

# Kalmune®

Fortaleça seu sistema imune contra gripes e resfriados

## Considerações iniciais

**KALMUNE®** é um blend de dupla padronização, responsável por mecanismos complexos e eficazes no controle de infecções. Padronizado em 20% de Andrographolide / Oxyandrographolide e 2% Eleutheroside B / Eleutheroside E, é obtido através de extratos andrographis (*Andrographis paniculata*) e ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*). Essa combinação modula a imunidade natural do corpo e combate o processo inflamatório, sendo eficaz no combate de vírus e bactérias, responsáveis por patologias que acometem o trato superior.

## Diferenciais de KALMUNE®

- 🌿 Ativo contra o vírus da influenza
- 🌿 Eficaz no controle de infecções do trato respiratório
- 🌿 Tripla ação: adaptógena, imunomoduladora e anti-inflamatória

## Indicações e ações farmacológicas

Atualmente na prática médica e hospitalar tem se evidenciado a recorrência de casos de Infecções do Trato Respiratório (ITRs), destacando aquelas que acometem o trato

respiratório superior. As ITRs surgem na forma de gripe comum, influenza associado com febre, dor de garganta, tosse (todas as suas formas), sinusites, bronquite e faringotonsilite (MENDEZ, 1997).

Dentre as infecções respiratórias, as Infecções Respiratórias Agudas (IRAs) encontram-se em grande expansão, desde que ao ser estabelecida em adultos e crianças resultam em complicações. Características fisiológicas, anatômicas e imunológicas contribuem com a invasão e estabilidade de patógenos, sendo essas mais prevalentes em crianças.

Patógenos virais são os principais causadores de IRAs, representando 30 a 40% dos casos. Destacam entre os maiores agentes infecciosos o vírus sincicial respiratório humano (VSRH), metapneumovírus humano (MPVh), influenza A e B (IA e IB), vírus da parainfluenza (VPI) 1, 2, 3, e rinovírus (BONFIM et al., 2011).

Bactérias também se destacam como agentes causadores das infecções que acometem o trato respiratório, dentre as quais podemos citar o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* (Streptococcus b hemolítico do grupo A) e *Staphylococcus aureus*.

Diversos estudos evidenciam que estes patógenos se mostram de difícil combate, sendo os fatores agravantes para este fato a resistência aos antibióticos e adaptação do microorganismo que se encontra em constante crescimento (MENDES et al., 2003).

A resistência antimicrobiana ocorre através de diversos fatores, dentre os quais se destacam a grande disponibilidade de antimicrobianos e o uso indiscriminado dos medicamentos, gerando cepas multirresistentes dos microorganismos e afetando diversas pessoas localizadas dentro ou não da área de risco.

(WANNMACHER, 2004).

Com o aumento das prescrições de antibióticos para o tratamento das infecções do trato respiratório, o aumento da resistência microbiana é evidente. Assim, surge a necessidade de novas terapias naturais para o tratamento das patologias que acometem essa região.

**KALMUNE®** é eficaz por reestabelecer a saúde respiratória através do combate de vírus e bactérias que afetam o trato respiratório, responsáveis por ocasionar as ITRs e IRAs. Possui evidente ação imunomoduladora, aumentando a resistência do organismo contra diversos fatores ambientais e emocionais, potencializando os mecanismos de defesa naturais, especialmente no nível do TR superior e atenuando a resposta inflamatória pela ação adaptógena.

A manutenção da saúde respiratória, imunomodulação e a defesa contra agentes patogênicos ocorre através de suporte natural à imunidade humana, resultando na potencialização dos mecanismos de defesa. Os compostos presentes em **KALMUNE®** desempenham modulação do sistema imune e modulações genéticas, realizando alterações na expressão de genes envolvidos no processo inflamatório.

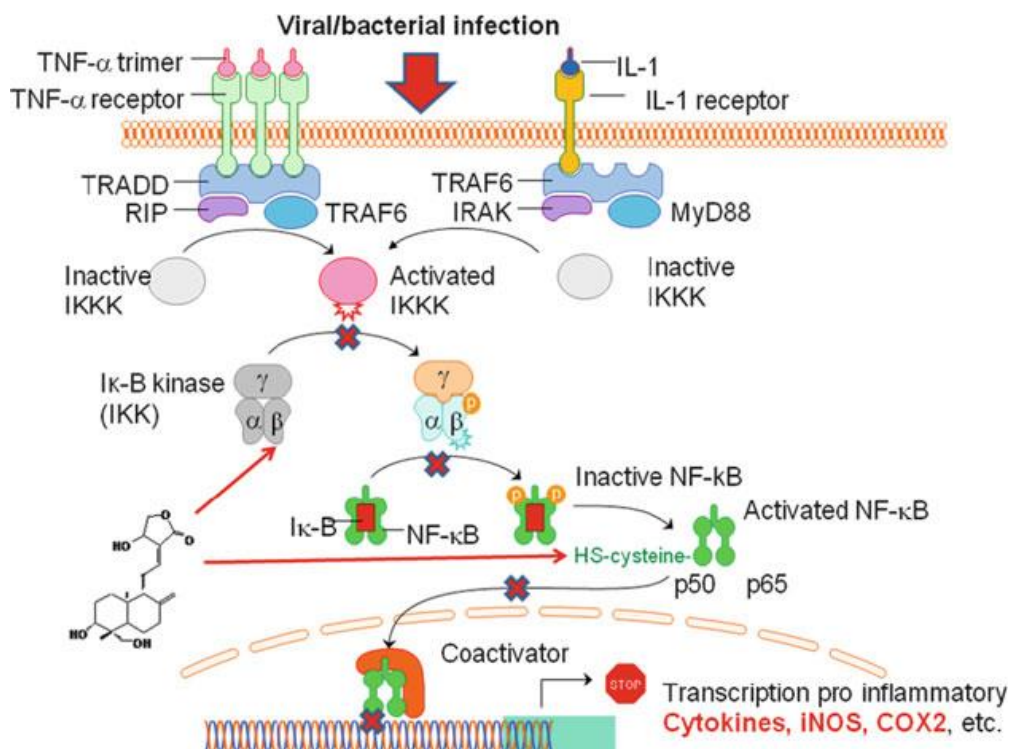
### **Atividade Anti-inflamatória**

A resposta inflamatória é mediada através de substâncias e células vasodilatadoras (histamina, interleucina, prostaglandinas, leucotrienos, fator de ativação plaquetária (PAF)) que permitem a dilatação de vasos e o extravasamento de líquidos, resultando na formação de edema. Além disso, aumentam a secreção das glândulas de muco, estimulam nociceptores, responsáveis pela resposta sensorial à dor, além de ativarem o reflexo de espirros e tosse. Diante desses fatores, os principais mediadores da inflamação consistem no PAF, óxido nítrico (NO) e fator nuclear kappa B (NF-kB), principal responsável pela modulação da resposta imune inata e imunidade adaptativa e inflamatória.

A atividade anti-inflamatória promovida pelos compostos presentes em **KALMUNE®** ocorre através da modulação da resposta imune inata, inibição do Nf-kB, antagonismo do fator de agregação plaquetária, inibição da produção de NO em macrófagos, inibição da histamina e interleucinas pró-inflamatórias, além da prevenção da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e da adesão de neutrófilos.

A via NF- $\kappa$ B possui subunidades conhecidas como p50 (NF- $\kappa$ B1) e p65 (RelA), as quais são cruciais para a ativação de material genético e assim ocorrer a transcrição de genes. Nesse processo há a ação de proteínas conhecidas como I $\kappa$ B, uma proteína inibitória. I $\kappa$ B quinases degradam essas proteínas, ativando o dímero p50/p60, culminando na expressão de citocinas inflamatórias (IL-1, IL2, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ), moléculas de adesão celular (E-selectina, ICAM-1 e VCAM-1), ciclooxigenase 2 (COX-2), indução da óxido nítrico síntase, imunoreceptores, fatores de crescimento hematopoiético, receptores de fator de crescimento e genes para a sobrevivência da célula.

**KALMUNE**<sup>®</sup> realiza a inibição da atividade transcripcional de NF- $\kappa$ B através da redução do resíduo do aminoácido cisteína, localizado na posição 62 da subunidade p50, ocasionando sua inativação. Além disso, também é responsável pela inativação da subunidade p65.



**Figura 1.** Mecanismo de ação de **KALMUNE**<sup>®</sup> na inativação da via NF- $\kappa$ B após a infecção viral ou bacteriana de células.

Dessa forma, ocorre a inativação da expressão dos fatores responsáveis pela resposta inflamatória exacerbada, além de contribuir para a eliminação de vírus e bactérias que estão impulsionando esses fatores e ocasionando os principais problemas de infecções localizadas no trato respiratório.

A atividade anti-inflamatória (antipirética, analgésica e antialérgica) é demonstrada através de estudos realizados em camundongos, ratos, porcos, cachorros, macacos e humanos. Sua atividade adaptógena é crucial no tratamento desses seres, desde que auxiliará o indivíduo na promoção da homeostase do sistema imune, atuando na regulação de mediadores inflamatórios para o combate dos agentes patogênicos ou pela redução desses mediadores para que não ocorra resposta inflamatória exacerbada, o que é responsável pela causa dos sintomas mais comuns de processos inflamatórios, dentre eles calor, rubor, tumor, dor e disfunção celular (PANOSSIAN; WIKMAN, 2013).

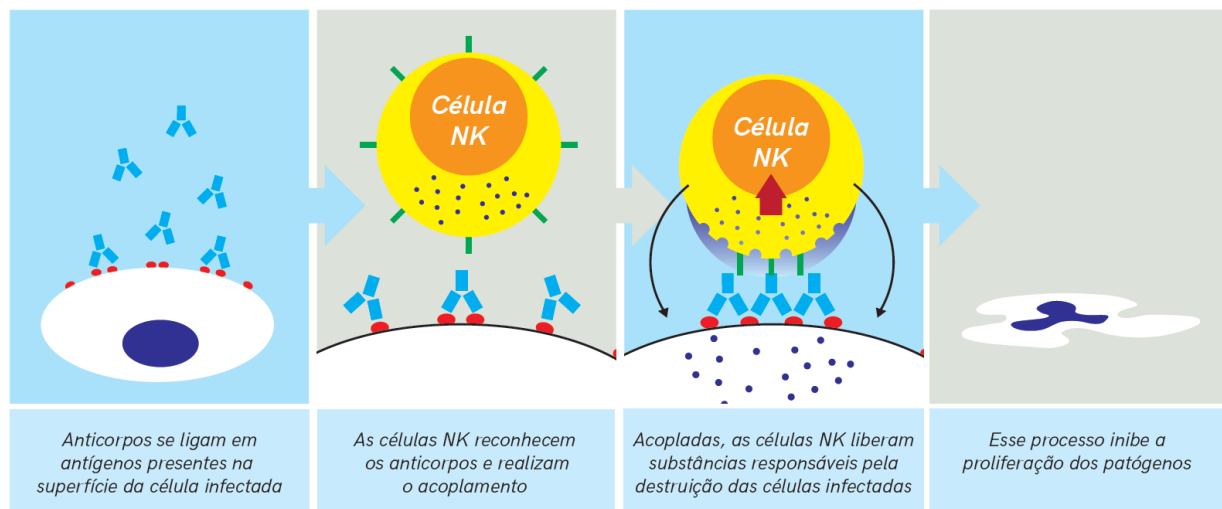
### **Atividade Imunomoduladora**

A imunidade é a principal responsável pela manutenção da saúde humana contra agentes que possam causar danos aos seres vivos em geral. Dividida em duas classes, são definidas como imunidade inata e imunidade adquirida. A imunidade inata é responsável pelo desenvolvimento de uma resposta imunológica natural, a qual desempenha atividade consideravelmente rápida e independe de contato prévio com imunógenos e/ou agentes agressores. Dentre os fatores que permitem a promoção de proteção ao organismo, destacam a presença de barreiras físicas, químicas e biológicas, células especializadas e moléculas solúveis.

Dentre as células efetoras da atividade imunológica encontramos dois tipos de células, as células natural killer (NK) e linfócitos T. A célula NK é uma importante fonte de defesa inespecífica que atua reconhecendo e inutilizando células infectadas por vírus, bactérias e

protozoários. Sua ativação em infecções compreende o recrutamento de neutrófilos e macrófagos, ativando células dendríticas e linfócitos T e B.

As células NK atuam eliminando enzimas perforinas e granzimas, as quais penetram a célula infectada e desencadeiam a morte celular através da apoptose. Esse processo inibe a replicação viral e permite ao paciente a redução do processo infeccioso provocado pelas infecções de causa bacteriana. Os linfócitos T por sua vez compreendem em células de defesa de origem adquirida de acordo com as exposições aos agentes infecciosos, realizando um sistema de defesa de memória contra infecções futuras (CRUVINEL et al., 2010).



**Figura 2.** Modelo esquemático da ação das células NK sobre células infectadas por agentes patogênicos.

**KALMUNE<sup>®</sup>** é responsável por efeito imunomodulador, realizando a potencialização do sistema imune, combatendo vírus e bactérias que ocasionam malefícios ao organismo. Sua imunomodulação ocorre através do aumento da ação de células como linfócitos-T e células natural killer (NK).

Em estudo duplo-cego, **KALMUNE®** foi responsável por estimular o sistema imune em apenas 4 semanas de tratamento, evidenciando seu efeito preventivo de casos de gripes e problemas relacionados à infecções com o vírus influenza (Bohn et al., 1987).

## Estudo clínico - **KALMUNE®** e o tratamento de infecções do trato respiratório superior

MELCHIOR *et al.* (2000) conduziram estudos para evidenciar a atividade de **KALMUNE®** no combate de infecções do trato respiratório superior, das quais houve foco naquelas que não eram de grande complicação. Dentre essas infecções, podemos citar a gripe, rinite, nasofaringe e faringite.

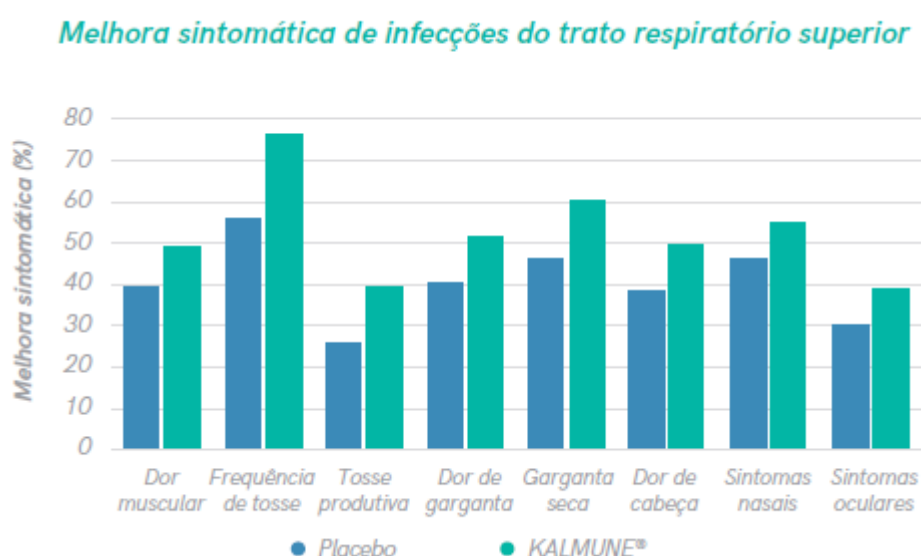
Em primeiro plano, obteve-se resultados comprovatórios através de estudo duplo-cego controlado por placebo com a participação de 46 pacientes. Desse total, dividiu-se dois grupos de 23 pacientes, dos quais um grupo recebeu placebo e o outro **KALMUNE®** (500mg por cápsula), ambos administrados uma vez ao dia.

Após 5 dias de tratamento evidenciou-se que **KALMUNE®** é eficaz no combate dos principais sintomas que acometem os seres humanos em situações inflamatórias do trato respiratório superior. **KALMUNE®** foi eficaz por proporcionar 30% ( $p=0,08$ ) de melhora sintomática quando comparado com a administração de placebo (Gráfico 1).

Em segundo plano, obteve-se resultados comprovatórios através de estudo duplo-cego controlado por placebo com a participação de 179 pacientes. Desse total, dividiu-se dois grupos: 89 pacientes que receberam a administração de placebo e 90 pacientes que receberam a administração de **KALMUNE®** (500mg por cápsula), ambos administrados uma vez ao dia.

Visto que a sintomática é um dos fatores mais perturbatórios para pacientes em caso de infecções do trato respiratório superior, busca-se pela melhora desses fatores. **KALMUNE®**

resultou na melhora dos principais sintomas que acometem esses pacientes quando comparado com placebo (**Gráfico 1**), entre eles a dor muscular, frequência da tosse, tosse produtiva, dor de garganta, garganta seca, dor de cabeça, sintomas nasais e oculares. Evidenciou-se que não ocorreu melhora na redução da tosse seca, contudo desde que sua frequência foi reduzida com o uso de **KALMUNE®**, indica-se que sua ação foi efetiva para sanar essa problemática.



**Gráfico 1.** Melhora sintomática (%) de pacientes com infecções do trato respiratório superior após a administração de **KALMUNE®** em relação à administração de Placebo. Adaptado de MELCHIOR *et al.*, 2000.

Em análise conjunta de dados pode-se dizer que **KALMUNE®** é eficaz por reduzir cerca de 50% os sintomas que surgem com a invasão de patógenos no trato respiratório, em destaque a dor muscular, frequência da tosse e a secura na garganta. Esses dados comprovam a sua ação imunomoduladora e anti-inflamatória, essenciais na terapêutica desses pacientes.



## Posologia e modo de usar

Ingerir uma dose de 250mg de **KALMUNE®**, duas vezes ao dia.

## Contraindicações

A administração oral de **KALMUNE®**, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade.

## Referências

BONFIM C M et al. Patógenos respiratórios frequentes em casos de infecções do trato respiratório em crianças de creche. J Pediatr (Rio J). 2011; 87(5):439-44.

CRUVINEL W M et al. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Rev Bras Reumatol. 2010; 50(4):434-61.

MELCHIOR J et al. Double-blind, placebo-controlled pilot and Phase III study of activity of standardized Andrographis paniculata Herba Nees extract fixed combination (Kan jang) in the treatment of uncomplicated upper-respiratory tract infection. 2000; 7(5): 341-350.

MENDES C et al. Infecções do Trato Respiratório: Principais Agentes Bacterianos e Padrões de Resistência. Dados Brasileiros do Estudo Internacional PROTEKT. 2003; 7(2): 97-107.

MENDES C M F. Avaliação da atividade in vitro do cefetamet e outros agentes antimicrobianos diante de bactérias isoladas de infecções do trato respiratório. Rev Ass Med Brasil. 1997; 43(1): 47-52.

PANOSSIAN A; WIKMAN G. Efficacy of Andrographis paniculata in Upper Respiratory Tract Infectious Diseases and the Mechanism of Action. 2013.

WANNMACHER L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida?. 2004; 1(4): 1810-0791.

