas ervas tradicionais, e as pessoas geralmente não recorrem aos cuidados convencionais. As DCNTs também aumentaram nessa região, mas são principalmente doenças crônicas simples (dores nas costas, problemas musculoesqueléticos), desnutrição e alcoolismo. Em termos de doenças autoimunes, metabólicas, cardiovasculares, renais e outras semelhantes, essa população é mais saudável do que os moradores urbanos vizinhos [82]. Isso se aplica à maioria das comunidades tribais da Índia. Um terço dos povos indígenas do mundo vive na Índia e, em sua maioria, pratica medicina herbal/alternativa. Com 41% de alfabetização e 56% de cobertura vacinal, seu uso dos serviços de saúde pública é, na melhor das hipóteses, básico. Essas pessoas ainda contraem infecções e não contribuem para a carga global das DCNTs [83]. Os Raikas, uma tribo de pastores de camelos no oeste da Índia, possuem o gene do diabetes semelhante ao restante da população da região, mas não apresentam um único caso documentado de DM1. Esta tribo depende dos camelos para o seu sustento, utiliza medicina tradicional à base de ervas e não tem acesso à medicina convencional/serviços de saúde pública como os seus concidadãos [84].

Os nativos americanos continuam a apresentar taxas mais elevadas de doenças infecciosas, como a tuberculose, em comparação com a população geral dos EUA [85]. Crianças em comunidades agrícolas, como a Amish, onde os métodos tradicionais de

cultivo foram mantidos, apresentam uma prevalência significativamente menor de asma em comparação com crianças não-Amish. Embora a exposição a vacas, palha, forragem, esterco animal e leite não processado tenha um efeito protetor contra alergias, os Amish também preferem a medicina complementar e alternativa à medicina convencional. Apenas 45% das crianças Amish são vacinadas e mais de 59% da população recusa qualquer tipo de vacina [86,87].

Na Austrália, as crianças aborígenes apresentam uma maior incidência de infecções do trato respiratório superior, sarna e feridas na pele, e têm maior probabilidade de serem hospitalizadas por infecções em comparação com as crianças não aborígenes [88]. O uso dos serviços públicos de saúde por esse grupo também é baixo.

Esses dados demonstram que populações que não utilizam a medicina convencional primariamente ainda sofrem de doenças infecciosas evitáveis e são menos afetadas por DCNT (Doenças Crônicas Não Transmissíveis).

Prováveis mecanismos responsáveis por levar as doenças a um nível mais profundo

Muitos estudos demonstraram que os fenômenos acima não são meramente associações temporais, mas ocorrem devido a abordagens médicas convencionais. A indução da autoimunidade após uma infecção foi determinada como resultado de uma combinação de predisposição genética à autoimunidade e da resposta inflamatória, na qual o paracetamol desempenha um papel potencialmente mediador ao inibir as enzimas ciclooxigenases, inibindo, assim, a

síntese de prostaglandinas. Na Lituânia, observou-se a associação temporal entre as vendas de paracetamol e a incidência de DM1, tendo os autores sugerido, também, a ingestão de laticínios como um possível cofator (Figura 5) [89].

Certas infecções protegem contra alergias ao desencadear uma resposta de linfócitos Th1 (uma resposta inflamatória eficiente) e prevenir a dos Th2 (típica da inflamação crônica) [90]. Portanto, é lógico concluir que, se a resposta inflamatória aguda for prejudicada, a proteção contra condições inflamatórias crônicas não poderá ser viabilizada.

A infecção por hepatite A, VSR, S. typhi, BCG e outras bactérias infecciosas comuns, mostrou um efeito protetor significativo contra o desenvolvimento de alergias e doenças autoimunes [90]. No entanto, esses achados são ambíguos, pois sabe-se que as infecções também induzem autoimunidade [90].

Parece haver uma interação delicada entre o hospedeiro e o patógeno, a genética e os sistemas imunológicos, que determina o desfecho.

A “Teoria do continuum das doenças” oferece uma explicação integral para esse fenômeno [91]. Ela afirma que as doenças formam um continuum ao longo da vida de uma pessoa. Embora a saúde básica seja determinada pela genética e pelo estado psicológico dos pais, ela é posteriormente influenciada pelo estilo de vida, pelos tratamentos adotados para as doenças e pelo estresse vivenciado. O papel dos agentes terapêuticos é significativo nesse contexto. A supressão de doenças infecciosas agudas, em particular, leva a um estado de inflamação subaguda, que eventualmente desencadeia a

doença inflamatória crônica à qual o indivíduo tem predisposição. O mesmo ocorre quando o sistema imunológico é submetido a estresse por meio de vacinações. Essa teoria encontra respaldo em outras teorias e em evidências consolidadas. Estudos imunológicos demonstraram que a interrupção da fase inicial de um processo inflamatório agudo desregula a resolução subsequente da inflamação, perpetuando um estado inflamatório de baixo grau no tecido e, eventualmente, desencadeando a inflamação crônica [92].

Além disso, a alteração da microbiota intestinal (disbiose), como pode ocorrer com medicamentos químicos, leva a muitas condições inflamatórias crônicas e condições neuropsicológicas por meio do eixo intestino-cérebro [36,93,94]. Isso reforça o argumento de que a saúde intestinal global foi drasticamente alterada pelos medicamentos em questão, levando a uma pandemia de DCNTs e transtornos neuropsicológicos.

Por que a indiferença das pesquisas médicas em relação a isso?

Muitos investigadores questionaram a atitude tranquila dos pesquisadores médicos em relação aos efeitos cumulativos e de longo prazo dos medicamentos na população global. Há uma escassez de estudos que examinem tais efeitos de medicamentos usados para eventos agudos [95]. A indiferença provavelmente decorre de uma combinação de fatores psicológicos, profissionais e sistêmicos. Normalmente, a prioridade do atendimento imediato ao paciente costuma prevalecer sobre as considerações de longo prazo [96, 97].

No entanto, a principal razão para essa omissão reside na psicologia dos profissionais médicos. Embora os efeitos colaterais de longo prazo estejam bem documentados e detalhados nas bulas dos medicamentos, os médicos muitas vezes hesitam em abordar essas questões abertamente, não apenas devido à potencial sensibilidade para as empresas farmacêuticas, mas também por causa de seus próprios papéis como profissionais prescritores. Reconhecer e discutir esses efeitos pode colocar os profissionais médicos em uma posição desafiadora, pois pode inadvertidamente questionar suas decisões de prescrição, potencialmente minando sua credibilidade e a confiança do paciente. Consequentemente, torna-se uma questão complexa equilibrar a necessidade imediata de tratar doenças agudas com a responsabilidade de considerar e comunicar os riscos de longo prazo.

Ademais, o foco da medicina convencional, ao longo do século, tornou-se cada vez mais restrito, com a visão dos pesquisadores também se estreitando nesse processo. O organismo como um todo, o panorama geral, há muito foi esquecido. Um exemplo clínico é o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, em que o tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e diuréticos é frequentemente iniciado com pouca consideração pelos potenciais efeitos adversos na função renal. Não existem sequer estudos suficientes para

fornecer diretrizes baseadas em evidências sobre como gerenciar o quadro geral enquanto esses medicamentos são administrados [98,99]. Essa desconexão e fragmentação do organismo humano levam a pesquisas semelhantes, e eles não conseguem enxergar o panorama geral da deterioração da saúde global.

Resumo

Uma cronologia dos eventos descritos na revisão é apresentada na Figura 6.

Até o momento, nossa revisão chegou às seguintes interpretações:

- Todos os medicamentos têm efeitos colaterais que aparecem imediatamente após sua injeção no organismo vivo.
- Pesquisas mostram que, em grande parte da população, essas intervenções podem causar sérios danos ao sistema imunológico.
- Há uma tendência perceptível de declínio na saúde geral da população mundial, particularmente em países ricos. As doenças crônicas estão deixando de afetar predominantemente o corpo físico para ter um impacto significativo no bem-estar mental, emocional e espiritual da população.
- A principal causa dessa deterioração são os tratamentos médicos modernos, incluindo medicamentos, antibióticos e vacinas.
- A importância da resposta inflamatória aguda tem sido negligenciada, com uma tendência a suprimi-la utilizando-se agentes farmacológicos potentes.



Assim, apesar dos esforços bem-intencionados e das aparentes vitórias em batalhas isoladas, o sistema de saúde pode estar perdendo a guerra, a longo prazo. Nós conquistamos uma maior expectativa de vida às custas da qualidade de vida. Há uma crescente dependência da tecnologia médica para a obtenção de soluções. Passamos de uma época em que doenças infecciosas e epidemias evitáveis eram uma preocupação primordial, para uma época em que as infecções se tornaram tão extraordinárias, que nem as medidas sanitárias nem os antibióticos conseguem combatê-las eficazmente. Em nossa apreensão com as infecções, negligenciamos a gravidade das doenças crônicas, aceitando de bom grado a ingestão diária de inúmeros comprimidos para controlar problemas de saúde debilitantes.

A suplementação hormonal externa é buscada sem se considerar os mecanismos de feedback negativo, levando à supressão inadvertida da produção glandular natural. A supressão do sistema imunológico por meio de medicamentos anti-inflamatórios e imunossuppressores torna o corpo suscetível a infecções perigosas, mesmo àquelas resistentes a antibióticos

potentes. Os efeitos sutis das vacinas sobre o sistema imunológico, induzindo alergias e autoimunidade, têm sido desconsiderados em nossa busca zelosa pela erradicação de infecções. O delicado equilíbrio entre hospedeiro e patógeno tem sido negligenciado, substituído por um foco na eliminação do patógeno, à força, em nome da medicina baseada em evidências. À luz da nossa definição inicial de saúde ideal, estamos nos afastando cada vez mais do conceito de "liberdade" em todos os níveis.

Recomendação para aprimoramento

Através desta revisão, torna-se evidente que a assistência médica moderna tem negligenciado o contexto mais amplo da constituição dos organismos vivos, concentrando-se excessivamente em componentes isolados. Isso implica na interrupção do progresso médico? Pelo contrário, existe um vasto potencial inexplorado para o desenvolvimento terapêutico.

A principal recomendação é uma mudança de paradigma. A pesquisa concentra-se em detalhes extremamente minuciosos de vias, fatores e genes específicos, o que é útil, mas também precisamos de uma investigação mais ampla para progredir na saúde global. Os

autores defendem uma abordagem holística, que considere os seres humanos como entidades integradas em seu ambiente. A precisão e a individualização na medicina poderiam enfatizar o fortalecimento do sistema imunológico, em vez de abordar apenas doenças específicas. Por exemplo, sabe-se, agora, que o processo pró-inflamatório é essencial para uma anti-inflamação eficiente [92]. Pesquisas focadas em terapias que promovam a eficiência da inflamação, em vez de sua supressão, podem contribuir para a saúde geral da população [100]. Terapias (incluindo as alternativas holísticas e complementares) que triangulem a influência da predisposição hereditária, do estresse psicossocial e dos fatores ambientais (incluindo os medicamentos) devem ser financiadas e promovidas por instituições para pesquisas de ponta que beneficiem a saúde geral. Além disso, pesquisas meticulosas e de longo prazo são essenciais para documentar as maneiras precisas pelas quais os produtos farmacêuticos e as vacinas afetam a saúde, e os fatores que afetam sua eficácia e benefícios.

Na formação médica, os profissionais devem aprender sobre sistemas alternativos, como parte do currículo, por meio de cursos padronizados e confiáveis, que os tornem sensíveis a uma abordagem holística e focados na causa raiz, em vez de apenas nos sintomas da doença. Dessa forma, os médicos estarão mais abertos a alternativas não medicamentosas comprovadamente eficazes, contribuindo para a redução da carga global de doenças crônicas não transmissíveis.

Para o paciente, é necessário impor regras mais rigorosas em relação a medicamentos de venda livre, e incentivar o tratamento de problemas de

saúde menores com terapeutas alternativos e profissionais de saúde bem treinados, em vez de profissionais médicos. Em última análise, pode-se alcançar uma abordagem de saúde ideal, que priorize a proteção da saúde em vez do tratamento reativo dos sintomas.

CONCLUSÃO

Esta revisão buscou explorar o estado geral da saúde global antes e depois do advento dos avanços farmacêuticos modernos para verificar se estamos caminhando na direção certa. Embora tenhamos superado a batalha contra as doenças infecciosas, em grande medida, uma guerra ainda pior está sendo travada contra o crescente fardo das doenças crônicas, subinflamatórias e degenerativas, que têm deixado grande parte da população dependente de produtos farmacêuticos/tecnologia médica em seu dia a dia. As infecções que nos afetam hoje são mais graves e não podem ser erradicadas tão facilmente com antibióticos e vacinas. Os autores sugerem uma mudança de paradigma na pesquisa médica, na educação e nas políticas públicas, em direção à integração de abordagens terapêuticas alternativas e complementares, para que um padrão de atendimento mais elevado, com foco na proteção da saúde e no tratamento individualizado, possa ser alcançado.

Toda a estrutura intelectual do artigo representa as ideias, a experiência e a visão do autor, o Prof. George Vithoulkas

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Autoria

GV contribuiu para a conceitualização, análise formal, administração do projeto, recursos, validação, visualização, supervisão, redação – revisão, e edição. SM contribuiu para a curadoria dos dados, análise formal, investigação, metodologia, recursos, visualização, redação – rascunho original, edição e revisão.

Declaração de uso de IA generativa

Durante a preparação deste trabalho, os autores utilizaram a OpenAI (<https://openai.com/en-GB/>) para reformular e refinar a redação de uma pequena parte do artigo. Após a utilização desta ferramenta/serviço, os autores revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário, assumindo total responsabilidade pelo conteúdo da publicação.

REFERÊNCIAS

1. Mahara G, Tian C, Xu X, Wang W. Revolutionising health care: Exploring the latest advances in medical sciences. *J Glob Health*. 2023 Aug 4;13:03042. doi: 10.7189/jogh.13.03042
2. International Health Conference. Constitution of the World Health Organization. 1946. *Bull World Health Organ*. 2002;80(12):983–4.
3. Vithoulkas G. The Science of Homeopathy. B. Jain Publishers; 2002. 331 p.
4. Grove RE, Hetzel AM. Vital Statistics Rates in The United States 1940-1960. Washington, D.C.: US Department of Health, Education, And Welfare Public Health Service, National Center for Health Statistics; 1968.
5. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg*. 2012 Apr;25(2):67–77. doi: 10.3109/08941939.2012.664099
6. Clark C. Penicillin, not the pill, may have launched the sexual revolution. Emory University eScience Commons 2013 Jan 22; Available from: <http://esciencecommons.blogspot.com/2013/01/penicillin-not-pill-may-have-launched.html>
7. Cossart YE. The rise and fall of infectious diseases: Australian perspectives, 1914 2014. *Med J Aust*. 2014 Jul 7;201(1 Suppl):S11–4. doi: 10.5694/mja14.00112
8. Donadio S, Maffioli S, Monciardini P, Sosio M, Jabes D. Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *J Antibiot*. 2010 Aug;63(8):423–30. doi: 10.1038/ja.2010.62
9. Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):454–61. doi: 10.1056/NEJMra1108296
10. Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases [Internet]. 199. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>
11. The top 10 causes of death [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
12. Frost I, Van Boeckel TP, Pires J, Craig J, Laxminarayan R. Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *J Travel Med*. 2019 Dec 23;26(8). doi: 10.1093/jtm/taz036
13. Gale EAM. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002 Dec;51(12):3353–61. doi: 10.2337/diabetes.51.12.3353
14. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with

- projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023 Jul 15;402(10397):203–34. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6
15. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2741–50. doi: 10.1007/s00125-021-05571-8
 16. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghajazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020 Mar 30;10(2):98–115. doi: 10.34172/hpp.2020.18
 17. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006 Aug;23(8):857–66. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x
 18. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013 Dec;13(6):795–804. doi: 10.1007/s11892-013-0433-5
 19. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viskari H, Vesikari T, et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med*. 2005;37(1):67–72. doi:10.1080/07853890410018952
 20. Molchanova EV. Comparative assessment of health systems in Russia and Finland. In: *Proceedings of the International Conference “Health and wellbeing in modern society” (ICHW 2020)* [Internet]. Paris, France: Atlantis Press; 2020. Available from: <https://www.atlantispress.com/proceedings/ichw-20/125944808>
 21. Delli AJ, Lindblad B, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson SA, Ludvigsson J, et al. Type 1 diabetes patients born to immigrants to Sweden increase their native diabetes risk and differ from Swedish patients in HLA types and islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2010 Dec;11(8):513–20. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00637.x
 22. BeLue R, Okoror TA, Iwelunmor J, Taylor KD, Degboe AN, Agyemang C, et al. An overview of cardiovascular risk factor burden in sub-Saharan African countries: a socio-cultural perspective. *Global Health*. 2009 Sep 22;5:10. doi: 10.1186/1744-8603-5-10
 23. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis*. 2016 May 5;3(4):151–5. doi: 10.12691/IJCD-3-4-8
 24. Caselli G, Meslé F, Vallin J. Epidemiologic transition theory exceptions. *Genus*. 2002;58(1):9–51.
 25. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Dec;74(12):2032–41. doi:10.1002/art.42330
 26. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov 1;78(11):1463–71. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215920
 27. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov

- 1;26(9):1217–25.
doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x
28. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar;82(3):351–6. doi:10.1136/ard-2022-223035
29. Duarte-García A, Hocaoglu M, Valenzuela-Almada M, Osei-Onomah SA, Dabit JY, Sanchez-Rodriguez A, et al. Rising incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a population-based study over four decades. *Ann Rheum Dis*. 2022 May 16; doi:10.1136/annrheumdis-2022-222276
30. Cao F, Liu YC, Ni QY, Chen Y, Wan CH, Liu SY, et al. Temporal trends in the prevalence of autoimmune diseases from 1990 to 2019. *Autoimmun Rev*. 2023 Aug;22(8):103359. doi:10.1016/j.autrev.2023.103359
31. World Health Organization. Global spending on health: a world in transition [Internet]. World Health Organization; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330357/WHO-HIS-HGF-HF-WorkingPaper-19.4-eng.pdf>
32. World Health Organization. Global Health Coverage on the Road to Universal Health Coverage 2019 Global Monitoring Report. World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240029040>
33. Cui Y, Yan Y. Time Trends in the Burden of Autoimmune Diseases Across the BRICS: An Age-Period-Cohort Analysis for the GBD 2019. doi: 10.2139/ssrn.4561067
34. Bigna JJ, Noubiap JJ. The rising burden of non-communicable diseases in sub Saharan Africa. *Lancet Glob Health*. 2019 Oct;7(10):e1295–6. doi: 10.1016/S2214 109X(19)30370-5
35. Mills DA. Chronic Disease: The Epidemic of the Twentieth Century. *Maine Policy Review*. 2000;9(1):50–65. Available from <https://digitalcommons.library.umaine.edu/mpr/vol9/iss1/8>.
36. Hong JY, Labus JS, Jiang Z, Ashe-McNalley C, Dinov I, Gupta A, et al. Regional neuroplastic brain changes in patients with chronic inflammatory and non inflammatory visceral pain. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e84564. doi: 10.1371/journal.pone.0084564
37. Zahra W, Rai SN, Birla H, Singh SS, Dilnashin H, Rathore AS, et al. The Global Economic Impact of Neurodegenerative Diseases: Opportunities and Challenges. In: Keswani C, editor. *Bioeconomy for Sustainable Development*. Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 333–45. doi: 10.1007/978-981-13-9431-7_17
38. Baumeister AA, Hawkins MF, Lee Pow J, Cohen AS. Prevalence and incidence of severe mental illness in the United States: an historical overview. *Harv Rev Psychiatry*. 2012 Sep-Oct;20(5):247–58. doi: 10.3109/10673229.2012.726525
39. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137–50. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
40. Yang X, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, et al. Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021 May

- 6;30:e36. doi:10.1017/S2045796021000275
41. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry*. 2023 Jul 27; doi:10.1038/s41380-023-02138-4
 42. India State-Level Disease Burden Initiative Mental Disorders Collaborators. The burden of mental disorders across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Lancet Psychiatry*. 2020 Feb;7(2):148–61. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30475-4
 43. Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr*. 2003 Sep 2;3:9. doi: 10.1186/1471-2431-3-9
 44. Chan AYL, Ma TT, Lau WCY, Ip P, Coghill D, Gao L, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder medication consumption in 64 countries and regions from 2015 to 2019: a longitudinal study. *EClinicalMedicine*. 2023 Apr;58:101780. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101780
 45. Steinhausen HC. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Jun;24(6):635–40. doi: 10.1007/s00787-014-0631-y
 46. Ju C, Wong ICK, Lau WCY, Man KKC, Brauer R, Ma TT, et al. Global trends in symptomatic medication use against dementia in 66 countries/regions from 2008 to 2018. *Eur J Neurol*. 2021 Dec;28(12):3979–89. doi: 10.1111/ene.15053
 47. Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):29–36. doi: 10.1111/ane.12428
 48. Jones GRN. The Alzheimer pandemic: is paracetamol to blame? *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014 Feb;13(1):2–14. doi: 10.2174/1871528112666131219163405
 49. Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry*. 1995 Oct;152(10):1485–92. doi: 10.1176/ajp.152.10.1485
 50. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun;8(6):553–64. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5
 51. Individual, Family Health. Quick facts: HPV-associated cancer [Internet]. Available from: <https://www.health.state.mn.us/data/mcrs/data/qfhpv.html>
 52. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420–9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
 53. Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades—a global analysis. *J Hepatol*. 2017; doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.013
 54. van der Spek DPC, Katwaroe WK, van Kleef LA, Brakenhoff S, de Man RA, de Knecht RJ, et al. Time-trends in disease characteristics and comorbidities in patients with chronic hepatitis B in the

- period 1980–2020. *Eur J Intern Med.* 2023 Jan 1;107:86–92. doi: 10.1016/j.ejim.2022.11.012
55. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Apr 10;115(15):E3463–70. doi: 10.1073/pnas.1717295115
 56. Bloom DE, Cadarette D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response. *Front Immunol.* 2019 Mar 28;10:549. doi: 10.3389/fimmu.2019.00549
 57. Rampen F. Venereal syphilis in tropical Africa. *Br J Vener Dis.* 1978 Dec;54(6):364–8. Doi: 10.1136/sti.54.6.364
 58. Dinan K, Dinan T. Antibiotics and mental health: The good, the bad and the ugly. *J Intern Med.* 2022 Dec;292(6):858–69. doi: 10.1111/joim.13543
 59. Lurie I, Yang YX, Haynes K, Mamtani R, Boursi B. Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: a nested case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2015 Nov;76(11):1522–8. doi: 10.4088/jcp.15m09961
 60. Mahesh S, van der Werf ET, Mallappa M, Vithoulkas G, Lai N. Fever and the Ageing Immune system, A Review. *Int J Tradit Complement Med Res.* 2023 Aug 24; doi: 10.53811/ijtcmr.1330957
 61. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet.* 2008 Sep 20;372(9643):1039–48. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61445-2
 62. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA, Ji M. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autism.* 2008 May;12(3):293–307.
 63. Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzknecht ZE, Gentry L, Rao R, et al. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. *J Int Med Res.* 2017 Apr;45(2):407–38. Doi: 10.1177/1362361307089518
 64. Cohen NA, Kliper E, Zamstein N, Ziv-Baran T, Waterman M, Hodik G, et al. Trends in Biochemical Parameters, Healthcare Resource and Medication Use in the 5 Years Preceding IBD Diagnosis: A Health Maintenance Organization Cohort Study. *Dig Dis Sci.* 2023 Feb;68(2):414–22. doi: 10.1007/s10620-022-07714-2
 65. Castiblanco J, Anaya JM. Genetics and vaccines in the era of personalized medicine. *Curr Genomics.* 2015 Feb;16(1):47–59. doi: 10.2174/1389202916666141223220551
 66. Miller NZ, Goldman GS. Infant mortality rates regressed against number of vaccine doses routinely given: is there a biochemical or synergistic toxicity? *Hum Exp Toxicol.* 2011 Sep;30(9):1420–8. doi: 10.1177/0960327111407644
 67. Miller NZ, Goldman GS. Neonatal, Infant, and Under Age Five Vaccine Doses Routinely Given in Developed Nations and Their Association With Mortality Rates. *Cureus.* 2023 Jul;15(7):e42194. doi: 10.7759/cureus.42194
 68. Yoshimi R, Nakajima H. COVID-19 Vaccination and the Development of

- Autoimmune Diseases. *Intern Med*. 2023 May 15;62(10):1387–8. doi: 10.2169/internalmedicine.1490-22
69. Patrizio A, Ferrari SM, Antonelli A, Fallahi P. A case of Graves' disease and type 1 diabetes mellitus following SARS-CoV-2 vaccination. *J Autoimmun*. 2021 Dec; 125:102738. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102738
 70. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? *J Autoimmun*. 2000 Feb;14(1):1–10. doi: 10.1006/jaut.1999.0346
 71. Gallagher CM, Goodman MS. Hepatitis B Vaccination of Male Neonates and Autism Diagnosis, NHIS 1997–2002. *J Toxicol Environ Health A*. 2010 Oct 29;73(24):1665–77. doi: 10.1080/15287394.2010.519317
 72. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity*. 2005 Jun;38(4):295–301. doi: 10.1080/08916930500144484
 73. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):838–42. doi: 10.1212/01.WNL.0000138433.61870.82
 74. Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol*. 2018 Jun;15(6):586–94. doi: 10.1038/cmi.2017.151
 75. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1340–8. doi: 10.1056/NEJMoa1917338
 76. Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perrone V, Salvati D, et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):736–41. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.054
 77. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012 Feb;271(2):193–203. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x
 78. Mawson AR, Jacob B. Vaccination and Neurodevelopmental Disorders: A Study of Nine-Year-Old Children Enrolled in Medicaid. *Science, Public Health Policy and the Law*. 2025 Jan 23; v6.2019-2025
 79. Ostovan VR, Sahraian MA, Karazhian N, Rostamihosseinkhani M, Salimi M, Marbooti H. Clinical characteristics, radiological features and prognostic factors of transverse myelitis following COVID-19 vaccination: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Oct;66:104032. doi: 10.1016/j.msard.2022.104032
 80. Kim HJ, Kim MH, Choi MG, Chun EM. Psychiatric adverse events following COVID-19 vaccination: a population-based cohort study in Seoul, South Korea. *Mol Psychiatry*. 2024 Nov;29(11):3635-3643. doi: 10.1038/s41380-024-02627-0
 81. Faksova K, Walsh D, Jiang Y, Griffin J, Phillips A, Gentile A, et al. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. *Vaccine*. 2024 Apr 2;42(9):2200-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.01.100
 82. Sridevi P. Assessment and analysis of lifestyle disease burden in tribes of central India. *HSOA J Infect Non Infect*

- Dis. 2019 Nov 18;4(1):1–7. doi: 10.24966/INID 8654/100027
83. Kumar MM, Pathak VK, Ruikar M. Tribal population in India: A public health challenge and road to future. *J Family Med Prim Care*. 2020 Feb;9(2):508–12. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_992_19
 84. Bhat DK, Kanga U, Kumar N, Agrawal RP, Mourya M, Kalaivani M, et al. The Raikas - a unique combination of high prevalence of type 1 diabetes susceptibility genes and near zero incidence of the disease. *Hum Immunol*. 2014 Dec;75(12):1252–8. doi: 10.1016/j.humimm.2014.09.009
 85. Young TK. Recent health trends in the Native American population. *Popul Res Policy Rev*. 1997 Apr 1;16(1):147–67.
 86. Ober C, Sperling AI, von Mutius E, Vercelli D. Immune development and environment: lessons from Amish and Hutterite children. *Curr Opin Immunol*. 2017 Oct;48:51–60. doi: 10.1023/A:1005793131260
 87. The Amish and healthcare. 2022. Available from: https://issuu.com/nhgi/docs/cpm_summer22-issuu/s/16534570
 88. Carville KS, Lehmann D, Hall G, Moore H, Richmond P, de Klerk N, et al. Infection is the major component of the disease burden in aboriginal and non aboriginal Australian children: a population-based study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Mar;26(3):210–6. doi: 10.1097/01.inf.0000254148.09831.7f
 89. Veteikis D. Anthropogenic and temporal components in a complex trigger of type 1 diabetes suggest the active participation of antipyretics. *Med Hypotheses*. 2016 Aug;93:126–31. doi: 10.1016/j.mehy.2016.05.031
 90. Ogra P. Childhood vaccines and induction of allergic and autoimmune disorders: Facts and fiction. *old-herborn-university.de* [Internet]. 2009; Available from: https://www.old-herborn-university.de/wp-content/uploads/publications/books/OHUni_book_22_article_10.pdf
 91. Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit*. 2010 Feb;16(2):SR7–15.
 92. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol*. 2005 Dec;6(12):1191–7. doi: 10.1038/ni1276
 93. Damiani F, Cornuti S, Tognini P. The gut-brain connection: Exploring the influence of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*. 2023 Jun 15;231:109491. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109491
 94. Lupori L, Cornuti S, Mazziotti R, Borghi E, Ottaviano E, Cas MD, et al. The gut microbiota of environmentally enriched mice regulates visual cortical plasticity. *Cell Rep*. 2022 Jan 11;38(2):110212. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110212
 95. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev*. 2016 Nov;274(1):330–353. doi: 10.1111/imr.12499.
 96. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, et al. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr*. 2023 Feb 10;49(1):19. doi: 10.1186/s13052-022-01392-6
 97. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017

Mar;43(3):304-377. doi:
10.1007/s00134-017-4683-6

98. Clark AL, Kalra PR, Petrie MC, Mark BP, Tomlinson LA, Tomson CR. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. *Heart*. 2019;105:904-910. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314158
99. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008 Sep 15;78(6):743-50.
100. Mahesh S, Mallappa M, Vacaras V, Shah V, Serzhantova E, Kubasheva N, et al. Association between Acute and Chronic Inflammatory States: A Case-Control Study. *Homeopathy*. 2024 Nov;113(4):239-244. doi: 10.1055/s-0043-1777119