

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FOGGIA**

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**



**DOTTORATO DI RICERCA**

**in**

**SCIENZE E TECNOLOGIE BIOMEDICHE**

(XXV Ciclo)

Settore scientifico disciplinare: BIO/14 Farmacologia

**TERAPIE COMPLEMENTARI E ALTERNATIVE  
IN GRAVIDANZA:  
UNO STUDIO CLINICO**

**Coordinatore:**

Chiar.ma Prof.ssa Luigia TRABACE

**Supervisori:**

Chiar.ma Prof.ssa Angela Bruna MAFFIONE

Chiar.mo Prof. Paolo TUCCI

**Dottoranda:**

Dott.ssa Lucia CIUFFREDA

---

**ANNO ACCADEMICO 2013 - 2014**



## INDICE

<i>INTRODUZIONE</i>	<b>Pag.</b>
<b>1. Importanza storica delle piante e passaggio ai farmaci</b>	<b>2</b>
<b>2. Differenze concettuali tra terapia a base di piante ed a base di farmaci</b>	<b>13</b>
<b>3. Problemi di natura tossicologica intrinseca ed estrinseca correlati all'uso delle piante</b>	<b>26</b>
<b>3.1 Fattori intrinseci</b>	<b>28</b>
3.1.1 Fattori naturali	28
3.1.1.1 Fattori endogeni o genetici	28
3.1.1.2 Fattori esogeni o ecologici	29
3.1.2 Fattori artificiali	32
3.1.2.1 Preparazione	33
<b>3.2 Controllo di qualità delle droghe</b>	<b>36</b>
3.2.1 Esame dei caratteri morfologici	40
3.2.2 Esame dei caratteri organolettici	41
3.2.3 Esame microscopico	41
3.2.4 Analisi chimico-fisiche	42
3.2.4.1 Determinazione dell'umidità	42
3.2.4.2 Analisi dei principi attivi	42
3.2.5 Analisi tossicologiche	43
3.2.5.1 Pesticidi	43
3.2.5.2 Metalli pesanti	43
3.2.5.3 Contaminazione microbica	44
3.2.5.4 Micotossine	44
3.2.6 Saggi biologici	45
3.2.6.1 Saggi biologici di controllo	45
3.2.6.2 Saggi di attività	45
3.2.6.3 Dosaggi biologici	46
<b>4. Inquadramento legislativo delle piante medicinali</b>	<b>47</b>
<b>4.1 Normativa</b>	<b>48</b>
4.1.1 Medicinali	52
4.1.2 Farmaci vegetali tradizionali	54

4.1.3 Integratori	55
<b>4.2 Fitosorveglianza</b>	<b>58</b>

### ***OBIETTIVO DELLO STUDIO***

<b>1. Obiettivo dello studio</b>	<b>61</b>
----------------------------------	-----------

### ***MATERIALI E METODI***

<b>1. Disegno dello studio</b>	<b>64</b>
<b>2. Descrizione dello studio</b>	<b>64</b>
2.1 Studio di popolazione	64
2.2 Il questionario	65
2.3 La raccolta dei dati	66
<b>3. Analisi statistica</b>	<b>66</b>
<b>4. Considerazioni etiche</b>	<b>66</b>
<b>5. CEDAP</b>	<b>67</b>

### ***RISULTATI***

<b>1. Risultati dei questionari</b>	<b>71</b>
1.1 Caratteristiche demografiche	71
1.2 Utilizzo di sostanze durante la gravidanza	73
1.2.1 L'uso di farmaci	75
1.2.2 L'uso di prodotti erboristici	76
1.2.3 L'uso di omeopatici	78
1.2.4 L'uso di integratori	79
1.3 Modalità di assunzione	80
1.4 Atteggiamento verso la medicina complementare	88
<b>2. Analisi statistica dei questionari</b>	<b>92</b>
<b>3. CEDAP</b>	<b>100</b>
3.1 Risultati e analisi statistica dei CEDAP	100
3.2 Sostanze	106
3.2.1 Camomilla	106
3.2.2 Olio di mandorle	107
3.2.3 Infuso di semi di finocchio	108

3.2.4 Propoli	109
3.2.5 Zenzero	110
3.2.6 Valeriana	111
3.2.7 Echinacea	112
3.2.8 Integratori	113
 <i><b>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b></i>	
<b>1. Discussione</b>	<b>115</b>
<b>2. Conclusioni</b>	<b>135</b>
 <b>BIBLIOGRAFIA</b>	 <b>137</b>
 <b>Allegato 1</b>	 <b>169</b>
<b>Allegato 2</b>	<b>179</b>

# ***INTRODUZIONE***

---

## 1. Importanza storica delle piante e passaggio ai farmaci

La Fitoterapia è la disciplina che si occupa della cura, della prevenzione delle malattie e del mantenimento del benessere dell'uomo mediante l'utilizzo di piante, droghe vegetali e prodotti fitoterapici di cui studia le virtù curative, le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni, la posologia e le vie di somministrazione. E' la pratica terapeutica umana più arcaica, infatti, sono state ritrovate tracce dell'impiego di piante medicamentose presso i cinesi 8000-4000 anni a.C., 3000-2000 anni a.C. presso egizi, fenici, ebrei e, successivamente, dai greci si diffuse in tutto il mondo occidentale.

L'umanità, quindi, ha ricavato enormi benefici dall'impiego di derivati vegetali e si è affidata, per secoli, quasi esclusivamente alle piante come principale fonte di rimedi terapeutici per trattare ogni tipo di malattia, dai malesseri più lievi fino alle affezioni potenzialmente letali.

Fin dai tempi più remoti l'uomo avvertì la necessità di lenire le sofferenze provocate dalle malattie e di difendersi dai pericoli dell'ambiente circostante. Imparò, in modo casuale, spesso fortunoso e spinto dall'istinto, a conoscere le proprietà delle sostanze vegetali ed a distinguere le innocue dalle velenose e le utilizzabili come alimento da quelle con proprietà curative (*medicina istintiva*).

L'uomo primitivo, come documentato da antichi reperti ritrovati in caverne e palafitte, imparò a conoscere l'effetto favorevole di alcune piante quali l'oppio, la coca, la china e l'effetto tossico o velenoso di altre quali il curaro, la belladonna, il veratro che utilizzava a scopo difensivo.

Successivamente, l'uomo iniziò a ragionare sugli eventi favorevoli e sfavorevoli della natura e cominciò a credere nell'esistenza di entità soprannaturali, gli dei ed i demoni. Le conoscenze furono trasmesse a sacerdoti e maghi-stregoni che rappresentavano i custodi del potere di guarire, perché mediatori tra l'uomo e le divinità, ed esercitavano associando le piante medicinali a pratiche divinatorie e rituali magici. Le pratiche mediche vennero così accostate e mescolate a misticismo, religione, stregoneria ed astrologia (*medicina sacerdotale, magica, demoniaca*).

Per diversi secoli, dal 4000 a.C. al 500 a.C., la conoscenza delle virtù benefiche e dell'impiego delle sostanze vegetali, animali e minerali fu la risultante dell'osservazione dei loro effetti (*medicina empirica*). Il priore di un convento arabo notò il comportamento delle capre che saltellavano e rotolavano dopo aver ingerito le bacche della pianta del caffè contenenti caffeina. La belladonna prese il nome dalla proprietà dell'atropina, in essa

contenuta, di dilatare le pupille e rendere, perciò, più affascinante lo sguardo delle donne. Gli abitanti del Sudamerica cacciavano gli animali facendo ricorso alle frecce avvelenate con il curaro per immobilizzare ed uccidere le prede. I cosiddetti “avvelenatori di professione” utilizzavano per i loro scopi dei funghi.

Comparvero le prime documentazioni scritte (geroglifici, incisioni su tavolette, pergamene, papiri) che riportavano varie malattie e le descrizioni e gli usi dei medicinali. Di rilievo sono: il “Trattato di Imotep” (4000 a.C.) che alcuni considerano la prima Farmacopea del mondo; gli “Erbari cinesi di Pen Ts’ao” dell’imperatore Shen Nung composto da tre parti che descrivevano 360 droghe sia innocue che velenose; un centinaio di tavolette in argilla (2600 a.C.) scritte con caratteri cuneiformi ritrovate in Mesopotamia che riportano all’incirca 1000 rimedi di origine vegetale, tra cui *Papaver somniferum* (papavero), *Glycyrriza glabra* (liquirizia), *Cedrus ssp* (cedro), *Cypressum sempevirens* (cipresso); i “Papiri egiziani” tra cui il più antico è quello di Smith (3000 a.C.) ed il più noto è quello di Ebers (1500 a.C.) che riportava 876 preparazioni erboristiche e 500 medicinali (papavero, efedra, ricino, lino, aloe, senna, senape aglio, melograno, menta assenzio, ecc.) più adatti per le varie parti del corpo e di cui circa un terzo sono ancora presenti nelle farmacopee occidentali, oltre agli estratti (incenso, mirra, colofonio, ecc.) utilizzati per la mummificazione dei cadaveri; il “Codice di Hammurabi” (200 a.C.) rappresentato da una stele in pietra; i quattro manoscritti indiani della saggezza “Vèda” da cui discende l’Ayurveda (ayur, vita e veda, conoscenza) e che riporta operazioni chirurgiche e medicinali comprendenti senna (*Cassia e Senna sp*), cannella (*Cinnamomum sp*), zenzero (*Zingiber officinale*) e *Rauwolfia serpentina* con azione ipotensiva. Le piante riportate vengono tutt’oggi impiegate nel trattamento di disturbi come tosse, raffreddori, infiammazioni e infezioni parassitarie (Ameenah, 2006; Newman et al., 2000).

Nel periodo omerico (1000–500 a.C.), i greci indicavano con il termine “farmaco” sia un medicamento che un veleno, avendo osservato che una droga poteva risultare terapeuticamente utile o dannosa in base alla dose od alle condizioni dell’individuo o dell’ambiente.

Intorno al 400 a.C., Ippocrate (460–370 a.C.), considerato il “padre della Medicina”, documentò come poter guarire utilizzando ricette semplici dei circa 250 medicinali riportati ed introdusse il concetto che la malattia fosse una condizione naturale dell’uomo non imputabile a fenomeni soprannaturali e separando, così, la medicina dai riti magici o



cerimoniali. Si cominciò a studiare e sperimentare scientificamente i medicinali ed i tossici per valutarne le proprietà ed ampliarne l'impiego e si tentò di ordinarli in modo sistematico.

Teofrasto di Efeso (371–286 a.C.), ritenuto il “maestro della Botanica descrittiva”, nella *De historia plantarum*, suddivisa in 15 volumi, classifica, divide e descrive centinaia di piante e droghe tra cui diverse ancora sconosciute a quel tempo.

Le sostanze semplici (*simplicia*) furono utilizzate da vari medici greci per preparare le sostanze composte (*composite*) ottenute dalla combinazione di diversi semplici. Le forme più complesse di composti erano i cosiddetti “antidoti” impiegati per contrastare patologie di origine velenosa. La più nota era la “triacca” o teriaca allestita da Mitridate che, successivamente modificata ed ampliata, è stata impiegata fino all'inizio del XIX secolo come stomachico e sedativo dello stomaco.

Durante l'impero romano diversi medici raccolsero le loro conoscenze sui medicinali in opere e trattati scientifici e comparvero i primi testi di farmacognosia e fitoterapia in cui i medicinali vengono riportati seguendo dei criteri sistematici e descrittivi.

Un medico greco, Dioscoride (I secolo d.C.), considerato il “padre della Farmacologia” ed attualmente anche quello “della Botanica medica”, scrisse il “*De Materia Medica*” che rappresenta il primo trattato europeo sulle piante medicinali. L'opera, formata da 5 volumi più un sesto sugli antidoti ed i veleni ritrovato successivamente, illustra 600 medicinali di origine animale e minerale (mercurio, cadmio) e piante officinali seguendo un ordine sistematico. Di ogni droga fornisce sinonimo, descrizione, preparazioni ed effetti sia terapeutici che dannosi legati al loro impiego. Divenne il testo di riferimento della teoria medica dal Medio Evo al Rinascimento ed influenzò lo sviluppo della medicina occidentale.

Un medico romano Celso catalogò, in un'ampia enciclopedia, i medicinali in base alla loro azione terapeutica e distinse le varie formulazioni (soluzioni, unguenti, impacchi) da applicare sulla parte affetta.

Plinio (23–79 d.C.), un naturalista latino, redasse un'enciclopedia “*Naturalis historia*” di 37 volumi, di cui 8 dedicate alle qualità medicamentose delle piante. L'opera ha il valore di inquadrare lo scenario delle informazioni e conoscenze dell'epoca.

Galeno (138–201 d.C.), medico personale dell'imperatore romano Marco Aurelio e dei gladiatori, redasse il “*Methodus medendi*”, con cui contribuì allo sviluppo della farmacoterapia e che elencava, in ordine alfabetico, i medicinali di cui indicava le proprietà terapeutiche ed il “*De simplicium medicamentorum*”, di 11 volumi, in cui riportava 473 fonti vegetali, le azioni del rimedio semplice, le proprietà del rimedio composto ed il modo in cui

poterli preparare ottenendo delle formulazioni farmaceutiche più idonee alla somministrazione. Si interessò, inoltre, delle sofisticazioni. Viene ritenuto il “padre della Farmacia” poiché fondò la ricettazione galenica basata su dei formalismi ed una preparazione, tutt’oggi allestita in farmacia seguendo le indicazioni riportate in Farmacopea, viene definita galenica.

Tra i vari autori di opere di carattere medico del periodo è compreso Scribonio Largo che, nel suo “*Medicamentorum compositiones*”, descrive 36 rimedi minerali, 26 animali e 242 vegetali tra cui l’estrazione dal papavero dell’oppio e la preparazione dell’olio di ricino.

In India, gli studiosi, che riportavano in modo accurato le nuove scoperte, favorirono, nel VII secolo, un notevole sviluppo della medicina con la diffusione delle erbe dalle virtù terapeutiche e la nascita di ospedali e cliniche ostetriche.

Le varie scuole mediche europee, indiane e cinesi, diffuse all’epoca, erano profondamente differenti nella pratica, ma erano, comunque, equiparate nel principio basilare che le malattie fossero provocate da uno squilibrio e per ricostituire una condizione di salute era necessario ripristinare l’equilibrio dell’organismo.

Nel Medio Evo (476–1492 d.C.), caratterizzato da stagnazione ed oscurantismo culturale, per curarsi ci si affidava a dei “saggi” locali, ossia dei guaritori con nozioni degli aspetti pratici della medicina, ma non preparati sulla teoria medica accademica.

Le conoscenze, fino al Medio Evo acquisite, vennero promulgate dai Padri della Chiesa e dalla Scuola Araba e Salernitana. I Padri della Chiesa, in particolare l’Ordine benedettino, preservarono la cultura medica occidentale mediante una trascrizione, applicazione e rivisitazione dell’arte sanitaria tramandata dalle civiltà ellenica e romana ed applicando l’Editto (821 d.C.) di Carlo Magno che favoriva la coltivazione delle piante medicinali nei chiostri dei monasteri. La Scuola Araba e Salernitana aveva amalgamato, in maniera critica, la propria arte sanitaria alla greco-romana ed all’indiana acquisendo una vasta conoscenza in campo medico che venne tramandata attraverso opere come “Il libro degli Alchimisti”. Favorirono la diffusione di nuove droghe vegetali (senna, tamarindo, noce moscata, cannella, canfora, ecc.), di nuove forme farmaceutiche (tinture, sciroppi) e crearono le prime farmacie (Bagdad 699–765 d.C.) dove era possibile approntare le preparazioni più complesse. Nacquero le prime Università mediche (Bagdad 830 d.C.) che solo alcuni secoli dopo, sorsero anche in Europa (Spagna, Francia, Italia).

Si configura il “Lettore dei Semplici” che aveva il compito di catalogare e descrivere i medicinali (semplici) presenti in natura poiché non sussisteva ancora una distinzione tra medico-farmacista-speciale.

Il progressivo sviluppo degli scambi commerciali delle Repubbliche Marinare con Medio Oriente, India ed Asia permise un arricchimento di fonti vegetali e spezie e, di conseguenza, un aumento delle droghe disponibili e delle difficoltà di preparazione dei medicinali. Anche in Italia, quindi, si evidenziò la necessità di preparatori esperti in materia e ciò determinò l’istituzione delle prime farmacie (1100–1200 d.C.) dove venivano seguite le norme riportate negli “Antidotari” e nei “Dispensari”.

Nel XIII secolo, Federico II, con l’Editto di Melfi (1240 d.C.), ufficializzò l’apertura delle farmacie, distinguendo la figura del farmacista-speciale e promulgando la diffusione dei primi codici o Farmacopee. Vennero istituiti gli “Statuti dell’Arte degli Speciali” (Venezia 1258, Firenze 1300) che racchiudevano le norme dell’esercizio della professione del farmacista e dell’uso delle piante medicinali.

La caduta di Costantinopoli (1453) e dell’Impero romano e la conseguente espansione dell’Impero ottomano portò ad un blocco della medicina occidentale, ma le conoscenze conseguite dagli studiosi greci e romani furono rielaborate in virtù della rinascita della cultura araba.

Dalla parte opposta del pianeta, le popolazioni che abitavano le Americhe, i Maya, gli Inca e gli Aztechi, avevano sviluppato anch’essi una notevole conoscenza delle locali piante medicinali. Ma anche queste antiche civiltà erano caratterizzate da uno stretto connubio tra medicina e religione, infatti, l’uso delle erbe era associato alla preghiera rivolta alle divinità per conseguire la guarigione. Con la scoperta delle Americhe (1492) iniziarono le prime spedizioni degli esploratori europei, soprattutto spagnoli e portoghesi, e si cominciarono a conoscere nuove piante a scopo medicinale, tessile ed alimentare. Si introdussero in Europa granturco e mais che cambiarono l’alimentazione e diedero un contributo allo sviluppo dell’agricoltura e prodotti vegetali quali cotone, tabacco e canna da zucchero. Di rilevante importanza furono le importazioni di curaro, coca, china e piante medicinali utilizzate per curare la malaria, la sifilide, il vaiolo ed altre gravi malattie.

Nel periodo seguente del Rinascimento (seconda metà del XIV fino alla fine del XVI secolo) i medicinali di origine vegetale svolsero un ruolo fondamentale poiché rappresentavano il primario rimedio terapeutico per la cura delle malattie e si evidenziò la necessità di riconoscere eventuali sofisticazioni. Favoriti dall’invenzione della stampa, sono di questo

periodo vari Compendi, Antidotari, Dispensari, Ricettari e Farmacopee, tra cui il “Ricettario Fiorentino” (1492) rappresentante la prima Farmacopea italiana, che favorirono un incremento dell’utilizzo popolare di medicinali vegetali, in modo particolare, in Inghilterra (Snedden, 2004).

Tra il XII ed il XVIII secolo, l’Europa, caratterizzata da condizioni igienico-sanitarie precarie e da cattive abitudini, fu colpita da epidemie, peste e sifilide ed i medici europei, malgrado lo scambio di nozioni con altre civiltà e la diffusione di piante medicinali, non furono in grado di contrastare queste malattie risultate letali poiché l’esercizio della loro pratica era legato all’accettazione acritica dei principi di Galeno. In questo contesto, divenne determinante Paracelso (1493-1541) che contrastò le teorie di Galeno affermando l’importanza di una più scrupolosa osservazione medica. Affermò che la droga agiva per mezzo di una “quinta essenza” o principio attivo definito spagirico estratto dalla droga stessa (essenze, tinture, decotti) e che “la dose fa il veleno” sostenendo così l’importanza della posologia nella cura delle malattie. Favorì lo sviluppo della chimica, della medicina convenzionale, della fitoterapia e dell’omeopatia. Riportò l’attenzione sulla cosiddetta dottrina della “firma” che aveva il limite di associare le caratteristiche della struttura di una pianta ad organi umani indicando il tipo di disturbo curabile dalla pianta stessa.

Si svilupparono, nel XVI secolo, gli Erbari e gli Orti botanici. Gli Erbari sono archivi delle specie botaniche che racchiudono collezioni di piante essiccate, pressate e classificate. E’ una pratica intrapresa da Andrea Cesalpino. Ci sono circa 1800 erbari pubblici nel mondo con  $175 \times 10^6$  campioni e 250.000 specie botaniche sia note che da classificare. Gli Orti botanici sono dei vasti giardini dove vengono coltivate, a fini di studio, le piante erbacee ed arboree indigene ed esotiche (Orto dei Semplici, Padova 1545; Orto botanico di Bologna, 1568).

Fino alla fine del XVI secolo alla base delle pratiche mediche tradizionali vi era il presupposto che la natura, ossia l’utilizzo di erbe medicinali, dovesse essere in sintonia con la capacità dell’organismo di autocurarsi.

Il XVII secolo, denominato delle “Accademie”, ed il XVIII secolo, denominato della “Ricerca sistemica”, sono caratterizzati dall’ampliamento della conoscenza di nuovi medicinali naturali e dalla pubblicazione di molte opere. Linneo (1707-1770), un naturalista svedese, introdusse la nomenclatura binomia ed un nuovo metodo di classificazione e suddivisione delle piante in classi, ordini, generi e specie, “Systema Plantarum”, basato sulle caratteristiche degli organi riproduttivi e che viene ancora impiegato.

Le colonizzazioni del XVIII e del XIX secolo condussero gli europei in diverse parti del mondo in cui non erano presenti i rimedi occidentali a loro noti e ciò spinse i coloni a doversi rivolgere alle popolazioni locali per avvalersi delle proprietà medicamentose delle piante indigene. Nel Nord America, Samuel Thomson creò un metodo terapeutico che indicava di curare ed alleviare i sintomi delle malattie mediante l'esposizione all'aria aperta ed il ricorso alle erbe e piante commestibili autoctone e che può considerarsi la prima forma di naturopatia. La scienza medica ufficiale "Materia Medica" che si andava affermando cominciò a considerare i concetti caratteristici delle passate pratiche terapeutiche un retaggio legato ad ignoranza e superstizioni. Questo divario continuò ad aumentare portando allo sviluppo della Farmacognosia (dal greco *pharmakon*=farmaco/veleno e *gnosis*=conoscenza). La Farmacognosia ha origini più antiche poiché Dioscoride, vissuto nell'epoca greco-romana, ne viene considerato il "padre", ma diviene scienza indipendente agli inizi dell'800 in cui comparve per la prima volta il termine in un testo di Johann Adam Schmidt del 1811. La Farmacognosia ha lo scopo, in modo ordinato e scientifico, di studiare e descrivere storia, etimologia, classificazione, provenienza, raccolta, riconoscimento, composizione chimica, preparazioni farmaceutiche ed utilizzi delle droghe naturali con proprietà farmacologiche ed impiegate come medicamento. Nel 1957, il premio Nobel per la medicina Daniel Bovet, definisce la Farmacognosia come "la disciplina che si occupa di riconoscere (morfologia della pianta e della droga) e descrivere (droga e principi attivi contenuti in essa) i farmaci naturali". Dal XIX secolo, il miglioramento delle tecniche chimiche permise di isolare e caratterizzare strutturalmente i principi attivi estratti dalle piante. Serturner isola dall'oppio la morfina nel 1803 e questa scoperta è seguita da altre tra cui stricnina (1817), caffeina e chinina (1820), nicotina (1828), salicina (1829), atropina (1833), cocaina (1855), digitalina (1868), efedrina (1887) e di poter chimicamente modulare le molecole di partenza (emi-sintesi) per migliorarne le proprietà farmacologiche e diminuirne quelle tossicologiche. Nel 1889 venne sintetizzato il primo alcaloide, la coniina, ma è nel XX secolo che il progresso della ricerca ha permesso di conseguire in laboratorio i farmaci di sintesi.

Fino al dopoguerra, i medici ricettavano le preparazioni magistrali che il farmacista, con molta cura, approntava utilizzando delle droghe che doveva essere in grado di identificare e di cui doveva valutare la qualità. Ma, dalla seconda metà del XX secolo, le droghe di derivazione vegetale (semplici) sono state gradualmente sostituite dalle specialità medicinali prodotte dalle industrie farmaceutiche. La conseguenza di ciò fu un minor interesse per le terapie a base di fitomedicamenti, e, quindi, un declino della fitoterapia, ed un

ridimensionamento dell'insegnamento della Farmacognosia, poiché il medico non prescriveva più i magistrali ed il farmacista non allestiva le preparazioni. Mentre, l'etnomedicina nei paesi del terzo mondo, la medicina cinese tradizionale, la medicina ayurvedica in India e la medicina kampo in Giappone, ossia la medicina tradizionale incentrata sull'uso delle piante, è rimasta popolare.

I farmaci che originano da prodotti naturali sono, in genere, metaboliti secondari e derivati. Tra i primi farmaci ottenuti da prodotti naturali vi è l'aspirina. Nel papiro di Ebers è riportato l'impiego come antipiretico delle foglie di salice, così come negli erbari Early English, per la stessa indicazione, viene consigliato di utilizzare del tè a base della corteccia del salice. Ciò spinse farmacisti e chimici a focalizzare l'attenzione sull'isolamento dei componenti responsabili dell'effetto farmacologico e, nel 1825/26, venne isolata dalla corteccia del salice bianco (*Salix alba*) la prima molecola, la salicina. Reazioni chimiche di idrolisi ed ossidazione trasformarono il composto in acido salicilico con un efficace effetto antipiretico, ma con un grave effetto tossico a livello gastrointestinale. Per ovviare a questo problema, attraverso una reazione di acetilazione, venne ottenuto l'acido acetilsalicilico (ASA) che, nel 1899, fu il primo farmaco semi-sintetico commercializzato dalla Bayer e rappresenta a tutt'oggi l'antipiretico più diffuso nel mondo (Newman et al., 2000).

Gli studi etnofarmacologici hanno permesso, nel corso degli ultimi secoli, attraverso la ricerca, di fare scoperte importanti.

Furono gli alcaloidi i composti attivi ad essere per primi isolati per la loro facilità di estrazione. Gli alcaloidi sono dei composti estratti dalle piante, con una struttura complessa, rappresentati da una struttura base con un eterociclo contenente azoto e con una attività biologica tossica o fisiologicamente attiva. Nel corso degli anni, diversi alcaloidi con una ampia e lunga storia di uso tradizionale sono stati isolati.

Come già riportato in precedenza, nel XVIII secolo, tra le varie epidemie, l'Europa fu afflitta dalla malaria. Le colonizzazioni del Sud America da parte degli europei, portò gli spagnoli ed i portoghesi a conoscere la corteccia della cinchona, una pianta del luogo, che gli indigeni impiegavano per la cura della malaria. Venne importata in Europa nel 1633, dove diventò nota come "Corteccia dei Gesuiti" ed impiegata per preparare un tè assunto dai malati affetti da questa malattia. Successivamente, sempre dalla corteccia di *Chincona succiruba*, sono stati isolati 31 alcaloidi con proprietà antimalariche, tra cui il più importante è il chinino (Snedden, 2004). Anche attualmente, la malaria costituisce un problema grave della salute pubblica a livello mondiale e, quindi, le industrie farmaceutiche sono alla ricerca di nuovi composti

antimalarici anche di derivazione vegetale. L'artemisina o il qinghaosu, è un sesquiterpene estratto dall'*Artemisia annua*, impiegata nella medicina tradizionale cinese per trattare la malaria, e che rappresenta una delle molecole più promettenti (Teixera da Silva, 2004; Klayman et al. 1984).

Le piante appartenenti alla famiglia delle Solanacee, che venivano usate come veleni, contengono molti alcaloidi attivi farmacologicamente, tra cui quelli derivati dal tropano come l'atropina, composta da un racemo della ioscamina, e la scopolamina, stimolanti del sistema nervoso centrale. L'atropina viene, anche, impiegata come dilatatore delle pupille in oculistica e come antispastico intestinale.

Tra i composti estratti dal *Papaver somniferum* sono compresi gli alcaloidi narcotici ed antidolorifici della morfina, che fu il primo prodotto naturale immesso in commercio, nel 1826, da E. Merck (Newman et al., 2000).

Nel corso di una ricerca, che aveva come oggetto di studio la *Cathatanthus roseus* nella cura del diabete, fu estratto, nel 1950, l'alcaloide vincristina, che rappresenta uno dei più potenti farmaci antileucemici (Karou et al., 2007; Vasisht e Kumar, 2004).

William Withering fu un medico inglese che, nel 1775, apprese, da un medico che praticava la medicina tradizionale, l'impiego delle foglie di *Digitalis purpurea* nella cura di un gonfiore del corpo causato da un'insufficiente movimento del cuore, chiamata idropsia. Durante la cura dei suoi pazienti con le foglie di digitale osservò anche la sua potente azione cardiotonica e si focalizzò nello studio della pianta. Per standardizzare il dosaggio dei digitalici, fece delle somministrazioni di un infuso delle foglie fresche e poi delle foglie calcinate polverizzate e notò, nella seconda preparazione, una maggiore efficacia, rappresentata da una attività superiore del 65-80% in confronto alle foglie fresche (Cox and Balick, 1994). Successivamente, dalla *Digitalis purpurea* sono stati isolati oltre 30 glicosidi cardioattivi, tra cui digitossina, digossina e digitossigenina. Studi effettuati su queste sostanze hanno evidenziato il loro effetto sul cuore, a livello del quale agiscono inibendo un enzima che aumenta il trasporto degli ioni sodio e potassio attraverso le membrane cellulari e vengono oggi ampiamente prescritti a pazienti con patologie cardiache (Lewington, 1990).

L'industria farmaceutica ha i vantaggi di poter ottenere principi attivi puri in forma stabile, di poter produrre delle specialità medicinali in grado di mostrare la stessa azione terapeutica con un più esatto rapporto dose-risposta, di produzioni su larga scala in modo da essere prontamente disponibili in farmacia ed essere conservate per un determinato periodo di tempo (3-5 anni). Ciò persuase l'uomo che l'introduzione dei farmaci convenzionali potesse

permettere di sconfiggere qualunque malattia, ma, il verificarsi di eventi gravi e di casi di morte legati all'uso di alcuni farmaci, evidenziò che ai benefici potevano essere associati anche dei danni. Negli anni 1960-1962, da gestanti che avevano assunto come antiemetico la talidomide, nacquero, in tutto il mondo, circa 10.000 bambini focomelici evidenziando i possibili effetti tossici legati all'uso di un farmaco e l'importanza del monitoraggio dello stesso anche dopo la sua commercializzazione.

Per cui, la sfiducia nei confronti dei farmaci convenzionali causa di reazioni avverse sempre più frequenti, i loro limiti nel debellare patologie croniche o incurabili, la diffusione di nuove malattie per cui non sono state trovate ancora cure adeguate, lo sviluppo di movimenti culturali naturistici e di un nuovo concetto di salute inteso come benessere fisico, mentale e sociale, la convinzione che naturale sia sinonimo di innocuo, l'automedicazione ed un facile accesso ai fitoterapici, ha condotto, a partire dagli anni '80, ad un rinnovato interesse verso le sostanze naturali.

Di pari passo vi è stato un riaffermarsi dell'importanza della Farmacognosia che necessita di competenze in botanica, fitochimica, biochimica, farmacologia, tossicologia ed etnomedicine. La ricerca farmacognostica si occupa del riconoscimento delle droghe e di valutarne la composizione chimica e l'attività biologica per consentirne un'applicazione terapeutica. Questo si esplica attraverso vari tipi di studio. Uno studio anatomico della droga, anche a livello microscopico, può essere a volte sufficiente per individuare un elemento caratteristico ed accertare la qualità della pianta come, ad esempio, i cristalli di ossalato di calcio presenti nella belladonna o i peli nelle foglie di digitale o nel seme di noce vomica. Uno studio fisiologico ha lo scopo di potenziare lo sviluppo e la crescita delle piante coltivate per ottimizzare la produzione di principi attivi come gli alcaloidi nella china. E' possibile intervenire anche sulla qualità delle droghe mediante tecniche agronomiche più avanzate che permettono una manipolazione genetica delle piante o aumentarne la resistenza agli agenti patogeni.

Sono molte le molecole attive farmacologicamente che derivano da informazioni tramandate dalla medicina tradizionale.

Attualmente, all'incirca il 40% delle molecole dei farmaci utilizzati deriva, in modo diretto o indiretto, dalle piante. Le proprietà di azione di una determinata pianta sui sistemi organici sono dovute ai suoi costituenti chimici, dal cui studio derivano molti tra i farmaci più utili ed impiegati. Dalle capsule del papavero domestico (*Papaver somniferum*) si ottiene un lattice, l'oppio, da cui, oltre alla sostanza stupefacente eroina, si ricavano degli alcaloidi narcotici



quali la codeina, ma soprattutto la morfina (dal greco Morfeo, dio dei sogni) che rappresenta l'analgescico esistente più potente. Riassumendo, le classi di farmaci di origine vegetale più importanti, oltre i già citati analgesici narcotici (morfina, codeina), sono: antitumorali (vinblastina, vincristina, etoposide e teniposide, irinotecan e topotecan, tassoli); antiinfiammatori non steroidei derivati dall'acido salicilico; anticoagulanti orali (warfarin, acenocumarolo); antimalarici (chinina, cloroquina, derivati dell'artemisina); cardiostimolanti (digitale); antiaritmici (chinidina); miotici ed antiglaucoma (atropina, pilocarpina); anestetici locali (procainamide); stimolanti del sistema nervoso centrale (cocaina, caffeina); bloccanti neuromuscolari (tubocurarina, vecuronio).

All'incirca il 74% di questi principi attivi sono stati ottenuti da quasi 90 specie di piante superiori mediante studi finalizzati all'identificazione di sostanze di derivazione vegetale. Sulla terra sono presenti circa 250.000 specie diverse di piante superiori e ciò evidenzia come il mondo vegetale possa essere a tutt'oggi un'opportunità di scoperta di nuove droghe terapeuticamente vantaggiose (Farnsworth, 1990). Per cui, i prodotti naturali rappresentano continuamente prodotti di partenza dai quali ottenere nuove molecole e farmaci (Feher and Schmidt, 2003). Uno studio condotto dal 1981 al 2002 ha delineato il ruolo di molecole con provenienza differenzia nello sviluppo di nuove molecole e farmaci (Newman et al., 2003), evidenziando che il 63% di 974 molecole nuove prese in considerazione erano di origine naturale o semi-sintetica. Le più cospicue impiegate in svariati ambiti terapeutici sono antimicrobici, antitumorali, antiinfiammatori ed antiipertensivi (Newman and Cragg, 2007; Newman, 2008).

Anche le foreste tropicali rappresentano una fiorente fonte di nuove piante. Oggi la scienza biomedica ottiene una buona parte di farmaci (25%) dalle piante tropicali e solo una piccolissima parte di esse (1%) è stata studiata. Il National Cancer Institute americano ed altri centri internazionali hanno individuato diverse piante tropicali da cui sono state isolate sostanze con proprietà antitumorali.

La varietà chimica che differenzia le piante permette, quindi, mediante un approfondimento delle loro caratteristiche biologiche, di rappresentare una risorsa di nuovi composti potenzialmente impiegabili per nuovi farmaci ed uno strumento vantaggioso per scoprire eventuali nuovi meccanismi d'azione.

## 2. Differenze concettuali tra terapia a base di piante ed a base di farmaci

Sussiste una profonda differenza tra farmaco convenzionale e fitoterapico.

Il termine “farmaco”, secondo la definizione dell’OMS, si riferisce ad ogni sostanza con proprietà curative o profilattiche sia di sintesi che di origine naturale. Il farmaco può essere una sostanza sintetica, un prodotto biotecnologico oppure una sostanza di derivazione naturale ma chimicamente determinata (WHO, 1994).

Le piante che forniscono le droghe sono definite “medicinali”. Sempre secondo l’OMS, la “pianta medicinale” racchiude delle sostanze con proprietà terapeutiche, che possono essere utilizzate tal quali o come precursori di sintesi di composti attivi e si differenzia dalla “pianta officinale” che, invece, può essere impiegata in campo farmaceutico, cosmetico, liquoristico, ecc. (WHO, 1977).

La pianta medicinale può essere reputata un contenitore di sostanze chimiche che possono essere isolate ed impiegate tal quali in terapia, oppure rappresentare la fonte primaria per ottenere farmaci di semisintesi, od essere la base per produrre i fitoterapici in cui l’attività farmacologica è dovuta alla contemporanea presenza dei vari componenti contenuti.

Ricorre all’uso di fitoterapici di origine naturale circa l’80% della popolazione mondiale (Federici et al., 2005). Ma ciò non è sinonimo di assenza di tossicità e, quindi, di innocuità poiché, in questi preparati, sono presenti sostanze farmacologicamente attive.

I farmaci devono essere subordinati a degli studi farmacologici, tossicologici e clinici che ne comprovino l’efficacia e la sicurezza di impiego. L’azione di un farmaco è contraddistinta dall’ampiezza della risposta e dalla dose necessaria per indurre la stessa risposta. L’entità della risposta è in rapporto con la concentrazione di farmaco nell’opportuno sito di azione. La concentrazione del farmaco è in relazione con le sue proprietà farmacocinetiche, ossia dipende da: dose somministrata, velocità di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed escrezione. L’acquisizione delle caratteristiche farmacocinetiche è decisiva per la valutazione delle dosi e degli opportuni intervalli di somministrazione (Hardman et al., 2001)

La qualità dei fitoterapici è più complessa rispetto a quella dei farmaci di sintesi, poiché, data la natura stessa del materiale vegetale, diviene più complicato definirla, analizzarla e realizzarla concretamente.

Nel fitoterapico le sostanze attive sono rappresentate da una o più droghe vegetali o preparazioni di droghe, mentre i costituenti chimici isolati allo stato puro dalla droga vegetale che entrano nella costituzione dei farmaci convenzionali o etici sono i principi attivi.

La droga vegetale è una complessa miscela di sostanze chimiche, a volte anche molto numerose, e che sono difformemente concentrate nella pianta o concentrate solo in un organo specifico. Da una stessa pianta possono essere raccolte parti diverse che rappresenteranno droghe differenti con una diversa composizione quali-quantitativa in principi attivi e con proprietà terapeutiche differenti.

Morfologicamente si possono separare le droghe in “organizzate”, se contengono elementi cellulari rappresentati dall’intera pianta o da una parte di essa (radice, semi, foglie, fiori, rizomi) e “non organizzate” quando sono prive di elementi cellulari perché sono formate da un secreto oppure un estratto dei tessuti della pianta (essudato, lattice, succo, olio essenziale, resine). La droga vegetale, quindi, può essere costituita dalla parte della pianta (fresca o essiccata) con il maggior contenuto in principi attivi o un prodotto della pianta opportunamente trattato. Per cui, il lattice estratto dai frutti del papavero costituisce la droga ed il componente puro principale del prodotto, ossia la morfina, è il farmaco.

La droga vegetale può essere considerata un medicinale complesso, dotato di attività farmacologica, i cui componenti sono collegati a formare un aggregato attivo fisiologicamente nel suo complesso: il fitocomplesso. Il fitocomplesso, responsabile della specifica azione della pianta, è l’insieme dei principi attivi e delle sostanze inerti che hanno la funzione di eccipienti ed influenzano sia la farmacocinetica, modulandone la solubilità e l’assorbimento, e sia l’azione farmacologica del prodotto.

E’ stato acquisito che sostanze quali mucillagini, tannini, vitamine, sali minerali svolgono un importante ruolo diretto, come l’azione di massa nei lassativi ed antinfiammatoria di alcune mucillagini, ed indiretto, come la modulazione della farmacocinetica o la riduzione della tossicità di altre molecole. La valeriana, ad esempio, contiene un importante quantitativo di arginina, un aminoacido, che degrada alcuni componenti attivi, come i valepotriati ed i valericali, portando ad una riduzione dell’attività farmacologica del preparato (Firenzuoli, 2002; Pedretti, 1983). Il fitocomplesso mostra una migliore biodisponibilità, come nel caso dell’*Atropa Belladonna* in cui i flavonoidi contenuti nelle foglie migliorano l’assorbimento dell’atropina o nel caso della digitale (Firenzuoli, 2002; Pedretti, 1983). Le foglie della digitale esplicano un’azione cardiotonica più completa rispetto alla digitossina e gitalina, le molecole attive purificate, poiché l’estratto completo contiene delle saponine che modificano la solubilità e, quindi l’assorbimento, dei glucosidi cardioattivi potenziandone l’attività (Firenzuoli, 2002; Pedretti, 1983). Anche per la kava-kava si osserva un miglior assorbimento dei kavalattoni con l’assunzione dell’estratto titolato della radice rispetto ai costituenti puri

(Firenzuoli, 2002; Pedretti, 1983). Una ridotta tossicità del fitocomplesso è evidente in diverse piante. L'ipecacuana contiene mucillagini e tannini che, oltre ad influire sull'assorbimento, riducono gli effetti irritanti e tossici dell'emetina (Firenzuoli, 2002; Pedretti, 1983). I glucosidi salicilici mostrano una lesività sulla mucosa gastroenterica ridotta rispetto alla molecola pura di origine sintetica (Firenzuoli, 2002; Pedretti, 1983). Le sostanze antrachinoniche contenute in diverse piante possono provocare assuefazione ed indurre diversi disturbi se somministrate come principi attivi purificati (sennosidi A e B; cascarioside A; 1,8 diidrossiantrachinone), mentre l'assunzione dell'estratto della pianta in toto evita l'assuefazione e diminuisce la tossicità dei principi attivi (Firenzuoli, 2002; Pedretti, 1983).

L'attività farmacologica delle droghe e delle preparazioni vegetali da esse ottenute si svolge con meccanismi appartenenti anche ai farmaci di sintesi, ma si differenzia nella caratteristica della polivalenza. L'azione polivalente scaturisce dalla loro composizione che comprende una molteplicità di composti anche molto diversi strutturalmente. Ciò comporta un profilo farmacologico, ed a volte terapeutico, contraddistinto da una pluralità di effetti diversi tra loro e che insorgono a diverse dosi.

L'insieme dei costituenti chimici di un fitocomplesso non è un aggregato casuale, ma ha un'intrinseca struttura che è la risultante di un'accurata necessità metabolica della pianta (Penso, 1987; Pedretti, 1983). La caratteristica intrinseca del fitocomplesso è di essere un'entità biologica strutturalmente complessa la cui comprensione dell'attività biologica può essere ottenuta studiandolo nella sua integrità.

L'isolamento dei principi attivi contenuti nelle piante medicinali e lo studio dei loro effetti terapeutici può contribuire a conoscere l'azione biologica della pianta e valutare gli effetti clinici osservati, ma solo considerando il fitocomplesso nella sua interezza se ne può apprezzare il valore terapeutico (Alberton and Bellavite, 2000).

L'attività biologica quantitativa e qualitativa dei principi attivi isolati e purificati dalla pianta è diversa da quella esplicita dall'intera pianta (Firenzuoli, 2002). Infatti, la pianta può contenere diversi principi attivi, come l'iperico in cui l'ipericina, l'iperforina, i flavonoidi e gli xantoni svolgono un'azione farmacologica antidepressiva, ma l'azione del fitocomplesso è superiore a quella delle singole molecole (Penso, 1987; Pedretti, 1983).

I principi attivi contenuti nella pianta interagiscono o si legano tra loro o con le sostanze inerti a costituire il fitocomplesso. Nel processo di purificazione del principio attivo vengono distrutti questi legami ed interazioni e le sostanze inerti vengono eliminate conferendo al

principio attivo un'attività biologica diversa da quella del fitocomplesso (Penso, 1987; Pedretti, 1983; Rossi, 1995).

Il fitocomplesso rappresenta la cosiddetta “quintessenza” e, quindi, l'unità farmacologica integrale complessa della pianta medicinale. Per cui, i processi di estrazione dovrebbero cercare di mantenere integro il fitocomplesso, che nella sua totale struttura esprime la massima attività farmacologica e terapeutica.

La ricerca dei farmaci convenzionali ha la finalità di individuare un principio attivo che possa essere standardizzato, brevettato ed immesso in commercio. Ma lo stesso approccio, se adottato per i rimedi erboristici può alterarne l'azione e la potenza poiché, come già sottolineato, l'effetto complessivo dei molteplici costituenti chimici non è paragonabile alle specifiche azioni dei singoli costituenti chimici attivi nella pianta.

Il fitocomplesso presenta una minor incidenza di effetti collaterali, minori costi di produzione (Pedretti, 1983), ma una difficoltà nel dosaggio razionale ed è un composto chimico complesso la cui attività dipende dai vari principi attivi.

Lo studio di un fitocomplesso è complicato dalla variabilità della sua composizione chimica e, tra i vari componenti, si instaura un complesso di interazioni che determinano la “fine regolazione” dell'azione di una determinata pianta e ne regolano la biodisponibilità: antagonismo; effetto additivo; effetti sinergici, positivi o negativi; potenziamento da parte di componenti inattivi verso quelli attivi. Ne sono esempio: valeriana, ginko biloba, cannabis (tetraidrocannabinolo e cannabidioli), iperico (ipericine, iperforina, procianidine, flavonoidi), biancospino (procianidine e flavonoidi) e rosa canina (carotenoidi e flavonoidi) (Penso, 1987; Pedretti, 1983). La sinergia tra componenti vegetali è evidenziata anche dalla maggiore attività e biodisponibilità di formulazioni di più piante rispetto alle piante singole.

Possono, inoltre, coesistere effetti diversi non collegati tra loro, come l'attività antidepressiva ed antibiotica dell'iperico (ESCOP, 2003) o le azioni disinfettanti, antinfiammatorie ed immunostimolanti dell'echinacea (ESCOP, 2003), ed i principali singoli costituenti possono essere meno potenti del fitocomplesso. Diversi studi hanno evidenziato che una miscela di alcoli alifatici primari a lunga catena estratta dalla cera della canna da zucchero (*Saccharum officinarum*) presenta una potente azione ipocolesterolemizzante sia sugli animali che nell'uomo (Bianchi, 2002). Dosi quotidiane di 10-20 mg dell'estratto, detto policosanolo, hanno diminuito il colesterolo-LDL del 17-21% ed aumentato il colesterolo-HDL del 8-15%. Agiscono con un meccanismo d'azione differente dalle statine, ma sono farmacologicamente sovrapponibili. In studi clinici, 20 mg di policosanolo sono risultati efficaci come 10 mg di

simvastatina e 10 mg di policosanolo efficaci come 10 mg di pravastatina (Bianchi, 2002). Tutti gli alcoli principali che formano il complesso, in particolare l'octacosanolo, esplicano un'azione ipocolesterolemizzante, ma nessuno dei singoli alcoli somministrati individualmente supera la potenza della miscela (Bianchi, 2002).

L'attività biologica di una droga, determinata dal complesso quali-quantitativo dei principi attivi contenuti, dipende anche dal procedimento di estrazione e dal tipo di solvente utilizzato e dalle preparazioni ottenute.

I prodotti a base di piante medicinali ed i derivati ottenuti, possono essere distinti, farmacologicamente, in tre gruppi: farmaci di origine vegetale con un'efficacia dimostrata, di cui si conoscono i principi attivi e le loro caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche che ne permettono un utilizzo a dosaggi precisi; fitoterapici la cui efficacia è stata clinicamente dimostrata in qualche modo anche attraverso studi non sempre rigorosi ed il cui dosaggio ottimale è più difficile da stabilire; droghe vegetali e loro preparazioni la cui efficacia clinica non è ancora riconosciuta ed i cui principi attivi non sono ancora identificati, ma, che se correttamente utilizzati, potrebbero apportare effetti benefici ed essere considerati sicuri sulla base della loro lunga tradizione d'uso e risultare utili in disturbi di entità più lieve (Mazzanti, 2005).

Ai fini dell'applicazione della Direttiva Europea 2004/24/CE, l'EMA (European Medicines Agency) ha redatto delle monografie sui medicinali tradizionali ponendo in evidenza la problematica del diverso effetto biologico in relazione al diverso preparato. Infatti, in queste monografie, per i vari preparati, viene distinto un "Traditional use", riferito ad un utilizzo del preparato da lungo tempo sulla base della tradizione, da un "Well established use" in cui l'indicazione di utilizzo è basata sulla dimostrazione dell'efficacia clinica. A diverse piante, come l'eleuterococco e la melissa, è riconosciuto solo un uso tradizionale, mentre ad altre vengono attribuiti entrambi gli impieghi in relazione al tipo di preparato. Ad esempio, per quanto riguarda l'ippocastano, viene riconosciuto un uso stabilito ai preparati a base di estratto secco standardizzato che contengono il 16-28% di glicosodi triterpenici misurati come escina, mentre presentano solo un uso tradizionale i preparati non standardizzati e con un basso contenuto di glicosidi triterpenici (EMA. Monographs).

Le piante impiegate con finalità terapeutiche sono moltissime e le preparazioni che si ottengono da una stessa pianta possono essere chimicamente diverse rendendone arduo un confronto.

Le popolazioni indonesiane hanno denominato con il nome di kawa la pianta di *Piper methysticum*, la cui radice è stata impiegata durante le feste religiose come euforizzante dagli abitanti delle isole del Pacifico (Kraft et al., 2001). In tempi più recenti si è diffusa in Occidente come ansiolitico, ma, in pazienti che hanno assunto prodotti contenenti kawa, sono stati registrati 30 casi gravi di tossicità a carico del fegato che ne hanno costretto il ritiro dal mercato in vari paesi (Giachetti and Monti, 2005). Recenti studi non hanno riscontrato una epatotossicità, ma piuttosto un effetto epatoprotettivo (Giachetti and Monti, 2005). Ciò ha portato a presupporre la presenza di composti epatotossici negli estratti in commercio ottenuti principalmente con solventi organici, assenti negli estratti acquosi (Giachetti and Monti, 2005).

La carente conoscenza dei principi attivi influisce sullo sviluppo degli studi di farmacocinetica e, di conseguenza, sulla possibilità di determinare il preparato ed il dosaggio ottimale. Infatti, in commercio sono presenti dei prodotti di una stessa droga vegetale molto diversi nella loro composizione. La Farmacopea Italiana X Edizione stabilisce per la radice di ginseng, la droga originale, un contenuto in ginsenosidi dell'1.5%, ma, in commercio, si trovano la droga secca e degli estratti secchi con un titolo che oscilla tra l'1 e l'80%, evidenziando una composizione quali-quantitativa molto diversa rispetto alla droga di partenza. L'estratto secco, quindi, contiene un alto titolo di ginsenosidi, ossia di principi attivi puri con eventuali azioni farmaco-tossicologiche diverse dalla composizione della droga originale che viene impiegata tal quale nella medicina cinese tradizionale. Anche per quanto riguarda il mirtillo, ad esempio, sono presenti in commercio degli estratti secchi con un contenuto in antocianosidi che varia tra l'1 ed il 25% (Mazzanti, 2005).

Il riscontro e la convalida della bioequivalenza, intesa come la capacità di rilasciare ad una uguale concentrazione, alla stessa frequenza e con la stessa modalità l'identico principio attivo della specialità medicinale, diviene così molto complicato per queste preparazioni.

Data l'importanza del fitocomplesso diviene fondamentale ottenere dei prodotti di qualità che ne preservino la struttura. Inoltre, le molecole isolate dei farmaci convenzionali vengono definite chimicamente, mentre le piante vengono definite biologicamente.

Presupposti i molteplici fattori che influiscono sulla biosintesi dei principi attivi e sulla composizione quali-quantitativa della pianta, è possibile limitare la variabilità della composizione del prodotto finito effettuando una standardizzazione, ossia attuando una sequenza di procedure codificate concernenti tutte le fasi che conducono dal vegetale di partenza al prodotto finito. E' possibile intervenire rispettando scrupolosi standard di

coltivazione, raccolta ed essiccazione. L'industria, però, come standard di qualità per la selezione, si è focalizzata prevalentemente sul contenuto terminale in principi attivi utilizzando la titolazione e standardizzazione del contenuto stesso, ossia ricorrendo ad un metodo che permetta di definire, in maniera precisa e costante, la composizione dell'estratto che si vuole ottenere e che lotti diversi della medesima pianta debbano essere analoghi in composizione chimica per rendere più uniforme la risposta terapeutica del prodotto terminale. Ma ciò è possibile solo per le droghe di cui sono riconosciuti i componenti attivi.

E' indispensabile impiegare un estratto determinato in composizione chimica ed in quantità di principi attivi definito "marker" (marcatore) (Busse W, 2000). I marker sono forniti di attività biologica, ma, in realtà, solo di un numero limitato ne sono conosciuti gli effetti clinici.

Per standardizzare gli estratti vegetali si possono utilizzare come marker analitici, quando noti, i principali costituenti chimici attivi o i costituenti inattivi. Possono anche essere utilizzati, come paragone, delle classi di composti presenti nel fitocomplesso, ma che devono poter essere definibili con lo stesso metodo analitico. L'esattezza della quantità dei componenti presenti nell'estratto standardizzato in riferimento ad una determinata classe di composti, decresce con l'aumento della quantità dei composti e delle diversità dei pesi molecolari. Ad esempio, per standardizzare gli estratti dei semi di ippocastano (*Aesculus hippocastanum*) viene utilizzata l'escina che è formata da tre gruppi di composti,  $\alpha$ -escina,  $\beta$ -escina e criptoeugenolo e di cui la  $\beta$ -escina contiene 30 diversi glicosidi di agliconi triterpenici (ESCOP, 2003).

Per cui, lo stesso titolo dello stesso marker utilizzato per ottenere degli estratti standardizzati di una determinata pianta non sempre assicura una bioequivalenza, ma è, a tutt'oggi, il metodo che permette una certa comparabilità delle azioni farmacologiche e chimiche degli estratti presi in esame.

Nel processo di standardizzazione vengono accorpati diversi lotti della stessa droga che includono quantità diverse di un determinato marker ottenendo un estratto con la quantità di marker voluta (marker standardizzato), ma in cui non sarà conosciuto l'effetto dei costituenti non standardizzati.

L'incidenza di una inadeguata standardizzazione è messa in evidenza da vari studi. In uno studio sulla medicina alternativa condotto dal Los Angeles Times è stata analizzata la qualità dell'erba di S. Giovanni (St. John's wort). Tra le 10 marche esaminate, tre non presentavano più della metà delle potenzialità riportate (Monmaney T., 1998). Un'altra analisi condotta su



10 prodotti a base di ginseng ha riscontrato un'ampia variazione dello spettro di attività (2.3-23.2 mg) in ginsenosidi totali (Herbal roulette, 1995).

Talune industrie farmaceutiche e/o erboristiche hanno pensato di ovviare a questo problema incorporando dei marker attivi purificati all'estratto, come nel caso dell'aggiunta dell'iperforina, il marker attivo, all'estratto di iperico. Questo criterio permette l'ottenimento di un estratto finale con una quantità costante di marker, ma di un prodotto fitoterapico finale con componenti della droga iniziale in un diverso rapporto originario determinato dalla natura. Per cui, la standardizzazione può avere effetti imponderabili sul profilo tossicologico di un estratto, ancor più se l'estratto è la risultante di una miscela di droghe. Quindi, diversi fitoterapici di una medesima droga mostrano delle differenze che ne rendono difficile un controllo della sicurezza.

Recentemente, molteplici studi hanno evidenziato la presenza in commercio di fitoterapici ottenuti dalla stessa droga che includono quantità differenti di componenti attivi (marker). Uno studio effettuato su 25 prodotti a base di ginseng ha rilevato differenti concentrazioni di ginsenosidi ed eleuterosidi, i componenti attivi, dalle 15 alle 200 volte (Harkey et al., 2001). La silimarina è una miscela di flavonoidi contenuta nel cardo mariano (*Silybum marianum*) e di cui è stata analizzata la quantità contenuta in tre diverse preparazioni. Lo studio ha manifestato che una delle tre preparazioni presentava una maggiore incidenza di reazioni avverse, quali mal di testa e disturbi gastrointestinali, coincidenti con una maggiore concentrazione di silibinina, il principale costituente della silimarina, nel preparato (Schulz et al., 1995).

Più complicata è la situazione in cui di una stessa droga sono presenti preparati titolati in principi diversi. La Farmacopea Ufficiale Italiana X Edizione prevede per il biancospino (*Crataegus monogyna* e *Crataegus oxyacantha*) un titolo in flavonoidi dello 0.7% calcolati come iperoside. I preparati in commercio, invece, risultano titolati in: iperoside, con dosaggio consigliato di questa sostanza di 12-15 mg; flavonoidi totali, con dosaggio consigliato di 10 mg/die; epicatechine, con dosaggio consigliato di 30-170 mg e flavonoidi, con dosaggio consigliato di 3.5-20 mg; procianidine oligomeriche, con dosaggio consigliato di 45-90 mg/die (Rigelsky and Sweet, 2002).

Le problematiche legate allo studio ed allo sviluppo terapeutico dei preparati vegetali può essere evidenziato dal caso della *Passiflora incarnata*, anche conosciuta come fiore della passione (Dhawan et al., 2001; Dhawan et al., 2002; ESCOP, 2003). L'impiego di questa pianta tramandato per secoli in tutto il mondo è nel trattamento dell'ansia e dell'insonnia e,

secondo la medicina tradizionale e popolare, anche nell'epilessia, negli spasmi muscolari ed in malattie simili. Diversi studi fitochimici (Giachetti and Monti, 2005) hanno constatato la presenza di flavonoidi, alcaloidi dell'armalo, composti glicosidici ed il maltolo, un derivato  $\gamma$ -benzopirano, nella *Passiflora incarnata*. Fino a poco tempo fa, la letteratura esistente sulla pianta era molto scarsa, con pochi studi effettuati ed i cui risultati erano risultati contraddittori. Ciò è dovuto all'esistenza in natura di un'altra specie con caratteristiche morfologiche e microscopiche molto simili, la *Passiflora edulis* sprovvista di attività sul sistema nervoso centrale. Studi effettuati su campioni di *Passiflora incarnata* hanno evidenziato che l'estratto metanolico ottenuto esclusivamente dalle foglie sviluppa, nel topo sottoposto all'elevated plus-maze, un'azione ansiolitica alla dose di 100 mg/kg (Dhawan et al., 2001). Invece, gli estratti della stessa specie in cui sono stati utilizzati come solvente acqua, cloroformio, etere di petrolio ed altri, ottenuti da diverse parti della pianta, quali fiori, rami o radici, sono risultati completamente privi di attività ansiolitica. Con l'impegno di un metodo più avanzato di frazionamento è possibile ottenere diverse frazioni ciascuna con un differente solvente che, sottoposte ad un saggio farmacologico, consente di scegliere la frazione più omogenea e più ricca di costituenti attivi. Questo tipo di frazionamento, applicato all'estratto metanolico delle foglie ha, infatti, permesso di selezionare la frazione ricca in composti benzoflavonici che ha mostrato un effetto ansiolitico superiore a quello del diazepam (Dhawan et al., 2002).

Attualmente i fitoterapici sono ampiamente diffusi sia a scopo preventivo che salutistico e per curare patologie acute o croniche di diversa gravità.

Già in passato l'utilizzo di rimedi fitoterapici aveva evidenziato l'insorgenza di reazioni avverse (ADR's), ma la rinascita ed il crescente utilizzo di prodotti vegetali ha evidenziato ulteriori reazioni avverse anche da parte di rimedi che erano considerati sicuri.

Anche dose e durata del trattamento diversi influiscono sugli effetti collaterali e tossici a carico di sistemi che sono caratterizzati da una rapida moltiplicazione cellulare (mucosa dell'apparato digerente, cute) e negli organi deputati alla detossificazione (fegato) o espulsione (rene) (Capasso et al., 2006).

Nonostante l'esperienza conseguita dall'uso tradizionale, possono insorgere reazioni con lunghi periodi di latenza, reazioni che insorgono in maniera graduale o in modo non noto. Ma l'effetto tossico pericoloso che può risultare da una pianta medicinale con un impiego secolare, potrebbe oggi essere dovuto ad un diverso utilizzo, a scopi diversi ed a dosaggi più elevati (Capasso et al., 2006).

Vari paesi che esportano piante medicinali non utilizzano il nome scientifico della pianta ma quello comune o locale comportando il rischio di impiegare una pianta al posto di un'altra.

Le piante racchiudono un diverso contenuto in principi attivi nei vari organi che la compongono e molte piante risultano velenose se viene impiegato un organo rispetto ad un altro: il seme intero del *Ricinus communis* risulta tossico se non decorticato; sono velenose le radici dell'*Atropa belladonna* di cui vengono impiegate le foglie; è velenoso il frutto di *Ginkgo biloba* di cui si utilizzano le foglie.

Osservazioni più recenti (Capasso et al., 2006) hanno permesso di riscontrare la pericolosità di: alcaloidi pirrolizidinici (*Eupatorium cannabinum*) risultati epatotossici nell'uomo e mutageni e cancerogeni nell'animale; furanocumarine fototossiche (*Amni visnaga*); lattoni sesquiterpenici (*Arnica montana*); acidi aristolochici (*Aristolochia*) nefrotossici e cancerogeni.

I punti finora esposti fanno comprendere che, anche per ciò che riguarda il controllo della sicurezza, vi è differenza tra la farmacovigilanza e la fitofarmacovigilanza.

La fitofarmacovigilanza necessita di una conoscenza approfondita della natura del fitoterapico, del metodo di preparazione e del tipo di utilizzo e richiede una maggiore attenzione nella prescrizione, nell'erogazione e nel controllo della sicurezza da parte del personale sanitario.

L'espansione dell'utilizzo di fitoterapici e prodotti erboristici comporta anche un aumento delle segnalazioni di effetti indesiderati e tossici. Gli effetti indesiderati e tossici dei prodotti vegetali che vengono segnalati devono essere particolareggiati poiché indicare, ad esempio, che la liquirizia provoca rabdomiolisi è sommario ed occorre indicare quale è la preparazione di liquirizia imputata. Così come imputare una epatotossicità alla kava non è corretto perché la pianta non è epatotossica, ma lo è l'estratto che viene ottenuto con determinati solventi e concentrato fino a contenere il 73% dei kavapironi.

Le segnalazioni di reazioni avverse da fitoterapici sono incomplete poiché non indicano il meccanismo della reazione avversa ed i componenti e la loro concentrazione nel preparato.

Per diversi fitoterapici non è previsto l'obbligo di prescrizione medica e ciò induce a non collegare l'eventuale reazione avversa al fitoterapico e a non comunicarne l'utilizzo al medico, rendendo così difficoltosa una stima dei danni conseguenti all'uso dei fitoterapici.

Le reazioni avverse possono essere dovute a: utilizzo contemporaneo di fitoterapici e farmaci convenzionali, complessità del prodotto, impiego diverso dal tradizionale, automedicazione. L'automedicazione rappresenta un notevole problema poiché permette il diffondersi di

pratiche non convalidate e l'utilizzo di preparati, esenti di una regolamentazione adeguata (Larimore and O'Mathuna, 2004), che concernono la "medicina popolare" invece che alla "medicina convenzionale".

Inoltre, le ADR's possono derivare da errori commessi durante qualche fase della preparazione del rimedio che andranno a pregiudicare la sicurezza del prodotto erboristico finale.

L'insorgenza di ADR's, quindi, viene condizionata da: fattori inerenti al fitoterapico come profilo chimico della pianta, dose, frequenza e via di somministrazione, durata della terapia, preparazione farmaceutica; fattori inerenti al paziente come sesso, età, gravidanza, eventuale presenza concomitante di patologie; fattori aggiuntivi quali interazioni con farmaci, cibo, bevande, consumo di alcool, facile accesso tramite internet e larga distribuzione.

La segnalazione delle reazioni avverse devono essere più precise e devono indicare correttamente le manifestazioni ed i sintomi percepiti dai pazienti, la composizione esatta ed il contenuto in principi attivi del fitoterapico imputato. In questo modo è possibile individuare il prodotto vegetale responsabile degli effetti tossici ed indesiderati che deve essere ritirato dal commercio e si evita lo sbaglio di estendere la tossicità di un unico prodotto a tutta la droga vegetale e, di conseguenza, a tutti i prodotti ottenuti dalla stessa droga.

Oltre a rischi legati direttamente all'uso del rimedio erboristico, come prodotti privi dei requisiti minimi, presenza di numerose erbe, utilizzo di erbe non controllate, dosaggi inadeguati, uso improprio, effetti avversi, possibili reazioni allergiche ed interazione con farmaci, sussistono anche rischi indiretti dovuti al ricorso a prodotti privi di ricerche scientifiche o prodotti con sola valenza empirica o di cui non è stata accertata l'efficacia che possono compromettere, ritardare e sostituire una terapia convenzionale che potrebbe risultare efficace (De Smet, 2002). Un'analisi ha riscontrato che per oltre il 50% degli individui ricorsi ad un'automedicazione non controllata queste terapie sono risultate non appropriate o inutili (Firenzuoli, 2003).

La qualità di un preparato a base di erbe dovrebbe assicurare che il rimedio ottenga gli effetti attesi, ma anche la mancanza di adulteranti dannosi e contaminanti. I controlli sulla qualità dovrebbero garantire le informazioni indicate in etichetta che dovrebbero riportare la composizione, immagazzinamento del prodotto, produttore ed il suo impiego corretto e sicuro. In diversi paesi, i preparati erboristici sono esenti da regolamentazioni e ciò comporta delle notevoli variazioni nella composizione del preparato e delle discordanze tra le informazioni riportate in etichetta ed il contenuto del composto (De Smet, 2002).

I prodotti erboristici, diversamente dai farmaci convenzionali, non vengono controllati e titolati, di conseguenza, il consumatore non è a conoscenza di eventuali test scientifici effettuati sul rimedio per valutarne la sicurezza e l'efficacia.

Analogamente ai farmaci, anche l'efficacia dei fitoterapici deve essere valutata e dimostrata. Gli studi farmacologici e clinici possono confermare, modificare o sfatare le conoscenze riguardanti l'utilizzo di una pianta che sono state tramandate nel corso dei secoli e possono rivelare la tossicità di piante un tempo ritenute curative.

La complessità del fitoterapico comporta delle difficoltà di impostazione e di riproducibilità degli studi in questo campo e, di pari passo, la moltitudine di preparati della stessa droga vegetale rende complicato confrontare gli esiti degli studi farmacologici e clinici effettuati.

Sono aumentati i lavori rivolti alla comprensione dei possibili meccanismi d'azione dei fitoterapici piuttosto che quelli delle singole molecole estratte dalle piante, ma sono sempre più indispensabili degli studi di farmacologia preclinica e finalizzati alla valutazione dell'efficacia clinica dei preparati a base di erbe necessari per un loro utilizzo razionale. Occorrono degli studi clinici di confronto di fitoterapici vs placebo ed anche vs farmaci di sintesi di comprovata efficacia. La ricerca si è arricchita di diversi studi controllati effettuati con preparazioni vegetali, ma che spesso hanno dato risultati difformi.

L'efficacia clinica viene studiata effettuando dei trial clinici in doppio cieco contro placebo e contro farmaco (Evidence Based Phytotherapy) (Gensini and Conti, 2002; Firenzuoli and Gori, 1999).

La fitoterapia basata sull'evidenza è un'applicazione della medicina basata su prove di efficacia (Evidence-Based Medicine EBM). La EBM costituisce uno strumento utile in campo clinico che ricerca le migliori evidenze e la miglior soluzione possibile ad un problema clinico ed, attraverso una metodologia oggettiva, reperisce le prove di efficacia più aggiornate e scientificamente corrette per i singoli trattamenti emerse dalla letteratura biomedica e valuta criticamente le informazioni più valide per migliorare l'efficacia e l'appropriatezza delle cure (Greenhalgh, 1998; Sackett et al., 1996; Timmermans and Mauck, 2005). In particolare, si può definire la EBM come l'impiego di valutazioni matematiche del rischio di danni e di benefici conseguenti a ricerche su campioni di popolazione e che andranno ad influenzare il processo decisionale clinico sia in fase di indagine diagnostica che nell'assistenza dei singoli pazienti (Greenhalgh, 2010). In definitiva, la fitoterapia basata sull'evidenza scaturisce dalla necessità di un'analisi critica che permetta di stabilire, in maniera più quantitativa possibile, la

sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità dei preparati a base di erbe in un'ottica "basata sulle evidenze".

Anche la medicina basata sull'evidenza deve essere subordinata a degli studi scientifici finalizzati a valutarne sia efficacia terapeutica che tossicità. Una scelta dei pazienti od una randomizzazione sbagliata o inesatta possono condurre a dei falsi positivi (più raro riscontrare falsi negativi) quando si analizza l'evidenza.

Per ovviare a questi errori occorre attuare delle revisioni sistematiche quantitative e meta-analisi degli opportuni studi clinici controllati e più omogenei effettuati su una stessa pianta (Miaglia, 2003).

La maggior parte degli articoli riguardanti queste analisi sono state pubblicate negli ultimi anni evidenziando il crescente interesse per la fitoterapia. Un'indagine bibliografica su rassegne sistematiche e meta-analisi (Miaglia, 2003), effettuata con lo scopo di valutare l'efficacia di prodotti vegetali, ha riscontrato che tra le 71 pubblicazioni prese in considerazione, in 46 (65%) è riportata una probabile efficacia dei prodotti oggetto delle indagini, in 18 (25%) l'efficacia è stata ritenuta incerta ed in 7 (10%) è stata ritenuta poco probabile. I fitoterapici presi in esami erano stati 31 impiegati in 25 diverse patologie, ma la maggior parte degli studi si era occupata di un numero esiguo di piante tra cui il ginkgo (Unione Europea, 2004), l'iperico (Unione Europea, 2004), la serenoa (Blumenthal, 2003), l'aglio (Blumenthal, 2003), confermando che, per la gran parte delle piante medicinali, l'efficacia clinica è un campo che necessita di ulteriori indagini.

Diverse organizzazioni, tra cui la Cochrane Collaboration ed il Prof. Edzard Ernst con i suoi ricercatori appartenenti alla Peninsula Medical School dell'Università di Exeter & Plymouth in Inghilterra, si occupano di questo tipo di studi e di promulgare linee guida per la pratica clinica (Ernst, 2004) e ciò ha permesso di accertare la validità di diverse medicine vegetali.

Nella maggior parte dei casi, però, è presente una dubbia evidenza di efficacia e, quindi, le eventuali proprietà terapeutiche di preparati erboristici, rivolti alla cura di minori patologie, viene accreditata sulla base dell'esperienza empirica sviluppata in un prolungato periodo.

### 3. Problemi di natura tossicologica intrinseca ed estrinseca correlati all'uso delle piante

Lo studio della formazione dei principi attivi nelle piante è di sostanziale importanza per la comprensione dei meccanismi di sintesi dei principi attivi, il loro ruolo fisiologico e le relazioni tra l'origine dei principi attivi e gli altri componenti cellulari. Conoscere le vie metaboliche ed i fattori che intervengono nella biogenesi dei principi attivi è fondamentale al fine di aumentare e rendere costante il loro contenuto nella droga.

Gli organismi viventi svolgono i loro processi vitali attraverso l'utilizzo di sostanze come proteine, lipidi, carboidrati, vitamine, acidi nucleici ed altre, che sono le sostanze fondamentali per la funzionalità e la vitalità delle cellule. La biosintesi e la degradazione delle suddette sostanze rappresentano il metabolismo primario, da cui si formano i metaboliti primari. Il metabolismo primario riguarda le reazioni in correlazione con l'espressione della cellula vegetale ed è indispensabile per la crescita, lo sviluppo e la riproduzione.

Il metabolismo primario dà origine a dei prodotti intermedi che, mediante altre vie metaboliche, sintetizzano diverse sostanze, chimicamente semplici o complesse, definite metaboliti secondari, poiché si formano attraverso il metabolismo secondario. Le piante sintetizzano all'incirca 80000 (Carratù and Sanzini, 2005) metaboliti secondari che possono essere suddivisi in diversi gruppi e comprendenti molteplici composti chimici differenti. Alcune di queste sostanze fitochimiche, denominate *phytochemicals*, sono caratteristiche di una determinata specie o genere, mentre altre possono essere presenti anche in famiglie botaniche molto diverse o essere ubiquitarie, rendendone difficile un criterio di classificazione.

Il metabolismo secondario comprende le reazioni della pianta necessarie per l'interrelazione con l'ambiente circostante e l'ottenimento delle condizioni più idonee per la vita, la convivenza, la sopravvivenza e la riproduzione. Raggiungere tale obiettivo implica la facoltà della pianta di modificarsi in relazione al cambiamento dell'ambiente che la circonda. Dal punto di vista evolutivo è possibile differenziare un adattamento fisiologico ed un adattamento biochimico che, intervenendo a livelli differenti dei processi metabolici, influenza la variabilità della composizione e la diversità biochimica delle piante.

Infatti, esemplari di piante appartenenti alla stessa specie ma di origine diversa possono presentare una differente composizione chimica, sia quantitativamente che qualitativamente, dovuta alle diverse caratteristiche dell'habitat locale, come clima, latitudine, temperatura, umidità dell'atmosfera e del suolo, composizione del suolo. Cambiamenti di alcuni di questi

fattori, come annate più o meno piovose, possono influenzare e variare la composizione di piante raccolte e/o coltivate in una stessa zona. Inoltre, diverse piante, come ad esempio la valeriana, presentano delle varianti del chemiotipo, ossia non distinguibili da un punto di vista morfologico e genetico, e, quindi appartenenti alla stessa specie, ma con diversa composizione chimica (Giachetti and Monti, 2005).

I metaboliti secondari sono molecole biologicamente attive, con basso peso molecolare e sono le sostanze responsabili delle proprietà organolettiche della droga e farmacologicamente più importanti poiché rappresentano i principi attivi.

I principi attivi contenuti nella pianta possono variare notevolmente e la quantità e la qualità dei principi attivi contenuti nella droga possono subire variazioni anche considerevoli. Il fitocomplesso, data la sua natura, è sottoposto a molte più variabili e, quindi, a variazioni quali-quantitative, rispetto ai singoli componenti. I fattori che condizionano la presenza ed il contenuto in principi attivi della droga sono diversi e possono essere distinti in intrinseci ed estrinseci.

I fattori biologici intrinseci comprendono dei fattori naturali, che intervengono prima della raccolta e dipendono dalla pianta fornitrice della droga (fattori endogeni o genetici) o dall'ambiente (fattori esogeni o ecologici) e dei fattori artificiali che riguardano tutti gli interventi dell'uomo sulla pianta, dalla eventuale coltivazione fino alla produzione del prodotto finale. I fattori intrinseci influenzano l'anatomia, la morfologia, la fisiologia delle singole specie vegetali e le specifiche caratteristiche delle loro preparazioni e comprendono: la concentrazione di principi attivi in relazione alla specie raccolta ed alla parte della pianta utilizzata, le condizioni climatiche di crescita, il tempo balsamico di raccolta, il tipo di estratto, il tipo di formulazione, la preparazione del prodotto finito.

I fattori estrinseci riguardano un'insufficiente accuratezza e/o imperfezione nella preparazione e nel confezionamento e possibili adulterazioni e sofisticazioni. Essi comprendono: errata identificazione botanica, sostituzione con una specie più tossica, contaminazione, mancata standardizzazione delle metodiche, errori nel dosaggio dei principi attivi, adulterazione con aggiunta di farmaci, prodotti con composizione non nota o etichette non adeguate.



## 3.1 Fattori intrinseci

### 3.1.1 Fattori naturali

#### 3.1.1.1 Fattori endogeni o genetici

I fattori naturali endogeni comprendono: età e stadio di sviluppo; tempo balsamico che indica il periodo dell'anno in cui il contenuto dei principi attivi è massimo e varia per ogni pianta; interventi genetici.

In tempi più remoti sussisteva la convinzione che le piante appartenenti ad una stessa specie botanica contenessero identici principi attivi poiché i caratteri morfologici rappresentavano l'espressione di determinate sostanze chimiche. I successivi studi e progressi della chimica estrattiva ne hanno evidenziato l'infondatezza. Infatti, ad esempio: piante di eucalipto identiche morfologicamente producono delle essenze con caratteri organolettici differenti da pianta a pianta; la canapa dell'India non distinguibile dalla canapa europea si differenzia per la diversa quantità di resina prodotta; la mandorla amara e la mandorla dolce si differenziano per l'amigdalina; la *Duboisia myoporoides* è diffusa in Australia, ma la specie presente nel Nord del paese contiene prevalentemente josciamina, mentre la specie del Sud produce in prevalenza scopolamina. Le diversità fisiologiche e biochimiche sono sfruttabili per ottenere un miglioramento delle piante medicinali mediante l'opportuna selezione delle varietà che producono una maggior quantità di principi attivi. È possibile intervenire sui fattori endogeni, ed in particolare sul genoma, mediante diverse tecniche, quali la selezione massale e la selezione genealogica, l'ibridazione, la mutazione genomica e la mutazione cromosomica.

Con la selezione massale si utilizzano i semi delle piante con le caratteristiche desiderate e ciò permette di ottenere e di conservare nel tempo una coltura prescelta. Invece, con la selezione genealogica viene utilizzato un particolare individuo di partenza da cui ottenere le diverse generazioni. Da un individuo iniziale omozigote ne deriva una linea pura e stabile e, quindi, non modificabile; da un individuo eterozigote, invece, possono essere scelti i semi degli individui con le caratteristiche migliori o con un maggior contenuto in principi attivi ottenendo delle linee selezionate pure. Questa tecnica è stata applicata a piante contenenti olii essenziali. Inoltre, ha permesso di selezionare una specifica classe di composti, i glucosidi, nella digitale; di raddoppiare la quantità di morfina, dal 10 al 18-20%, nel *Papaver somniferum* var. album; di decuplicare, dallo 0,8-1,5 al 10-15%, il contenuto in alcaloidi nella

segale cornuta. L'ibridazione può essere specifica quando vengono incrociate varietà dell'identica specie o interspecifica se effettuata tra specie vicine e permette di ottenere degli ibridi con determinate caratteristiche e specie più robuste, resistenti ai parassiti e migliori da coltivare, come la lavanda con una quantità maggiore di essenza, la menta con una qualità di essenza migliore o la cincona con un contenuto di alcaloidi più elevato rispetto alle specie di partenza. La mutazione genomica interviene sul numero dei cromosomi, mentre la mutazione cromosomica sulla struttura del cromosoma. Con la mutazione genomica viene moltiplicato il numero dei cromosomi della pianta diploide ottenendo delle piante poliploidi con organi, quali foglie, fiori, frutti ed altri, di dimensioni maggiori ed anche un aumento del contenuto di essenze ed in alcuni principi attivi come gli alcaloidi nella belladonna, china, lobelia, stramonio, tabacco.

### 3.1.1.2 Fattori esogeni o ecologici

Le piante medicinali svolgono il loro ciclo vitale in stretta correlazione con l'ambiente circostante e lo sviluppo e la proprietà di sintetizzare metaboliti secondari e, quindi, principi attivi, vengono influenzati dalle caratteristiche del contesto ambientale, e cioè dalle condizioni di vita o di coltivazione della pianta. Le condizioni climatiche, ossia le caratteristiche meteorologiche come temperatura, luce, acqua della zona in cui vive la pianta, influiscono sul metabolismo primario e secondario e, quindi, sullo sviluppo della pianta, sulla fioritura, sulla maturazione dei frutti e sulla disponibilità dei metaboliti necessari alla biosintesi dei principi attivi.

In diversi studi è stata evidenziata l'importanza della luce nella produzione dei principi attivi, come belladonna e stramonio con un titolo in alcaloidi delle piante esposte al sole superiore rispetto a quelle in ombra o in piante contenenti olii essenziali come l'achillea più abbondanti in olio se tenute all'ombra. Gli alcaloidi isochinolinici del lattice del *Papaver somniferum* e quelli presenti nella corteccia della *Cinchona succirubra*, così come i glucosidi contenuti nelle foglie della *Digitalis purpurea* sono riscontrabili in quantità più significativa di pomeriggio rispetto alla sera.

La temperatura incide sul contenuto in principi attivi. Infatti, le stagioni calde promuovono l'accumulo di alcaloidi del tropano nell'*Atropa belladonna* e della silibina nel *Silybum marianum* (cardo mariano), mentre inibiscono il contenuto di acido  $\gamma$ -linolenico dei semi di

*Oenothera lamarckiana* indicando una migliore qualità dei semi provenienti da aree geografiche fredde. Una stagione primaverile con un clima più freddo decresce il deposito di olii essenziali nelle droghe essenziere come la lavanda, mentre favorisce la produzione di bisabolossido nella *Matricaria chamomilla* (camomilla comune).

La latitudine influisce in modo significativo sulla produzione e sulla qualità degli acidi grassi che presentano un grado di insaturazione inversamente proporzionale alla temperatura per evitare il congelamento dei grassi, ossia le piante tropicali presentano un maggior contenuto in acidi grassi saturi, mentre le piante subtropicali presentano un maggior contenuto in acidi grassi insaturi. Nel cardo mariano coltivato nel settentrione è più abbondante l'acido linoleico, mentre in quello presente nel meridione è più abbondante l'acido oleico. Le piante che vegetano nei climi tropicali, come burro di cacao e olio di palma, hanno un contenuto rappresentato quasi totalmente da acidi grassi saturi. Le piante subtropicali presentano una maggiore percentuale di acidi grassi insaturi, come l'olio di oliva, di mandorle, di arachidi contenenti acido oleico, mentre le piante appartenenti a climi temperati evidenziano una maggiore presenza di acidi grassi con un maggior grado di insaturazione, come girasole e cotone contenenti acido linoleico. Le piante viventi in climi freddi mostrano il contenuto massimo di acidi grassi insaturi, come l'acido linolenico presente nel lino. Le piante coltivate nelle regioni settentrionali presentano un contenuto maggiore di alcaloidi rispetto a quelle meridionali.

Anche l'altitudine determina delle differenze nel contenuto in principi attivi, riscontrabili nelle piante viventi in alta montagna, come un incremento degli steroidi nelle Dioscoree, dei principi attivi nella valeriana, delle sostanze amare nella genziana ed una diminuzione degli alcaloidi nella *Lobelia inflata* e nell'*Aconitum napellus*, degli olii essenziali nella menta e nel timo, degli azuleni nell'*Artemisia absinthium*.

Il clima presente in aree umide e piovose può influenzare la capacità, delle piante presenti in queste zone, di accumulare i principi attivi. Le solanacee mostrano un contenuto di alcaloidi più basso e le ranunculacee di glucosidi, mentre le ombrellifere diminuiscono il loro aroma. La spiegazione ipotizzabile potrebbe essere la perdita, mediante i tessuti epidermici delle parti aeree della pianta, di sostanze solubili in acqua. La carenza di acqua, invece, diminuisce la capacità di accumulare gli olii essenziali. Ciò potrebbe essere dovuto all'ambiente arido che provoca nella pianta un'ossidazione dei componenti dell'olio e porta alla formazione di prodotti che, intervenendo sull'osmosi cellulare, diminuiscono la traspirazione rendendo la pianta più resistente alla siccità.

La produzione di principi attivi evidenzia delle differenze in relazione alla trama ed al pH del terreno in cui vegeta la pianta. La valeriana risulta meno attiva perché contiene una minore quantità di valepotriati se presente in terreni paludosi, le piante di altea cresciute su terreni sabbiosi hanno un maggior contenuto di mucillagini. Si evidenzia un incremento nel contenuto di glicosidi nella digitale in terreno siliceo, di tannini nell'amamelide in terreno siliceo, di alcaloidi tropanici nello stramonio in terreno calcareo. Le piante di tussilago e saponaria che vivono su terreni argilloso-calcarei risultano più attive. Per le piante che producono oli essenziali il substrato ideale, che porta ad una maggior produzione dell'olio, è rappresentato da terreni sabbiosi. Il pH del terreno può avere importanza per piante come il *Papaver somniferum* var. album che non sopporta terreni acidi e per la lavanda che non sopporta terreni alcalini, a differenza dell'*Anthemis nobilis* (camomilla romana) che tollera bene i terreni a pH alcalino.

La costituzione del suolo influisce sulla qualità e sulla quantità degli elementi nutritivi di cui la pianta può usufruire per il proprio metabolismo e, di conseguenza, sullo sviluppo e la biochimica della pianta stessa. Un eccesso di azoto interviene sulla *Genziana lutea* e sulla *Valeriana officinalis* favorendo lo sviluppo degli organi epigei, ossia gli organi vegetali emergenti dal terreno, a svantaggio degli ipogei, mentre diminuisce la quantità di principi attivi nella liquirizia e nella camomilla in cui i capolini risultano più piccoli e meno pregiati. Il rapporto azoto/potassio è importante per le specie azuleniche. Il fosforo influisce sull'aumento del contenuto in glicosidi nella digitale, ma diminuisce la produzione di olio essenziale nella *Lavandula officinalis*. La qualità dell'olio essenziale di lavanda, inoltre, viene danneggiato da un eccesso di sodio che determina un aumento del contenuto in canfora.

L'influenza complessiva dei fattori naturali sulla pianta evidenzia l'importanza dell'habitat sulla produzione dei principi attivi, per cui, al di fuori del proprio ambiente, una pianta potrebbe perdere, anche completamente, la proprietà di produrre determinati principi attivi con la risultante di una droga inattiva. Infatti, le droghe derivate dalla cicuta e dall'aconito risultano molto tossiche se provenienti da piante dei paesi mediterranei, mentre risultano poco tossiche o innocue in quelle provenienti da paesi freddi. Il frassino proveniente da paesi diversi dalla zona mediterranea perde la capacità di produrre manna. La cannella di Ceylon mostra diverse caratteristiche in base alla zona da cui proviene. Oltre alle capacità intrinseche della pianta, quindi, un ambiente con clima e natura del terreno favorevole è indispensabile affinché la pianta possa sintetizzare i principi attivi. Per cui, la pianta è in grado di sostenere

le sue iniziali caratteristiche quanto più i requisiti precedentemente esposti si accostano all'habitat naturale.

Un altro fattore da non tralasciare è rappresentato dai cosiddetti fattori biotici (allelopatia) che prendono in considerazione la vicinanza di piante che vegetano le une accanto alle altre e, quindi, l'interazione ed il condizionamento reciproco, attraverso la secrezione di sostanze organiche, che possono intervenire sulla crescita della pianta influenzando sulla germinazione del seme, sullo sviluppo del fiore e sulla maturazione del frutto. Un'influenza reciproca sul contenuto in principi attivi è stata evidenziata da alcuni studi. Ad esempio, *l'Atropa belladonna* presenta un titolo di alcaloidi nelle foglie incrementato del 20-50% dalla presenza di piante di assenzio, mentre la *Datura stramonium* mostra un aumento del contenuto di alcaloidi del 20-30% in vicinanza di piante di lupino ed un decremento del 50-60% in presenza di piante di *Mentha piperita*. Piante come *l'Arnica montana* non sono capaci di svilupparsi in colture isolate. Inoltre, per diverse specie, la presenza nel terreno di residui vegetali di altre specie può influire sulla germinazione e la crescita. Il noce produce una sostanza naftochinonica, lo iuglone, che si accumula nell'ambiente circostante rendendo il terreno inospitale per la crescita di altre piante.

### **3.1.2 Fattori artificiali**

Il contenuto in principi attivi di una droga è determinato dalle condizioni individuali della pianta medicinale, dall'ambiente in cui vegeta, ma anche dai fattori artificiali. I fattori artificiali prendono in considerazione le influenze svolte dalle modalità di raccolta, preparazione e conservazione sulla composizione quali-quantitativa dei principi attivi e sulla qualità della droga.

La raccolta, la preparazione e la conservazione rivestono un ruolo di rilevante importanza per l'attività della droga e delle preparazioni da essa ottenute. Le droghe, prima di essere impiegate, devono essere individuate, controllate e preparate nel modo più opportuno.

Le varie parti che compongono la pianta presentano una disforme composizione chimica dovuta alla possibile differente concentrazione dei principi attivi nei diversi organi. Inoltre, la crescita stessa di una pianta è caratterizzata da una variazione nella sua composizione chimica poiché determinati principi attivi possono essere presenti solo in alcuni periodi della vita della pianta e ciò pone in evidenza la fondamentale importanza del giusto tempo di

raccolta/mietitura, ossia il tempo balsamico, nel caratterizzare una composizione costante tra le droghe appartenenti ad una stessa specie vegetale. Occorre la massima cura nella raccolta della pianta e, poiché il contenuto in principi attivi varia durante la vita della pianta, il periodo della raccolta influisce sulla qualità della droga. La raccolta è, quindi, influenzata dal tempo balsamico ed è favorita nel caso di piante medicinali coltivate. Il tempo balsamico è il periodo in cui si ha la concentrazione massima di principi attivi, che spesso corrisponde al momento delle germinazione nelle piante giovani e viene influenzato dai fattori esogeni.

Nella serie di procedimenti e lavorazioni, che dalle materie prime portano ai prodotti finali, ai fini della qualità dei preparati vegetali è di notevole importanza rispettare una serie di criteri denominati GAP (Good Agricultural Practises) che assicurano alla pianta raccolta la qualità indispensabile per essere impiegata come materia prima da cui ottenere il prodotto vegetale.

La composizione delle droghe e delle stesse preparazioni da esse ottenute possono variare in relazione ai processi di lavorazione a cui le piante vengono sottoposte dopo la raccolta. La composizione può essere, quindi, influenzata: dal tempo che intercorre tra la raccolta e l'essiccamento, ossia l'intervallo di tempo in cui possono instaurarsi dei processi fermentativi che determinano la degradazione di alcuni principi attivi e la possibile formazione di altri; dal processo di essiccamento che, se non adeguato, potrebbe portare alla perdita di principi attivi volatili; dai processi effettuati contro i parassiti; dai diversi sistemi di stoccaggio quali controllo dell'umidità, le basse temperature o il congelamento, la protezione dalla luce; dal trasporto delle droghe.

### 3.1.2.1 Preparazione

Una terapia effettuata con rimedi naturali può risultare utile ed efficace se le specifiche droghe selezionate vengono scelte, raccolte, preparate ed impiegate in modo appropriato.

Nel corso dei tempi, mediante sperimentazioni ed errori, si sono andati sviluppando diversi metodi di preparazione per ottenere delle adatte forme di somministrazione delle droghe vegetali. I prodotti di origine vegetale, come anche i farmaci, devono essere opportunamente confezionati e preparati in specifiche forme farmaceutiche che ne garantiscano la migliore efficacia.

La preparazione delle droghe è di sostanziale importanza nell'estrazione e nella produzione dei principi attivi e, di conseguenza, nell'ottenimento di prodotti di qualità. La preparazione di

una droga comprende le procedure a cui vengono sottoposte le droghe vegetali per la produzione dei principi attivi e, quindi, di farmaci estrattivi. I metodi di preparazione sono diversi e variano in relazione al tipo di droga che viene impiegata ed alla lavorazione a cui deve essere sottoposta. Le droghe ottenute dalle piante medicinali possono essere somministrate tal quali dopo essere state polverizzate, oppure possono essere impiegate per ricavare degli estratti con diverse caratteristiche. Infatti, le preparazioni vegetali si presentano in varie forme farmaceutiche suddivisibili in solide e liquide ed i metodi impiegati per ottenerle possono essere di tipo meccanico ed estrattivo, ma, frequentemente, per l'estrazione dei principi attivi, vengono utilizzati in successione.

La metodica più pratica di impiego delle droghe vegetali è l'estrazione con acqua per ottenere infusi, tisane, decotti, ma la migliore efficacia della droga ed uniformità e riproducibilità dell'azione farmacologica viene garantita con gli estratti titolati.

Le droghe vegetali possono essere impiegate fresche o previo essiccamento e, quando non specificato, viene sottinteso lo stato secco.

La F.U. XII, attualmente vigente, riporta che: "Quando non sia fissato un limite, le droghe vegetali non devono contenere più del 10 per cento di umidità. Devono essere raccolte di recente, di qualità scelta ed in perfetto stato di conservazione".

La droga vegetale fresca viene utilizzata limitatamente per la preparazione delle tinture madri, dei gemmoderivati, dei succhi e per ricavare gli olii essenziali, poiché il suo impiego è limitato dalla presenza di acqua e dall'attività enzimatica che condiziona diversi processi di lavorazione industriale ed impedisce la conservazione della pianta a lungo termine.

Si rendono necessarie delle procedure di essiccamento che riducono la percentuale di acqua presente nella droga al di sotto del 5% per poter inibire tutte le reazioni di degradazione (idrolisi) enzimatica o batterica. I metodi utilizzati per la conservazione possono essere suddivisi in metodi che determinano una inibizione enzimatica temporanea e metodi che comportano una denaturazione irreversibile degli enzimi.

Le droghe vanno identificate, controllate, pulite e possono essere utilizzate sminuzzate in frammenti di adeguata grandezza, polverizzate o sottoposte a processi estrattivi. Da una identica specie vegetale, subordinata a determinati processi di preparazione, si possono ottenere diversi tipi di prodotti caratterizzati da composizioni diverse, ma, dalla stessa specie, risulteranno composizioni diverse anche per preparazioni uguali nominalmente se vengono apportate delle modifiche nello stesso processo. Infatti, per lo stesso processo, le diverse preparazioni vengono ottenute mediante un processo di frazionamento che ha lo scopo di

selezionare e concentrare i composti più vantaggiosi ed eliminare quelli non utili, mentre è evidente che procedimenti diversi, come distillazione ed estrazione con un solvente, determinano differenti composizioni in relazione alle caratteristiche chimico-fisiche dei singoli componenti, ed anche in relazione al tipo di solvente impiegato. Altri fattori che possono influire sono i fattori fisici del processo, come la temperatura di estrazione e l'applicazione di una pressione, il tempo del contatto tra il solvente e la droga, il rapporto tra la quantità di solvente e quella della droga da estrarre. Inoltre, le preparazioni vegetali vanno protette dagli agenti esterni fisici quali luce e calore, chimici quali umidità e aria, microbiologici e devono essere conservate in recipienti opportuni ed in luogo fresco ed asciutto.

Una corretta preparazione delle forme farmaceutiche dei prodotti vegetali richiede la conoscenza della composizione quali-quantitativa della droga, delle caratteristiche chimico-fisiche di cui soprattutto la solubilità che condiziona la scelta del solvente di estrazione più opportuno, dei costituenti responsabili degli effetti terapeutici e la forma di somministrazione più opportuna per realizzare la biodisponibilità migliore ed un'azione terapeutica efficace.

Come già precedentemente esposto, il fitocomplesso della droga comprende anche dei costituenti non attivi che possono più o meno interferire con le caratteristiche biologiche o chimico-fisiche dei principi attivi. Per non alterare l'integrità del fitocomplesso e, quindi, le proprietà dei principi attivi è indispensabile effettuare, attraverso un'inibizione reversibile o irreversibile, l'essiccamento o la stabilizzazione della droga nel modo più opportuno. Per cui, è necessario valutare, in modo specifico, il metodo di lavorazione più appropriato per avere la forma farmaceutica che soddisfi determinate esigenze terapeutiche.

Occorre essere a conoscenza delle norme di buona preparazione delle droghe per evitare eventuali inattivazioni od alterazioni, delle caratteristiche delle droghe e dei saggi riportati in F.U. a cui devono corrispondere le preparazioni che possono essere allestite in farmacia.

Scegliere una formulazione idonea a raggiungere uno scopo terapeutico è importante poiché preparazioni diverse ottenute da una medesima droga possono esercitare differenti effetti farmacologici ed, inoltre, si dovrebbero prendere in considerazione anche le caratteristiche del paziente. Le droghe, per la loro stessa natura, presentano più azioni medicamentose o salutari permettendo il loro utilizzo in diversi disturbi. È frequente, in campo fitoterapico, l'impiego di miscele di più droghe o derivati principalmente per ottenere degli effetti sinergici o ampliare le applicazioni del preparato, ma anche per correggere caratteristiche organolettiche



o effetti secondari indesiderati. Per la preparazione di miscele di droghe vegetali sono state stabilite delle linee guida generali.

Le droghe da associare vanno valutate in relazione alla forma farmaceutica. Si miscelano le droghe che hanno proprietà terapeutiche simili o complementari a cui si potranno aggiungere delle droghe per migliorare le caratteristiche organolettiche del preparato, come l'aspetto ed il sapore. Ogni droga è comunque una forma farmaceutica, per cui, nel miscelare più droghe, occorre molta attenzione ad impiegare delle quantità sufficienti di droghe attive ed evitare fenomeni di incompatibilità tecnologica e farmacologica. Nella preparazione delle tisane è consigliabile non utilizzare più di 8 droghe di cui un numero di droghe attive non superiore a 5 ed in una quantità non inferiore al 70-80% della miscela complessiva, 1 o 2 droghe come correttivi dell'aspetto e fino ad un massimo di 3 droghe come correttivi del sapore ed in quantità massima del 15% della miscela totale. Per altre forme farmaceutiche assunte per via orale sono raccomandabili delle miscele costituite da 2-4 droghe attive e 1-2 droghe correttive.

Le varie forme farmaceutiche ottenute vengono commercializzate come specialità medicinali, officinali, galenici, magistrali. I preparati fitoterapici impiegati come medicinali devono rispondere, da un punto di vista legislativo, ai requisiti di qualità, efficacia ed innocuità.

### **3.2 Controllo di qualità delle droghe**

La sicurezza è un problema di importanza fondamentale nell'ambito delle preparazioni a base di erbe.

L'opinione pubblica, ed a volte anche operatori del settore, ritengono le piante medicinali fondamentalmente innocue poiché "naturali" ed utilizzate da tempo per tradizione popolare.

Al fine di garantire la sicurezza di un prodotto di origine vegetale dovrebbe essere garantita anche la qualità del prodotto.

La diffusione e l'impiego sempre più ampio delle piante medicinali pone in risalto la necessità di un controllo di qualità importante per aspetto scientifico, legislativo, economico e per stabilire l'affidabilità della droga impiegata in campo terapeutico. Di pari passo con l'incremento della commercializzazione delle droghe vegetali, vi è un aumento delle importazioni da paesi dell'Europa orientale e dell'Africa in cui le norme di controllo sull'inquinamento ambientale e sull'utilizzo di diserbanti e pesticidi è carente. Una droga che

viene immessa in commercio deve, quindi, essere valutata attraverso delle adeguate norme di controllo che assicurino la qualità del prodotto. La Farmacopea Europea e le Farmacopee Ufficiali dei singoli stati sono i mezzi attraverso cui le autorità sanitarie garantiscono i requisiti di qualità e sicurezza a cui devono rispondere le droghe per essere impiegate in terapia.

Per ogni medicamento, sia di origine naturale che sintetica, devono essere garantite: l'efficacia terapeutica dimostrata da approfonditi studi farmacologici e clinici, l'innocuità intesa come sicurezza di utilizzo confermata attraverso degli studi tossicologici, la qualità riferita alla determinata struttura chimica del principio attivo ed alla determinata composizione della preparazione e fondamentale requisito ai fini della sicurezza d'impiego e della continuità dell'effetto terapeutico. La droga vegetale od i suoi estratti hanno una complessa costituzione in cui non è sempre possibile distinguere i principi attivi responsabili dell'attività farmacologica.

Il controllo di qualità che deve essere effettuato sulle droghe vegetali comprende: controllo farmacognostico di identità, controllo della contaminazione, controllo quali-quantitativo e controllo di attività delle droghe.

Il controllo farmacognostico di identità rappresenta la procedura corretta di autenticazione botanica della droga vegetale. Ciò è indispensabile al fine di un impiego valido e sicuro della droga poiché le droghe vegetali provengono da piante o parti di esse sottoposte a processi di essiccamento e polverizzazione che ne rendono difficoltosa l'immediata identificazione del prodotto.

Il controllo della contaminazione chimica e microbiologica, di cui la F.U. Italiana e quella Europea riportano i valori limiti di riferimento dei contaminanti ed i requisiti microbiologici, viene realizzato sia sulla pianta, subito dopo la raccolta, e sia sulla droga stessa. Comprende una serie di controlli finalizzati alla ricerca di eventuali: pesticidi, metalli pesanti, residui di solventi, carica microbica, micotossine prodotte da funghi microscopici e, dal 1986, anno dell'evento di Chernobyl, di radionuclidi.

Il controllo quali-quantitativo della droga ha la finalità di verificare: l'assenza di sofisticazioni ed adulterazioni dovute all'utilizzo di materiali tossici o meno pregiati in maniera fraudolenta o a causa di personale inesperto, l'assenza di materiale deteriorato dovuto ad errate procedure di preparazione e/o conservazione, la titolazione dei principi attivi che deve rientrare nei limiti previsti dalla Farmacopea. Esempi di sofisticazione sono: preparazioni di ginseng miscelate con *Rauwolfia serpentina* e *Mandragora officinarum* appartenenti alla famiglia delle

Solanacee con la conseguenza di un avvelenamento da reserpina o da alcaloidi delle Solanacee; tra i semi di anice utilizzati come aromatizzanti dall'industria farmaceutica sono stati riscontrati dei semi della velenosa cicuta; la specie *Mentha piperita* sostituita con la *M. crispa* molto più economica; frutti di *Illicium verum* (anice stellato) sofisticati con *I. anisatum* più pericolosi perché contenenti sesquiterpeni tossici; rizomi della pianta velenosa *Veratrum album* spacciati per radici di genziana. Questo tipo di controllo racchiude delle analisi chimico-fisiche sulla droga e dei saggi biologici. Le analisi chimico-fisiche prevedono: una determinazione dell'umidità residua indice di una buona conservazione; una determinazione delle ceneri indice di eventuali sofisticazioni che, se presenti, ne determinano un aumento del peso; una determinazione della viscosità, indice importante prevalentemente per le droghe non organizzate, quali le mucillagini e le gomme. I saggi biologici sono dei test eseguiti sia in vivo sugli animali che in vitro su organi, tessuti, cellule. Prevedono: saggi di controllo, includenti il controllo microbiologico e la presenza di pirogeni, finalizzati alla valutazione della sicurezza sull'uomo; saggi di attività biologica effettuati tramite dosaggi farmacologici in vivo su modello animale ed in vitro su organi isolati, tessuti, cellule, enzimi; dosaggi biologici. Il dosaggio biologico include la determinazione quali-quantitativa dei principi attivi della droga ed i saggi di attività. L'attività della droga viene indicata in UI (Unità Internazionale) e comparata all'attività di una preparazione equivalente a concentrazione nota. È una pratica notevolmente vantaggiosa nella comprensione del meccanismo di azione delle molteplici piante medicinali impiegate nella medicina tradizionale di paesi africani ed asiatici e di cui sono sconosciuti i contenuti in principi attivi.

L'attività della droga deve essere valutata poiché, a volte, le droghe vegetali sono conformi da un punto di vista morfologico alla descrizione farmacognostica, ma non mostrano degli effetti farmacologici. Ciò può essere imputabile: ad una raccolta effettuata in un periodo al di fuori del tempo balsamico della pianta; ad un possibile inquinamento della droga dovuto alla presenza di parti della pianta sprovviste di principi attivi; ad una sbagliata conservazione o ad un invecchiamento della pianta; alla presenza di chemiotipi, ossia di piante appartenenti alla stessa specie ma chimicamente differenti.

Il controllo di qualità include gli esami necessari per stabilire l'identità e la qualità del prodotto e documentare la sua concordanza agli standard di legge. Il rapporto rischio-beneficio è dato dal confronto tra la sicurezza e l'efficacia e, ad esso, è subordinato l'eventuale utilizzo in terapia di un farmaco, sia di origine naturale che di sintesi. Il principio della sicurezza è riferito alla constatazione dell'identità e delle caratteristiche della sostanza

oltre all'esame della tossicità e degli eventi avversi. Il controllo di qualità include la serie di valutazioni da effettuare per garantire che le droghe di origine naturale ed i prodotti derivati, così come i composti di sintesi, siano rispondenti a determinate richieste di identità, qualità, attività che, assicurando l'efficacia e la riproducibilità dell'azione farmacologica, ne permetta l'utilizzo in clinica.

Le droghe di origine vegetale devono essere sottoposte ad un controllo morfologico, che permette di stabilire l'identità della droga e delle possibili sofisticazioni mediante l'osservazione dei caratteri macroscopici e microscopici, ed un controllo chimico, che ha lo scopo di stabilire se la droga corrisponde a determinate esigenze di identificazione, purezza, titolo di principi attivi richiesti.

Le Farmacopee dei Paesi della Comunità Europea hanno, a tal proposito, recepito le raccomandazioni dell'OMS al fine di costituire una legislazione comunitaria. L'OMS, nel 1952, ha definito la Farmacopea: “ la norma farmaceutica obbligatoria destinata ad assicurare in una entità politica, l'uniformità dell'origine, della composizione, della concentrazione dei medicinali”.

Diversi stati europei, comprendenti anche l'Italia, hanno stipulato e sottoscritto, nel 1964, una convenzione per l'elaborazione di una “European Pharmacopoeia”, di cui la prima edizione è stata pubblicata nel 1967 ed è edita in lingua inglese e francese. L'ultima edizione è la settima, pubblicata nel luglio del 2010 ed entrata in vigore dal 1.1.2011.

La “Farmacopea Ufficiale” è un codice farmaceutico comprendenti le disposizioni tecniche ed amministrative finalizzate a permettere il controllo della qualità delle sostanze ad uso farmaceutico mediante l'indicazione dei metodi di preparazione o della formulazione e dei metodi di verifica tecnologica ed analitica delle specifiche di qualità. È un testo normativo in continuo aggiornamento in relazione al progresso scientifico-tecnologico, ad eventuali problemi emergenti ed allo sviluppo della regolamentazione e, quindi, sottoposto ad una continua revisione dei testi delle norme e della loro pubblicazione. Le Farmacopee dei vari paesi, infatti, riportano i saggi di identificazione ed i requisiti minimi di qualità che deve soddisfare qualsiasi sostanza impiegata come tale o facente parte di preparazioni magistrali approntate dal farmacista, od officinali realizzate da industrie farmaceutiche, utilizzati in terapia.

Per le droghe vegetali, la Farmacopea Ufficiale Italiana, integrata dalla Farmacopea Europea, prevede dei criteri rappresentati da: costituzione della droga, titolo in principio attivo,

descrizione mediante esame macroscopico e microscopico, identificazione con reazioni colorimetriche, vari saggi, conservazione.

Le Farmacopee comprendono singole monografie delle droghe vegetali che, attraverso le specifiche indicate, ne permettono il controllo di qualità. Le droghe vegetali elencate nelle Farmacopee dei diversi paesi vengono continuamente ampliate, ma sono, comunque, numericamente meno in confronto alla disponibilità di droghe commercializzate. Ciò evidenzia una legislazione ancora lacunosa per le droghe vegetali ed anche, per molte di queste, una carente rispondenza ai requisiti chimico-fisici e farmacologici necessari per un idoneo impiego terapeutico. In diversi casi, le droghe vegetali soddisfano i requisiti morfologici ma, da un punto di vista farmacologico, i loro effetti non sono adeguati per un utilizzo terapeutico. Questo può essere dovuto ad una raccolta della droga non effettuata durante il tempo balsamico, parti della piante con un contenuto inferiore o nullo di principi attivi presenti nella droga, eccessivo invecchiamento della droga, sbagliata conservazione, chemiotipi presenti perché confusi con la specie officinale. I diversi fattori esposti evidenziano una non sufficienza dell'esame morfologico delle droghe immesse in commercio, ma anche la necessità di un controllo delle caratteristiche chimico-fisiche e farmacologiche.

### **3.2.1 Esame dei caratteri morfologici**

L'esame dei caratteri morfologici, quali aspetto, forma, colore, ha lo scopo di ricercare i caratteri botanici che permettano di identificare la pianta e la droga, ma anche elementi di distinzione con altre specie appartenenti allo stesso genere, come nelle specie di Cassia in cui *C. angustifolia*, *C. obovata*, *C. acutifolia* (Leguminosae) presentano delle foglioline con forma e dimensione diverse, o nelle specie *Rheum officinale* e *Rheum palmatum* (Polygonaceae) con una diversa disposizione dei sistemi stellati osservabili con una lente d'ingrandimento.

L'aspetto ed il colore permettono di distinguere una droga organizzata (fiori, foglie, cortecce, radici, semi) ed una non organizzata (succhi, lattice, resine, gomme) ed anche eventuali alterazioni causate da un essiccamento incompleto o da una conservazione troppo prolungata in cui le droghe più delicate si frantumano, ingialliscono i parenchimi clorofilliani ed i fiori sbiadiscono. Un essiccamento non completo oppure una conservazione in ambienti più umidi può provocare la presenza di muffe o di insetti.

In una droga non ancora frantumata è possibile rilevare ad occhio nudo la presenza di costituenti estranei come droghe diverse, presenza di parti della pianta difformi da quelle che rappresentano la droga o la presenza di terra e/o sabbia che possono essere accertate dalla determinazione delle ceneri. In una droga tritata o polverizzata (taglio tisana) con l'esame morfologico si ottengono poche informazioni e si rende necessario un esame microscopico.

### **3.2.2 Esame dei caratteri organolettici**

L'esame dei caratteri organolettici, quali odore e sapore risulta utile per molte piante. L'odore è una caratteristica distintiva basilare per contraddistinguere le piante essenziali e la loro conservazione, perché si verifica un'alterazione o una perdita dell'odore nelle piante con una errata conservazione o conservate per troppo tempo.

Anche le piante che non producono olii essenziali ma con un odore caratteristico come valeriana, rabarbaro ed altre, possono essere riconosciute attraverso un esame olfattivo.

L'esame del sapore permette di riconoscere le droghe con sapore dolce come la liquirizia, con sapore amaro come aloe, noce vomica, genziana, china, le droghe contenenti saponine con sapore irritante ed acre, le droghe tanniche che presentano un sapore astringente.

### **3.2.3 Esame microscopico**

L'esame microscopico può essere di supporto per riconoscere le droghe intere, mentre risulta fondamentale per le droghe tritate o ridotte in polvere dove non sono più presenti elementi di identificazione e l'osservazione non permette di distinguere elementi caratteristici della droga. L'osservazione microscopica permette di distinguere le droghe che appartengono alla stessa famiglia e che contengono identici principi attivi, come belladonna, stramonio e giusquiamo, o fornire ulteriori dati per le droghe non organizzate.

Per un controllo farmacognostico della droga non basta identificare le caratteristiche morfologiche poiché non sono sufficienti per riconoscere i chemotipi. I chemotipi appartengono alla stessa specie e sono caratterizzati da uguali caratteristiche morfologiche, ma sono diversi perché hanno identico fenotipo e diverso genotipo e, quindi, una diversa

composizione chimica, come ad esempio le specie di timo con diverse percentuali di timolo o di carvacrolo.

### **3.2.4 Analisi chimico-fisiche**

#### 3.2.4.1 Determinazione dell'umidità

Il termine umidità riferito alle droghe vegetali indica la quantità di acqua rimanente dopo l'essiccamento. La determinazione dell'umidità è un indice di una corretta conservazione delle droghe, poiché un contenuto eccessivo di acqua ed una temperatura dell'ambiente più elevata come in estate o in locali riscaldati, attivano gli enzimi responsabili di ossidazioni, idrolisi, polimerizzazione che possono alterare i principi attivi e la proliferazione di organismi viventi, come muffe, insetti, funghi. Per determinare l'umidità di una droga esistono vari metodi di cui, quello indicato dalla Farmacopea Europa, prevede la determinazione della perdita di acqua per essiccamento. Una determinata quantità di droga in polvere viene pesata dopo essere stata esposta ad alta temperatura per determinarne la quantità di acqua perduta dopo l'essiccamento e si ripete il procedimento fino ad ottenere due pesate consecutive con lo stesso peso. La riduzione di peso permette di risalire alla percentuale di umidità. Le droghe che contengono essenze, resine, balsami con questo procedimento perdono principi attivi volatili e possono falsare il valore.

#### 3.2.4.2 Analisi dei principi attivi

L'analisi e la determinazione quali-quantitativa dei principi attivi contenuti nelle droghe vegetali viene effettuata con metodi strumentali analitici specifici di cui i più rilevanti per lo studio delle sostanze naturali ed il controllo di qualità delle droghe e dei loro preparati sono le tecniche cromatografiche e spettrofotometriche.

### **3.2.5 Analisi tossicologiche**

#### **3.2.5.1 Pesticidi**

I pesticidi comprendono le sostanze finalizzate a respingere o distruggere le specie vegetali o animali che recano danno o incidono in modo negativo sulla produzione, trasformazione e conservazione delle droghe vegetali.

I controlli di qualità delle droghe vegetali comprendono tra le analisi tossicologiche anche una verifica sulle sostanze impiegate come regolatori della crescita, disseccanti ed altre sostanze utilizzate prima e dopo la raccolta sulle colture per preservarle dal possibile deterioramento durante l'immagazzinamento ed il trasporto.

Se la monografia della droga in esame non riporta indicazioni particolari, devono essere rispettati i limiti di tolleranza dei pesticidi indicati nella tabella della Farmacopea Ufficiale Italiana XII edizione.

#### **3.2.5.2 Metalli pesanti**

Per quanto riguarda le droghe vegetali la contaminazione da metalli pesanti è un evento che può verificarsi con frequenza per diverse cause, quali un'irrigazione con acque inquinate da scarichi industriali, un uso di pesticidi che contengono rame, una coltivazione in prossimità di industrie o strade con intenso traffico ed inquinamento che determineranno la presenza di notevoli quantità di metalli pesanti nelle droghe commercializzate. Gli inquinanti ritrovati più frequentemente sono piombo e cadmio, ma sono stati evidenziati anche rame, mercurio, manganese.

La percentuale di metalli pesanti riscontrati sulla superficie della droga sono in relazione con la quantità presente nell'ambiente, ma anche dalla struttura dei tessuti superficiali della droga e dalla prossimità al suolo. Le foglie della digitale crescono a livello del terreno ed hanno una struttura fogliare provvista di numerosi peli che determinerà, in uno specifico ambiente con un identico inquinamento, un maggior assorbimento ed un maggior quantitativo di metalli rispetto alle foglie dell'eucalipto o del tè. I quantitativi di inquinanti presenti nella droga e nelle sue preparazioni possono essere significativamente ridotti mediante un lavaggio



scrupoloso ed i vari metodi di estrazione permettendo di ottenere, quasi sempre, dei livelli inferiori a quelli consentiti per gli alimenti dalla FDA (Food and Drug Administration).

Degli studi sperimentali hanno evidenziato che la presenza di metalli pesanti influisce con le tappe metaboliche della sintesi dei principi attivi. Notevoli livelli di cadmio causano nei semi di coriandolo la scomparsa di alcuni componenti dell'essenza come limonene e geraniolo; nelle foglie di *Datura* soggette ad un inquinamento di rame si osserva una diminuzione dei livelli di atropina ed un aumento dei livelli di tropina che evidenzia un'azione del metallo sui processi di esterificazione. I quantitativi di metalli pesanti presenti nelle droghe vengono stabiliti con metodi di spettrofotometria ad assorbimento atomico.

### 3.2.5.3 Contaminazione microbica

Le droghe vegetali possono essere oggetto di una contaminazione microbica per la quale devono essere effettuati dei test di controllo. Per le preparazioni farmaceutiche, la carica microbica deve essere contenuta entro i limiti previsti dalla F.U. per i prodotti non obbligatoriamente sterili. La F.U. contempla dei saggi microbiologici per: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*.

### 3.2.5.4 Micotossine

I funghi sono delle strutture filamentose microscopiche che si possono sviluppare su droghe vegetali, alimenti ed, in determinate condizioni, possono generare molti metaboliti secondari. Appartengono a questi le micotossine con effetti tossici sull'uomo e sugli animali da allevamento soprattutto a causa di ingestione di alimenti contaminati. Diversi fattori ambientali, come umidità e temperatura, e fattori chimici e fisici provocano l'insorgenza e lo sviluppo delle muffe su una quantità considerevole di prodotti vegetali. Tra le micotossine sono comprese l'ocratossina A, la patulina, lo zearalenone e le aflatossine epatotossiche, mutagene e cancerogene. La loro determinazione viene effettuata con analisi HPLC o TLC ed i valori consentiti devono rientrare nei valori massimi ammissibili previsti per le "piante infusionali e loro parti" dalla normativa CEE.

### 3.2.6 Saggi biologici

I saggi biologici racchiudono i test effettuati in vivo e in vitro su un mezzo biologico, quale animali, tessuti isolati, batteri, e possono essere suddivisi in due principali categorie. La prima categoria comprende i saggi biologici di controllo, i saggi per il riconoscimento delle droghe, i saggi di valutazione dell'attività di droghe poco note, mentre la seconda comprende i saggi biologici che misurano l'attività biologica e vengono impiegati per titolare i principi attivi contenuti in una droga od in una preparazione farmaceutica.

#### 3.2.6.1 Saggi biologici di controllo

I saggi biologici di controllo sono denominati anche di sicurezza poiché sono i test effettuati su un prodotto per poter escludere una possibile pericolosità per l'uomo. Alcuni saggi sono mirati per precise categorie di preparazioni farmaceutiche come il controllo di sterilità richiesto per i presidi medici od alcune classi di farmaci quali le preparazioni oftalmiche o le preparazioni iniettabili per cui è necessario anche un saggio sull'assenza di pirogeni o per precise categorie di farmaci come il saggio per la verifica di una tossicità anormale per vaccini, sieri, immunoglobuline, antibiotici, eparina o la ricerca di istamina o di sostanze ipotensive per alcune classi di antibiotici.

#### 3.2.6.2 Saggi di attività

I saggi di attività permettono il riconoscimento di una droga vegetale o di un suo derivato valutando l'attività svolta su un tessuto, organo od organismo vivente come l'identificazione del curaro mediante la paralisi dei muscoli della nuca del coniglio e la conseguente caduta della testa o l'identificazione degli alcaloidi della segale cornuta attraverso la necrosi della cresta del gallo. Lo studio dell'attività delle droghe viene effettuata anche in vivo su animali da esperimento valutando gli effetti procurati su una determinata funzione dalla somministrazione di una specifica droga od un suo derivato. Molteplici studi vengono svolti per valutare gli effetti biologici di droghe appartenenti alla medicina

tradizionale dei paesi in via di sviluppo. Studi sull'attività possono essere effettuati anche in vitro.

### 3.2.6.3 Dosaggi biologici

Per i prodotti con una composizione chimica non ben determinata come diversi prodotti biologici, estratti grezzi di droghe vegetali, i metodi chimico-fisici precedentemente esposti non sono sempre adatti per effettuare la titolazione dei principi attivi contenuti nella droga od in una preparazione farmaceutica. Prodotti biologici come vaccini, sieri, ormoni, enzimi, immunoglobuline presentano una struttura complicata, di frequente di natura polipeptidica ed a volte non completamente determinata. L'attività biologica è in relazione con la natura ed il numero dei componenti, ma soprattutto con la sequenza degli aminoacidi e la configurazione della molecola che non è possibile determinare perché viene distrutta da analisi chimico-fisiche. Le droghe vegetali possono contenere componenti strutturalmente analoghi, per cui non differenziabili nell'estratto totale, ma con notevoli difformità qualitative nell'attività biologica, come gli stereoisomeri della *Claviceps purpurea* ergocristina ed ergocristinina, ergometrina ed ergometrinina. Diverse droghe impiegate nella medicina tradizionale diffusa in paesi asiatici ed africani mostrano effetti terapeutici ma non ne sono stati determinati i principi attivi.

Nei casi esposti determinare quantitativamente i principi attivi è possibile attraverso un dosaggio biologico che consente di stabilire la concentrazione dei costituenti efficaci terapeutamente valutando l'attività biologica svolta su un tessuto, organo od organismo vivente. L'attività viene indicata in UI e determinata mediante la comparazione con un'analogha preparazione a concentrazione nota (Standard Internazionale). Dosaggi biologici sono, ad esempio, il dosaggio microbiologico degli antibiotici, il dosaggio della corticotropina, il dosaggio del vaccino tetanico, il dosaggio dell'eparina.

#### **4. Inquadramento legislativo delle piante medicinali**

Fin dagli albori della civiltà, le proprietà terapeutiche di molte piante sono state apprese dall'uomo che le ha utilizzate come erbe curative e, per tradizione, sono arrivate fino ai nostri giorni. La medicina tradizionale racchiude il complesso delle conoscenze e delle pratiche fondate su osservazioni ed esperienze, tramandate di generazione in generazione, con la finalità di prevenire ed eliminare squilibri fisici, mentali e sociali. Le piante utilizzate come terapie complementari od alternative sono state e sono oggetto di uno studio continuo per la ricerca di nuove sostanze provviste di attività terapeutica. Infatti, il loro uso tradizionale, considerato valido ma non sufficiente, mediante uno screening fitochimico e biologico, può condurre a dei risultati terapeutici positivi e sicuri.

Attualmente, la “riscoperta” delle sostanze naturali rappresentata da un interesse crescente per le piante e, di pari passo, quello delle multinazionali per il settore erboristico, unitamente alla globalizzazione dei mercati, ha determinato un incremento dell'impiego di droghe vegetali. L'interesse per la medicina naturale ed il crescente sviluppo di metodologie finalizzate alla scoperta di altre sostanze potenzialmente attive, ha determinato un sostanziale impulso allo studio di sostanze naturali con lo scopo di isolare ed identificare nuove molecole farmacologicamente attive, in particolare da piante appartenenti ad habitat più remoti ed inesplorati.

Le piante oggetto di studio sono circa 90000, di cui il 40% costituiscono la base di farmaci (Federici et al., 2005), mentre sono molto più le droghe vegetali semplici o complesse che vengono utilizzate, in tutto il mondo, come rimedi complementari od alternativi alle terapie convenzionali. Gli organismi preposti o che si occupano di sanità, come il World Health Organization (WHO), le Farmacopee e le autorità di registrazione dei medicinali, ne prendono in considerazione solo la piccola percentuale di esse supportata da metodi analitici validi, in continuo aggiornamento, che ne stabiliscano qualità, efficacia e sicurezza.

Occorre sfatare la convinzione che “naturale” sia sinonimo di innocuo e, di conseguenza, il ricorso senza riserve a terapie definite “non convenzionali”, spesso preferite ai farmaci di sintesi. Sempre più frequentemente vengono raccolte segnalazioni di casi di errate automedicazioni o prescrizioni, di abuso, di intolleranze ed allergie, di prodotti contaminati od inquinati, di reazioni avverse tra prodotti naturali e cure convenzionali. Per cui, i rimedi naturali possono risultare sicuri ed efficaci solo se impiegati in modo corretto e con conoscenze adeguate.

Le medicine tradizionali, complementari ed alternative rappresentano un settore comprendente diversi tipi di terapie su cui esistono disinformazione e confusione che impongono la necessità di legislazioni adeguate con norme e regole chiare e precise, rivolte a determinarne la loro validità ed il loro impiego appropriato.

Nel 2004, il WHO ha pubblicato, a supporto tecnico per i singoli stati, delle linee guida informative ed indicative di un consumo ed utilizzo corretto delle medicine tradizionali, complementari ed alternative (WHO, 2004). Ciò è ancor più di rilievo nei paesi in via di sviluppo in cui il contesto sociale, religioso e culturale condiziona il ricorso a medicine tradizionali, quasi sempre le uniche disponibili.

#### **4.1 Normativa**

Per le preparazioni a base di piante medicinali oltre alla variabilità intrinseca dovuta alla concentrazione dei principi attivi in relazione alla specie ed alla parte della pianta impiegata, alle condizioni climatiche di crescita della pianta, al tempo di raccolta, al tipo di estratto, al tipo di formulazione e preparazione del prodotto finito, deve essere considerata la difficoltà del consumatore di conoscere l'esistenza effettiva e la concentrazione dei costituenti dichiarati in etichetta e la presenza di eventuali contaminanti, come residui di pesticidi, aflatossine, metalli pesanti.

I molteplici e diversi tipi di formulazioni ha reso difficoltoso una loro regolamentazione legislativa, determinando l'immissione in commercio di preparazioni a base di estratti vegetali anche importate da Paesi extraeuropei e composti con droghe vegetali che non vengono per tradizione impiegate in Europa. La maggior parte delle informazioni e conoscenze sugli effetti salutistici delle piante medicinali, infatti, si fonda soprattutto sull'esperienza maturata mediante il loro uso tradizionale e l'immissione in commercio di preparazioni diverse da quelle usuali evidenzia il problema della sicurezza di utilizzo di questi prodotti.

Il settore delle sostanze naturali, in apparenza omogeneo, comprende molteplici prodotti tra loro differenti e sottoporre l'ambito a legislazione è necessario per preservare la salute di chi si affida a prodotti di derivazione vegetale. Ed è altrettanto importante regolamentare con una normativa anche la raccolta, lavorazione, diffusione ed impiego delle piante.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è stata fondata nel 1948 ed opera nell'ambito dell'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) con un potere non vincolante nei confronti

degli Stati membri, ma le sue raccomandazioni e linee guida costituiscono un punto di riferimento rilevante per i legislatori dei diversi paesi. Tra le varie attività dell'OMS rientra la promozione dello studio delle piante medicinali, in particolare quelle utilizzate nella medicina tradizionale, per sostenere un impiego razionale e scientifico delle droghe vegetali e standardizzare le loro preparazioni. L'OMS ha, perciò, intrapreso un "Programme on Traditional Medicines" con lo scopo di analizzare le problematiche legate alla coltivazione, identificazione, preparazione, conservazione, impiego delle piante nella medicina tradizionale. Le linee guida dell'OMS più rilevanti sulle "herbal medicines" sono state: "Guidelines for the assessment of herbal medicines" (Monaco, giugno 1991) e "Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines" pubblicate dal Regional Office for the Western Pacific (WHO, Manila, 1993). Rappresentano delle raccomandazioni rivolte alle autorità regolatorie di tutti i paesi e danno indicazioni sulla selezione delle piante dotate di sicurezza ed efficacia che possono essere impiegate in ambito sanitario nei vari paesi e, soprattutto, nei paesi in via di sviluppo in cui spesso i rimedi naturali sono gli unici disponibili. In particolare, le linee guida del 1993 includono criteri dettagliati sulle specifiche di qualità delle sostanze vegetali e sulle forme farmaceutiche impiegate. Inoltre, sono indirizzate ad uniformare i test per la determinazione della tossicità delle piante e per svolgere studi farmacologici e clinici.

Le linee guida dell'OMS hanno incoraggiato la ricerca scientifica nell'ambito delle piante medicinali a livello mondiale. A livello europeo, il tentativo di armonizzare la normativa per l'AIC dei medicinali, trova attuazione con l'emanazione delle Direttive CEE 65/65 e 75/318 e con l'entrata in vigore della Farmacopea Europea (Ph.Eur.) nel 1974, ma viene concretizzato con l'istituzione della European Medicines Evaluation Agency (EMA), operante dal 1 gennaio 1995, che sostiene l'uniformità e la qualità dei medicinali nei paesi dell'UE. Nel 1989 la Commissione delle Comunità Europee pubblica delle linee guida (The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, vol. III, Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use) con le modalità di applicazione della Direttiva 75/318/CEE sulla qualità delle materie prime e dei prodotti finiti vegetali riguardanti il controllo quali-quantitativo delle sostanze e delle preparazioni, la descrizione dei metodi di preparazione, le prove di stabilità. In particolare, le piante medicinali destinate alla produzione di farmaci devono essere coltivate, raccolte ed immagazzinate seguendo le norme redatte nel 2003 dall'OMS, Good Agricultural and

Collection Practice (GACP), e la produzione deve seguire le norme di buona fabbricazione, Good Manufacturing Practices (GMP).

Nella realizzazione di studi inerenti i medicinali di origine vegetale, a livello di produzione, distribuzione, vendita e finalizzati a garantire la salute del consumatore, è stata rilevante l'attività della Farmacopea Europea attraverso la revisione continua delle monografie e delle preparazioni di droghe vegetali e delle varie organizzazioni nazionali ed internazionali dedicate alla fitoterapia. In particolare, nel 1989, è stata costituita un'associazione, la European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), a cui fanno capo i diversi paesi europei e che promuove studi sui medicinali a base vegetale. Lo scopo principale del processo di armonizzazione delle normative nazionali dei diversi paesi europei è l'accesso ai sistemi di registrazione europei dei farmaci vegetali per permettere la libera circolazione nell'UE di un maggior numero di prodotti vegetali più sicuri.

In Italia, l'ambito delle preparazioni vegetali è disciplinato da una normativa basata su disposizioni generali incluse in un T.U. delle leggi sanitarie approvato con R.D. 27 luglio 1934, n° 1265 (e relativi regolamenti), ed in quelle speciali della legge 6 gennaio 1931, n. 99 (che, in base all'art. 1, secondo comma, della legge stessa, dovrebbe, tuttavia, ritenersi applicabile alle sole piante medicinali, aromatiche o da profumo comprese nell'elenco approvato con R.D. 26 maggio 1932, n° 772). È il primo testo legislativo emanato per intraprendere una regolamentazione di un settore fino ad allora privo di regole e, nonostante sia molto vecchio, le norme citate, di cui alcune aggiornate, sono ancora in vigore. Nel frattempo, la disciplina del settore si è arricchita di ulteriori direttive e normative. Il decreto stabilisce delle linee guida sui soggetti deputati alla raccolta ed alla lavorazione dei prodotti a base vegetale, sui processi di estrazione dei principi attivi, sul confezionamento, sulle autorizzazioni indispensabili per la produzione e per la vendita. Infatti, sono ben distinte le piante impiegabili e vendibili in erboristeria da quelle vietate al commercio al dettaglio che, in determinati casi, possono venire utilizzate come materia prima per produrre farmaci di sintesi. Il regolamento attuativo della legge, è il n.1528 del 1942 che prevede un diploma da erborista e la distinzione del prodotto vegetale in farmaco dispensabile dal farmacista ed in prodotto erboristico vendibile anche al di fuori della farmacia.

La Direzione Generale del Servizio Farmaceutico del Ministero della Sanità ha emesso, l'8 gennaio 1981, una Circolare Aniasi n.1 "Prodotti a base di piante medicinali", in cui, facendo riferimento alla precedente legge del 1931, puntualizza che i prodotti a base di piante medicinali, a cui vengono attribuiti effetti terapeutici, devono essere registrati presso il

Ministero prima di essere immessi in commercio. Vengono specificati gli allegati, attualmente di competenza della CEE, comprendenti le piante con finalità terapeutiche vendibili esclusivamente in farmacia e quelle con finalità salutistiche vendibili anche al di fuori della farmacia ed, in particolare, in erboristeria.

Negli ultimi anni, i prodotti erboristici in commercio sono stati oggetto di valutazione da parte delle autorità sanitarie, in particolare, per stabilirne la classificazione in ambito medicinale o salutare e, di conseguenza, la normativa a cui assoggettare il prodotto. L'assegnazione di un prodotto erboristico ad una delle due categorie può essere attuata con riferimento alla legislazione italiana e comunitaria sui medicinali, che riporta la valutazione alle caratteristiche sostanziali e formali del prodotto. Le caratteristiche sostanziali si riferiscono alla composizione quali-quantitativa ed all'attività terapeutica documentabile, mentre le seconde rimandano alla modalità di presentazione delle confezioni evidenziate dal contenuto e dalle didascalie sulle etichette, sui foglietti illustrativi ed in pubblicità. L'argomento si è manifestato difficoltoso per la maggior parte delle piante per le quali un limite tra azione terapeutica ed azione funzionale o salutistica non era stato stabilito in modo netto ed inequivocabile. Il Ministero della Salute, avvalendosi come riferimento della Direttiva Europea 2002/46/CE relativa agli integratori alimentari, ha ritenuto intervenire inserendo nel settore alimentare i preparati vegetali presenti in associazione ed in integratori alimentari impiegati per migliorare lo stato nutrizionale o sostenere le condizioni di benessere, coadiuvando le funzioni fisiologiche dell'organismo (Circolare n. 3 del 18 luglio 2002). Il problema dell'interpretazione della natura terapeutica od alimentare dei preparati vegetali è stata ripresa dalla Direttiva Europea 2004/24/CE, che modifica la precedente Direttiva Europea 2001/83/CE che reca un codice comunitario europeo inerente i medicinali per uso umano ed ha la finalità di garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti in commercio sulla base della letteratura scientifica o dell'uso consolidato nel tempo nei Paesi dell'Unione Europea.

Attualmente, da un punto di vista normativo, i prodotti a base vegetale si distinguono, in base alla finalità di utilizzo ed alla modalità di registrazione e di immissione in commercio, in prodotti vegetali subordinati alla normativa dei farmaci (2001/83/CE) e quelli subordinati alla normativa degli integratori alimentari (2002//CE). I preparati vegetali caratterizzati da una lunga tradizione di impiego in Europa, e su cui sono disponibili dati sufficienti di efficacia e sicurezza, vengono regolamentati dalla 2004/24/CE che consente una registrazione semplificata dei farmaci vegetali tradizionali.



Alcuni prodotti vegetali possono essere immessi in commercio come Novel Food che, nel quadro della legislazione alimentare dell'UE, sono quegli alimenti e ingredienti non ancora utilizzati in “misura significativa per il consumo umano nella Comunità” alla data del 15 maggio 1997, ricadenti nelle categorie previste dall'articolo 1 del Regolamento (CE) 258/97.

Altre tipologie di prodotti contenenti estratti vegetali e presenti sul mercato italiano sono:

- alimenti;
- alimenti addizionati (Regolamento CE 1925/2006);
- alimenti destinati a fini medici speciali (Direttiva 2009/39/CE);
- dispositivi medici a base di piante e derivati con un recente incremento sul mercato (Direttiva 2007/47/CE);
- prodotti cosmetici (Regolamento CE 1223/09 che sostituisce la Direttiva base 76/768/CEE).

#### **4.1.1 Medicinali**

La Fitoterapia è una pratica che prevede l'utilizzo delle piante medicinali, di estratti e preparati di derivazione vegetale contenenti uno o più principi attivi per la cura e la prevenzione delle malattie ed, essendo ritenuta una medicina, deve essere subordinata alla stessa normativa della medicina ufficiale. I fitoterapici sono, quindi, dei farmaci con principi attivi vegetali. Ad esempio, l'impiego dell'acido salicilico, del resveratrolo e della berberina, anche se di derivazione naturale ed estrattiva, non rientrano nella fitoterapia poiché sono singoli principi attivi, ma, sempre considerando il resveratrolo, è di competenza della fitoterapia quando rientra come componente del fitocomplesso estratto dall'uva. Sono di competenza della fitoterapia anche le preparazioni che concentrano o purificano una o più frazioni di principi attivi, come la silimarina del cardo mariano o l'escina dell'ippocastano costituite, in realtà, da complessi di sostanze.

I prodotti a base di erbe officinali vengono ritenuti medicinali se corrispondono alla definizione indicata nella Direttiva Europea 65/65/CEE: “un prodotto medicinale è una sostanza o combinazione di sostanze che servono per trattare, alleviare o prevenire le malattie dell'uomo o dell'animale o possono essere somministrati all'uomo o agli animali a scopi diagnostici o al fine di ripristinare correggere o modificare le funzioni fisiologiche”.

Devono essere approvati ufficialmente dal Ministero della Sanità, che ne convalida qualità, efficacia e sicurezza e sono vendibili esclusivamente in farmacia previa presentazione di ricetta medica o come farmaci da banco.

Le preparazioni vegetali che rientrano nella categoria dei farmaci possono essere distinte in: specialità medicinali registrate e provviste di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) rilasciata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); preparati inclusi nella Farmacopea Italiana od in quella Europea, comprendenti preparazioni galeniche officinali allestite in anticipo dal farmacista (G.U. 11 del 15 gennaio 2004) e preparazioni galeniche magistrali approntate dietro presentazione di ricetta medica; farmaci vegetali tradizionali.

Le piante, le droghe vegetali ed i derivati per ottenere l'AIC vengono assoggettate alle procedure vigenti per tutti i medicinali, come disciplinato dal D.L.vo 178/91, modificato dal D.L.vo 44/97.

Questa classe di prodotti vegetali è caratterizzata da una elevata qualità poiché segue la normativa 2001/83/CE che impone dei protocolli di test tossicologici e clinici finalizzati a garantirne l'affidabilità e la sicurezza. La legislazione comunitaria vigente, quindi, ne autorizza la vendita se: sicurezza ed efficacia sono dimostrate dalla sperimentazione; la fabbricazione è conforme alle regole di buona qualità, indicata da ingredienti caratterizzati da precisa identità, purezza e potenza; confezionamento ed etichettatura seguono le disposizioni in vigore nell'Unione Europea; prescrizione e distribuzione avviene ad opera di personale qualificato, ossia medico e farmacista.

In Italia vi sono molti prodotti vegetali registrati e presenti nel Repertorio Farmaceutico Italiano. Sono rappresentati, in prevalenza, da derivati antrachinonici delle droghe appartenenti alla categoria dei lassativi e purganti. Ma sono presenti anche specialità registrate con azione venotonica ed epatoprotettiva.

La Farmacopea Europea, giunta alla VII edizione, e quelle di altri stati appartenenti alla Comunità Europea dedicano diverse sezioni ai prodotti vegetali. L'edizione della F.U. vigente attualmente in Italia, la XII, descrive i metodi generali usati in farmacognosia indicando i controlli, i saggi specifici ed i requisiti di qualità e comprende varie monografie su preparazioni vegetali e su singoli estratti e preparazioni farmaceutiche speciali che, nel tempo, vengono integrate nella Farmacopea Europea.

Analogamente alle norme legislative del settore erboristico in Italia ed in Europa, anche le Farmacopee dei diversi paesi internazionali, sono materia di un complesso ed indispensabile processo di convergenza che possa condurre ad una omogeneità dei criteri, metodologie e

controlli di qualità delle droghe vegetali e delle loro preparazioni. L'armonizzazione tra la Farmacopea Statunitense (USP, United States Pharmacopeia), La Farmacopea Giapponese (JP, Japanese Pharmacopeia) e la Farmacopea Europea (EP, European Pharmacopeia) è un processo in lenta, ma ininterrotta, evoluzione.

#### **4.1.2 Farmaci vegetali tradizionali**

Per determinati prodotti vegetali, carenti di una evidente prova di efficacia, può essere considerata una accettazione ammissibile della loro utilità in medicina, l'esperienza maturata in un lungo periodo di tempo, ossia basata sull'impiego tradizionale che ha permesso di riscontrarne l'assenza di nocività nelle condizioni di utilizzo indicate ed i cui effetti farmacologici risultino attendibili in base all'esperienza ed all'impiego di lunga data.

L'Agenzia Europea per il Farmaco (European Medicines Agency, EMA) ha stabilito, quindi, che alcuni prodotti vegetali, utilizzati per tradizione come farmaci, ma destinati alla cura di indicazioni minori, vengono regolamentati in base a norme stabilite dalle Direttiva 2004/24/EC del 31 marzo 2004, pubblicata sulla *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* e, senza essere subordinati ad ampi studi clinici e tossicologici, possano essere registrati seguendo una normativa semplificata.

Sono impiegabili tutti gli ingredienti che abbiano fatto maturare una storia di consumo significativo all'interno dell'Unione Europea alla data del 15 maggio 1997 (Reg. 258/97/CE). I prodotti utilizzati nella Comunità da meno di 15 anni devono, invece, essere supportati da una valida documentazione per essere inseriti in tale categoria. Tale documentazione può essere richiesta anche per i prodotti con uso tradizionale superiore ai 15 anni, qualora la lunga tradizione d'impiego non ne accerti la sicurezza.

Sono preparati destinati ad essere utilizzati senza controllo medico, per i quali sono previste somministrazioni in determinazioni concentrazioni e posologie per uso orale, esterno e/o inalatorio.

La presente Direttiva, oltre a garantire la salute pubblica mediante il controllo di questi prodotti, ha l'obiettivo di eliminare le differenze relative alla normativa dei prodotti medicinali vegetali di uso tradizionale consolidato nei vari paesi membri, precisando le competenze dei produttori e dei distributori.

Una commissione specifica dell'EMA per i medicinali vegetali, la Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), è stata fondata nel settembre 2004 in conformità con il Regolamento 726/2004/CE e con la direttiva 2004/24/CE con lo scopo di consentire l'armonizzazione delle procedure in materia di medicinali vegetali stabilite negli Stati membri dell'UE. Si occupa, infatti, di preparazioni vegetali e di integrare le monografie dei prodotti che rispondono ai requisiti per essere registrati come farmaci vegetali tradizionali.

In Italia, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, la normativa a cui si fa riferimento è il Decreto Legislativo 219 del 24 aprile 2006, che costituisce il recepimento della Direttiva Europea 2004/24/CE che, a sua volta, modifica la Direttiva Europea 2001/83. Il proposito è di attuare un codice comunitario inerente l'utilizzo dei medicinali vegetali per uso umano, eliminando tutti i prodotti che non rientrano nella definizione di medicinale, come integratori, prodotti erboristici, alimenti.

Attualmente, in Italia, sono inseriti solo due farmaci tradizionali, di cui uno contiene *Pelargonium sidoides* ed uno *Rhodiola rosea*.

#### **4.1.3 Integratori**

La maggior parte delle specie botaniche note per le loro proprietà salutistiche possono essere impiegate con la finalità di garantire un buono stato di salute, prevenire possibili stati patologici ed integrare eventuali carenze nutrizionali. Questi prodotti sono sottoposti alla normativa degli integratori alimentari, ossia di fonti concentrate di sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico, e vengono regolamentati nel nostro Paese, in modo dettagliato, dalla 2002/46/CE. Gli ingredienti che possono essere impiegati devono rispondere a dei requisiti, come la sicurezza di utilizzo, imposti dall'European Food Safety Authority (EFSA) in Europa e dal Ministero della Salute in Italia.

Gli estratti vegetali che possono essere contenuti negli integratori non presentano una lista armonizzata a livello europeo, ma sono presenti degli elenchi delle piante ammesse e non ammesse a livello di ogni singolo stato membro.

Per la predisposizione di validi piani di autocontrollo mediante una individuazione e gestione adeguata dei punti critici connessi con l'utilizzo di sostanze e preparati vegetali (botanicals), l'EFSA ha stabilito delle "Linee guida per la valutazione della sicurezza" (EFSA, 2009), secondo le quali: le piante o gli estratti vegetali per cui esiste una conoscenza adeguata

dovrebbero beneficiare di una “presunzione di sicurezza” senza la necessità di ulteriori test, come previsto dal primo livello (A) del quadro di riferimento; quando ciò non è possibile, deve essere condotta una valutazione più accurata basata su dati aggiuntivi previsti dal secondo livello (B) del quadro di riferimento per la sicurezza. Ha, inoltre, predisposto un “Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substance of possible concern for human health when used in food and food supplements” (EFSA, 2012).

In Italia, il Ministero della Salute, con il D.M. del 9 luglio 2012, pubblicato in G.U. n. 169 del 21/07/12, ha sancito una “Disciplina dell’impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali”. E’ un provvedimento che disciplina l’impiego di botanicals ed ha l’obiettivo di garantire un livello elevato di tutela dei consumatori.

Le suddette linee guida sono rivolte a fornire indicazioni sulla documentazione necessaria e sui controlli da effettuare per assicurare un impiego sicuro degli estratti vegetali negli integratori a base di botanicals, con riferimento alla loro qualità, al processo produttivo cui vengono sottoposti ed al prodotto finito ottenuto. Nel presente decreto sono separatamente specificati gli adempimenti riguardati: la pianta, il botanical come ingrediente, come prodotto finito.

Nelle informazioni riguardanti la pianta, definisce le piante, le parti relative, le sostanze vegetali da cui possono derivare gli ingredienti ammessi all’utilizzo negli integratori alimentari ed inseriti in un’apposita lista, i criteri per una corretta identificazione e la parte della pianta impiegata.

Nelle informazioni riguardanti il botanical come ingrediente, vengono descritti i processi di preparazione e trasformazione dell’estratto vegetale o del distillato, utilizzando, dove presenti, metodi riportati nelle Farmacopee nazionali e/o in quella europea, monografie ESCOP e similari. Vengono ammessi come ingredienti i preparati derivanti dalle piante e loro parti, presenti nel sopracitato elenco, che abbiano, per tradizione, maturato una storia di significativo consumo tale da presupporre una sicurezza di impiego. L’utilizzo di nuovi preparati diversi da quelli consumati tradizionalmente, che per il particolare profilo di composizione richiedessero un accertamento preventivo della sicurezza, resta subordinato all’applicazione del regolamento (CE) 258/97 sui novel food. Il decreto prevede il principio del mutuo riconoscimento per la commercializzazione di integratori alimentari non conformi a quanto previsto dal decreto, ma che vengono legalmente fabbricati e/o commercializzati in un altro Stato membro dell’Unione europea o per prodotti fabbricati in uno Stato dell’European Free Trade Association (EFTA). Ai fini dell’impiego negli integratori alimentari, l’Autorità

competente dello Stato membro di provenienza deve fornire una attestazione che l'integratore contenente il botanical in questione sia legalmente in commercio in tale Stato e che lo stesso botanical non sia considerato un novel food.

Le informazioni sul prodotto finito riguardano il dosaggio giornaliero e la razionalità delle associazioni di botanicals per la stessa finalità fisiologica risultati sicuri sulla base delle esperienze maturate con l'uso tradizionale e del complesso delle evidenze scientifiche. Vanno valutate anche possibili interazioni tra i botanicals del prodotto, o con altri costituenti della dieta o farmaci per quanto riguarda ad esempio interferenze sull'assorbimento o sul metabolismo. Ai fini della sicurezza ed efficacia d'impiego è consigliabile limitare il numero dei botanicals associati in un prodotto. In relazione alla specifica composizione occorre valutare se il prodotto, per il particolare profilo di attività derivante dalla tipologia e dal numero dei botanicals presenti, richieda avvertenze supplementari per determinate fasce di consumatori o anche controindicazioni per l'uso, con particolare riferimento all'assunzione concomitante di medicinali. Va indicata la modalità di determinazione del periodo di validità del prodotto. Il prodotto deve essere conforme al quadro normativo vigente, ossia alle disposizioni del decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169, in attuazione della direttiva 2002/46/CE, e del DM 9 luglio 2012. Deve inoltre rispondere a tutte le disposizioni normative applicabili a tutela della sicurezza alimentare (in riferimento a criteri chimici, fisici e microbiologici, ad esempio residui di prodotti fitosanitari, contaminanti, additivi, ecc.), nonché alle disposizioni generali relative all'etichettatura, e alla pubblicità dei prodotti alimentari.

Nell'ambito di una sorveglianza post-marketing, gli operatori del settore alimentare (OSA) sono tenuti a monitorare la sicurezza dei prodotti con botanicals fabbricati e immessi sul mercato sulla base dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche. E' a carico degli operatori del settore alimentare anche la responsabilità del controllo della corretta identificazione tassonomica, della parte impiegata, del tipo di estratto, di eventuali contaminanti e trattamenti fitosanitari. Considerando gli obblighi in materia di sicurezza alimentare che il quadro legislativo vigente pone a carico dell'OSA ai sensi del Regolamento 178/2002/CE, il piano di autocontrollo deve accuratamente individuare i punti critici e deve definire le modalità della loro gestione in funzione del tipo di botanicals impiegati per la produzione. Al riguardo, l'OSA deve comunicare al Ministero della Salute (DGISAN-Ufficio IV) eventuali nuovi dati a sua conoscenza su effetti collaterali o inattesi del botanical o dei botanicals impiegati nei propri prodotti.

Se necessario, una specifica documentazione sulla sicurezza e sulla conformità dei prodotti alle disposizioni vigenti può essere richiesta alle imprese ai sensi dell'art. 10, paragrafo 4 del decreto legislativo 169/2004 di attuazione della direttiva 2002/46/CE a seguito della loro notifica ai fini dell'immissione in commercio.

Analoga richiesta può pervenire in fase di controllo ufficiale dalle Autorità competenti per integratori alimentari già notificati o per materie prime in essi impiegate come ingredienti.

## **4.2. Fitosorveglianza**

Un aspetto fondamentale che riguarda i prodotti vegetali è la loro sicurezza d'impiego. Un mercato in continua espansione rende fondamentale implementare le conoscenze sul profilo del rapporto rischio-beneficio per l'utilizzo di una pianta a fini salutistici, prendendo in considerazione la natura dell'estratto vegetale, le posologie proposte, la sensibilità e le condizioni dei possibili destinatari e l'utilizzo concomitante di altri preparati o farmaci.

Il numero crescente di persone che utilizza prodotti di origine naturale, quindi, spinti anche da una pubblicità diffusa, a cui non corrisponde una corretta informazione sui potenziali rischi, evidenzia l'esigenza di un monitoraggio attento della loro attività nelle diverse fasce di popolazione per rivelarne eventuali reazioni inattese o effetti avversi che possono insorgere in relazione ai costituenti chimici della pianta o dell'estratto impiegato (De Smet PAGM, 2002). La letteratura in merito riporta reazioni avverse gravi (shock, broncospasmo, stenosi esofagea, angioedema, edema del volto, ipertensione, insufficienza circolatoria, ostruzione intestinale, allucinazioni, morte) e reazioni avverse meno gravi (rash, prurito, orticaria, dolore addominale, nausea, vomito, mal di testa) (Calapai, Polimeri, Caputi - [http://www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza/corsi/oms\\_68-97.htm](http://www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza/corsi/oms_68-97.htm)). Per le identiche motivazioni l'utilizzo di erbe medicinali in gravidanza e durante l'allattamento dovrebbe avvenire nei casi strettamente necessari e sempre sotto il controllo del medico curante.

Per favorire la conoscenza dei potenziali rischi associati all'impiego di prodotti di origine naturale, nel settembre del 2001 la Azienda USL 11 di Empoli ha elaborato una scheda di fitosorveglianza, successivamente rivista e adottata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed inserita in un progetto *ad hoc* sulle terapie non convenzionali, che prevede una sezione dedicata alla fitosorveglianza. L'ISS, in collaborazione con l'AIFA ed il Ministero della Salute, ha attivato, nel 2002, un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse in cui coordina

un sistema di raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ad erbe officinali, integratori e galenici, anche con l'obiettivo di definire le dimensioni reali del problema, incrementare le conoscenze in materia e sensibilizzare gli esperti del settore, ed individuare le strategie possibili di prevenzione ed intervento. È stata studiata un'apposita scheda di segnalazione spontanea reperibile nel sito dell'ISS che chiunque può compilare ed inviare via fax e che rileva dati sul paziente (tipo e gravità della reazione avversa), prodotto utilizzato (caratteristiche, etichetta, dosi e modalità di assunzione) e segnalatore (medico, farmacista od altro). La valutazione viene effettuata da una commissione appositamente composta, che nei primi due anni ha raccolto 110 segnalazioni spontanee, di cui alcune gravi. Nel 65% dei casi si è reso necessario il ricovero ospedaliero e nel 78% dei casi vi è stata una risoluzione del caso. Per la metodologia spontanea adottata, le informazioni delle segnalazioni non presentano rilevanza epidemiologico-statistica, ma rappresentano un indicatore della considerazione che le istituzioni danno al settore delle cure naturali che indipendentemente dall'efficacia ed utilità, necessita di un'attenta valutazione. Un primo rapporto dell'attività dell'ISS è stato pubblicato sul "Bollettino di Informazione sul Farmaco" (BIF) (Mennitti-Ippolito et al. 2003).

La mancanza di conoscenze consolidate riguardanti le proprietà farmacologiche delle piante e delle loro miscele, evidenza delle carenze tecnico-scientifiche per cui, il riconoscimento di una pianta per sua natura caratterizzata da una composizione variabile e complessa, a scopo terapeutico od alimentare attraverso la designazione di criteri distintivi, resta una questione ancora aperta per la sicurezza d'impiego, l'immissione in commercio e la legislazione.



***OBIETTIVO  
DELLO STUDIO***

---

## 1. OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'uso della medicina complementare ed alternativa, con il ricorso a rimedi quali i fitoterapici, i prodotti erboristici, i farmaci omeopatici e ad una supplementazione di integratori, è diventato sempre più diffuso nei paesi industrializzati (WHO, 2003).

Il ricorso a questo tipo di terapie, di cui le donne sono le maggiori fruitrici (Lloyd and Hornsby, 2009; Brinkhaus et al., 2011), è in continua crescita, favorito, anche, dalla facilità di reperire informazioni e dai mass media.

Ad accrescere l'importanza del fenomeno vi è il fatto che, spesso, il ricorso ai cosiddetti "rimedi naturali" avviene in situazioni molto delicate come la gravidanza, l'allattamento e l'infanzia.

Diversi studi condotti in Europa, negli USA ed in Australia indicano che tra il 7% ed il 45% delle donne in gravidanza usano rimedi erboristici (Lapi et al., 2010; Cuzzolin et al., 2010; Forster et al., 2006; Louik et al., 2010; Nordeng et al., 2011) e mostrano una diversa gamma di prevalenza dovuta alle differenze culturali e regionali. Le gestanti scelgono questo tipo di trattamenti, spesso su auto-medicazione (Conover et al., 2003), nella convinzione che si tratti di prodotti assolutamente preferibili, per innocuità, ai farmaci di sintesi (McKenna and McIntyre, 2006).

Tuttavia, anche se gli effetti negativi di alcuni trattamenti a base di erbe sono ben documentati, la conoscenza dei potenziali benefici o danni e, quindi, della sicurezza di molti di questi prodotti durante la gravidanza sono limitati (Donald and Snodgrass, 2005).

Lo studio che ho svolto ha avuto lo scopo di analizzare:

- la percentuale di donne che ricorre all'utilizzo di prodotti erboristici, omeopatici ed integratori durante la gravidanza;
- mettere in luce l'uso di preparati alternativi al farmaco che allo stato attuale viene del tutto ignorato;
- se le gestanti sono in grado di identificare correttamente i prodotti che stanno assumendo;
- misurare la prevalenza di prodotti erboristici, omeopatici ed integratori utilizzati da soli e in concomitanza con farmaci prescritti durante la gravidanza;
- individuare quali di questi prodotti viene più frequentemente consumato durante la gestazione;

- i motivi che determinano l'assunzione di tali prodotti;
- se tali prodotti vengono autosomministrati, consigliati da altre persone, dai media o da personale qualificato e, quindi, determinare la fonte primaria di informazioni durante la gravidanza;
- evidenziare potenziali situazioni di pericolo per madre e feto causate dalle interazioni tra farmaci e prodotti non convenzionali;
- se esiste una correlazione tra l'utilizzo di questi prodotti ed eventuali problemi sorti durante la gravidanza ed il parto e nel neonato.

Ho puntato, quindi, a descrivere l'uso e l'utente di "Terapie Non Convenzionali", misurando la prevalenza del consumo di prodotti erboristici, il ricorso a prodotti omeopatici e l'integrazione con multivitaminici o altri prodotti utilizzati durante la gravidanza. L'obiettivo finale di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza nell'utilizzo di "Terapie Non Convenzionali" durante la gravidanza, evidenziando eventuali problemi e/o situazioni di pericolo per madre e feto causate dall'utilizzo dei prodotti e dalle possibili interazioni tra farmaci e prodotti non convenzionali.

Con questo studio si è voluto contribuire al consolidamento di una banca dati di Fitovigilanza, nell'ambito di un progetto nazionale sulle "Terapie Non Convenzionali" coordinato dall'ISS. I dati riportati in questa tesi non erano mai stati raccolti nel territorio foggiano e sono complessivamente molto scarsi in Italia.

Quindi, dal momento che l'uso di terapie non convenzionali è determinato anche da fattori culturali ed antropologici, sono importanti i dati raccolti nelle varie realtà locali in quanto possono evidenziarsi problemi peculiari (Nordeng and Havnen, 2005). I dati ottenuti potrebbero essere utilizzati dalle ASL di competenza per la stesura di specifici piani di informazione e di intervento dedicati al personale sanitario ed ai pazienti.

***MATERIALI***  
***E METODI***

---

## **1. Disegno dello studio**

Lo studio condotto è stato di tipo osservazionale retrospettivo e non ha previsto alcun intervento che potesse interferire con la normale pratica clinica.

## **2. Descrizione dello studio**

Il reclutamento dei soggetti coinvolti nello studio è stato gestito all'interno dei laboratori di Anatomia Umana e di Farmacologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Foggia.

La popolazione è stata arruolata seguendo dei criteri di inclusione e dei criteri di esclusione.

I soggetti inseriti nello studio sono partorienti a termine con età maggiore di 18 anni e minore di 45 anni che hanno accettato di partecipare dopo aver ricevuto adeguate informazioni orali sullo studio e firmando il consenso informato approvato dal Comitato Etico Azienda Ospedaliero-Universitaria OORR di Foggia in data 20/10/2010 con delibera aziendale n. 84/CE/2010.

Sono state escluse dallo studio le partorienti straniere, le partorienti utilizzatrici di sostanze d'abuso, le partorienti con diagnosi psichiatriche e le partorienti affette da patologie croniche. Al nome di ogni partorienti che ha preso parte allo studio è stato assegnato un codice identificativo che è stato registrato una sola volta in un database protetto da una password ed utilizzato come tale nel corso di tutto lo studio.

### **2.1 Studio di popolazione**

Lo studio è stato condotto su un totale di *600 donne in gravidanza* ricoverate presso il reparto di Ginecologia ed Ostetricia Universitaria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria OORR di Foggia.

I dati sono stati raccolti attraverso un'intervista effettuata dopo il ricovero o entro 3 giorni dal parto sulla base di un questionario.

## 2.2 Il questionario

Il questionario è stato approntato seguendo delle linee guida specifiche (Boynton, 2004) per formulare delle domande chiare e dettagliate in modo tale da renderlo semplice e comprensibile a tutte le partecipanti allo studio.

Il questionario (Allegato 1), completamente anonimo, sottoposto alle partecipanti allo studio consta, di tre parti:

- una prima parte del questionario che riguarda i dati anagrafici e lo stato civile e sociale:
  - comprende informazioni sull'età, livello sociale e culturale e stile di vita;
- una seconda parte che riguarda lo stato di salute della partoriente ed indaga sulle terapie seguite durante la gravidanza e gli eventuali problemi sorti nel corso del loro utilizzo:
  - identificazione del nome di qualsiasi farmaco o prodotto erboristico, omeopatico od integratore utilizzato durante la gravidanza. Per facilitare questa fase, alla gestante è stato presentato un elenco di nomi dei prodotti più utilizzati in questa condizione e distribuiti in farmacia ed in erboristeria. Inoltre, è stato annotato per quanto tempo sono stati utilizzati i farmaci o i prodotti alternativi precedentemente indicati,
  - valutazione delle eventuali reazioni avverse verificatesi durante la gravidanza in seguito all'utilizzo di questi prodotti,
  - descrizione degli eventuali problemi verificatesi a causa della possibile interazione tra questi prodotti ed i farmaci tradizionali;
- una terza parte in cui viene chiesto alla partecipante allo studio di esprimere un parere ed una valutazione circa la sicurezza e l'efficacia dei prodotti utilizzati.

Le domande della seconda parte sono state formulate con la finalità di indagare su ciò che viene assunto dalle gestanti nel corso della gravidanza così come è riportato dalla letteratura (Cuzzolin et al., 2010; Lapi et al., 2010).

In particolare, per ciò che riguarda le domande sulla parte inerente le eventuali reazioni avverse insorte a seguito dell'utilizzo di qualche sostanza, è stato fatto riferimento alla "Scheda di segnalazione delle sospette reazioni avverse dei medicinali" rientrante nelle attività di Farmacovigilanza operata dall'AIFA.

### **2.3 La raccolta dei dati**

I dati sono stati raccolti attraverso un'intervista. Questo approccio è stato scelto in base al presupposto che un questionario somministrato da un intervistatore fornisce informazioni più affidabili e complete di un questionario autosomministrato. Quest'ultima metodologia è spesso associata ad una adesione più bassa e ad una inadeguata compilazione ed interpretazione delle domande (Kelsey et al., 1996).

Ogni intervista è durata circa 15 minuti.

I questionari raccolti sono stati inseriti in un database elettronico creato utilizzando il programma Microsoft Access Windows.

### **3. Analisi statistica**

Per verificare eventuali associazioni tra le variabili indagate sono state impostate tabelle di contingenza a doppia entrata (2x2) ed è stato calcolato il valore del chi quadrato ( $\chi^2$ ), considerando significativi valori di  $p < 0.05$ . La misura di associazione utilizzata è stata l'Odds Ratio (OR).

La valutazione delle differenze significative tra le medie di variabili continue (età, settimana di gestazione, peso alla nascita, Apgar score, etc.) è stata effettuata mediante il test t per campioni indipendenti considerando significativi valori di  $p < 0.05$ . L'analisi dei dati è stata effettuando utilizzando il software STATA-MP 10.1 per Mac OS X.

### **4. Considerazioni etiche**

Il protocollo di studio con l'annesso questionario, il modulo di consenso informato (Allegato 2) con le informazioni inerenti il trattamento dei dati e gli allegati sono stati sottoposti alla revisione, valutazione e approvazione del Comitato Etico presente all'interno dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria OORR di Foggia.

Le partecipanti allo studio sono state arruolate solo dopo avere firmato un modulo di consenso in cui sono state riportate le finalità dello studio ed i possibili rischi e vantaggi nel parteciparvi.

I dati inerenti il nome ed altre informazioni personali della partecipante allo studio, raccolte ai sensi del D.Lgs. 196/2003 sulla tutela delle persone rispetto al trattamento dei dati personali e del D.Lgs. 52/08 riguardante le Linee Guida per il trattamento di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, rimarranno riservati.

I dati raccolti, quindi, sono stati trattati secondo la vigente normativa in materia di privacy e solo dopo previa autorizzazione firmata delle persone coinvolte nello studio.

## **5. CEDAP**

Sono stati, successivamente, recuperati i CEDAP (Certificato Di Assistenza AL Parto) di 575 delle donne intervistate.

Il certificato di assistenza al parto rappresenta uno strumento omogeneo per la rilevazione dei dati statistici di base relativi agli eventi di nascita, ai nati morti ed ai nati vivi con malformazioni, nonché alle caratteristiche socio-demografiche dei genitori.

I CEDAP sono stati, quindi, consultati per poter raccogliere informazioni sulla durata della gravidanza (età gestazionale), sul decorso della gravidanza (fisiologico o patologico), del parto (normale o prematuro) e, soprattutto, sui parametri quali peso (normale, basso peso alla nascita o piccolo per età gestazionale), lunghezza, circonferenza cranica e punteggio APGAR del neonato alla nascita.

L'età gestazionale (E.G.) è l'epoca in settimane + giorno (15+1) calcolata dal primo giorno dell'ultima mestruazione. Essa è praticamente l'epoca di amenorrea, cioè il tempo trascorso in assenza di nuove mestruazioni. L'età ultrasonografica (Età US), invece, è l'epoca in settimane + giorni calcolata ecograficamente in base alle misure del feto.

La durata di una gravidanza umana fino al termine completo è di 40 settimane.

Il parto pretermine o prematuro (PTB Preterm Birt) secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia (FIGO), è quel parto che avviene prima della 37<sup>a</sup> settimana di gestazione (oppure prima di 259 giorni), indipendentemente dal peso del neonato. In realtà, i casi che hanno una maggiore importanza clinica sono quelli in cui il parto avviene prima della 32<sup>a</sup> settimana. La prematurità rappresenta una causa molto importante di patologia neonatale, con possibilità di danno neurologico, soprattutto nei sopravvissuti nati a bassissime epoche gestazionali (prima della 26<sup>a</sup> settimana). Il parto pretermine costituisce oggi la principale



causa di mortalità e di morbidità neonatale (Cust et al., 2003; Costello et al., 2003). Il parto pretermine è attualmente responsabile di circa il 75% delle morti neonatali (Guidelines N.I.C.E., 2008) e più del 90% delle morti neonatali riguarda nati con peso alla nascita  $\leq$  a 2500gr (ONS, 2005).

Le gravidanze che si interrompono prima della 20<sup>a</sup> settimana di gestazione sono tradizionalmente definite come aborto spontaneo, mentre quelle che terminano dopo la 20<sup>a</sup> settimana si definiscono come parto pretermine: la 20<sup>a</sup> e la 37<sup>a</sup> settimana completa definiscono, quindi, i limiti temporali del parto pretermine.

Un bambino nato sottopeso (LBW Low Birth Weight) pesa meno di 2500 grammi al momento del parto, indipendentemente dall'età gestazionale alla nascita. Questo significa che i bambini nati sottopeso non sono necessariamente nati prematuramente, sebbene esista un'ovvia associazione tra il peso alla nascita e la prematurità.

I bassi pesi alla nascita possono essere inoltre suddivisi in ulteriori categorie: peso molto basso alla nascita (VLBW) e peso estremamente basso alla nascita (ELBW):

- Basso peso alla nascita, meno di 2500 g;
- Peso molto basso alla nascita, meno di 1500 g;
- Peso estremamente basso alla nascita, meno di 1000 g.

I bambini nati sottopeso comprendono quelli nati pretermine e quelli la cui crescita è stata compromessa nell'utero.

Un bambino il cui peso sia significativamente inferiore alla norma per la popolazione ed è, in genere, nato prematuramente, è detto sottopeso per l'età gestazionale (SGA Small for Gestational Age). La causa dell'SGA può essere patologica o non patologica. Il ritardo di crescita intrauterina (IUGR) è una mancanza di normale crescita fetale ed è causato da più effetti avversi sul feto, che prevengono la realizzazione del potenziale di crescita normale. IUGR e SGA sono termini correlati, ma non sono sinonimi.

L'indice di Apgar (Apgar score) prende il nome da Virginia Apgar, una anestesista statunitense che lo ideò nel 1952, ed è il risultato derivante da alcuni controlli effettuati immediatamente dopo il parto e, in modo molto rapido, finalizzati a valutare la vitalità di un neonato e l'efficienza delle funzioni vitali primarie (Apgar 1953; Finster and Wood, 2005). In particolare, il metodo indica la capacità del neonato di sopravvivere in modo autonomo ed il suo adattamento alla vita extrauterina.

L'indice di Apgar si basa sulla valutazione di cinque parametri di base, ossia funzioni vitali alle quali si assegna un punteggio da zero a due. Il valore massimo dell'indice è quindi 10.

<b>Schema di Apgar per la valutazione della vitalità del neonato (Fonte Wikipedia)</b>			
<b>Parametro</b>	0 punti	1 punto	2 punti
<b>Battito cardiaco:</b>	assente	< 100 bpm	> 100 bpm
<b>Respirazione:</b>	assente	debole o irregolare	vigorosa con pianto
<b>Tono Muscolare:</b>	assente (atonia)	flessione accennata	movimenti attivi
<b>Riflessi: (risposta al catetere nasofaringeo)</b>	assente	scarsa	starnuto, pianto vivace, tosse
<b>Colore della pelle:</b>	cianotico o pallido	estremità cianotiche	normale

Il test viene effettuato a 1, 5 e 10 minuti di vita del neonato ma va ripetuto anche oltre, fino a stabilizzazione, se necessario.

I neonati con punteggio alla nascita inferiore a 4 sono gravemente depressi e necessitano di intervento medico immediato, quelli con punteggio fra 4 e 6 sono moderatamente "a rischio", bisognosi di assistenza, vigilanza e ripetizione del test ogni 5 minuti, i neonati con punteggio fra il 7 e il 10 sono considerati normali.

In definitiva, il CEDAP fornisce informazioni sia di carattere sanitario ed epidemiologico sia di carattere socio demografico, molto importanti ai fini della sanità pubblica e della statistica sanitaria e necessarie per la programmazione sanitaria provinciale.

Tale rilevazione è inoltre prevista dal Programma Statistico Nazionale e costituisce, pertanto, un adempimento di legge anche ai sensi del Decreto Legislativo n. 322/1989.

Per la natura dei dati rilevati, la loro consultazione si è strettamente attenuta alla normativa in materia di trattamento dei dati personali, nel rispetto della legge n. 675/1996 e successive integrazioni. I dati idonei ad identificare anche indirettamente i soggetti interessati sono comunque trattati nel rispetto dei principi contenuti nell'articolo 3, comma 4 e comma 5 del decreto legislativo 11 maggio 1999, n.135.

# ***RISULTATI***

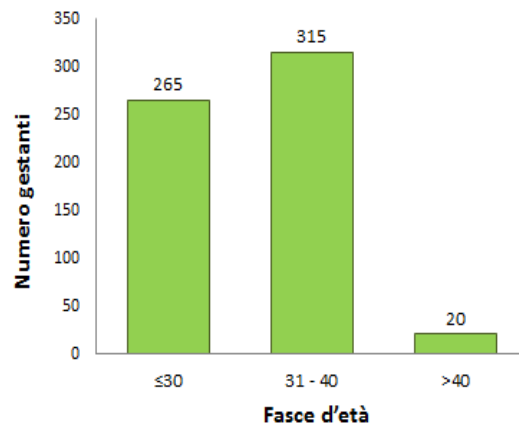
---

## 1. Risultati dei questionari

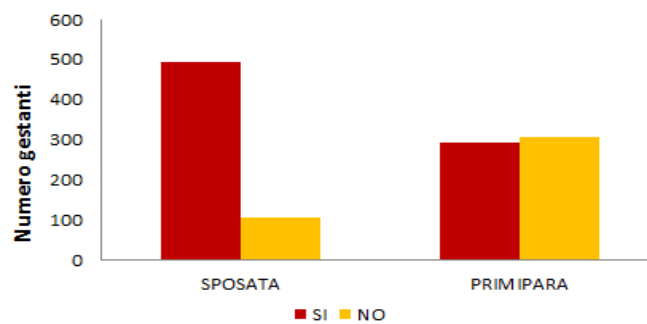
### 1.1 Caratteristiche demografiche

L'età media della popolazione esaminata in questo studio è 30.9 anni (Grafico 1). Le donne coniugate sono più numerose di quelle non coniugate (Grafico 2), mentre primipare e non-primipare rappresentano all'incirca il 50% della popolazione (Grafico 2).

**Grafico 1. Popolazione studiata suddivisa per fasce d'età**

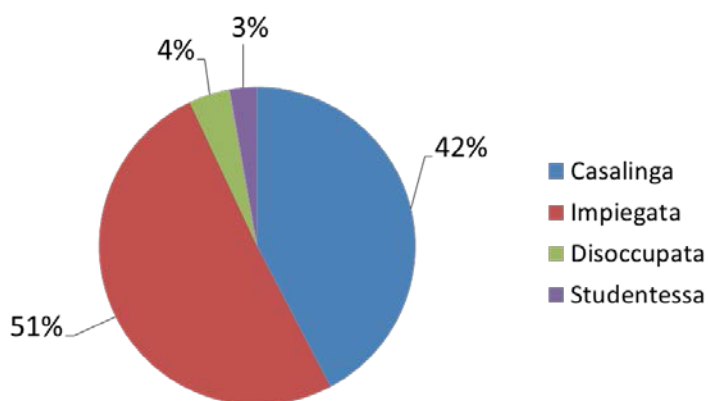


**Grafico 2. Stato civile e precedenti gravidanze del campione esaminato**

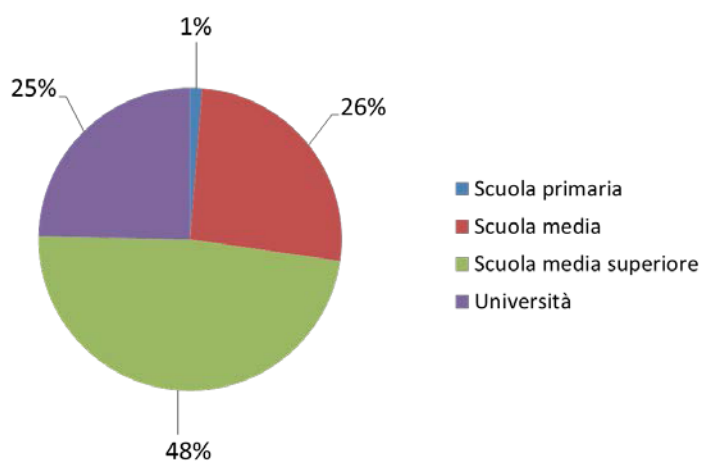


Prevalgono, all'interno del campione, donne con un *livello di istruzione medio-alto* che hanno frequentato una scuola media superiore o l'Università (Grafico 3) ed il 52% ha riferito di avere un'*occupazione* (Grafico 4).

**Grafico 3. Popolazione studiata suddivisa per livello di istruzione**

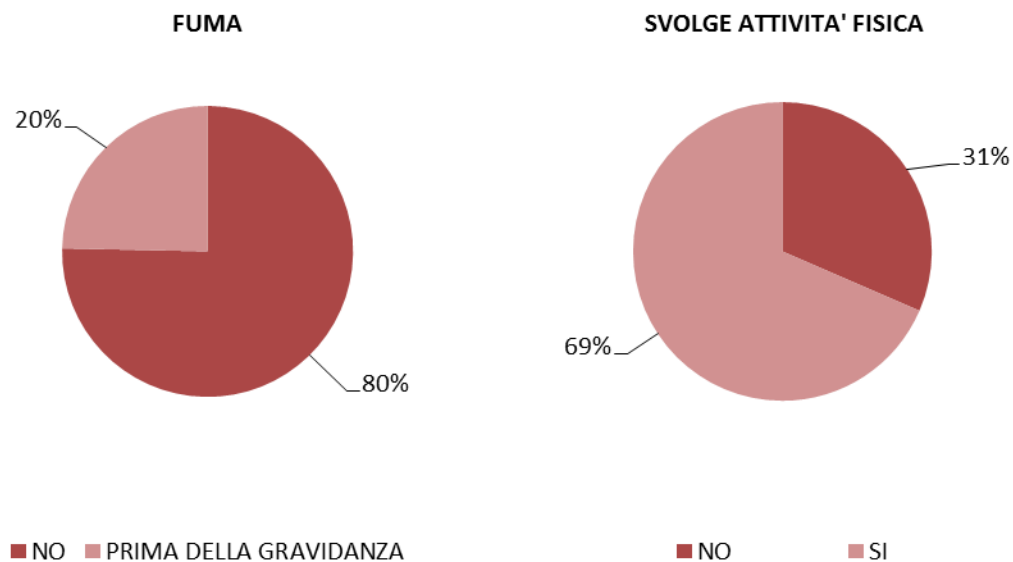


**Grafico 4. Popolazione studiata suddivisa per attività professionale**



La maggior parte delle gestanti intervistate non è fumatrice e svolge abitualmente attività fisica (Grafico 5).

**Grafico 5. Popolazione studiata suddivisa per abitudine al fumo e svolgimento di attività fisica**

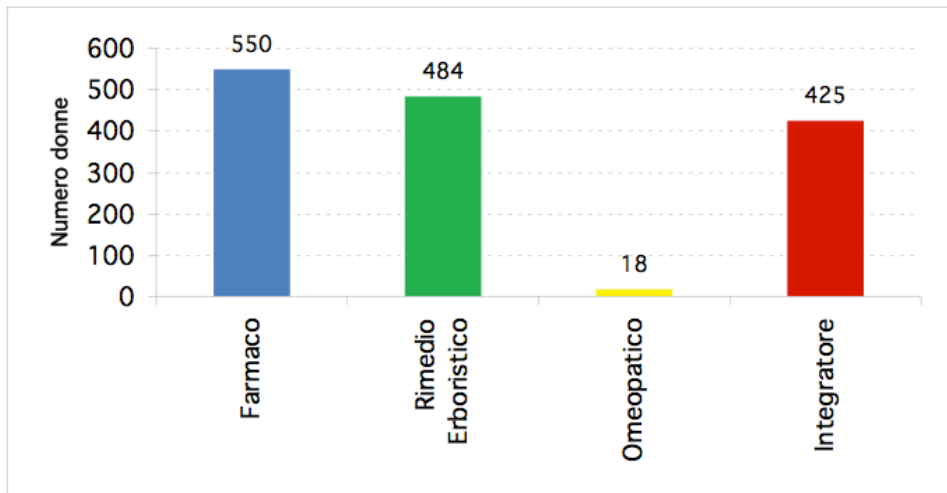


## 1.2 Utilizzo di sostanze durante la gravidanza

Il 98.5% delle donne esaminate ha assunto almeno un prodotto con finalità salutari o un farmaco nel periodo preso in considerazione.

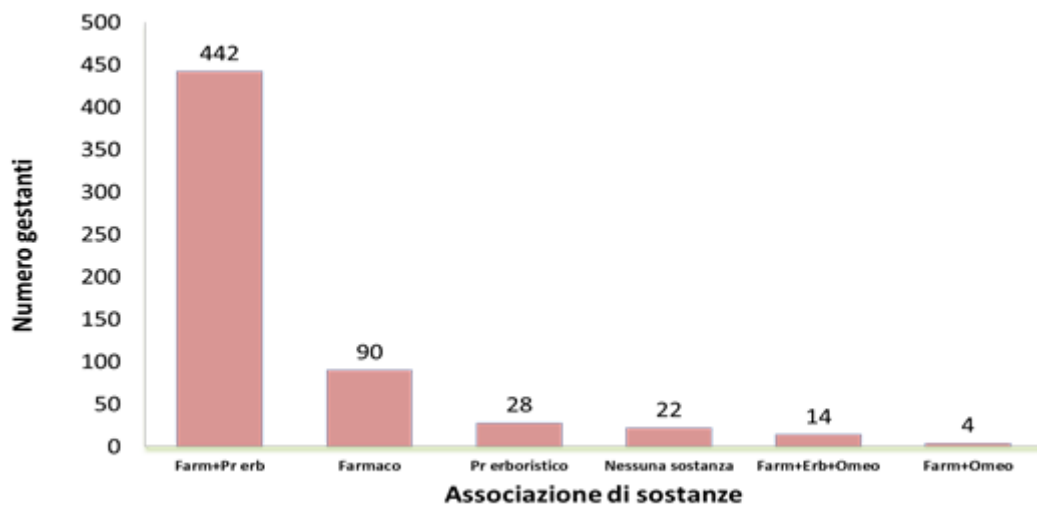
In particolare, 550 donne hanno riferito di aver assunto almeno un *farmaco*, 484 donne un *rimedio erboristico*, 18 donne un *rimedio omeopatico* e 425 donne hanno assunto *integratori* (Grafico 6).

**Grafico 6. Sostanze utilizzate durante la gravidanza nella popolazione studiata**



Nel seguente grafico (Grafico 7), il campione delle donne intervistate è stato suddiviso in base all'associazione di prodotti utilizzati durante l'intero periodo della gravidanza. Il 73.7% delle gestanti ha fatto ricorso ad una combinazione di farmaci e prodotti erboristici, il 15.0% solo farmaci, l'4.7% solo prodotti erboristici, il 3.7% non ha assunto nessuna sostanza, il 2.3% farmaci con prodotti erboristici ed omeopatici, lo 0.7% farmaci con omeopatici e non è presente nessuna associazione solo di prodotti erboristici ed omeopatici.

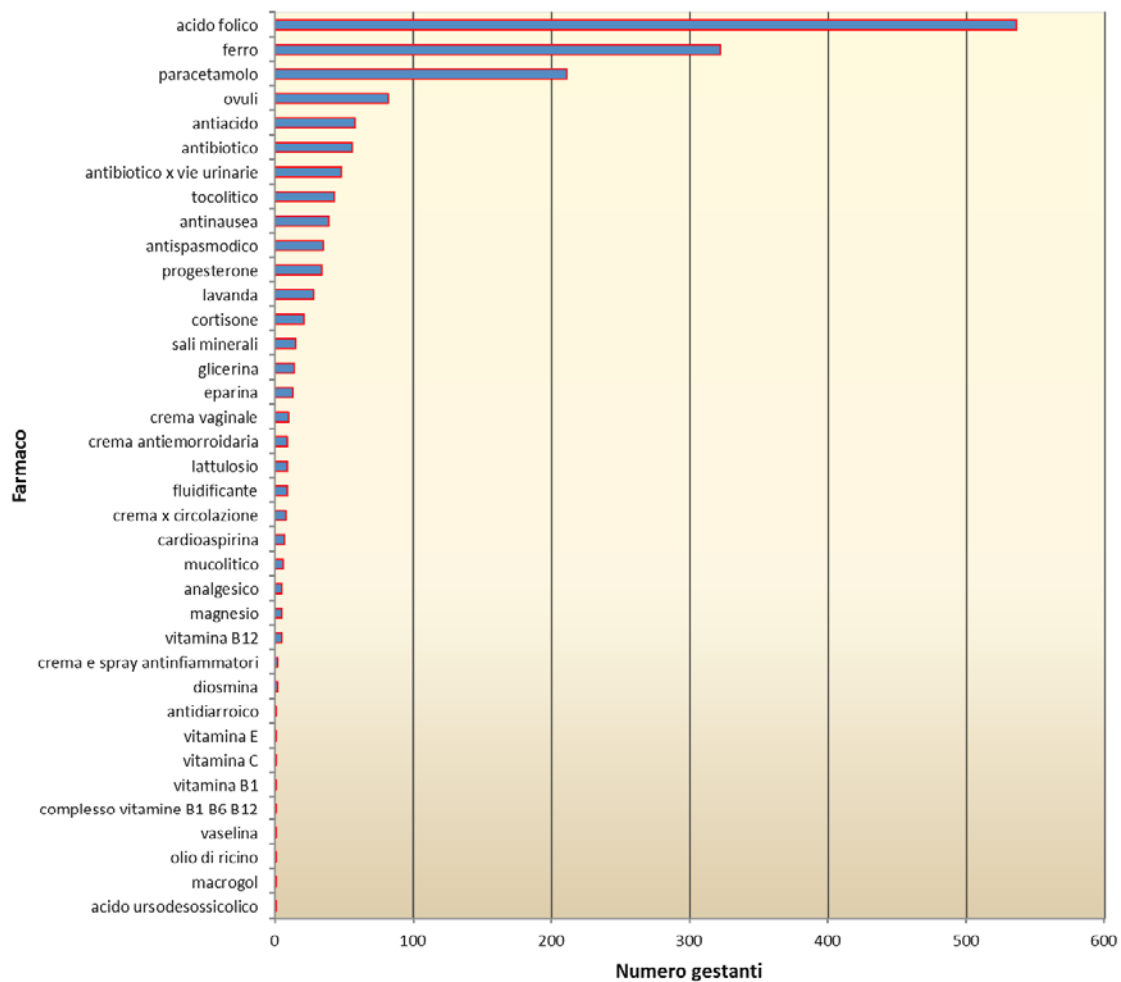
**Grafico 7. Stratificazione del campione nella popolazione studiata per associazione di sostanze utilizzate**



### 1.2.1 L'uso di farmaci

Il 91.7% delle donne intervistate ha assunto almeno un farmaco nell'arco della gravidanza. Il farmaco più utilizzato è l'acido folico, soprattutto nel primo trimestre della gravidanza; seguito dall'assunzione di ferro, nei trimestri successivi. Altri farmaci sono il paracetamolo come antidolorifico e per patologie febbrili e da raffreddamento, antiacidi ed antinausea, antibiotici, ovuli e lavande, antispasmodici e progesterone o tocolitici per minacce d'aborto, lassativi (Grafico 8).

**Grafico 8. Farmaci utilizzati durante la gravidanza nella popolazione studiata**



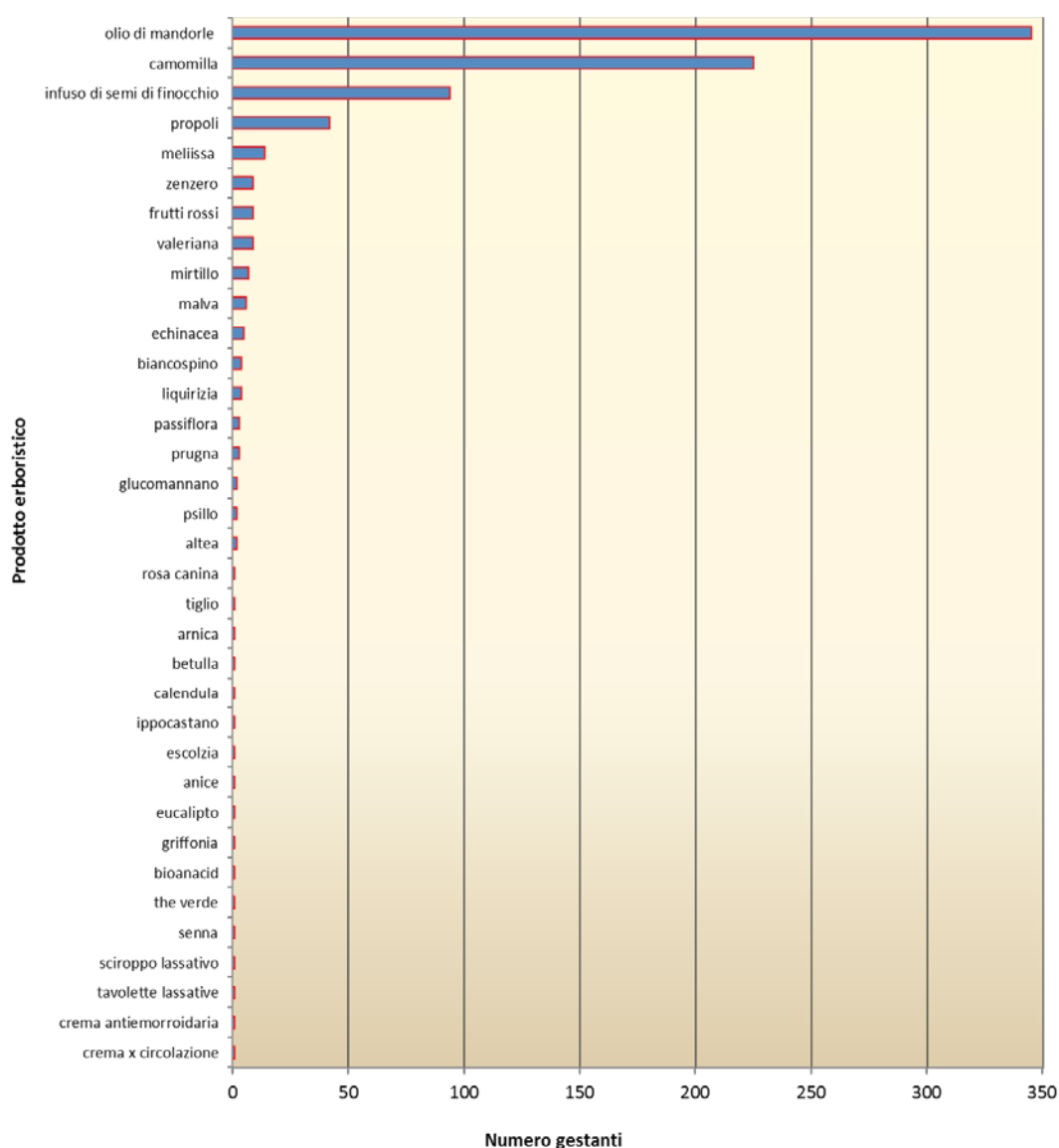


## 1.2.2 L'uso di prodotti erboristici

L'80.7% delle donne intervistate ha riferito l'utilizzo di rimedi erboristici.

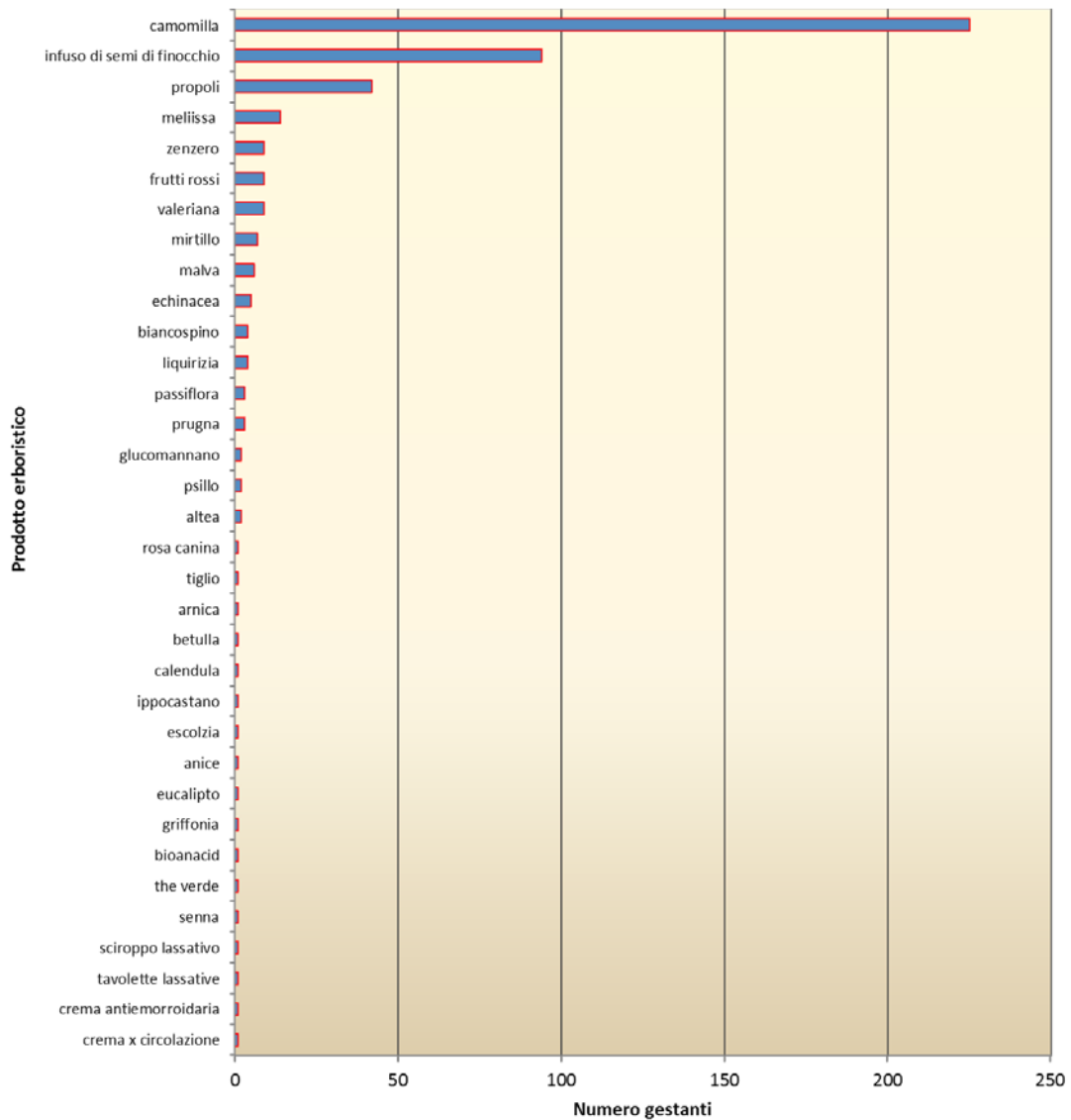
Come riportato nel seguente grafico, i rimedi erboristici più frequentemente utilizzati sono stati olio di mandorle per uso topico, camomilla, finocchio, propoli, assunti complessivamente da utilizzatrici regolari. In altri casi, invece, sono stati assunti prodotti erboristici per problemi di stitichezza, di circolazione e di ansia (Grafico 9).

**Grafico 9. Rimedi erboristici utilizzati durante la gravidanza nella popolazione studiata**



Nel grafico seguente (Grafico 10) sono rappresentati solo i rimedi erboristici assunti per via orale, escludendo, quindi, i prodotti per uso topico come l'olio di mandorle.

**Grafico 10. Rimedi erboristici assunti per via orale durante la gravidanza nella popolazione studiata**



### 1.2.3 L'uso di omeopatici

Delle donne intervistate, il 3.0% ha riferito l'assunzione di un rimedio omeopatico: 4 hanno utilizzato "aconitum" per sindrome influenzale e da raffreddamento; 4 uno spray nasale, 2 "collinsonia" per costipazione e, a seguire, rimedi per favorire le contrazioni uterine ed indurre il travaglio, per favorire la produzione del latte materno, per la nausea e per infiammazioni alle alte vie respiratorie (Tabella 1).

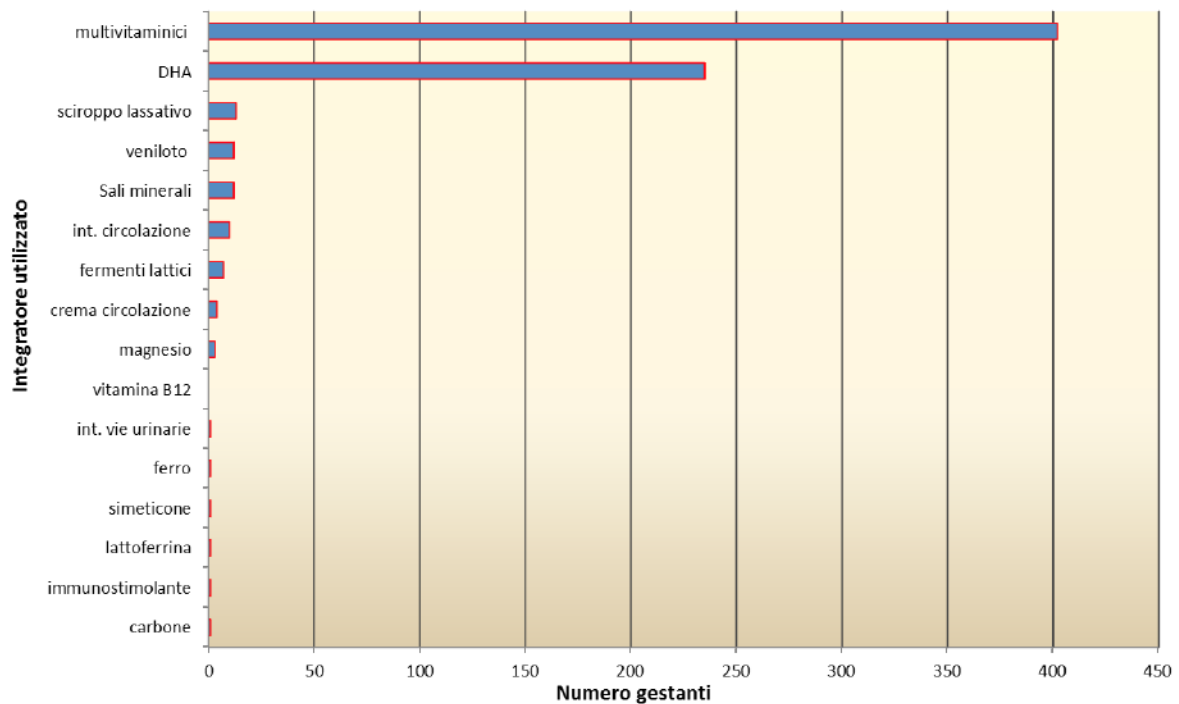
**Tabella 1. Rimedi omeopatici utilizzati durante la gravidanza nella popolazione studiata**

OMEOPATICO	INDICAZIONE
aconitum	sindrome influenzale
spray nasale	raffreddore
collinsonia	costipazione
ignatia	ansia, irritabilità
actea racemosa	ossitocico
pulsatilla	ossitocico
caulophillum	ossitocico
cimicifuga	ossitocico
apermus	ossitocico
apomorfin	nausea, vomito
cocculus	nausea, vomito
ricinus communis	aumentare produzione latte
urtica urens	favorire mantenimento latte
nux vomica	spasmi apparato digerente
poenia officinalis	antispasmodico
arnica	antidolorifico
mercurio	gola infiammata
omeotox	Infiammazione vie respiratorie
omeox	infiammazione vie respiratorie
euphorbium	problemi respiratori
R9	tosse
pomata	emorroidi

### 1.2.4 L'uso di integratori

Il 70.8% delle gestanti ha integrato il periodo della gravidanza utilizzando soprattutto multivitaminici e multiminerali, contenenti anche acido folico e ferro e di cui, alcuni, integrati anche con acidi grassi (DHA), con la funzione di fornire un ulteriore apporto di vitamine, minerali ed elementi necessari per l'aumentato fabbisogno di queste sostanze, sia per la madre che per il feto, nella particolare fase della gestazione (Grafico 11).

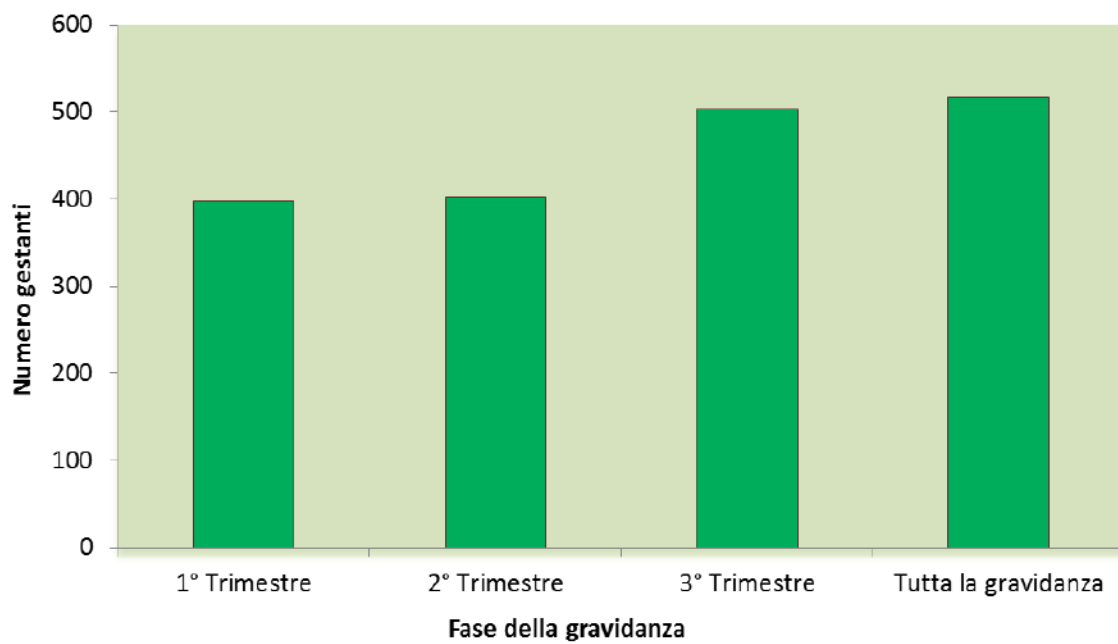
**Grafico 11. Integratori utilizzati durante la gravidanza nella popolazione studiata**



### 1.3 Modalità di assunzione

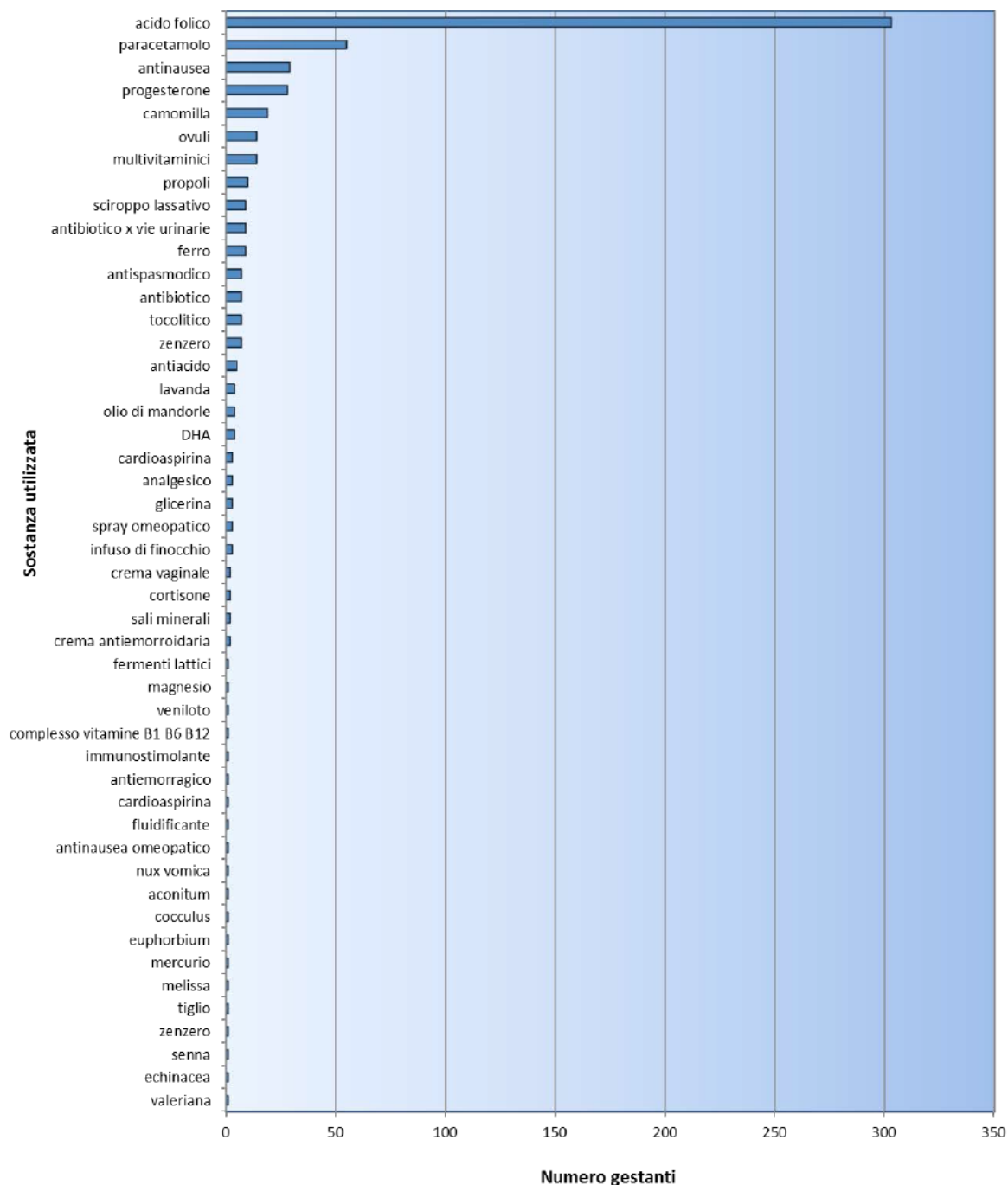
Analizzando l'assunzione complessiva di sostanze nelle varie fasi della gestazione, è stato osservato un utilizzo costante nell'arco dell'intera durata della gravidanza (Grafico 12).

**Grafico 12. Sostanze assunte nelle varie fasi della gravidanza nella popolazione studiata**

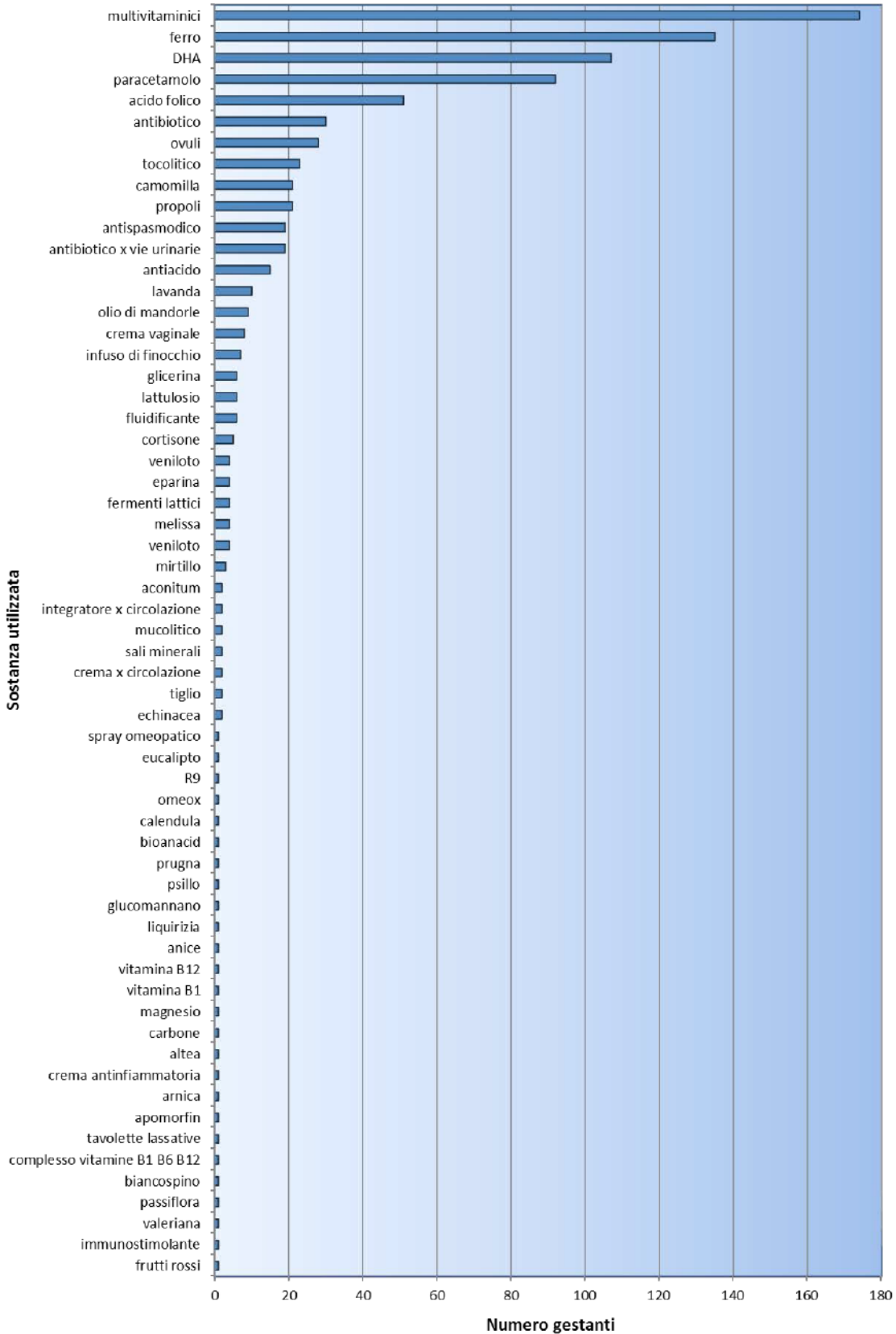


Di seguito (Grafici 13-16), sono elencati i singoli prodotti assunti nel primo trimestre, nel secondo trimestre, nel terzo trimestre e per l'intera durata della gravidanza.

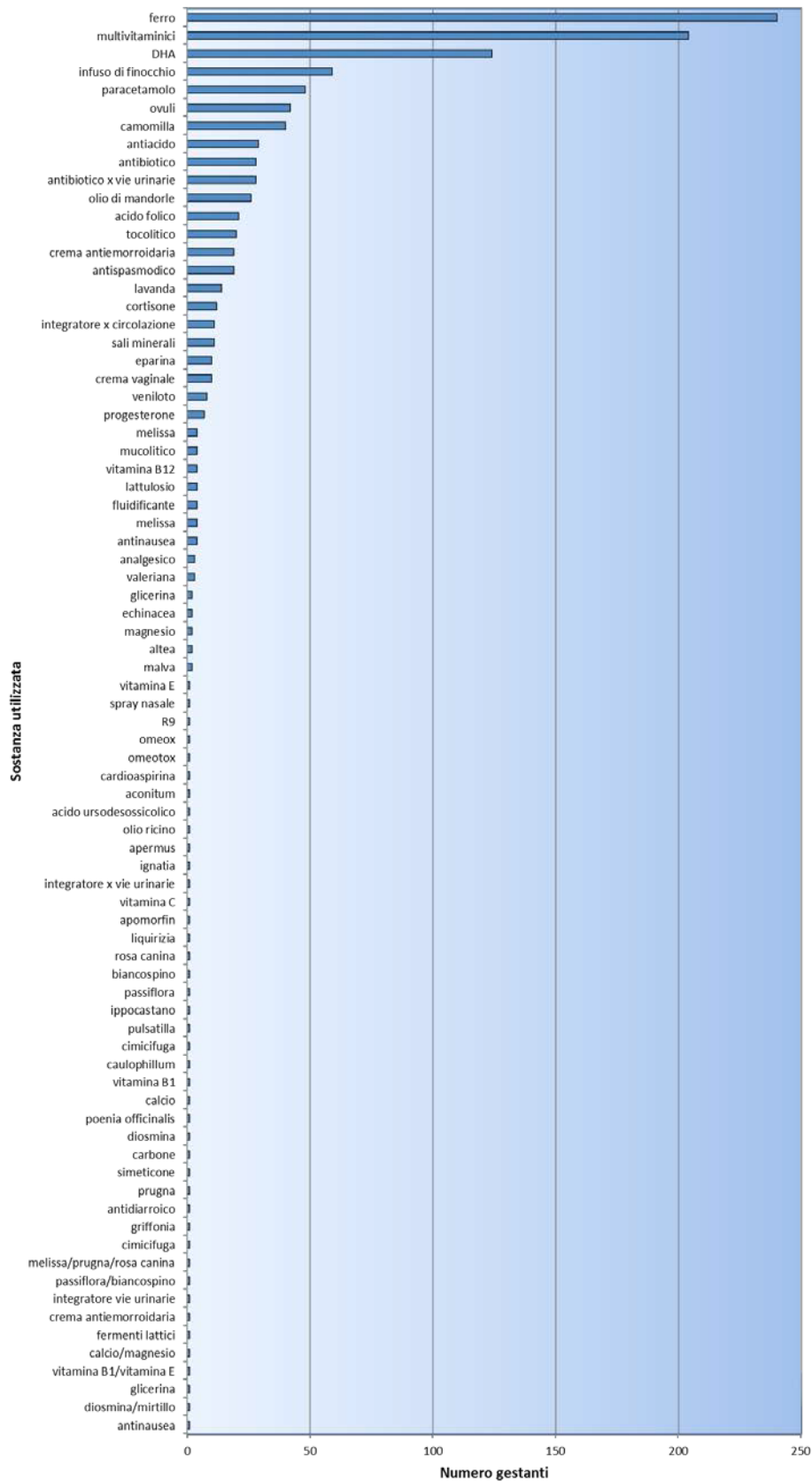
**Grafico 13. Sostanze utilizzate nel 1° trimestre nella popolazione studiata**



**Grafico 14. Sostanze utilizzate nel 2° trimestre nella popolazione studiata**

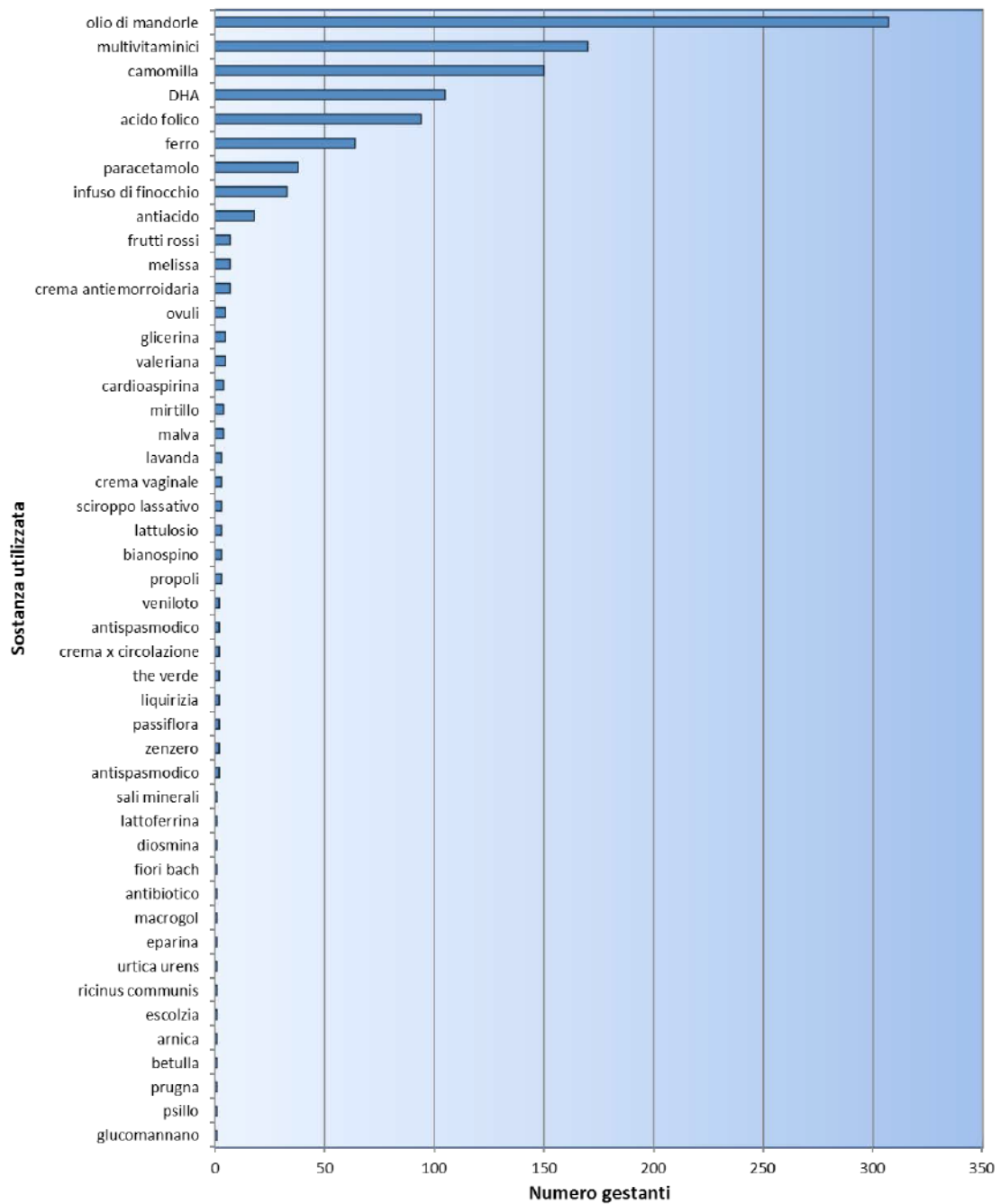


**Grafico 15. Sostanze utilizzate nel 3° trimestre nella popolazione studiata**



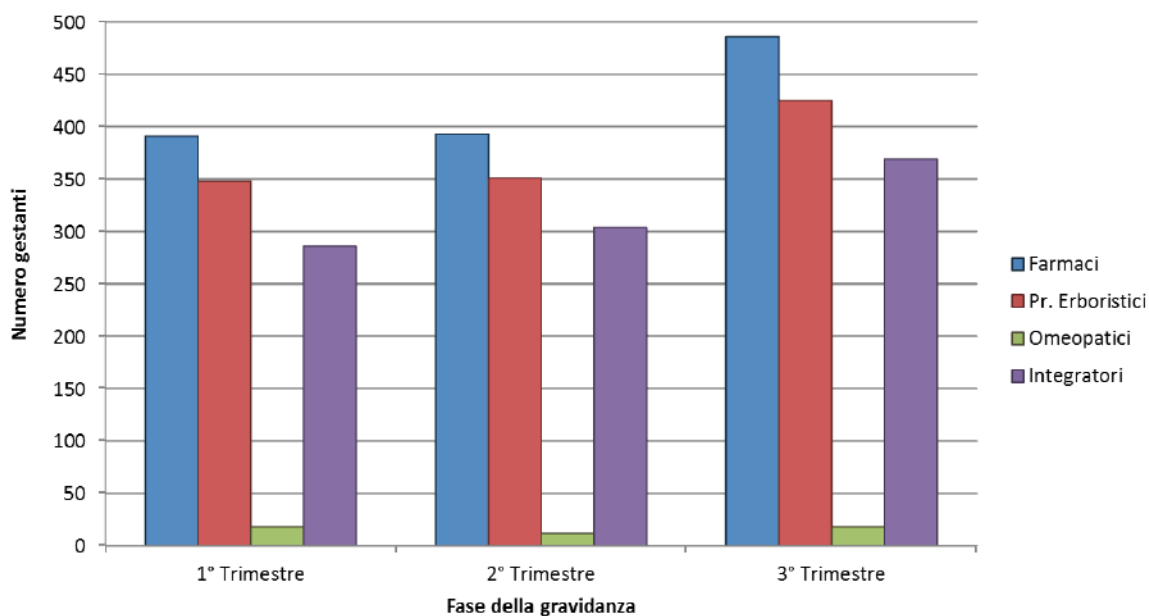


**Grafico 16. Sostanze utilizzate per tutta la durata della gravidanza nella popolazione studiata**

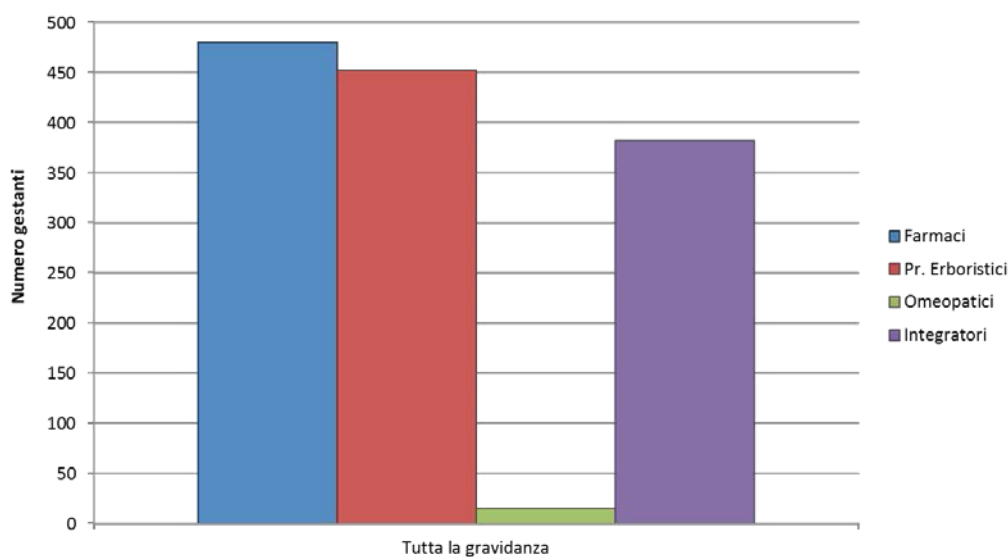


I seguenti due grafici rappresentano la rilevanza dell'utilizzo di farmaci, di prodotti erboristici, di prodotti omeopatici e di integratori distinti nelle tre fasi della gravidanza (Grafico 17) e per l'intera durata della gravidanza (Grafico 18).

**Grafico 17. Suddivisione delle classi di sostanze utilizzate nelle varie fasi della gravidanza nella popolazione studiata**



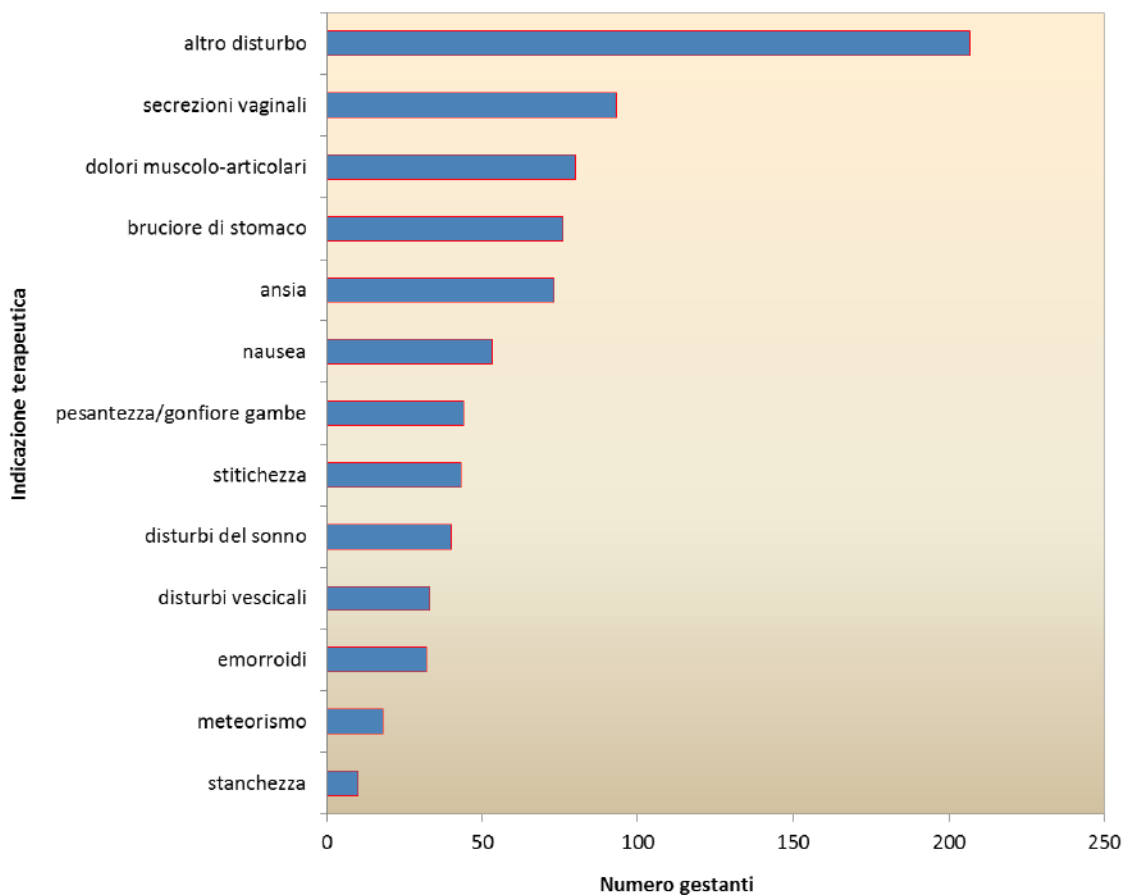
**Grafico 18. Suddivisione delle classi di sostanze utilizzate per tutta la durata della gravidanza nella popolazione studiata**



Ragioni comuni per il ricorso ai vari rimedi, durante la gestazione, sono state, soprattutto, la cura di sintomi e problemi legati alla gravidanza: secrezioni vaginali, nausea e bruciore di stomaco, emorroidi, fragilità capillare, pesantezza degli arti inferiori, costipazione, ansia, disturbi del sonno, infezioni vescicali, prevenzione delle smagliature e miglioramento dell'elasticità della pelle (Grafico 19).

La voce altro disturbo comprende, principalmente, sindromi influenzali e da raffreddamento, emicrania e contrazioni uterine.

**Grafico 19. Indicazioni terapeutiche dei rimedi utilizzati in gravidanza nella popolazione studiata**

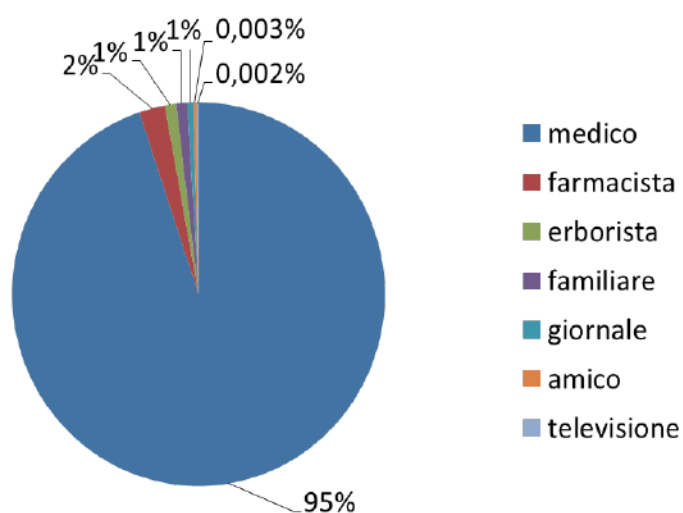


Per la quasi totalità delle partorienti, che hanno assunto almeno una delle suddette sostanze, il prodotto è stato prescritto dal medico (Grafico 20).

In particolare, le gestanti si sono rivolte al medico per l'utilizzo di farmaci ed integratori multivitaminici e multiminerali, mentre l'utilizzo di rimedi omeopatici è stato consigliato in prevalenza dal farmacista.

Per quanto riguarda i prodotti erboristici, invece, occorre sottolineare che, a parte il consiglio di familiari, amici e la pubblicità di giornali, la maggior parte del ricorso a rimedi erboristici è fatto sulla base di credenze o opinioni della loro assoluta innocuità.

**Grafico 20. Fonti di informazione medica nella popolazione studiata**

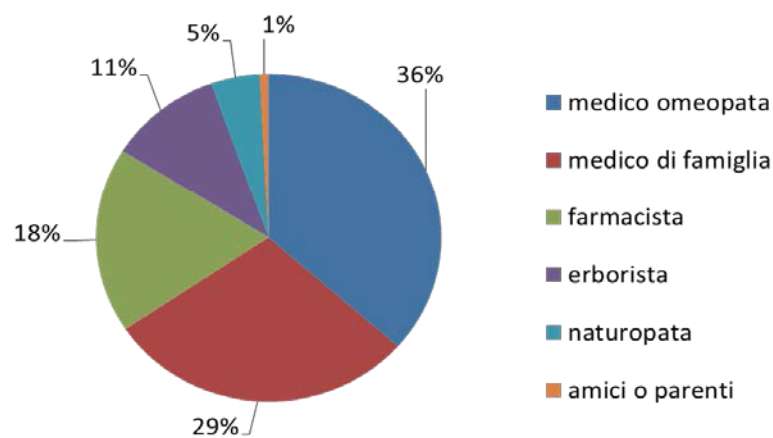


Soltanto una delle donne che hanno assunto rimedi erboristici ha dichiarato di essere stata male in seguito all'assunzione del prodotto; in particolare, per l'assunzione orale, 2 volte al giorno per 1 giorno, di uno sciroppo contenente melissa, psillo e glucomannano. La *reazione avversa* riportata è stata un'accentuazione del mal di pancia manifestatosi subito dopo l'assunzione delle erbe, durato 2 giorni e curato sospendendo l'assunzione del prodotto. Nessuna delle donne che hanno riferito di aver assunto rimedi omeopatici ed integratori ha riportato effetti collaterali.

#### 1.4 Atteggiamento verso la medicina complementare

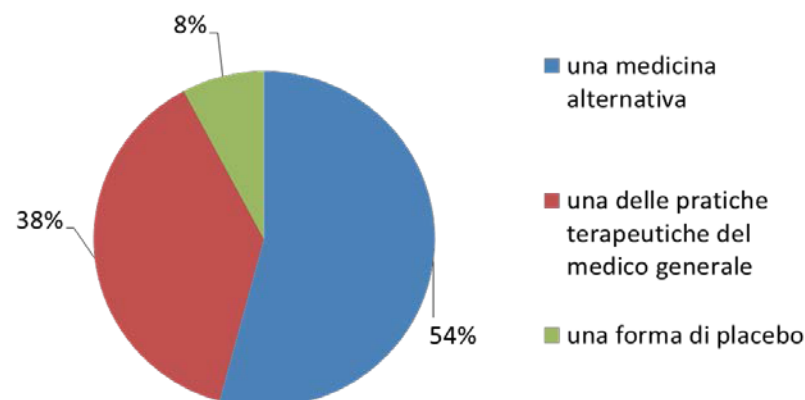
La maggior parte delle donne che ha risposto al questionario ritiene che la figura che possiede maggiori *competenze* per consigliare e/o prescrivere un rimedio erboristico e/o un rimedio omeopatico sia il medico omeopata (41%), seguito dal medico di famiglia (29%) (Grafico 21).

**Grafico 21. Figure professionali a cui viene attribuita la competenza sulle medicine complementari**

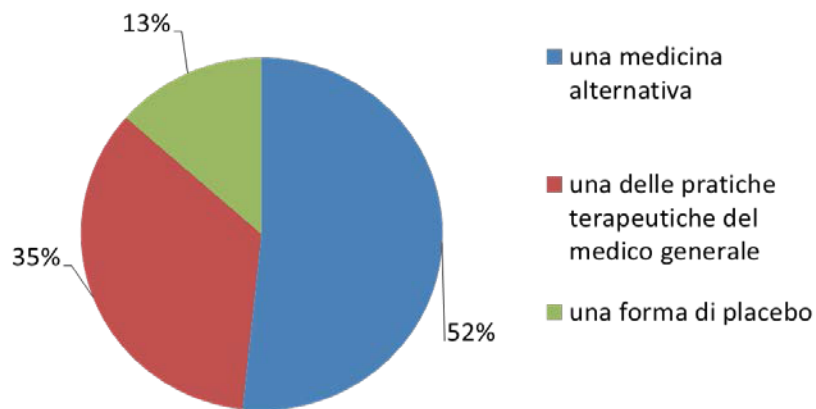


La gran parte delle donne intervistate considera la fitoterapia (Grafico 22) e l'omeopatia (Grafico 23) *una medicina alternativa*.

**Grafico 22. Concetto di Fitoterapia nella popolazione studiata**

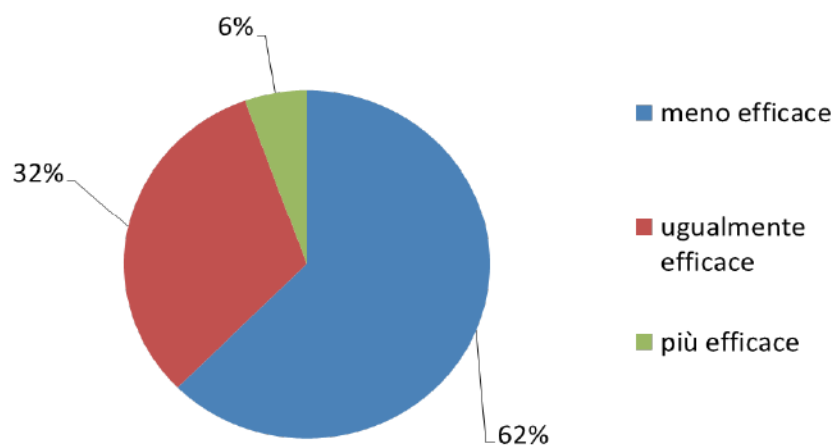


**Grafico 23. Concetto di Omeopatia nella popolazione studiata**

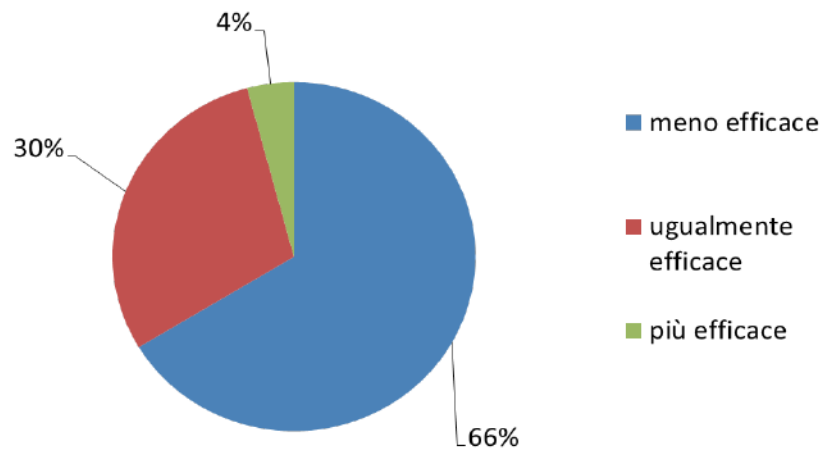


Più della metà delle donne che hanno partecipato all'indagine ritiene che il prodotto erboristico (Grafico 24) ed il prodotto omeopatico (Grafico 25) siano *meno efficaci* rispetto al farmaco.

**Grafico 24. Efficacia del Rimedio erboristico secondo la popolazione studiata**

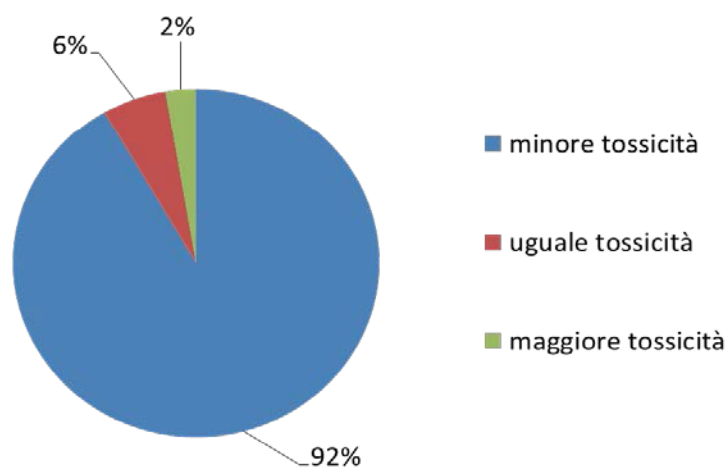


**Grafico 25. Efficacia del Rimedio omeopatico secondo la popolazione studiata**

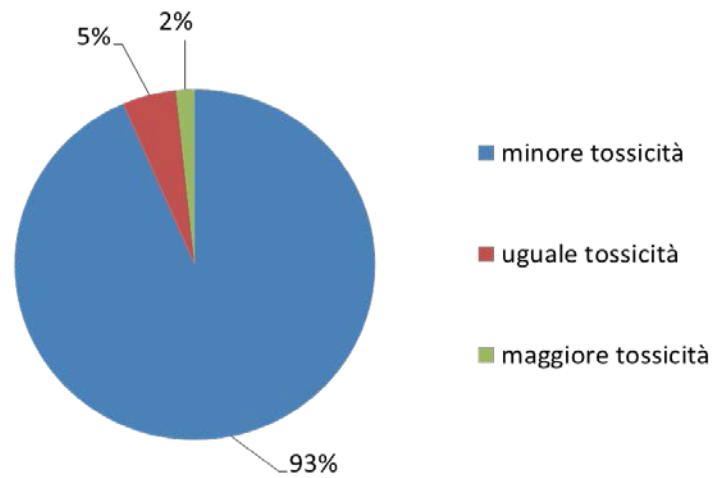


La maggior parte delle donne intervistate ritiene che il prodotto erboristico (Grafico 26) ed il prodotto omeopatico (Grafico 27) presentino *minore tossicità* rispetto al farmaco. In questo caso, il dato è abbastanza netto mettendo in risalto la sicurezza percepita nell'utilizzare questi rimedi.

**Grafico 26. Tossicità del Rimedio erboristico secondo la popolazione studiata**

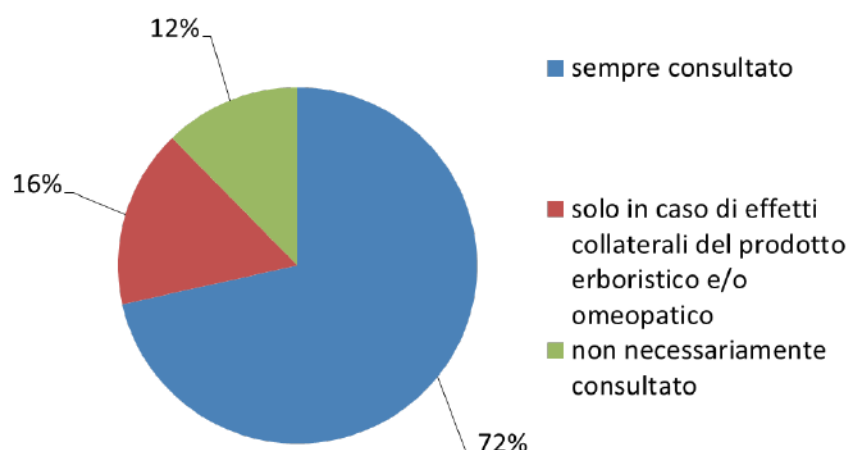


**Grafico 27. Tossicità del Rimedio omeopatico secondo la popolazione studiata**



Il 72% (429) delle donne che hanno risposto al questionario ritiene che il *medico debba essere sempre consultato* quando si assume un rimedio erboristico e/o un rimedio omeopatico (Grafico 28).

**Grafico 28. Necessità della consultazione del medico in caso di assunzione di rimedi erboristici ed omeopatici secondo la popolazione studiata**





## 2. Analisi statistica dei questionari

Dell'analisi statistica di tutti i risultati ottenuti dai questionari vengono, di seguito, riportati esclusivamente quelli statisticamente significativi.

Dalle caratteristiche socio-demografiche si è osservato che:

- l'età media delle donne che hanno riferito di aver fumato prima della gravidanza ( $29,2 \pm 5,9$  anni) è risultata significativamente inferiore rispetto all'età media ( $31,5 \pm 6,55$  anni) delle donne che hanno riferito di non fumare prima della gravidanza ( $t=3,8$ ;  $p=0,0001$ );
- la percentuale di donne con basso livello di istruzione che hanno riferito di svolgere attività fisica (17,9%) è risultata inferiore rispetto alle donne con un livello di istruzione alto (31,6%) (cioè le donne con un livello di istruzione superiore fanno più sport). Differenza statisticamente significativa (OR:0,5;  $\chi^2=12.1$ ;  $p=0,0009$ );
- l'età media delle donne che hanno riferito di svolgere attività fisica ( $31,8 \pm 5,5$  anni) è risultata significativamente superiore rispetto all'età media ( $30,6 \pm 5,7$  anni) delle donne che hanno riferito di non svolgere attività fisica ( $t=2,6$ ;  $p=0,0050$ ).

Considerando l'assunzione di sostanze si è evidenziato che:

- l'età media delle donne che hanno riferito di assumere abitualmente farmaci al di fuori della gravidanza ( $31,8 \pm 5,1$  anni) è risultata significativamente superiore rispetto all'età media ( $30,8 \pm 5,8$  anni) delle donne che hanno riferito di non assumere farmaci abitualmente ( $t=1,7$ ;  $p=0,0427$ );
- la percentuale di donne che ha riferito di assumere abitualmente farmaci (25,9%) è risultata superiore rispetto alle donne che riferiscono di non avere queste abitudini (17,7%). Differenza statisticamente significativa (OR:1,6;  $\chi^2=5.3$ ;  $p=0,0210$ ).

Per quanto riguarda le opinioni e le percezioni delle gestanti sulle Terapie complementari alternative è risultato che:

- la percentuale di donne con basso livello di istruzione che considerano l'omeopatia una medicina alternativa (23,9%) è risultata inferiore rispetto alle donne con altra considerazione della fitoterapia (31%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,7;  $\chi^2=3,9$ ;  $p=0,0491$ );
- l'età media delle donne che hanno riferito di considerare come figura competente per consigliare fitoterapia e/o omeopatia il medico omeopata ( $31,8\pm 5,6$  anni) è risultata significativamente superiore rispetto all'età media ( $29,6\pm 5,6$  anni) delle donne che hanno riferito di considerare come riferimento altre figure professionali ( $t=4,6$ ;  $p=0,0000$ );
- l'età media delle donne che hanno riferito di considerare come figura competente per consigliare fitoterapia e/o omeopatia il medico di famiglia ( $30,4\pm 5,9$  anni) è risultata significativamente inferiore rispetto all'età media ( $31,6\pm 5,5$  anni) delle donne che hanno riferito di considerare come riferimento altre figure professionali ( $t=2,6$ ;  $p=0,0045$ );
- l'età media delle donne che hanno riferito di considerare come figura competente per consigliare fitoterapia e/o omeopatia l'erborista ( $29,9\pm 5,8$  anni) è risultata significativamente inferiore rispetto all'età media ( $31,2\pm 5,7$  anni) delle donne che hanno riferito di considerare come riferimento altre figure professionali ( $t=2,2$ ;  $p=0,0129$ );
- l'età media delle donne che hanno riferito di considerare come figura competente per consigliare fitoterapia e/o omeopatia il naturopata ( $32,3\pm 5,8$  anni) è risultata significativamente superiore rispetto all'età media ( $30,9\pm 5,7$  anni) delle donne che hanno riferito di considerare come riferimento altre figure professionali ( $t=1,6$ ;  $p=0,0470$ );

- la percentuale di donne con basso livello di istruzione che hanno riferito di ritenere come figura di competenza per consigliare e/o prescrivere fitoterapici e/o omeopatici il medico di famiglia (35,1%) è risultata superiore rispetto alle donne che per questo ruolo hanno altri riferimenti (20,1%). Differenza statisticamente significativa (OR:2,1;  $\chi^2=16,9$ ; p=0,0000);
- la percentuale di donne con basso livello di istruzione che hanno riferito di ritenere come figura di competenza per consigliare e/o prescrivere fitoterapici e/o omeopatici il medico omeopata (45,7%) è risultata inferiore rispetto alle donne che per questo ruolo hanno altri riferimenti (66,7%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,4;  $\chi^2=22,1$ ; p=0,0000);
- l'età media delle donne che hanno riferito di considerare l'omeopatia una medicina alternativa (31,6±5,7 anni) è risultata significativamente superiore rispetto all'età media (30,3±5,7 anni) delle donne che hanno riferito di considerare l'omeopatia in altro modo (t=2,9; p=0,0016);
- l'età media delle donne che hanno riferito di considerare l'omeopatia una delle pratiche del medico di famiglia (30,2±5,5 anni) è risultata significativamente inferiore rispetto all'età media (31,4±5,8 anni) delle donne che hanno riferito di considerare l'omeopatia in altro modo (t=2,2; p=0,0118);
- la percentuale di donne che hanno riferito di ritenere il fitoterapico come ugualmente efficace rispetto al farmaco (25,6%) è risultata inferiore tra le donne con basso livello di istruzione rispetto alle donne con alto livello di istruzione (34,4%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,6;  $\chi^2=4,2$ ; p=0,0369);
- l'età media delle donne che hanno riferito di ritenere il fitoterapico come più efficace rispetto al farmaco (29,1±7,1 anni) è risultata inferiore rispetto all'età media delle donne che hanno riferito altra efficacia (31,1±5,6 anni). Differenza statisticamente significativa (t=1,9; p=0,0263);

- la percentuale di donne che hanno riferito di ritenere l'omeopatico come ugualmente tossico rispetto al farmaco (7,9%) è risultata superiore tra le donne con basso livello di istruzione rispetto alle donne con alto livello di istruzione (3,7%). Differenza statisticamente significativa (OR:2,2;  $\chi^2=4,7$ ; p=0,0302);
- la percentuale di donne che hanno riferito di dover consultare il medico quando si assume un fitoterapico e/o un omeopatico solo in caso di effetti collaterali (8,5%) è risultata inferiore tra le donne con basso livello di istruzione rispetto alle donne con alto livello di istruzione (19%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,4;  $\chi^2=9,6$ ; p=0,0018);

L'olio di mandorle è risultato il prodotto erboristico più utilizzato nel periodo della gravidanza ed analizzando il gruppo di gestanti che ne hanno fatto uso è risultato che:

- la percentuale di donne che hanno conseguito la laurea ed hanno utilizzato olio di mandorle (67,6%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle donne con un titolo di studio inferiore (54,2%). Differenza statisticamente significativa (OR:1,7;  $\chi^2=8,1$ ; p=0,043);
- la percentuale di donne che hanno utilizzato olio di mandorle è risultata inferiore tra le donne che hanno riferito di aver avuto altri figli ed (53,6%) rispetto alle donne che non hanno avuto altri figli (61,6%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,7;  $\chi^2=4$ ; p=0,0456);
- la percentuale di donne che hanno riferito di lavorare ed hanno utilizzato olio di mandorle (65,4%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle donne che non lavorano (48,3%). Differenza statisticamente significativa (OR:2,1;  $\chi^2=17,7$ ; p=0,0000);
- la percentuale di donne che hanno riferito di svolgere attività fisica ed hanno utilizzato olio di mandorle (65,6%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle

donne che non svolgono abitualmente attività fisica (53,8%). Differenza statisticamente significativa (OR:1,6;  $\chi^2=7,4$ ;  $p=0,0064$ );

- la percentuale di donne che hanno riferito di aver assunto farmaci ed hanno utilizzato olio di mandorle (48,4%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle donne che non hanno assunto farmaci durante la gravidanza (59,8%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,6;  $\chi^2=5,2$ ;  $p=0,0221$ );
- la percentuale di donne che hanno riferito di considerare l'omeopatia come una forma di placebo ed hanno utilizzato olio di mandorle (46,9%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle donne che considerano in altro modo l'omeopatia (49,5%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,6;  $\chi^2=4,3$ ;  $p=0,0382$ );
- la percentuale di donne che hanno assunto olio di mandorle e hanno riferito di considerare come figura competente per consigliare fitoterapia e/o omeopatia il naturopata è risultata più elevata (82,6%) rispetto alle donne che hanno riferito di considerare come riferimento altre figure professionali (55,4%; OR: 3,8;  $\chi^2=12,8$ ;  $p=0,0003$ );
- la percentuale di donne che hanno riportato di considerare una minore tossicità dei fitoterapici rispetto ai farmaci ed hanno utilizzato olio di mandorle (58,9%) nel corso della gravidanza è risultata inferiore rispetto alle donne che considerano in altro modo la tossicità (42%). Differenza statisticamente significativa (OR:1,9;  $\chi^2=5,4$ ;  $p=0,0206$ );
- la percentuale di donne che ritengono che occorra sempre consultare il medico quando si assumono altre sostanze e che hanno utilizzato olio di mandorle (54,1%) nel corso della gravidanza è risultata maggiore rispetto alle donne che hanno riferito altre modalità di consultazione (65,5%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,6;  $\chi^2=6,3$ ;  $p=0,0124$ );
- la percentuale di donne che hanno riferito di dover consultare il medico solo in presenza di effetti collaterali causati dal fitoterapico e/o omeopatico e che hanno

utilizzato olio di mandorle (68%) nel corso della gravidanza è risultata maggiore rispetto alle donne che hanno riferito altre modalità di consultazione (55,5%). Differenza statisticamente significativa (OR:1,7;  $\chi^2=5,3$ ; p=0,0218).

La camomilla è il secondo rimedio erboristico più utilizzato nel corso della gravidanza:

- la percentuale di donne che hanno riferito di considerare l'omeopatia come una forma di placebo ed hanno utilizzato camomilla (27,1%) nel corso della gravidanza è risultata inferiore rispetto alle donne che considerano in altro modo l'omeopatia (39,1%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,6;  $\chi^2=4,3$ ; p=0,0388);
- la percentuale di donne che hanno riferito di considerare la fitoterapia ugualmente efficace rispetto ai farmaci ed hanno utilizzato camomilla (43,2%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle donne che considerano in altro modo la fitoterapia (34,8%). Differenza statisticamente significativa (OR:1,4;  $\chi^2=3,9$ ; p=0,0468);
- la percentuale di donne che hanno riferito di dover consultare il medico solo in presenza di effetti collaterali causati dal fitoterapico e/o omeopatico e che hanno utilizzato camomilla (47,4%) nel corso della gravidanza è risultata maggiore rispetto alle donne che hanno riferito altre modalità di consultazione (35,6%). Differenza statisticamente significativa (OR:1,6;  $\chi^2=4,8$ ; p=0,0275).

Il terzo rimedio più utilizzato è l'infuso di semi di finocchio:

- la percentuale di donne che hanno riferito di considerare la fitoterapia come una pratica terapeutica del medico di famiglia e hanno utilizzato infuso di semi di finocchio (11,8%) nel corso della gravidanza è risultata inferiore rispetto alle donne che considerano in altro modo la fitoterapia (18,0%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,6;  $\chi^2=4,1$ ; p=0,0436).

Segue la propoli:

- l'età media delle donne che hanno assunto propoli ( $33.3 \pm 5.5$  anni) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto all'età media ( $30,8 \pm 5,7$  anni) delle donne che non hanno assunto propoli. Differenza statisticamente significativa ( $t= 2,8$ ;  $p=0,0027$ );
- la percentuale di donne di età inferiore ai 30 anni che hanno assunto propoli (4,5%) nel corso della gravidanza è risultata inferiore rispetto alle donne età superiore alla classe considerata (9,2%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,4;  $\chi^2=5,9$ ;  $p=0,0150$ ); viceversa la percentuale di donne di età superiore ai 40 anni che hanno assunto propoli (20%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle donne età inferiore alla classe considerata (6,5%). Differenza statisticamente significativa (OR:3,6;  $\chi^2=5,3$ ;  $p=0,0205$ );
- la percentuale di donne che hanno conseguito il titolo di scuola secondaria ed hanno assunto propoli (3,2%) nel corso della gravidanza è risultata inferiore rispetto alle donne con un titolo di studio inferiore o superiore (8,3%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,4;  $\chi^2=4,6$ ;  $p=0,0308$ );
- la percentuale di donne che hanno basso livello culturale ed hanno assunto propoli (3,1%) nel corso della gravidanza è risultata inferiore rispetto alle donne con un titolo di studio superiore (8,5%). Differenza statisticamente significativa (OR:0,3;  $\chi^2=5,4$ ;  $p=0,0200$ );
- la percentuale di donne che hanno riferito di svolgere attività fisica ed hanno assunto propoli (12,7%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle donne che non svolgono abitualmente attività fisica (4,4%). Differenza statisticamente significativa (OR:3,2;  $\chi^2=13,8$ ;  $p=0,0002$ );
- la percentuale di donne che hanno riferito di ritenere come figura di competenza per consigliare e/o prescrivere fitoterapici e/o omeopatici il *medico omeopata* e che hanno assunto propoli (9,0%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle donne che per questo ruolo hanno altri riferimenti (3,8%). Differenza statisticamente

significativa (OR:2,5;  $\chi^2=5,9$ ;  $p=0,0155$ ); la percentuale di donne che hanno riferito di ritenere come figura di competenza per consigliare e/o prescrivere fitoterapici e/o omeopatici il *naturopata* e che hanno assunto propoli (19,6%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle donne che per questo ruolo hanno altri riferimenti (5,9%). Differenza statisticamente significativa (OR:3,8;  $\chi^2=12,1$ ;  $p=0,0005$ );

- la percentuale di donne che hanno riferito maggiore tossicità dei fitoterapici e che hanno assunto propoli (25,0%) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto alle donne che hanno riferito uguale o più bassa tossicità (6,5%). Differenza statisticamente significativa (OR:4,8;  $\chi^2=8,1$ ;  $p=0,0042$ );
- la percentuale di donne che hanno riferito di dover consultare il medico solo in presenza di effetti collaterali causati dal fitoterapico e/o omeopatico e che hanno assunto propoli (13,4%) nel corso della gravidanza è risultata maggiore rispetto alle donne che hanno riferito altre modalità di consultazione (5,8%). Differenza statisticamente significativa (OR:2,5;  $\chi^2=7,3$ ;  $p=0,0070$ ).

Per ciò che riguarda l'omeopatia, di cui è stata rilevata una scarsa conoscenza tra le intervistate, è risultato che:

- l'età media delle donne che hanno assunto omeopatici ( $35\pm 4,4$  anni) nel corso della gravidanza è risultata superiore rispetto all'età media ( $30,9\pm 5,7$  anni) delle donne che non hanno assunto omeopatici. Differenza statisticamente significativa ( $t=3$ ;  $p=0,0012$ ).



### 3. CEDAP

#### 3.1 Risultati e analisi statistica dei CEDAP

E' stato possibile recuperare i CEDAP di 573 partorienti delle 600 intervistate. Come mostra la tabella riassuntiva delle caratteristiche delle gestanti (Tabella 2), non sono state riscontrate molte differenze tra le utilizzatrici e le non utilizzatrici di prodotti erboristici per quanto riguarda le caratteristiche socio-demografiche. È risultata una differenza statisticamente significativa tra le donne impiegate che utilizzano prodotti erboristici e le non utilizzatrici (55.6% vs. 44.8%,  $\chi^2 = 4.3$ ,  $p = 0.0371$ ).

**Tabella 2. Informazioni sulle gestanti**

	Totale (n=600)	Utilizzatrici fitoterapico (n=484)	Non utilizzatrici fitoterapico (n=116)	Valore p
<hr/>				
Età				
≤30	265 (44.2)	210 (43.4)	55 (47.4)	
31_40	315 (52.5)	259 (53.5)	48 (48.3)	
>40	20 (3.3)	15 (3.1)	4 (4.3)	NS
Stato civile				
Sposata	493 (82.2)	393 (81.2)	100 (86.2)	
Non sposata	107 (17.8)	91 (18.8)	16 (13.8)	NS
Livello di educazione				
Scuola primaria	8 (1.3)	8 (1.6)	0 (0)	
Scuola secondaria	156 (26.0)	127 (6.4)	29 (25.0)	
Scuola superiore	288 (48.0)	223 (46.1)	65 (56.0)	
Laurea	148 (24.7)	126 (26.0)	22 (19.0)	NS

Abitudine al fumo				
Si (prima della gravidanza)	125 (20.8)	105 (21.7)	20 (17.2)	
Si (durante la gravidanza)	23 (3.8)	21 (4.3)	2 (1.7)	
No	452 (75.3)	358 (73.9)	94 (1.3)	NS
Lavoro				
Si	321 (53.5)	269 (55.6)	52 (44.8)	$\chi^2=4.3$
No	279 (46.5)	215 (44.2)	64 (55.2)	p=0.03
Attività fisica				
Si	189 (31.5)	158 (32.6)	31 (26.7)	
No	411 (68.5)	326 (67.4)	85 (73.3)	NS
Altri figli				
Si	308 (48.7)	248 (51.2)	60 (51.7)	
No	292 (51.3)	236 (48.8)	56 (48.3)	NS
Luogo di residenza				
Area rurale	261 (43.5)	209 (43.2)	52 (44.8)	
Area urbana	339 (56.5)	275 (56.8)	64 (55.2)	NS

Nella tabella seguente (Tabella 3) sono riassunte tutte le informazioni riguardanti precedenti parti, ed informazioni sull'ultima gravidanza e sul parto.

Nel 1.4% (n=8) dei casi si è verificato un *difetto di accrescimento del feto*.

**Tabella 3. Informazioni sulla gravidanza ed il parto**

	Totale (n=573)	Utilizzatrici fitoterapico (n= 470)	Non utilizzatrici fitoterapico (n= 103)	Valore p
<b>Precedenti concepimenti</b>				
Si	300 (52.4)	239 (50.8)	61 (59.2)	
No	273 (47.6)	231 (49.1)	42 (40.8)	NS
<b>Decorso della gravidanza</b>				
Fisiologico	565 (98.6)	465 (98.9)	100 (97.1)	
Patologico	8 (1.4)	5 (1.1)	3 (2.9)	NS
<b>Difetto di accrescimento fetale</b>				
Si	8 (1.4)	5 (1.1)	3 (2.9)	
No	565 (98.6)	465 (98.9)	100 (97.1)	NS
<b>Modalità del travaglio</b>				
Spontaneo	365 (63.7)	290 (61.7)	75 (72.8)	
Indotto	91 (15.9)	79 (16.8)	12 (11.6)	
Non specificato	117 (20.4)	101 (16.8)	16 (15.5)	
Indotto con metodo farmacologico	49 (53.8)	43 (54.4)	6 (50)	
Amniorexi	27 (29.7)	25 (31.6)	2 (16.7)	

Non specificato	15 (16.5)	11 (13.9)	4 (33.3)
<b>Modalità del parto</b>			
Spontaneo, vaginale	383 (66.8)	307 (65.3)	76 (73.8)
Cesareo di elezione	104 (18.1)	92 (16.6)	12 (11.6)
Cesareo in travaglio	63 (11.0)	53 (11.3)	10 (9.7)
Con uso ventosa	16 (2.8)	13 (2.8)	3 (2.9)
Non specificato	7 (1.2)	5 (1.0)	2 (1.9)

La tabella seguente (Tabella 4) riassume le caratteristiche dei neonati, da cui non si riscontrano differenze statisticamente significative tra le utilizzatrici e le non utilizzatrici di prodotti erboristici nel loro complesso.

Il *peso medio* dei neonati alla nascita è  $3287.5 \pm 507.9$  (range 670-4820).

La *lunghezza media* dei bambini è di  $49,8 \pm 1,6$  (range 33-55).

La *circonferenza cranica media* è di  $34,2 \pm 1.9$  (range 24-50).

Il *punteggio APGAR medio* è risultato  $8,6 \pm 0,7$  (range 5-9).

**Tabella 4. Caratteristiche neonatali**

	Totale (n=573)	Utilizzatrici fitoterapico (n= 470)	Non utilizzatrici fitoterapico (n= 103)	Valore p
<b>Età gestazionale (valore medio)</b>	39.1 (1.7)	39.0 (1.7)	39.3 (1.5)	NS
<25	0	0	0	NS
25-28	1 (0.2)	1 (0.2)	0	NS
29-32	8 (1.4)	7 (1.5)	1 (1.0)	NS
33-36	15 (2.6)	11 (2.3)	4 (3.9)	NS
$\geq 37$	546 (95.3)	450 (95.7)	96 (93.2)	NS
Non specificato	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (1.9)	

<b>Peso alla nascita (g)</b>	3287.5 (507.9)	3287.4 (514.7)	3329.1 (476.0)	NS
<800	1 (0.2)	1 (0.2)	0	NS
800-1499	2 (0.3)	2 (0.4)	0	NS
1500-1999	7 (1.2)	7 (1.5)	0	NS
2000-2500	17 (3.0)	14 (3.0)	3 (2.9)	NS
>2500	539 (94.1)	441 (93.8)	98 (95.1)	NS
Non specificato	7 (1.2)	5 (1.1)	2 (1.9)	
<37 settimane	24	19	5	
>37 settimane	546	450	96	
Non specificato	3	1	2	
<b>Punteggio di Apgar</b>	8.6 (0.7)	8.6 (0.7)	8.6 (0.6)	NS
<b>Lunghezza</b>	49.8 (1.6)	49.8 (1.6)	50.0 (1.2)	NS
<b>Circonferenza del cranio</b>	34.2 (1.9)	34.1 (1.9)	34.4 (1.8)	NS
<b>Piccolo per età gestazionale</b>	35	29	6	NS

---

Nella tabella seguente (Tabella 5) sono riassunte le caratteristiche dei neonati delle gestanti che hanno fatto uso di prodotti omeopatici durante la gravidanza. Anche in questo caso non si riscontrano significative differenze.

**Tabella 5. Caratteristiche neonatali**

	Utilizzatrice omeopatico (n=18)	Non utilizzatrice omeopatico (n=555)	Valore p
<b>Età gestazionale (settimane)</b>	39.4 (1.2)	39.1 (1.7)	NS
<25	0	0	NS
25-28	0	1	NS
29-32	0	8	NS
33-36	1	14	NS
≥37	17	529	NS
Non specificato	0	3	
<b>Peso alla nascita (g)</b>	3419.7 (431.6)	3283.4 (509.9)	NS
<800	0	1	NS
800-1499	0	2	NS
1500-1999	0	7	NS
2000-2500	0	17	NS
>2500	17	522	NS
Non specificato	1	6	
<b>Punteggio di Apgar</b>	8.7 (0.5)	8.6 (0.7)	NS
<b>Lunghezza</b>	49.9 (0.8)	49.8 (1.6)	NS
<b>Circonferenza del cranio</b>	34.3 (1.1)	34.2 (1.9)	NS
<37 settimane	1	23	
>37 settimane	17	532	NS

### 3.2 Sostanze

Nelle tabelle seguenti sono stati valutati, singolarmente per i prodotti erboristici più utilizzati, i parametri del parto e dei neonati di donne che li hanno assunti.

#### 3.2.1 Camomilla

Nelle donne che hanno assunto camomilla nel corso della gravidanza, rispetto alle donne che non hanno assunto tale sostanza, sono risultate: un'età gestazionale inferiore ( $38,8 \pm 1,8$  vs  $39,2 \pm 1,6$ ;  $p=0,0012$ ); un peso alla nascita inferiore ( $3230,4 \pm 498,6$  vs  $3322,4 \pm 511,2$ ;  $p=0,0183$ ); una lunghezza del neonato inferiore ( $49,6 \pm 0,9$  vs  $49,9 \pm 1,6$ ;  $p=0,0428$ ).

---

Camomilla	USERS	NON USERS	Valore p
età gestazionale	38.8 (1.8)	39.2 (1.6)	<i>0.0012</i>
peso nascita	3230.4 (498.6)	3322.4 (511.2)	<i>0.0183</i>
lunghezza neonato	49.6 (0.9)	49.9 (1.6)	<i>0.0428</i>
circonferenza cranio neonato	34.1 (1.9)	34.2 (1.9)	0.2697
parto pretermine			
<37 week	12	12	
>37 week	205	344	NS
parto prematuro			
<2.500 grammi	14	20	
>2.500 grammi	203	336	NS
piccolo per età gestazionale			
<2.500 grammi e <37 settimana	17	18	
apgar	8.5 (0.6)	8.6 (0.6)	0.3931

---

### 3.2.2 Olio di mandorle

Il punteggio medio Apgar dei neonati di donne che hanno riferito nel corso della gravidanza l'utilizzo di olio di mandorle, è risultato statisticamente superiore ( $8,6\pm 0,6$ ) rispetto a quello di neonati di donne che non hanno utilizzato tale sostanza ( $8,5\pm 0,8$ ) ( $p=0,0017$ ).

---

Olio di mandorle	USERS	NON USERS	Valore p
età gestazionale	39.1 (0.9)	39.0 (0.1)	0.2453
peso nascita	3295.9 (502.6)	3275.4 (516.4)	0.3181
lunghezza neonato	49.8 (1.7)	49.8 (1.2)	0.4008
circonferenza cranio neonato	34.2 (2.0)	34.1 (1.7)	0.2089
parto pretermine			
<37 week	15	9	
>37 week	321	228	NS
parto prematuro			
<2.500 grammi	21	13	
>2.500 grammi	315	224	NS
piccolo per età gestazionale			
<2.500 grammi e <37 settimana	21	14	
apgar	8.6 (0.6)	8.5 (0.8)	0.0017

---



### 3.2.3 Infuso di semi di finocchio

Nelle donne che hanno assunto infuso di semi di finocchio nel corso della gravidanza, l'età gestazionale è risultata statisticamente inferiore ( $38.8 \pm 2.2$ ) rispetto alle donne che non hanno assunto tale sostanza ( $39.1 \pm 1.6$ ) ( $p=0,0256$ ).

Infuso di finocchio	USERS	NON USERS	Valore p
età gestazionale	38.8 (2.2)	39.1 (1.6)	0.0256
peso nascita	3261.6 (608.9)	3292.5 (486.6)	0.2974
lunghezza neonato	49.5 (2.6)	49.9 (1.2)	0.0653
circonferenza cranio neonato	34.4 (2.7)	34.1 (1.7)	0.1026
parto pretermine			
<37 week	4	20	
>37 week	88	461	NS
parto prematuro			
<2.500 grammi	7	27	
>2.500 grammi	85	454	NS
piccolo per età gestazionale			
<2.500 grammi e <37 settimana	7	28	
apgar	8.5 (0.7)	8.6 (0.7)	0.3511

### 3.2.4 Propoli

---

Propoli	USERS	NON USERS	Valore p
età gestazionale	39.1 (1.5)	39.1 (1.7)	0.4559
peso nascita	3276.1 (508.1)	3288.3 (508.4)	0.4422
lunghezza neonato	49.6 (1.3)	49.8 (1.6)	0.2370
circonferenza cranio neonato	34.5 (1.8)	34.1 (1.9)	0.8333
parto pretermine			
<37 week	3	21	
>37 week	36	513	NS
parto prematuro			
<2.500 grammi	3	31	
>2.500 grammi	36	503	NS
piccolo per età gestazionale			
<2.500 grammi e <37 settimana	5	30	
apgar	8.6 (0.7)	8.5 (0.6)	0.4854

---

### 3.2.5 Zenzero

---

Zenzero	USERS	NON USERS	Valore p
età gestazionale	38 (3.3)	39.1 (1.7)	0.0336
peso nascita	3146.2 (736.9)	3289.5 (504.6)	0.2145
lunghezza neonato	49.1 (3.9)	49.8 (1.5)	0.1024
circonferenza cranio neonato	32.1 (3.5)	34.2 (1.8)	0.0011
parto pretermine			
<37 week	7	23	
>37 week	1	542	NS
parto prematuro			
<2.500 grammi	1	33	
>2.500 grammi	7	532	NS
piccolo per età gestazionale			
<2.500 grammi e <37 settimana	1	34	
apgar	8.5 (0.5)	8.6 (0.7)	0.3863

---

### 3.2.6 Valeriana

---

Valeriana	USERS	NON USERS	Valore p
età gestazionale	39.1 (0.8)	39.0 (1.7)	0.4846
peso nascita	3436.2 (375.5)	3285.3 (509.5)	0.2023
lunghezza neonato	50.3 (0.7)	49.8 (1.5)	0.2123
circonferenza cranio neonato	34.1 (2.0)	34.2 (1.9)	0.4819
parto pretermine			
<37 week	0	24	
>37 week	8	541	NS
parto prematuro			
<2.500 grammi	0	7	
>2.500 grammi	8	558	NS
piccolo per età gestazionale			
<2.500 grammi e <37 settimana	0	35	
apgar	8.6 (0.5)	8.6 (0.7)	0.4040

---

### 3.2.7 Echinacea

---

Echinacea	USERS	NON USERS	Valore p
età gestazionale	39.6 (1.5)	39.1 (1.7)	0.2573
peso nascita	3327 (367.3)	3287.1 (509.3)	0.5693
lunghezza neonato	50.2 (1.1)	49.8 (1.6)	0.2912
circonferenza cranio neonato	35 (1.1)	34.1 (1.9)	0.1929
parto pretermine			
<37 week	0	24	
>37 week	5	544	NS
parto prematuro			
<2.500 grammi	0	34	
>2.500 grammi	5	534	NS
piccolo per età gestazionale			
<2.500 grammi e <37 settimana	0	35	
apgar	8.6 (0.9)	8.6 (0.7)	0.4571

---

### 3.2.8 Integratori

Nelle donne che hanno riferito l'assunzione di integratori durante la gravidanza, non sono risultate differenze statisticamente significative.

Integratore	USERS	NON USERS	Valore p
età gestazionale	39.1 (1.7)	39.1 (1.6)	0.4867
peso nascita	3305.5 (513.5)	3241.6 (492.3)	0.0890
lunghezza neonato	49.8 (1.6)	49.8 (1.3)	0.3199
circonferenza cranio neonato	34.2 (1.9)	34.0 (1.9)	0.1142
parto pretermine			
<37 week	14	7	NS
>37 week	394	155	NS
parto prematuro			
<2.500 grammi	22	12	
>2.500 grammi	389	150	NS
piccolo per età gestazionale			
<2.500 grammi e <37 settimana	23	12	
apgar	8.6 (0.7)	8.5 (0.6)	0.4760

***DISCUSSIONE***  
***E CONCLUSIONI***

---

## 1. DISCUSSIONE

L'80.7% delle intervistate del mio studio ha utilizzato almeno un prodotto erboristico nel corso della gravidanza, con un aumento dell'uso nel terzo trimestre. I dati raccolti in questo studio indicano una prevalenza dell'uso di CAM (Complementary and Alternative Medicine) in percentuale superiore rispetto a quella riportata da altri autori in Italia. In uno studio simile, che ha raccolto i dati nei reparti di Maternità degli Ospedali di Padova e Rovereto, è stato riscontrato che il 36.7% delle gestanti ha utilizzato prodotti erboristici per tutta la durata della gravidanza (Cuzzolin et al., 2010); in altri due studi, sempre italiani, di cui uno svolto presso i reparti Maternità degli Ospedali di Padova, Modena e Reggio Emilia (Facchinetti et al., 2012) e l'altro svolto presso due reparti Maternità di Firenze (Lapi et al., 2010), rispettivamente il 42% ed il 48% delle gestanti hanno utilizzato almeno uno o più prodotti erboristici nel corso della gravidanza. Stessa differenza si osserva paragonando i dati raccolti con quelli riportati da studi svolti in altri paesi, quali gli Stati Uniti dove il ricorso a rimedi erboristici riguarda il 5.8% delle gestanti (Louik et al., 2010), Norvegia il 36% (Nordeng et al., 2004) ed il 39.7% (Nordeng et al., 2011) delle gestanti, Australia il 36% delle gestanti (Forster et al., 2006; Lapi et al., 2010).

Per quanto riguarda l'atteggiamento verso i prodotti a base di erbe, la maggior parte delle intervistate del mio studio ha rivelato un approccio ingenuo, considerando i prodotti di origine vegetale, in generale, privi di rischio e più sicuri dei farmaci convenzionali. Questo comportamento influenza anche il rapporto medico-paziente e si correla con una scelta fatta su base autonoma o su un uso abituale non sempre comunicato agli operatori sanitari. Questo tipo di approccio non privo di rischi è stato osservato anche da altri autori (Cuzzolin et al., 2010; Nordeng et al., 2005, Holst et al., 2009).

La quasi totalità delle utilizzatrici di prodotti erboristici di questo studio, è ricorsa all'automedicazione motivata da conoscenze o credenze personali o perché informata di questi rimedi tramite mass media, parenti ed amici. La scelta di questo tipo di terapia in gravidanza sembra essere influenzata più dall'abitudine all'utilizzo che dalla differenza tra nullipare e non (Gibson et al., 2001; Lapi et al., 2010; Nordeng et al., 2005; Holst et al., 2009). Sembra che un fattore predittivo del ricorso a prodotti erboristici sia costituito da un elevato impiego di farmaci per trattamenti legati alla gravidanza (Odalovic et al., 2013; Headley et al., 2004; Nordeng et al., 2010).



L'uso concomitante di farmaci convenzionali e di prodotti a base di erbe è diffuso (Wade et al., 2008), e per la presunta sicurezza dei prodotti di origine naturale, i pazienti non informano il proprio medico del consumo di erbe (Hall et al., 2011).

Uno studio svolto negli USA ha riscontrato che più del 60% degli americani hanno utilizzato trattamenti alternativi e non lo hanno comunicato al loro medico (Eisenberg et al., 1998).

Questo significa che molte delle gestanti che utilizzano prodotti erboristici non vengono individuate determinando una sottostima del problema e, di conseguenza, riducendo il potenziale riconoscimento di un esistente rischio dovuto all'associazione tra prodotti erboristici e farmaci convenzionali (Kallen et al., 2005).

Alcuni autori hanno sottolineato come la modalità di acquisizione delle informazioni incide sulla accuratezza dell'analisi dei dati. Questa accuratezza si riduce quando i questionari vengono inviati al paziente (Hemminki et al., 1991), mentre aumenta quando vengono compilati durante un colloquio con lo sperimentatore (Cuzzolin et al. 2010). In questo studio si è utilizzata quest'ultima modalità permettendo una migliore identificazione dei prodotti utilizzati dalle gestanti considerando l'enorme varietà dei prodotti in commercio la cui denominazione, composizione e quantità non è univoca come nel caso dei farmaci.

Le caratteristiche delle donne intervistate che hanno riferito l'uso di prodotti erboristici sono in accordo con i risultati di altri studi, sia italiani che internazionali. Tendono ad avere un'età compresa tra i 31-40 anni (Facchinetti et al., 2012; Holst et al., 2008; Lapi et al., 2010; Forster et al., 2006), un diploma o laurea (Lapi et al., 2010; Holst et al., 2008; Forster et al., 2006) e non sono fumatrici (Facchinetti et al., 2012; Holst et al., 2008; Forster et al., 2006). Quest'ultimo aspetto è un segno di una maggiore attenzione al benessere personale che spesso è una caratteristica delle persone che utilizzano le CAM. A conferma, la percentuale delle donne che usano prodotti erboristici è risultata maggiore tra quelle che svolgono un'attività sportiva rispetto alle sedentarie.

I prodotti più utilizzati sono risultati l'olio di mandorle (uso topico), e gli infusi di camomilla e di finocchio. Altri prodotti comunemente utilizzati sono propoli, valeriana, zenzero e melissa. Ragioni per l'assunzione sono stati, soprattutto, problemi legati alla gravidanza: prevenzione di smagliature, nausea, ansia, disturbi del sonno, cattiva digestione e per favorire la produzione di latte materno.

L'olio di mandorle viene utilizzato per elasticizzare la pelle e prevenire le smagliature. La manovra meccanica richiesta per l'applicazione dell'olio sull'addome potrebbe stimolare meccanicamente il miometrio, inducendo così delle contrazioni premature. In alternativa, uno o più componenti dell'olio di mandorle potrebbero essere assorbiti e produrre effetti ossitocici. L'olio di mandorle contiene un'alta percentuale di acido oleico e linoleico, noti per essere i precursori delle prostaglandine (Kodad et al., 2008). Pertanto, a seconda del relativo contenuto e dell'assorbimento di acidi grassi Omega-3 e Omega-6, l'olio di mandorle potrebbe stimolare o inibire le contrazioni uterine (Proctor et al., 2001). È interessante notare che anche le vitamine C ed E sono presenti in elevate quantità negli oli estratti da mandorle dolci (Gruenwald et al., 2000; Vaivre-Douret et al., 2009). La somministrazione profilattica di entrambe le vitamine a migliaia di donne in gravidanza è stata associata ad esiti negativi della gravidanza, quali elevata mortalità perinatale, parti pretermine e rottura prematura delle membrane (Xu et al., 2010; Conde-Agudelo et al., 2011). Sia con olio di mandorle che con aloe per uso topico, sono state suggerite una sensibilizzazione percutanea (Guillet et al., 2000) e la generazione di ROS (radicali dell'ossigeno) da antrachinoni sotto UVA (Dominguez-Soto et al., 1992; Xia et al., 2007). In uno studio recente, l'applicazione quotidiana di olio di mandorle sull'addome è stata associata con la comparsa di parto pretermine, dopo aver controllato possibili fattori confondenti come l'abitudine al fumo e le gravidanze multiple (Facchinetti et al., 2012). Nel mio studio, il numero di parti pretermine e di parti prematuri non è risultato statisticamente differente, mentre è risultato statisticamente significativo un indice apgar maggiore nelle utilizzatrici di olio di mandorle.

La camomilla è una pianta erbacea della famiglia delle Asteraceae di cui sono presenti due tipi, quella comune (*Matricaria chamomilla*) un'erbacea annuale e quella romana (*Anthemis nobilis*) un'erbacea perenne. Quest'ultima, di cui vengono in genere raccolti i fiori, va preferita alla prima, essendo più aromatica.

La camomilla è ricca di flavonoidi (Carnat et al., 2004) soprattutto apigenina, quercetina, rutina e luteolina. Mentre l'essenza è costituita dal camazulene, dall'alfa bisalolo e dai suoi ossidi, acidi fenolici e polisaccaridi (Irmisch et al., 2012; Orav et al., 2010). Fino al 50% dell'olio essenziale di camomilla contiene alfa-bisabololo (terpenoidi) a cui vengono attribuite proprietà antinfiammatorie, antibatteriche, antimicotiche ed ulcero-protettive (Isaac and Thiemer. 1975; Isaac, 1979; Szelenyi et al., 1979; Yarosh et al., 2006). Non è chiaro l'esatto

meccanismo d'azione, ma è stato teorizzato che gli azuleni attivino il sistema ipofisi-surrene a rilasciare cortisone ed impedire lo scarico di istamina (Berry, 1995).

La camomilla presenta un'azione antinfiammatoria dovuta a diverse sostanze in essa contenute e che sono in grado di inibire l'azione di enzimi capaci di produrre sostanze che favoriscono l'infiammazione. Diversi di questi costituenti sono stati indagati per la loro attività antinfiammatoria in vari studi, ma, tuttavia, è stato scoperto che l'intero estratto risulta più attivo rispetto ai singoli costituenti. Camazulene, alfa-bisabololo e apigenina sono risultati i componenti con maggiore attività antinfiammatoria. In vitro, l'estratto di camomilla ha mostrato un'inibizione sia della ciclossigenasi che della lipossigenasi, e quindi, di conseguenza, blocca la formazione delle prostaglandine e dei leucotrieni (Hormann and Korting, 1994; Safayhi et al., 1994; Fuchs and Milbradt, 1993).

La pianta possiede attività spasmolitica sulla muscolatura liscia dell'intestino, sempre dovuta ai flavonoidi ed, in particolare, all'apigenina, ma anche al bisabololo ed ai suoi derivati (Achtterath-Tuckermann et al., 1980; Carle and Goma, 1992; Berry, 1995). Tale azione spasmolitica è simile alla papaverina.

La camomilla possiede un'attività antinfiammatoria a livello della mucosa dello stomaco. Essa sembra essere dovuta principalmente agli azuleni ed ai loro derivati, ma sembra essere importante anche il contributo dei flavonoidi. In vitro, l'alfa-bisabololo ed i suoi derivati si oppongono all'ulcerazione dello stomaco causata da alcool, indometacina o stress (Szelenyi et al., 1979).

L'attività antimicrobica della camomilla è stata studiata in vitro ed i risultati sono stati incoraggianti, anche se i dati sull'uomo sono scarsi. L'olio di camomilla è un attivo antibatterico su diversi tipi di agenti patogeni (Aggag and Yousef, 1972; Cinco et al., 1983; Annuk et al., 1999; Turi et al., 1997; Mahady et al., 2005; Cervenka et al., 2006; Friedman et al., 2006) probabilmente per la presenza di alfa-bisabololo, luteolina, quercitina, e apigenina (Berry, 1995).

L'azione sedativa della camomilla, tradizionalmente considerata tipica di questa pianta, si è potuta dimostrare in diversi studi che hanno riscontrato un'attività dei flavonoidi simile a quella delle benzodiazepine (Avallone et al., 1996; Paladini et al., 1999), perchè l'apigenina è in grado di legarsi ai recettori delle benzodiazepine (Avallone et al., 2000). Infatti, in un modello murino, è stato osservato che l'apigenina è un ligando per i recettori delle benzodiazepine ed esercita lievi effetti sedativi (Viola et al., 1995). A differenza del diazepam, l'apigenina non causa riduzioni di memoria. L'infuso liofilizzato di camomilla somministrata

per via intraperitoneale nei topi ha evidenziato un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale (Della Loggia et al., 1982).

Sono state documentate le proprietà antiallergiche della camomilla dovute alla capacità di ridurre la scarica istaminica cutanea, grazie all'inibizione della liberazione di questa sostanza da parte dei mastociti ed immobilizzando, quindi, l'istamina nei tessuti (Amellal et al., 1985).

La camomilla ha mostrato un'attività antiossidante moderata in vitro (McKay and Blumberg, 2006), dovuta soprattutto al suo contenuto di apigenina (Patel et al., 2007). Infine, l'olio essenziale di camomilla ha mostrato di inibire quattro famiglie citocromo P450 di (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4) (Ganzera et al., 2006).

La costrizione del dotto arterioso nel feto è un evento clinico raro ma preoccupante per le possibili conseguenze emodinamiche. La causa più comunemente riconosciuta è un uso materno di antinfiammatori non steroidei (FANS), ma la maggior parte dei casi rimangono inspiegabili. La somministrazione di tisane a base di erbe alle pecore gravide ha causato la chiusura del dotto in feti di agnello ed il meccanismo ipotizzato è una inibizione della ciclossigenasi 2 e delle prostaglandine (Zielinsky et al., 2007). Sono stati osservati due casi di prematura costrizione duttale associati con un consumo materno di camomilla, ottenuta dalle foglie della pianta di *Camellia sinensis*, in gestanti che non avevano assunto FANS (Sridharan et al., 2009). Nel primo caso, una donna di 34 anni è stata esaminata alla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione evidenziando una restrizione del dotto fetale ed un aumento del flusso attraverso di esso, senza altri problemi a livello cardiaco. La gestante ha riferito un consumo abituale di camomilla. Le è stato consigliato di interromperne l'assunzione ed, ad un successivo controllo a distanza di una settimana, è stata rilevata una completa risoluzione della costrizione fetale senza accelerazione del flusso sanguigno. Nel secondo caso, in una donna di 32 anni alla 35<sup>a</sup> settimana di gestazione sottoposta ad un controllo di routine, è stata riscontrata una tachicardia fetale. Analisi più approfondite hanno mostrato una restrizione del dotto fetale con un aumento del flusso e qualche problema cardiaco. La gestante ha confermato un'assunzione intermittente di camomilla, anche 48 ore prima dell'analisi. Alla luce dei risultati, la paziente è stata sottoposta, il giorno stesso, ad un taglio cesareo, come è consigliabile in questi casi (Soslow et al., 2008). Una restrizione e chiusura prenatale del dotto è stata associata ad un'assunzione materna di FANS anche se spesso non ne è stata chiarita la causa. In una coorte di 20 casi di ostruzione intrauterina del dotto arterioso è stato identificato un legame con i FANS solo nel 30% (Luchese et al., 2003), ma può dipendere dalla dose, dalla durata dell'esposizione e dall'età gestazionale e, di solito, si risolve entro 24 ore dalla sospensione

della sostanza (Momma et al., 1984). Studi farmacologici su estratto della radice di camomilla (*Camomilla sinensis*) hanno dimostrato un'attività antinfiammatoria in roditori, in particolare ha inibito l'acido arachidonico indotto dall'edema della zampa dei ratti, bloccando la via della ciclossigenasi e della lipossigenasi del metabolismo dell'acido arachidonico (Chattopadhyay et al., 2004). La restrizione duttale associata con un consumo di camomilla potrebbe essere prodotta da un meccanismo farmacologico simile a quello osservato con i FANS. La più bassa azione antinfiammatoria della camomilla rispetto ai FANS potrebbe essere superata da una ripetuta e prolungata esposizione alla camomilla. Uno studio su risposte dell'uomo dopo ingestione di infuso di camomilla ha mostrato un aumento dei livelli urinari di ippurato e glicina fino a 2 settimane dopo l'esposizione (Wang et al., 2005), suggerendo che il consumo di camomilla ha effetti metabolici di lunga durata. L'individuazione dell'infuso come possibile fattore eziologico nella restrizione duttale fetale è di importanza pratica poiché può permettere di rimuovere un fattore precipitante in casi particolari. Ciò suggerisce una cautela nell'assunzione regolare di camomilla durante la gravidanza, soprattutto se altri antagonisti delle prostaglandine vengono utilizzati contemporaneamente.

Da un'analisi più approfondita dei dati del loro studio, alcuni autori italiani hanno riscontrato una possibile influenza di un regolare impiego di camomilla, assunta dall'inizio della gravidanza, su minacce d'aborto e parti pretermine di neonati con basso peso alla nascita (Cuzzolin et al., 2010). Altri autori hanno sottolineato questo aspetto. Uno studio focalizzato sull'utilizzo di paracetamolo durante la gravidanza ha riscontrato che le gestanti che hanno assunto il farmaco durante il terzo trimestre della gravidanza hanno riportato un aumentato rischio di parto pretermine in seguito alla comparsa di pre-eclampsia (Rebordosa et al., 2009). Questo dato è estremamente importante considerando che la camomilla ha dimostrato proprietà ossitociche (Johns and Sibeko, 2003; Newall et al., 1996).

Nelle gestanti della popolazione di questo studio, che hanno assunto camomilla nel corso della gravidanza, l'analisi dei dati CEDAP ha evidenziato, statisticamente significativi, una diminuzione della lunghezza e del peso alla nascita del neonato. È risultata statisticamente significativa anche un'età gestazionale inferiore nelle gestanti che hanno assunto camomilla.

Il parto pretermine è una sindrome mediata da diversi possibili meccanismi (Romero et al., 2006). Un meccanismo preciso non può essere stabilito nella maggior parte dei casi (Goldenberg et al., 2008). Tra i vari fattori di rischio sono comprese anche le caratteristiche materne quali aspetti demografici, stato nutrizionale, storia della gravidanza, connotati psicologici (Goldenberg et al., 2005). In particolare, dopo aggiustamento per i fattori

sociodemografici, medici e comportamentali, è stato riscontrato che le madri con alti livelli di ansia e stress presentano un aumento del rischio di parto pretermine (Copper et al., 1996; Lobel et al., 1992). I meccanismi sottostanti la relazione tra ansia e/o stress e parto pretermine che sono stati ipotizzati potrebbero essere il ruolo dell'ormone di rilascio della corticotropina (Wadhwa et al., 2001 (a); Wadhwa et al., 2001 (b); Challis et al., 2001) o una risposta infiammatoria (Sheldon et al., 1993).

La gravidanza è una condizione fisiologica che riguarda la donna dal punto di vista fisico e psichico e determina dei cambiamenti ed adattamenti strutturali e funzionali alla nuova condizione. La gestante può vivere delle preoccupazioni per la propria salute e/o per quella del nascituro che possono manifestarsi con ansia o insonnia. Per questi motivi, la futura mamma cerca sollievo ai propri stati di agitazione e timore facendo ricorso a prodotti naturali, come la camomilla ampiamente utilizzata per tutta la durata della gravidanza, nella convinzione di evitare altri rimedi che potrebbero risultare dannosi. Per cui, oltre a quanto riportato in letteratura riguardo possibili interventi diretti della camomilla sul parto, si potrebbe ipotizzare che gli effetti riscontrati, sia sulla durata del parto che sul neonato, possano essere dovuti allo stato fisico e psichico della donna nel periodo della gravidanza.

Il finocchio (*Foeniculum vulgare Mill.*) è una erbacea mediterranea della famiglia delle Apiacee (Ombrellifere). E' una pianta medicinale popolare (Rahimi and Ardekani, 2013) la cui droga è costituita dai frutti maturi disseccati, comunemente detti semi, ricchi di olio essenziale composto principalmente da trans-anetolo ed, in minor parte da estragolo e fenchone (Coşge et al., 2008; Betts, 1968).

Contiene anche metilcavicolo; anisaldeide ed alcuni idrocarburi terpenici, tra cui  $\alpha$ -pinene,  $\alpha$ -fellandrene, limonene (ESCOP, 2003). I frutti contengono, inoltre, proteine (Karlsen et al., 1969), carboidrati, acidi organici (Trenkle et al., 1971), flavonoidi, cumarine e tannini (Mimica-Duki et al., 2003; Kaur and Arora, 2009; Parejo et al., 2004). Tra i flavonoidi presenti, i più rappresentati sono la quercetina 3-glucuronide, la isoquercitrina, la quercetina 3-arabinoside, il kempferolo 3-glucuronide ed il kempferolo 3-arabinoside, ed isoramnetina glucoside (Kunzemann and Herrmann, 1977).

Il finocchio, per la ricchezza dei suoi componenti, presenta diverse proprietà.

Il frutto ha dimostrato attività antiossidante (Barros et al., 2009) citotossica ed antitumorale (Bogucka-Kocka et al., 2008) in modelli animali (Mohamad et al., 2011; Celik and Isik, 2008; Choi and Hwang, 2004).

L'olio essenziale possiede una forte attività antifungina contro diverse specie tra cui la *Candida albicans*, *Aspergillus* e dermatofiti (Kaur and Arora, 2009; Pai et al., 2010) e tra i costituenti chimici dell'olio, l'anelolo è risultato il più potente (Kaur and Arora, 2009).

L'attività antibatterica del finocchio è stata dimostrata in diversi studi. L'estratto acquoso ha esibito una potente attività antibatterica, inibendo la crescita di microrganismi quali *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, e *Shigella Flexner* (Parejo et al., 2004). Mentre, l'olio essenziale ha evidenziato una potente attività antibatterica contro agenti patogeni come *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, e *Staphylococcus aureus*. (Dadalioglu and Evrendilek, 2004) ed un effetto anche contro *Helicobacter pylori* e *Campylobacter jejuni* (Mahady et al., 2005; Cwikla et al., 2010).

Studi farmacologici sembrano confermare l'attività espettorante della droga. I semi di finocchio stimolano la motilità ciliare dell'apparato respiratorio e favoriscono il trasporto all'esterno di corpuscoli estranei, suggerendone l'uso nelle affezioni bronchiali e broncopolmonari e negli ambienti particolarmente inquinati (Muller-Limmroth and Frohlich, 1980).

Un estratto acquoso liofilizzato di finocchio, somministrato per via orale, ha mostrato un effetto ipotensivo in ratti spontaneamente ipertesi (SH), ma non ha avuto alcun effetto sui ratti normotesi (El Bardai et al., 2001).

L'estratto di metanolo dell'intera pianta somministrato in un modello sperimentale di topo ha evidenziato dei miglioramenti dei disturbi cognitivi presenti in condizioni quali la demenza ed il morbo di Alzheimer (Joshi and Par, 2006) e l'estratto di olio essenziale ha anche mostrato un effetto antimutagenico intervenendo sul sistema di riparazione del DNA (Ebeed et al., 2010; Tripathi et al., 2013).

L'olio essenziale di finocchio è un composto aromatico per la presenza di sostanze volatili che favoriscono la digestione stimolando la secrezione gastrica. Agisce sulla muscolatura liscia dell'apparato digerente, regolarizzando la motilità (Reiter et al., 1985) e riducendo i processi fermentativi, ossia la produzione intestinale di gas in eccesso, evidenziando la sua utilità come coadiuvante nella terapia del colon irritabile (Firenzuoli, 2002). In uno studio su un modello *in vivo* di ratto, all'alimentazione dell'animale, è stato aggiunto uno 0.5% di finocchio per 6 settimane constatando una riduzione del tempo di transito di cibo del 12% (Platel and Srinivasan, 2001); in un altro studio, il finocchio ha mostrato un'efficacia

paragonabile alla metoclopramide, ma con un'incidenza di minori effetti collaterali (Westpahl et al., 1996).

Questa pianta ha un uso molto diffuso anche in campo pediatrico. Uno studio clinico randomizzato e con controllo trattato con un placebo, condotto su bambini di pochi mesi, ha osservato un netto miglioramento delle coliche nei bambini trattati con un preparato a base di finocchio (Alexandrovich et al., 2003).

In questo studio, è stato osservato che le gestanti hanno fatto ricorso all'infuso di semi di finocchio soprattutto nel terzo trimestre della gravidanza, ossia in vicinanza del parto. L'uso è stato motivato dalla diffusa credenza della proprietà della pianta di favorire la produzione del latte materno e, ritenendo il prodotto assolutamente naturale, anche in questo caso le gestanti non hanno ritenuto opportuno informare il personale sanitario che le ha assistite. Questa opinione diffusa è stata evidenziata in uno studio norvegese (Nordeng et al., 2004) che ha riscontrato un elevato utilizzo di erbe galattogoghe (43,3%) da parte delle donne che avevano precedentemente allattato. Tale uso può essere correlato al fatto che il 20-40% delle donne con figli avevano percepito una carenza nell'allattamento (Hillervik-Lindquist et al., 1991), ricorrendo, quindi, nella gravidanza successiva, a prodotti che potevano migliorare questa condizione.

Il finocchio è stato utilizzato sin dai tempi antichi per aumentare la secrezione di latte, per facilitare le mestruazioni ed il parto, e per alleviare i sintomi del climaterio (Albert-Puleo, 1980).

Presenta attività estrogeno-simile, poiché contiene sostanze estrogeniche naturali denominate "fitoestrogeni" (Albert-Puleo, 1980). I fitoestrogeni esercitano un'azione tonica uterina attraverso un effetto equilibrante sui livelli degli ormoni femminili: se i livelli di estrogeni sono bassi i fitoestrogeni ne stimolano l'aumento, se, invece, i livelli di estrogeni sono alti, i fitoestrogeni si legano ai recettori impedendone l'azione.

Evidenze sperimentali hanno confermato l'attività galattogena del finocchio. Un estratto di acetone dei semi della pianta è stato somministrato per via orale per 15 giorni a ratti maschi e per 10 giorni a femmine di ratto. Nei ratti maschi si è osservata una concentrazione di proteine totali significativamente ridotta nei testicoli e nei dotti deferenti e maggiore nelle vescicole seminali e nella prostata. Nelle femmine di ratto la somministrazione ha indotto una cheratinizzazione vaginale e ciclo estrale; dosi moderate hanno portato ad un incremento del peso delle ghiandole mammarie, mentre dosi più elevate hanno aumentato il peso dell'ovidotto, endometrio, miometrio, collo dell'utero e vagina. I risultati hanno avvalorato



un'attività estrogenica dell'estratto del seme. Alle dosi impiegate normalmente in terapia, non sono stati riscontrati altri effetti sull'endometrio, miometrio e cervice uterina, né sulla funzionalità testicolare dei ratti maschi (Malini et al., 1985).

Per cui, l'effetto sulla ghiandola mammaria appare di tipo selettivo, permettendo una stimolazione della secrezione lattea in mancanza di ulteriori azioni sugli organi sessuali maschili e femminili e ciò è stato confermato in un altro studio tossicologico (Shah et al., 1991).

Il suo maggior costituente, l'anelolo, strutturalmente simile alla dopamina, sembrerebbe essere il responsabile dell'attività galattogena. La dopamina agisce inibendo la secrezione della prolattina, l'ormone che stimola la produzione del latte. L'anelolo potrebbe influire sulla secrezione del latte competendo con la dopamina a livello recettoriale e, di conseguenza, inibendo l'azione anti-secretoria della dopamina sulla prolattina (Albert-Puleo, 1980).

La somministrazione di diverse dosi di olio essenziale di finocchio nei ratti ha ridotto in modo significativo l'intensità delle contrazioni indotte da ossitocina e prostaglandine E2. Ha, inoltre, diminuito la frequenza delle contrazioni indotte da prostaglandina E2, ma non con ossitocina. (Ostad et al., 2001).

Il finocchio, considerato tradizionalmente una pianta sicura, viene, quindi, ampiamente utilizzato come galattogeno, trascurando gli effetti estrogeni-simili dell'anelolo che rappresenta una parte significativa dell'olio essenziale. Nel 2008 è stato pubblicato uno studio (Türkyilmaz et al., 2008) che ha ipotizzato la responsabilità dell'impiego a lungo termine di finocchio nella comparsa di alcuni casi di telarca prematuro, ossia di sviluppo del seno in bambine con un'età inferiore agli 8 anni che non avevano altri segni clinici di pubertà. I soggetti in esame avevano assunto infuso a base di finocchio per lunghi periodi di tempo e gli esami ematochimici avevano evidenziato dei livelli di estradiolo all'incirca 15-20 volte superiori a quelli nella norma. La sospensione dell'uso della sostanza ha mostrato un rientro dei livelli ormonali nel range di normalità e la regressione del telarca prematuro nel giro di pochi mesi.

Uno studio ha investigato l'interazione tra il finocchio e l'antibiotico ciprofloxacina analizzando l'effetto della somministrazione orale di un estratto acquoso di finocchio sull'assorbimento e la disponibilità dell'antibiotico ciprofloxacina (Zhu et al., 1999). È stato riscontrato che l'estratto acquoso di finocchio riduce significativamente la biodisponibilità della ciprofloxacina, interferendo con l'assorbimento, la distribuzione, l'eliminazione del farmaco e riducendone l'efficacia.

Il finocchio contiene, però, alcune sostanze il cui profilo tossicologico desta qualche preoccupazione (Holst et al., 2008).

L'olio essenziale del finocchio contiene, infatti, un fenilpropene, l'estragolo, riconosciuto come sostanza cancerogena e genotossica (De Vincenzi et al., 2000).

L'INRAN, l'ente pubblico italiano per la ricerca in materia di alimenti e nutrizione vigilato dal Mipaaf (Ministero per le Politiche Agricole, Alimentari e Forestali), ha condotto uno studio sull'estragolo, realizzato nell'ambito del progetto europeo FACET, finanziato nel VII Programma Quadro. Nella ricerca (Raffo et al., 2011) si è cercato di ottenere stime dell'esposizione all'estragolo associata al consumo di tisane al finocchio basate su analisi relative a prodotti in commercio, invece di stimarne la concentrazione in modo indiretto a partire da una serie di assunzioni. È stato dosato il contenuto di estragolo in vari campioni di tisane ed alcune di queste conterrebbero quantitativi di estragolo che, a parere degli autori della ricerca, potrebbero rappresentare un pericolo se assunti dai bambini nei primi mesi/anni di vita.

Alcuni enti regolatori, tra cui l'EMA, l'Agenzia europea che si occupa della valutazione scientifica dei farmaci e l'EFSA, l'Autorità europea per la sicurezza alimentare, a partire da una interpretazione del rischio molto allarmistica, hanno assunto misure cautelari estremamente rigide indicando che il consumo di tisane al finocchio non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 4 anni, a meno di una specifica indicazione del pediatra, così come non è raccomandato nel caso di donne in gravidanza e durante l'allattamento.

La cautela di EFSA ed EMA considera l'uso dell'estragolo come additivo alimentare e come sostanza chimica isolata, mentre diverso è l'estragolo consumato come naturale componente di una miscela (Iten and Saller, 2004).

Le ricerche sulla cancerogenicità e mutagenicità dell'estragolo hanno preso origine da uno studio (Miller et al., 1983) in cui ai topi venivano somministrate quantità altissime di estragolo puro o del suo metabolita per via intraperitoneale o per gavage, quindi, con dosaggi, modalità e tempi difficilmente raggiungibili nell'uso umano, soprattutto come "sostanza isolata" (Chan and Caldwell, 1992).

Studi successivi (Jeurissen et al., 2008), infatti, hanno evidenziato che l'attivazione dell'estragolo e dei suoi metaboliti ed i conseguenti effetti avversi sono ridotti quando l'estragolo è ingerito nel contesto di un alimento (OMS-FAO, 2009). L'uomo, quindi, assume estragolo a piccolissime dosi ed all'interno di una matrice complessa in alimenti, tisane o estratti di piante officinali, per cui, è ipotizzabile che il metabolismo di questa sostanza sia

significativamente diverso nell'uomo da quello che è stato osservato in vitro ed in vivo come sostanza isolata (OMS-FAO, 2009). Inoltre, anche la modalità di somministrazione utilizzata nell'animale è un altro fattore di accentuazione del rischio perché si associa ad un assorbimento molto veloce ed espone il fegato, che è l'organo bersaglio, a livelli acuti elevati della sostanza, ma è inusuale nell'uomo. Occorre considerare la tossicità anche in funzione della dose e della velocità di assorbimento quando si analizzano composti che per biotrasformazione producono un metabolita potenzialmente cancerogeno, infatti alcuni studi hanno dimostrato che l'1-idrossiestragolo viene prodotto in quantità rilevanti solo se l'estragolo è stato assunto ad alte dosi (Sangster et al., 1987).

Per quanto riguarda il tempo di esposizione alla sostanza, negli studi presi in considerazione, gli animali sono stati esposti ad elevate quantità di estragolo puro tutti i giorni e per gran parte del loro tempo, diversamente dall'uomo che in genere assume quantità molto più piccole, nel contesto di alimenti, bevande, integratori, e quindi all'interno della matrice naturale, e non tutti i giorni e/o per lunghissimi periodi. Anche per molte altre sostanze è stato dimostrato che la somministrazione per gavage può produrre effetti metabolici e tossici che non si verificano quando la stessa dose giornaliera viene somministrata con la dieta (OMS-FAO, 2009).

Uno studio italiano del Centro di Medicina Integrativa di Careggi (Firenze) (Gori et al., 2012) ha dimostrato che la tisana di finocchio è una matrice contenente una moltitudine di sostanze anticancerogene che in maniera sinergica possono aiutare nella lotta contro l'insorgenza di tumori. In particolare, si tratta di polifenoli che inibiscono la cancerogenesi e favoriscono l'apoptosi, cioè la morte programmata delle cellule già degenerate. Tra i polifenoli contenuti nel finocchio è presente l'EGCG, epigallocatechina-gallato, finora nota come principale agente anticancerogeno del tè verde.

La tossicità e gli eventi avversi dell'olio essenziale di finocchio sono legati all'azione simil-estrogenica dei suoi componenti. Uno studio svolto per indagarne la teratogenicità (Rahimi and Ardekani, 2013) ha dimostrato che l'olio essenziale può avere effetto citotossico sulle cellule fetali. La valutazione della teratogenicità dell'olio essenziale di finocchio su cellule mesenchimali ha mostrato che l'olio essenziale potrebbe avere effetti tossici sulle cellule fetali, ma non vi è stata evidenza fino ad una concentrazione di 0.93 mg/ml di terreno di coltura (Ostad et al., 2004).

Diversi studi hanno riscontrato che il finocchio presenta un effetto sul citocromo P450 (CYP450) presenti in microsomi umani: 100µg/ml di finocchio hanno inibito l'attività del CYP3A4 per l'84% (Langhammer and Nilsen, 2013) e per l'80% (Kimura et al., 2010), 1650

µg/ml di un estratto acquoso di finocchio hanno inibito del 20% (Usia et al., 2006) il CYP2D6 ed il 3A4, 500 µg/ml di un estratto metanolico hanno inibito il CYP2D6 ed il 3A4 rispettivamente del 15 e 31% (Subehan et al., 2006). Questi diversi risultati potrebbero essere dovuti a composizioni disuguali dei costituenti attivi nella pianta o nell'estratto come ad esempio il bergaptene (5-psoralene), un composto isolato dal finocchio con un significativo potenziale di inibizione del CYP3A4 (Subehan et al., 2007). Il bergaptene è anche un importante componente del succo pompelmo, di cui è ben documentata l'inibizione del CYP3A4 in vivo (Ho et al., 2001).

I dati CEDAP indicano, nel campione da me esaminato, una diminuzione dell'età gestazionale statisticamente significativa che potrebbe essere legata all'azione estrogenica dell'estratto di finocchio sull'utero.

La propoli è un prodotto derivato dalle api che serve per la disinfestazione dell'alveare e preservare la salute delle colonie delle api. La composizione della propoli è estremamente variabile poiché dipende dalla vegetazione di origine, dalla stagione e da altri fattori. Per cui, si possono semplificare i suoi componenti in: resine e balsami che costituiscono all'incirca il 50-55% del peso dell'estratto; la cera costituita da acidi grassi, aminoacidi, vitamine del gruppo B, vitamina C ed E che costituiscono il 25-35%; oli essenziali e sostanze volatili rappresentati dai flavonoidi e che rappresentano il 10%; il polline presente al 5% e composti organici e minerali che rappresentano il 5% del peso dell'estratto (Sahinler and Kaftanoglu, 2005; Majiene et al., 2004; Sorkun et al., 2001). L'estrema variabilità della composizione chimica della propoli si traduce, quindi, in una diversità (Bankova et al., 2002) delle sue caratteristiche fisiche quali colore, sapore ed aroma.

E' un prodotto usato da millenni e con diverse proprietà di cui alcune recentemente riconosciute (Castaldo et al., 2002). Viene considerata uno dei migliori antibiotici naturali. Presenta attività antibatterica (Grange and Davey, 1990), sia battericida ad alte concentrazione del fitocomplesso, sia batteriostatica a concentrazioni più basse. Questo effetto è dovuto agli acidi organici ed ai flavonoidi.

Diversi studi hanno indicato l'azione antivirale della propoli su diversi ceppi di virus, tra cui quello dell'influenza e dell'herpes (Cowan, 1999).

I flavonoidi, gli acidi organici e le vitamine C ed E sono responsabili delle proprietà antiossidanti della propoli dovute alla capacità di intrappolare i radicali liberi (Bankova, 2005).

La propoli ha provocato in alcuni pazienti secchezza alla mucosa della bocca e problemi gastrici che regrediscono con la sospensione del trattamento. Per il suo contenuto di agenti sensibilizzanti può provocare reazioni allergiche cutanee in soggetti particolarmente predisposti (Hausen et al. 1987 (a)). E' riportato in letteratura un caso di dermatite granulomatosa da contatto e linfadenopatia in seguito all'applicazione di propoli (Teraki and Shiohara, 2001).

La propoli, però, oltre a reazioni allergiche cutanee (Hausen et al., 1987 (b)), può causare anche reazioni allergiche di tipo sistemico (Callejo et al., 2001). E' stato riportato un caso di edema della laringe e shock anafilattico dopo applicazione topica di propoli con esito fatale (Hsu et al., 2004). Un altro caso riporta un'insufficienza renale acuta in un paziente (Li et al., 2005) che aveva ingerito propoli per due settimane e che ha richiesto emodialisi. Il miglioramento della funzionalità renale dopo la sospensione ed il successivo peggioramento dopo la riesposizione, indica la relazione tra la sostanza e l'evento incorso.

Il Sistema di Farmacovigilanza italiano, che raccoglie le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, ha riportato, tra il 2002 ed il 2008, 20 segnalazioni di sospette reazioni correlate al possibile uso di propoli (Menniti-Ippolito et al., 2008). In 16 casi di questi si sono verificate reazioni di ipersensibilità. Altri eventi osservati sono edema, reazioni cutanee, dermatiti, rash, eritema, asma, difficoltà respiratorie e, per alcuni, è stato necessario un ricovero ospedaliero.

I prodotti contenenti propoli, considerati "naturali", vengono sempre più utilizzati anche come integratori alimentari ed, inoltre, non sempre ne vengono resi noti gli eventi avversi. Questo si traduce in una mancata reale percezione del rischio che conduce ad un uso diffuso di questi prodotti anche in condizioni quali la gravidanza.

Lo zenzero, di cui viene impiegata la radice fresca o essiccata, è comunemente e tradizionalmente indicato ed utilizzato contro la nausea ed il vomito durante la gravidanza (Nausea and Vomiting of Pregnancy) (Baby centre, 2011; Broussard et al., 2010; Hall et al., 2011; Nordeng et al., 2011; Tan and Omar, 2011), come viene riportato in molte fonti, ma talvolta in eccessive dosi terapeutiche, e senza indicarne la potenziale pericolosità (Ernst and Schmidt, 2002). Diversi studi riportano un consumo di zenzero tra le gestanti in percentuali comprese tra l'1 ed il 33% (Nordeng et al., 2004; Gibson et al., 2001; Glover et al., 2003; Hepner et al., 2002; Refuerzo et al., 2005; Byrne et al., 2002 Forster et al., 2006). Uno studio

norvegese, invece, riporta una percentuale dello 0,6% (Holst et al., 2008). Gli autori di questo studio spiegano questa bassa percentuale con un maggior ricorso ad antistaminici da banco.

Nel campione analizzato nel mio studio, la percentuale delle donne che ha usato zenzero è bassa, poiché per problemi di nausea e vomito, le gestanti hanno preferito ricorrere a dei farmaci. Questo risultato potrebbe essere dovuto ad una carente informazione del personale sanitario e/o dei pazienti relativa all'impiego dello zenzero come antiemetico.

La sua azione anti-emetica non è del tutto chiara e, diversi studi, hanno attribuito questo effetto al contenuto di gingeroli, shogaol o zingiberene che si pensano possano essere antagonisti della serotonina (5-HT) (Abdel-Aziz et al., 2005; Abdel-Aziz et al., 2006; Chrubasik et al., 2005; Lien et al., 2003; Pertz et al., 2011; Ghayur et al., 2007), ma potrebbe anche avere azioni a livello del sistema nervoso centrale (Pongrojpraw et al., 2007). I diversi studi, però, hanno utilizzato metodologie diverse e non hanno distinto tra i vari tipi di nausea. Per cui, nonostante ci siano considerevoli prove a sostegno della sua efficacia come antiemetico, diverse evidenze della ricerca contemporanea dimostrano che lo zenzero non è una scelta appropriata e sicura per le donne con nausea e vomito durante la gravidanza.

Sussistono, infatti, delle preoccupazioni circa la sua sicurezza.

C'è un incremento di conoscenze sull'effetto anticoagulante dello zenzero (Jiang et al., 2005; Krüth et al., 2004; Shalansky et al., 2007; Spolarich and Andrews, 2007; Ulbricht et al., 2008). Le gestanti che assumono terapie anticoagulanti come eparina, warfarin, antiinfiammatori non-steroidi, aspirina o altri farmaci o prodotti a base di erbe dovrebbero evitare completamente lo zenzero. Inoltre, dovrebbe essere evitato anche da donne con una storia di aborto spontaneo, sanguinamento vaginale o disturbi della coagulazione. Molti anestesisti del Regno Unito sostengono che qualsiasi paziente sottoposto ad un intervento chirurgico elettivo deve essere informato sull'opportunità di sospendere tutti i rimedi a base di erbe, almeno due settimane precedenti l'intervento, dal momento che molti di essi hanno effetti anticoagulanti (Kaye et al., 2000).

Lo zenzero è noto per essere un irritante dello stomaco (Tiran, 2012).

Se una donna sceglie di masticare radice essiccata di zenzero, dovrebbe assicurarsi che sia correttamente masticata, poiché sono stati riportati casi di blocco intestinale verificatisi come conseguenza di una cattiva masticazione di zenzero (Lee et al., 1997).

Lo zenzero mostra un effetto ipotensivo e sembra causare aritmie cardiache (Tiran, 2012).

Inoltre, è anche nota la proprietà ipoglicemizzante dello zenzero (Akhani et al., 2004; Gonlachanvit et al., 2003; Heimes et al., 2009).

Anche per lo zenzero sono stati effettuati degli studi sulla sua eventuale influenza sul citocromo P450 che hanno riscontrato differenti risultati (Foster et al., 2003; Kim et al., 2012; Kimura et al., 2010; Langhammer and Nilsen, 2013) e la cui possibile spiegazione potrebbe essere la grande variazione di composizione dei componenti dei diversi prodotti dovuta all'impiego della pianta allo stato fresco o secco (Schwertner et al., 2006).

Sono stati riportati aborti spontanei dopo assunzione di zenzero (Fischer-Rasmussen et al., 1991), anche se non vi è alcuna prova reale degli effetti negativi di zenzero sullo sviluppo del feto. Uno studio italiano ha riportato una ipercontrattilità uterina e placenta previa al 4° mese di gravidanza con parto pretermine alla 36<sup>a</sup> settimana conseguente ad un regolare consumo di zenzero (Cuzzolin et al., 2010).

Nel mio campione di studio, tra le 9 donne che hanno fatto ricorso allo zenzero, 7 sono stati parti prematuri. Dall'analisi dei dati CEDAP, l'età gestazionale delle pazienti intervistate è risultata ridotta in modo statisticamente significativo e ciò potrebbe essere spiegato con quanto riportato in letteratura riguardo all'azione dello zenzero a livello dell'utero. Inoltre, la circonferenza cranica del neonato alla nascita è risultata inferiore nelle utilizzatrici di zenzero durante la gravidanza rispetto alle non utilizzatrici. Si potrebbe ipotizzare che tale effetto possa essere correlato ad una minore durata della gestazione, ma non si può escludere anche un'azione sul feto.

Infatti, la Finlandia ha deliberato di porre un avvertimento sulle etichette di tutti i prodotti a base di zenzero, in quanto pericolosi per l'uso in gravidanza a causa della possibile potenzialità sullo sviluppo del feto (Evisa Finnish Food Safety Agency, 2009).

La valeriana (*Valeriana officinalis*) viene impiegata come ipnotico, sedativo, ansiolitico, antidepressivo ed anticonvulsivante (Wagner et al., 1980; Andreatini et al., 1996; Oshima et al., 1995). Il rizoma contiene diversi componenti con attività farmacologica dimostrata che includono l'olio essenziale ed i suoi sesquiterpenoidi (acido valerenoico), esteri epossidici (valepotriati, valtrato), aminoacidi (arginina, acido  $\gamma$ -aminobutirrico GABA, glutammina, tirosina) ed alcaloidi (Hendriks et al., 1981). È stato anche riportato che gli estratti etanolic ed acquoso della radice di valeriana potrebbero inibire la ricaptazione del GABA (Mennini et al., 1993; Ortiz et al., 1999).

Lo zinco ed il rame sono essenziali per un normale sviluppo del cervello. Alcuni studi hanno mostrato che una carenza di zinco nella madre durante l'allattamento comporta delle malformazioni neuroanatomiche ed anomalie funzionali nella prole allattata (Sandstead,

1985; Wallwork and Sandstead, 1993). È stato studiato l'effetto di una carenza materna di zinco sullo sviluppo postnatale della corteccia cerebellare di ratto (Dvergsten et al., 1984 (a); Dvergsten et al., 1984 (b)). Il numero delle cellule era drasticamente ridotto, la maturazione delle cellule del Purkinje era compromessa e la differenziazione dei dendriti era ridotta. In altri studi, i ratti hanno evidenziato un significativo deficit dell'apprendimento e della memoria se le loro madri erano moderatamente o severamente carenti di zinco verso la fine della gravidanza o durante l'allattamento (Halas et al., 1983; Halas et al., 1986). Anche il rame è essenziale per un corretto sviluppo del cervello ed, in particolare, del cervelletto. La sua funzione è di cofattore per gli enzimi, incluso il citocromo c ossidasi mitocondriale. Nell'uomo, la carenza di rame comporta un grave ritardo mentale e potrebbe rallentare lo sviluppo del cervello, in particolare il cervelletto (Danks et al., 1972; Mercer, 1998). Nei ratti, la carenza di rame comporta dei disturbi della funzione motoria (El Meskini et al., 2007; Penland and Prohaska, 2004; Zimmerman et al., 1976). Un recente studio è stato progettato con lo scopo di determinare gli effetti del consumo di valeriana in gravidanza, sul volume corticale e sui livelli di zinco e rame, due elementi essenziali che influenzano lo sviluppo e la funzione del cervello, nei tessuti cerebrali di feti di topo. (Mahmoudian et al., 2012). Le femmine di topo sono state trattate, per via intraperitoneale, con una soluzione di valeriana nel periodo intermedio della gestazione. I risultati hanno indicato che il consumo di valeriana in gravidanza non ha avuto alcun effetto significativo sul peso del cervello, sul volume della corteccia cerebrale e sul livello di rame nel cervello fetale, mentre è diminuito significativamente il livello di zinco. Una conseguenza negativa della carenza di zinco potrebbe essere un incremento delle apoptosi nel feto. È stato osservato che una morte delle cellule risultava aumentata in embrioni impiantati dopo essere stati tenuti in una coltura con un basso livello di zinco (Hanna et al., 2003). Anche pochi giorni di carenza di zinco nel periodo centrale della gravidanza è sufficiente a causare una morte delle cellule della linea mediana dorsale, indicando che le cellule della cresta neurale potrebbero essere particolarmente sensibili agli effetti avversi della carenza di zinco (Lopez et al., 2008). La carenza di zinco potrebbe avere un impatto a lungo termine sulla salute del cervello, in particolare nei processi coinvolti nello sviluppo del sistema nervoso (Adamo et Oteiza, 2010). Studi su animali hanno, anche, dimostrato che una carenza di zinco durante lo sviluppo prenatale potrebbe incrementare il rischio di numerosi difetti neurocomportamentali, come l'apprendimento, l'attenzione e difetti di memoria (Golub et al., 1995; Golub et al., 1996).



Per quanto riguarda le donne del mio studio utilizzatrici di valeriana durante la gravidanza, l'analisi dei dati CEDAP non ha evidenziato dati significativi, ma nel mio campione, seppur rappresentativo della realtà locale, il numero molto esiguo delle gestanti che ha assunto valeriana nel periodo della gravidanza non esclude possibili conseguenze fetali legate al suo impiego.

Il ginseng è comunemente usato ed è presente in diverse preparati a base di erbe utilizzati anche da donne in gravidanza (Gibson et al., 2001). I maggiori componenti attivi del ginseng vengono considerati i ginsenosidi (Gillis, 1997).

Molte pubblicazioni presenti in letteratura evidenziano i potenziali effetti benefici del ginseng, ma poco si conosce circa la sua potenziale tossicità. Sono stati riportati potenziali eventi avversi del ginseng, quali ipoglicemia, un incremento del rischio di sanguinamento ed una diminuzione dell'azione anticoagulante del warfarin (Ang-Lee et al., 2001).

Non sono presenti dati in letteratura riguardanti un potenziale effetto del ginseng sullo sviluppo del feto, ma uno studio su embrioni di ratto dimostra un effetto teratogeno del ginsenoside Rb1 (Chan et al., 2003). È stato osservato l'effetto del ginsenoside sullo sviluppo dell'embrione di un modello di ratto durante il periodo critico dell'organogenesi. Gli embrioni sono stati esposti a varie concentrazioni di ginsenoside Rb 1 valutandone la crescita e la differenziazione fino al termine del periodo di coltura. Lo studio ha mostrato che il ginsenoside esercita un significativo effetto sulla morfogenesi di embrioni di ratto. L'esposizione ad una concentrazione di ginsenoside Rb1 di  $\geq 30\mu\text{g/ml}$  ha causato una significativa diminuzione del punteggio morfologico totale e dei punteggi di alcune singole caratteristiche quali il cuore, gli arti e lo sviluppo degli occhi.

L'importanza di questa concentrazione in gravidanze umane è incerto. Ulteriori indagini sono necessarie per valutare la farmacocinetica ed il trasferimento placentare di ginsenoside nella donna. È stato anche osservato che la riduzione del punteggio morfologico è dose-dipendente. È quindi possibile che più basse concentrazioni di ginsenoside Rb1 abbiano causato meno anomalie gravi che potrebbero sfuggire ad un controllo dei metodi di valutazione degli embrioni, compresi morfologico e biometrico, che sono stati progettati per studiare altre alterazioni. Il ginsenoside Rb1 è solo uno dei ginsenosidi presenti negli estratti di ginseng disponibili in commercio. Più di 20 ginsenosidi sono stati identificati (Gillis, 1997) ed è stato osservato che diversi ginsenosidi potrebbero avere azioni differenti o addirittura antagoniste (Corthout et al., 1999). Sono necessari ulteriori studi per valutare i potenziali effetti

teratogenici di altri ginsenosidi e dei loro effetti sull'embriogenesi e, finché non siano disponibili più conoscenze sugli effetti nelle donne in età riproduttiva, il ginseng dovrebbe essere usato con cautela nel primo trimestre di gravidanza.

In uno studio italiano, l'analisi dei dati ha riscontrato una possibile influenza di un regolare consumo di liquirizia assunta dall'inizio della gravidanza in minacce di aborti e parti pretermine con conseguente nascita di neonati con un basso peso (Cuzzolin et al., 2010).

Uno studio più recente ha analizzato in modo prospettico l'esito di 185 gravidanze in cui le gestanti hanno utilizzato prodotti OTC o formulazioni naturali contenenti liquirizia durante la gravidanza e 370 gravidanze di controllo e di pari età che non sono state esposte ad altro potenziale teratogeno (Choi et al., 2013). Il tasso di nati morti è risultato leggermente più elevato tra le donne che hanno assunto liquirizia rispetto a coloro che non l'hanno utilizzata, ma significativamente più alto rispetto alla popolazione in generale.

In letteratura è stato riportato che il consumo materno di glicirrizina, un inibitore del metabolismo del cortisolo, contenuta nella liquirizia influisce sul peso alla nascita di neonati umani o sulla durata della gestazione (Strandberg et al., 2001). L'assunzione di glicirrizina è stata calcolata sulla base di questionari in cui si prendeva in considerazione l'utilizzo di liquirizia. Le pazienti sono state suddivise in tre gruppi a seconda della presunta esposizione alla glicirrizina: bassa ( $< 250$  mg/settimana;  $n=751$ ), moderata ( $250-499$  mg/settimana,  $n=145$ ) ed alta ( $\geq 500$  mg/settimana;  $n=110$ ). Si è osservato una ridotta età gestazionale nelle donne esposte ai più alti livelli di glicirrizina (Strandberg et al., 2001). Anche in un altro studio è stata riscontrata un'associazione tra parti pretermine precoci ( $<34$  settimane) ed un alto consumo di liquirizia (Strandberg et al., 2002). È interessante notare che la liquirizia è stata, per tradizione, considerata un abortivo (Newall et al., 1996), ma non vi sono evidenze sperimentali a supporto. Una possibile spiegazione dell'effetto della glicirrizina sulla durata della gestazione e sul parto pretermine è l'inibizione del metabolismo del cortisolo. I glucocorticoidi potrebbero avere un ruolo nell'eziologia di basso peso alla nascita (Murphy et al., 2012).

Un meccanismo alternativo per l'effetto della glicirrizina sull'età gestazionale e sul parto pretermine potrebbe essere un effetto sul metabolismo delle prostaglandine (Challis et al., 1995). Il carbenoxolone, un analogo sintetico della glicirrizina, inibisce gli enzimi implicati nella degradazione delle prostaglandine (Baker et al., 1994) ed, a livello dello stomaco, causa un locale aumento dei livelli di prostaglandine. Se la glicirrizina ha degli effetti analoghi, è

possibile che l'assunzione durante la gravidanza possa determinare un locale aumento delle prostaglandine a livello dell'utero ed indurre contrazioni (Lockwood et al., 2002).

Uno studio francese basato sulle prescrizioni di farmaci in un campione di 1000 donne che vivono nel sud-ovest della Francia ha mostrato che il 15,9% delle donne ha utilizzato omeopatici durante la gravidanza (Lacroix et al., 2000). In uno studio tedesco i medicinali omeopatici sono stati utilizzati dal 15,7% delle donne in gravidanza, soprattutto per il trattamento di freddo e nausea (Irl et al., 1997). In uno studio norvegese, invece, nonostante l'omeopatia sia una delle CAM più diffusa, l'uso di omeopatici in gravidanza è stato del 4,5% (Nordeng et al., 2004), risultando inferiore rispetto a precedenti studi effettuati in altre nazioni sull'uso in gravidanza. In linea con quest'ultimo studio, nella mia ricerca solo il 3,0% delle donne intervistate ha fatto ricorso a prodotti omeopatici.

I prodotti omeopatici utilizzati dalle gestanti di questo studio potrebbero essere considerati sicuri, ma occorre fare una valutazione sui rimedi utilizzati come ossitocici, in particolare, la *cimicifuga* ed il *caulophyllum* per stimolare le contrazioni uterine e favorire il parto.

La *cimicifuga* è conosciuta come stimolante uterino e viene ampiamente prescritta da erboristi ed ostetriche negli USA. Uno studio ha mostrato che il 64% delle ostetriche ha utilizzato *caulophyllum* per indurre il parto (McFarlin et al., 1999).

Non è chiaro se la *cimicifuga* abbia un effetto estrogenico e/o anti-estrogenico. Tuttavia, uno studio consiglia di evitarne l'uso durante la gravidanza a causa della sua potenziale azione ormonale (Mahady et al., 2002)

*Caulophyllum* presenta una lunga tradizione di utilizzo in ambito ginecologico (Review of Natural Products, 1992), ma è anche noto come inducente di aborti, per cui, la sua efficacia e sicurezza destano qualche preoccupazione (Irikura and Kennelly, 1999). Presenta qualche problema di sicurezza perché, alcuni dei composti, sembrano avere un effetto di restringimento dei vasi coronarici, limitando il flusso di sangue al cuore e riducendo la sua capacità di pompaggio. Infatti, è stato pubblicato un caso di profonda insufficienza cardiaca congestizia e shock in un bambino nato da una madre che ha usato *caulophyllum* per indurre il parto (Jones and Lawson, 1998). Un altro studio ha riportato conseguenze mediche gravi in un altro bambino (Gunn and Wright, 1996).

Non è noto se le preparazioni omeopatiche di *Caulophyllum* e *Cimicifuga* causano effetti avversi simili, ma, considerando i profili delle due sostanze, è comunque opportuno evitarne

l'uso poichè alcuni effetti indesiderati potrebbero essere sottovalutati dal momento che l'omeopatia viene generalmente considerata sicura (Boissel et al., 1996).

## **2. CONCLUSIONI**

Alla luce di quanto esposto, le piante possiedono delle proprietà di cui non sempre sono noti i meccanismi d'azione ed il cui utilizzo spesso avviene sulla base di indicazioni tramandate nel tempo. La mancanza di studi comporta che le proprietà farmacocinetiche, come biodisponibilità, distribuzione e clearance, che sono importanti per la stima della concentrazione plasmatica ottenuta da una data dose di un prodotto a base di erbe, sono raramente note per questi prodotti. Inoltre, essendo provviste di azioni terapeutiche non sono esenti da effetti avversi.

Nell'ambito di un Progetto nazionale sulle terapie non convenzionali coordinato dall' ISS è stato condotto, in accordo con l'Ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute (oggi Agenzia Italiana dei Farmaci) uno studio pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di erbe officinali ed integratori alimentari (Menniti-Ippolito et al., 2005) per migliorare la conoscenza sulle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali e, nello specifico, sensibilizzare gli operatori sanitari sull'utilizzo di erbe medicinali da parte dei loro pazienti, includendo nell'anamnesi farmacologica anche domande sull'uso di erbe e sensibilizzare gli utilizzatori ad un corretto utilizzo delle erbe medicinali.

Le segnalazioni sono state effettuate mediante la compilazione di una scheda, appositamente approntata per lo studio, da parte di chiunque abbia evidenziato una reazione avversa a prodotti di origine vegetale ed inviate all'ISS. Dall'inizio del progetto, nell'aprile 2002, a giugno 2004, sono state raccolte 110 segnalazioni, di cui, per il 65% è stata necessaria un'ospedalizzazione e nel 10% è stato riportato un pericolo di vita. La tipologia di eventi segnalati sono dermatologici, neurologici, cardiovascolari e gastrointestinali, e tra questi ultimi sono comprese 6 epatiti. Le reazioni avverse sono state imputate a 98 diversi prodotti, ed in particolare, prodotti erboristici, preparazioni galeniche ed integratori alimentari; ma sono inoltre riportati 11 rimedi omeopatici, rappresentati da prodotti composti contenenti dosi ponderali di diverse sostanze.

Le indicazioni terapeutiche di utilizzo hanno riguardato principalmente disturbi psicofisici, come ansia, insonnia, depressione, astenia, infezioni delle alte vie respiratorie, come

dimagranti, problemi dermatologici, disturbi gastrointestinali, trattamento del dolore, miglioramento dell'estetica, come immunostimolanti e per la stipsi. È stato, inoltre, riportato il caso di un neonato di 4 mesi, che ha avuto un episodio convulsivo in apiressia per cui è stato necessario un ricovero ospedaliero, allattato dalla madre che assumeva un prodotto a base di iperico, passiflora e melissa per curare una depressione post partum, (Menniti-Ippolito et al., 2005).

Questi dati sono allarmanti soprattutto se si considerano i risultati riportati in questa tesi che evidenziano un diffuso utilizzo di prodotti a base di erbe in gravidanza. Occorre maggiore consapevolezza del loro potenziale, della loro tossicità e delle interazioni specifiche erbe-farmaco.

## BIBLIOGRAFIA

Abdel-Aziz H, Nahrstedt A, Petereit F, Windeck T, Ploch M, Verspohl EJ. 5-HT<sub>3</sub> receptor blocking activity of arylalkanes isolated from the rhizome of *Zingiber officinale*. *Planta Med.* 2005;**71**(7):609-16.

Abdel-Aziz H, Windeck T, Ploch M, Verspohl EJ. Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT<sub>3</sub> receptors: binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum. *Eur J Pharmacol.* 2006;**530**(1e2):136-43.

Achterrath-Tuckermann U., Kunde R., Flashkamp E., Isaac O., Thiemer K. [Pharmacological investigations with compounds of chamomille. V. Investigations on the spasmolytic effect of compounds of chamomille and Kamillosan on the isolated guinea pig ileum]. *Planta Med.* 1980;**39**(1):38-50.

Adamo AM, Oteiza PI. Zinc deficiency and neurodevelopment: the case of neurons. *Biofactors.* 2010 Mar-Apr;**36**(2):117-24.

Aggag ME, Yousef RT. Study of antimicrobial activity of chamomile oil. *Planta Med.* 1972;**22**(2):140-144.

Akhani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J Pharm Pharmacol.* 2004;**56**(1):101-5.

Albert-Puleo M. Fennel and anise as estrogenic agents. *Journal of Ethnopharmacology.* 1980; 2: 337-44.

Alexandrovich I, Rakovitskaya O, Kolmo E, Sidorova T, Shushunov S. The effect of fennel (*Foeniculum Vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Altern Ther Health Med.* 2003; **9**(4):58-61.

Amellal M, Bronner C, Briancon F, Haag M, Anton R, Landry Y. Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and biflavonoids. *Planta Med.* 1985 Feb;**51**(1):16-20.

Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res.* 1996; **10**(2): 145-151.

Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA.* 2001 Jul 11;**286**(2):208-216.

Annuk, H., Hirmo, S., Turi, E., Mikelsaar, M., Arak, E., and Wadstrom, T. Effect on cell surface hydrophobicity and susceptibility of *Helicobacter pylori* to medicinal plant extracts. *FEMS Microbiol Lett.* 1999 Mar 1;**172**(1):41-45.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953 Jul-Aug;**32**(4):260-7.

Avallone A.U. et al. Benzodiazepine-like compounds and GABA in flower heads of *Matricaria chamomilla*. *Phytother. Res.* 1996; **10**, suppl. 1, S 177-S 179.

Avallone R. et al. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem. Pharmacol.* 2000;**59**, 1387-1394.

Babycentre.co.uk. Survey on use of herbal remedies in pregnancy and childbirth. Viewed online at: <http://www.midirs.org/development/midwiferyweb.nsf/news/>; 2011.

Baker ME. Licorice and enzymes other than 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: an evolutionary perspective. *Steroids.* 1994;**59**:136–41.

Bankova V, Popova M, Bogdanov S, Sabatini AG. Chemical composition of European propolis: expected and unexpected results. *Z Naturforsch C.* 2002 May-Jun;**57**(5-6):530-3.

Bankova V. Recent trends and important developments in propolis research. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005 March; **2**(1): 29–32.

Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines (3rd edn). Pharmaceutical Press: London/Chicago, 2007.

Barros L, Heleno SA, Carvalho AM, Ferreira IC. Systematic evaluation of the antioxidant potential of different parts of *Foeniculum vulgare* Mill. from Portugal. *Food Chem Toxicol.* 2009;**47**:2458-2464.

Berry M. 6. The chamomiles. *The Pharmaceutical Journal.* 1995;**254**:191-193.

Betts TJ. Anethole and fenchone in the developing fruits of *Foeniculum vulgare* Mill. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 1968; **20**: 469-72.

Bianchi A. Policosanolo, un nuovo ipocolesterolemizzante. *Piante Medicinali* 2002;**1**(5):234-43.

Blumenthal M (Ed.). The ABC clinical guide to herbs. Austin, Texas: *American Botanical Council*; 2003.

Bogucka-Kocka A, Smolarz HD, Kocki J. Apoptotic activities of ethanol extracts from some Apiaceae on human leukaemia cell lines. *Fitoterapia.* 2008;**79**:487-497.

Boissel JP, Cucnerat M, Haugh M, Gauthier E. Critical literature on the effectiveness of homeopathy: Overview of data from homeopathic medicine trials. Homeopathic Medicine Research Group, editors. Report. Brussels: *Commission of the European Communities*, 1996. pp. 195–210.

Boynton PM. Administering, analysing, and reporting your questionnaire. *BMJ.* 2004;**328**:1372–5.

Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Bockelbrink A, Ortiz M, Willich SN. Integration of complementary and alternative medicine into medical schools in Austria, Germany and Switzerland—results of a cross-sectional study. *Wien Med Wochenschr.* 2011;**161**:32–43.



Broussard CS, Louik C, Honein MA, Mitchell AA. National birth defects prevention study herbal use before and during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 May;**202**(5):443.e1-6.

Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Information J.* 2000;**34**:15-23.

Byrne MJ, Semple SJ, Coulthard KP. Complementary medicine use during pregnancy. Interviews with 48 women in a hospital antenatal ward. *Aust Pharm.* 2002; **21**: 954–959.

Calapai G, Polimeri G, Caputi AP. Reazioni avverse associate all'uso di erbe medicinali ([http://www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza/corsi/oms\\_68-97.htm](http://www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza/corsi/oms_68-97.htm)) (consultato il 7 gennaio 2014).

Callejo A, Armentia A, Lombardero M, Asensio T. Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy.* 2001 Jun;**56**(6):579.

Carle R, Gomaa K. Chamomille: a pharmacological and clinical profile. *Drugs of Today* 1992; **28**(8):559-565.

Carnat A, Carnat AP, Fraisse D, Ricoux L, Lamaison JL. The aromatic and polyphenolic composition of *Roman camomile* tea. *Fitoterapia.* 2004 Jan;**75**(1):32-8.

Carratù B., Sanzini E. Sostanze biologicamente attive presenti negli alimenti di origine vegetale. *Ann Ist Sup Sanità.* 2005;**41**(1):7-16.

Castaldo S, Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia.* 2002 Nov;**73**, Suppl 1:S1-6.

Celik I, Isik I. Determination of chemopreventive role of *Foeniculum vulgare* and *Salvia officinalis* infusion on trichloroacetic acid-induced increased serum marker enzymes lipid peroxidation and antioxidative defense systems in rats. *Nat Prod Res.* 2008;**22**:66-75.

Cervenka, L., Peskova, I., Foltynova, E., Pejchalova, M., Brozkova, I., and Vytrasova, J. Inhibitory effects of some spice and herb extracts against *Arcobacter butzleri*, *A. cryaerophilus*, and *A. skirrowii*. *Curr Microbiol.* 2006;**53**(5):435-439.

Challis JR, Matthews SG, van Meir C, et al. Current topic: the placental corticotrophin-releasing hormone-adrenocorticotrophin axis. *Placenta.* 1995;**16**:481–502.

Challis JR, Smith SK. Fetal endocrine signals and preterm labour. *Biol Neonate.* 2001; **79**: 163–67.

Chan LY, Chiu PY, Lau TK. An in-vitro study of ginsenoside Rb1-induced teratogenicity using a whole rat embryo culture model. *Hum Reprod.* 2003; **18**: 2166–2168.

Chan VSW, Caldwell J. Comparative induction of unscheduled DNA synthesis in cultured rat hepatocytes by allylbenzene and their 1'-hydroxi metabolites. *Fd Chem Toxic.* 1992. **30**; 10:831-836.

Chattopadhyay P, Besra SE, Gomes A, Das M, Sur P, Mitra S, Vedasiromoni JR. Anti-inflammatory activity of tea (*Camellia sinensis*) root extract. *Life Sci.* 2004; **15**: 1839–1849.

Choi EM, Hwang JK. Antiinflammatory, analgesic and antioxidant activities of the fruit of *Foeniculum vulgare*. *Fitoterapia.* 2004;**75**:557-565.

Choi JS, Han JY, Ahn HK, Ryu HM, Kim MY, Chung JH, Nava-Ocampo AA, Koren G. Fetal and neonatal outcomes in women reporting ingestion of licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) during pregnancy. *Planta Med.* 2013 Jan;**79**(2):97-101.

Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine.* 2005;**12**(9):684e770.

Cinco M, Banfi E, Tubaro A, and et al. A microbiological survey on the activity of a hydroalcoholic extract of camomile. *Int J Drug Res.* 1983;**21**(4):145-15.

Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; **204**:503.e1–503.-12.

Conover EA. Herbal agents and over-the-counter medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;**17**(2):237-51.

Copper RL, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; **175**: 1286–92.

Corthout J, Naessens T, Apers S, Vlietinck AJ. Quantitative determination of ginsenosides from *Panax ginseng* roots and ginseng preparations by thin layer chromatography-densitometry. *J Pharm Biomed Anal*. 1999 Oct. **21**; 187-92.

Coşge B, Kiralan M, Gürbüz B. Characteristics of fatty acids and essential oil from sweet fennel (*Foeniculum vulgare* Mill. var. dulce) and bitter fennel fruits (*F. vulgare* Mill. var. vulgare) growing in Turkey. *Nat Prod Res*. 2008; **22**(12):1011-6.

Costello AM, Osrin D. Micronutrient status during pregnancy and outcomes for newborn infants in developing countries. *J Nutr*. 2003 May;**133**(5 Suppl 2):1757S-1764S.

Cowan Marjorie Murphy. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin Microbiol Rev*. 1999 October; **12**(4): 564–582.

Cox, P.A., Balick, M.J. The ethnobotanical approach to drug discovery. *Scientific American*. 1994; 2-7.

Cust AE, Darlow BA, Donoghue DA; Australian and New Zealand Neonatal Network (ANZNN). Outcomes for high risk New Zealand newborn infants in 1998-1999: a population based, national study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Ed. 2003 Jan;**88**(1):F15-22.

Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlato G, Joppi M, Baldelli P, Benoni G. Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Nov;**19**(11):1151-8.

Cwikla C, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, Tiralongo E. Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytother Res.* 2010;**24**:649-656.

Dadalioglu I, Evrendilek GA. Chemical compositions and antibacterial effects of essential oils of Turkish oregano (*Origanum minutiflorum*), bay laurel (*Laurus nobilis*), Spanish lavender (*Lavandula stoechas* L.), and fennel (*Foeniculum vulgare*) on common foodborne pathogens. *J Agric Food Chem.* 2004;**52**:8255-8260.

Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ, Mayne V, Cartwright E. Menkes's kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics.* 1972 Aug;**50**(2):188-201.

De Smet PAGM. Herbal remedies. *N. Engl. J. Med.* 2002; **347**:2046-2056.

De Vincenzi M, Silano M, Maialetti F, Scazzocchio B. Constituents of aromatic plants: II. Estragole. *Fitoterapia.* 2000 Dec;**71**(6):725-9.

Della Loggia R, Traversa U, Scarcia V, and et al. Depressive effects of *Chamomilla recutita* (L.) rausch, tubular flowers, on central nervous system in mice. *Pharmacological Research Communications.* 1982;**14**(2):153-162.

Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnate* Linneaus. *J Ethnopharmacol.* 2001;**78**:165-70.

Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Reversal of cannabinoids (delta9-THC) by the benzoflavone moiety from methanol extract of *Passiflora incarnate* Linneaus in mice: a possible their cannabinoid addiction. *J Pharm Pharmacol.* 2002;**54**(6):875-81.

- Dominguez-Soto L. Photodermatitis to aloe vera. *Int J Dermatol*. 1992; **31**(5): 372.
- Donald MM, Snodgrass WR. Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;**105**:1119–1122.
- Dvergsten CL, Fosmire GJ, Ollerich DA, Sandstead HH. Alterations in the postnatal development of the cerebellar cortex due to zinc deficiency. II. Impaired maturation of Purkinje cells. *Brain Res*. 1984 Sep;**318**(1):11-20.
- Dvergsten CL, Johnson LA, Sandstead HH. Alterations in the postnatal development of the cerebellar cortex due to zinc deficiency. III. Impaired dendritic differentiation of basket and stellate cells. *Brain Res*. 1984 Sep;**318**(1):21-6.
- Ebeed NM, Abdou HS, Booles HF, Salah SH, Ahmed ES, FahmyK. Antimutagenic and chemoprevention potentialities of sweet fennel (*Foeniculum vulgare Mill.*) hot water crude extract. *J Am Sci*. 2010;**6**:831-842.
- EFSA. European Food Safety Authority. Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *EFSA Journal*. 2012;**10**(5):2663.
- EFSA. European Food Safety Authority. Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *EFSA Journal*. 2009; **7**(9):1249.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner S, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow- up national survey. *JAMA*. 1998; **280**: 1569–1575.
- El Bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Pharmacological evidence of hypotensive activity of *Marrubium vulgare* and *Foeniculum vulgare* in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exper Hypertension*. 2001;**23**:329-43.

El Meskini R, Crabtree KL, Cline LB, Mains RE, Eipper BA, Ronnett GV. ATP7A (Menkes protein) functions in axonal targeting and synaptogenesis. *Mol Cell Neurosci*. 2007 Mar;**34**(3):409-21.

EMA. European Medicines Agency. Monographs. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

Ernst E, Schmidt K. Health risks over the Internet: advice offered by “medical herbalists” to a pregnant woman. *Wien Med Wochenschr*. 2002;**152**(7-8):190-2.

Ernst E. La fitoterapia basata sull'evidenza. *Piante Medicinali*. 2004;**3**(1):28- 37.

ESCOP European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs on the uses of plant drugs. 2<sup>nd</sup> ed. Exter (UK): *ESCOP*; 2003.

ESCOP Monographs. Foeniculi fructus. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd edition, Thieme, 2003.

Evira Finnish Food Safety Agency. Warning label to be added on food supplements containing ginger as well as on ginger tea, and corresponding drink powders. Viewed online at: [www.evira.fi/portal/en/food](http://www.evira.fi/portal/en/food); 2009. 2nd July 2010.

Facchinetti F, Pedrielli G, Benoni G, Joppi M, Verlato G, Dante G, Balduzzi S, Cuzzolin L. Herbal supplements in pregnancy: unexpected results from a multicentre study. *Hum Reprod*. 2012 Nov;**27**(11):3161-7.

Farnsworth, N.R. The role of ethnopharmacology in drug development. 1990. *Ciba Found Symp*. 1990;**154**:2-11; discussion 11-21.

Federici E, Multari G, Gallo FR, Palazzino G. Le droghe vegetali: dall'uso tradizionale alla normativa. *Ann Ist Super Sanità*. 2005;**41**(1):49-54.

Feher, M., Schmidt, J.M. "Property distributions: differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry". *Journal of Chemical Information Computer Sciences*. 2003; **43**, 218–27.

Finster M, Wood M. The Apgar score has survived the test of time. *Anesthesiology*. 2005 Apr;**102**(4):855-7.

Firenzuoli F, Gori L. Fitoterapia basata sull'evidenza. *Recenti Prog Med* 1999;**90**(11):628.

Firenzuoli F. Fitoterapia, 3° Edizione. Masson, Milano, 2002: 197-198.

Firenzuoli F. I rischi delle erbe medicinali. In: Proceedings of International Conference Safety Evaluation of Complementary and Alternative Medicine. Empoli, 24-25 ottobre, 2003. p. 7-10.

Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991; **38**: 19–24.

Forster DA, Denning A, Wills G, Bolger M, McCarthy E. Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006 Jun. **19**;6:21.

Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, Krantis A, Akhtar MH, Bryan M, Budzinski JW, Ramputh A, Arnason JT. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine*. 2003; **10**: 334–342.

Friedman M, Henika PR, Levin CE, Mandrell RE, Kozukue N. Antimicrobial activities of tea catechins and theaflavins and tea extracts against *Bacillus cereus*. *J Food Prot*. 2006;**69**(2):354-361.

Fuchs J, Milbradt R. Skin anti-inflammatory activity of apigenin-7-glucoside in rats. *Arzneimittelforschung*. 1993;**43**(3):370-372.

Ganzer, M., Schneider, P., and Stuppner, H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci.* 1-18-2006;**78**(8):856-861.

Gensini GF, Conti AA. Le terapie “alternative”. *Salute e Territorio.* 2002; luglio-agosto:245-9.

Ghayur MN, Khan AH, Gilani AH. Ginger facilitates cholinergic activity possibly due to blockade of muscarinic autoreceptors in rat stomach fundus. *Pak J Pharm Sci.* 2007;**20**(3):231-5.

Giachetti D, Monti L. Piante medicinali in fitoterapia. *Ann Ist Sup Sanità.* 2005;**41**(1):17-22.

Gibson PS, Powrie R, Star J. Herbal and alternative medicine use during pregnancy: a cross-sectional survey. *Obstet Gynecol.* 2001; **97**(4 Suppl. 1): S44–S45.

Gillis CN. *Panax ginseng* pharmacology: a nitric oxide link? *Biochem Pharmacol.* 1997; **54**, 1±8.

Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy TS. Prescription, over-the-counter and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; **188**(4): 1039–1045.

Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; **192**(5 Suppl): S36–46.

Goldenberg Robert L, Jennifer F Culhane, Jay D Iams, Roberto Romero. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; **371**(9606): 75–84.

Golub MS, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AG. Developmental zinc deficiency and behavior. *J Nutr.* 1995 Aug;**125**(8 Suppl):2263S-2271S.

Golub MS, Takeuchi PT, Keen CL, Hendrickx AG, Gershwin ME. Activity and attention in zinc-deprived adolescent monkeys. *Am J Clin Nutr.* 1996 Dec;**64**(6):908-15.



Gonlachanvit S, Chen YH, Hasler WL, Sun WM, Owyang C. Ginger reduces hyperglycemia-evoked gastric dysrhythmias in healthy humans: possible role of endogenous prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;**307**(3):1098-103.

Gori L, Gallo E, Mascherini V, Mugelli A, Vannacci A, Firenzuoli F. Can estragole in fennel seed decoctions really be considered a danger for human health? A fennel safety update. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:860542.

Grange JM, Davey RW. Antibacterial properties of propolis (bee glue). *J R Soc Med*. 1990 March; **83**(3): 159–160.

Greenhalgh T. Evidence-Based Medicine. Le basi. (Edizione italiana a cura di GF Gensini) Infomedica, Pianezza (To) 1998.

Greenhalgh, Trisha. How To Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine. Wiley-Blackwell, fourth edition, 2010, p. 1.

Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines, 2nd edn. Montvale, NJ: Medical Economics Company, 2000.

Guidelines N.I.C.E. (National Institute for Health and Care Excellence). Perinatal mortality surveillance, England, Wales, and Northern Ireland, CEMACH, Giugno 2008.

Guillet G, Guillet MH. Percutaneous sensitization to almond oil in infancy and study of ointments in 27 children with food allergy. *Allerg Immunol (Paris)*. 2000; **32**: 309–311.

Gunn TR, Wright IM. The use of black and blue cohosh in labour. *N Z Med J*. 1996;**109**:410-411.

Halas ES, Eberhardt MJ, Diers MA, Sandstead HH. Learning and memory impairment in adult rats due to severe zinc deficiency during lactation. *Physiol Behav*. 1983 Mar;**30**(3):371-81.

Halas ES, Hunt CD, Eberhardt MJ. Learning and memory disabilities in young adult rats from mildly zinc deficient dams. *Physiol Behav.* 1986;**37**(3):451-8.

Hall HG, Griffiths DL, McKenna LG. The use of complementary and alternative medicine by pregnant women: a literature review. *Midwifery.* 2011;**27**(6):817-24.

Hanna LA, Clegg MS, Momma TY, Daston GP, Rogers JM, Keen CL. Zinc influences the in vitro development of peri-implantation mouse embryos. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003 Jun;**67**(6):414-20.

Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (Ed.). Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10<sup>th</sup> ed. London: McGraw-Hill; 2001.

Harkey MR, Henderson GL, Gershwin ME, Stern JS, Hackman RM. Variability in commercial ginseng products: an analysis of 25 preparations. *Am J Clin Nutr.* 2001 Jun;**73**(6):1101-6.

Hausen BM et al. Propoli allergy I. Origin, properties, usage and literature review. *Contact dermatitis.* 1987; **17**:163-70.

Hausen BM, Wollenweber E, Senff H, Post B. Propolis allergy. (II). The sensitizing properties of 1,1-dimethylallyl caffeic acid ester. *Contact Dermatitis.* 1987 Sep;**17**(3):171-7.

Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J. Medication use during pregnancy: data from the Avon longitudinal study of parents and children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; **60**: 355–361.

Heimes K, Feistel B, Verspohl EJ. Impact of the 5-HT<sub>3</sub> receptor channel system for insulin secretion and interaction of ginger extracts. *Eur J Pharmacol.* 2009;**624**(1-3):58-65.

Hemminki E, Mantyranta T, Malin M, Koponen P. A survey on the use of alternative drugs during pregnancy. *Scand J Soc Med.* 1991; **19**: 199–204.

Hendriks H, Bos R, Allersma DP, Malingré TM, Koster AS. Pharmacological screening of valerenal and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis*. *Planta Med*. 1981; **42**(1):62-68.

Hepner DL, Harnett M, Segal S, Camann W, Bader AM, Tsen LC. Herbal medicine use in parturients. *Anesth Analg*. 2002; **94**: 690–693.

Herbal roulette. *Consumer Report*. 1995;**60**:698-705.

Hillervik-Lindquist C, Hofvander Y, Sjölin S. Studies on perceived breast milk insufficiency. *Acta Pædiatr Scand*. 1991; **80**: 297–303.

Ho PC, Saville DJ, Wanwimolruk S. Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *J Pharm Pharm Sci*. 2001;**4**: 217–227.

Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; **17**: 151–159.

Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. The use and the user of herbal remedies during pregnancy. *J Altern Complem Med*. 2009; **15**: 787–792.

Hormann H, Korting H. Evidence for the efficacy and safety of topical herbal drugs in dermatology: part 1: anti-inflammatory agents. *Phytomedicine*. 1994;**1**(2):161-171.

Hsu CY, Chiang WC, Weng TI, Chen WJ, Yuan A. Laryngeal edema and anaphalactic shock after topical propolis use for acute pharyngitis. *Am J Emerg Med*. 2004 Sep;**22**(5):432-3.

Irikura B, Kennelly EJ. Blue cohosh: A word of caution. *Altern Ther Womens Health*. 1999;**1**:81-83.

Irl C, Hasford J, The Pegasus Study Group. The PEGASUS project—a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. *Int J Clin Pharm Ther.* 1997; **12**: 572–576.

Irmisch S, Krause ST, Kunert G, Gershenzon J, Degenhardt J, Köllner TG. The organ-specific expression of terpene synthase genes contributes to the terpene hydrocarbon composition of chamomile essential oils. *BMC Plant Biol.* 2012 Jun 8;12:84.

Isaac O. [Pharmacological investigations with compounds of chamomile on the pharmacology of (-)-alpha-bisabolol and bisabolol oxides (review) (author's transl)]. *Planta Med.* 1979;**35**(2):118-124.

Isaac O; Thiemer K. [Biochemical studies on chamomile components/III. In vitro studies about the antipeptic activity of (-)-alphanbisabolol (author's transl)]. *Arzneimittelforschung.* 1975;**25**(9):1352-1354.

Iten F, Saller R. Fennel tea: risk assessment of the phytogetic monosubstance estragole in comparison to the natural multicomponent mixture. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2004 Apr;**11**(2):104-8.

Jeurissen SM, Punt A, Delatour T, Rietjens IM. Basil extract inhibits the sulfotransferase mediated formation of DNA adducts of the procarcinogen 1'-hydroxyestragole by rat and human liver S9 homogenates and in HepG2 human hepatoma cells. *Food Chem Toxicol.* 2008 Jun;**46**(6):2296-302.

Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;**59**(4):425-32.

Johns T, Sibeko L. Pregnancy outcomes in women using herbal therapies. *Birth Defects Res.* 2003; **68**: 501–504.

Jones TK, Lawson BM. Profound neonatal congestive heart failure caused by maternal consumption of blue cohosh herbal medication. *J Pediatr*. 1998;**132**:550-552.

Joshi H, Par le M. Chol inergic basis of memory-strengthening effect of *Foeniculum vulgare* Linn. *J Med Food*. 2006;**9**:413-417.

Kallen BAJ. Methodological issues in the epidemiological study of teratogenicity of drugs. *Congenit Anom*. 2005; **45**: 44–51.

Karlsen J, Svendsen AB, Chingova B, Zolotovitch G. Studies on the fruits of *Foeniculum* species and their essential oil. *Planta Medica*. 1969; **17**: 281-93.

Karou, D., Nadembega, W.M.C. Ouattara, L., Ilboudo, D.P. Canini A. Nikiéma J.B., Simpire J., Colizzi, V., Traore, A.S. African ethnopharmacology and new drug. *Discovery Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*. 2007;**1**(1):61–69.

Kaur GJ, Arora DS. Antibacterial and phytochemical screening of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi*. *BMC Complement Altern Med*. 2009;**9**:30.

Kaye AD, Clarke RC, Sabar R, Vig S, Dhawan KP, Hofbauer R, et al. Herbal medicines: current trends in anesthesiology practice-a hospital survey. *J Clin Anesth*. 2000;**12**(6):468-71.

Kelsey JL, Evans AS, Thompson WD. Measurement: Questionnaires. In *Methods in Observational Epidemiology*, Kelsey JL, Evans AS, Thompson WD (eds). Oxford University Press: Oxford, 1996; pp. 364–390.

Kim IS, Kim SY, Yoo HH. Effects of an aqueous-ethanolic extract of ginger on cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism. *Pharmazie*. 2012;**67**:1007–1009.

Kimura Y, Ito H, Hatano T. Effects of mace and nutmeg on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *Biol Pharm Bull*. 2010;**33**:1977–1982.

Klayman D., Lin AJ, Acton N, Scovill JP, Hoch JM, Milhous WK., Theoharides AD, Dobek AS. Isolation of artemisinin (qinghaosu) from *Artemisia annua* growing in the United States. *Journal of Natural Products*. 1984; **47**, 715-717.

Kodad O, Socias R. Variability of oil content and of major fatty acid composition in almond (*Prunus amygdalus Batsch*) and its relationship with kernel quality. *J Agric Food Chem*. 2008; **56**: 4096–4101.

Kraft M, Spahn TW, Menzel J, Senninger N, Dietl KH, Herbst H, Domschke W, Lerch MM. Fulminant liver failure after administration of herbal antidepressant Kava. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:970-2.

Krüth P, Brosi E, Fux R, Mörike K, Gleiter CH. Ginger-associated over anticoagulation by phenprocoumon. *Ann Pharmacother*. 2004;**38**(2):257-60.

Kunzemann J, Herrmann K. Isolation and identification of flavon(ol)-O-glycosides in caraway (*Carum carvi L.*), fennel (*Foeniculum vulgare Mill.*), anise (*Pimpinella anisum L.*), and coriander (*Coriandrum sativum L.*), and of flavon-C-glycosides in anise. I. Phenolics of spices. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*. 1977; **164**:194-200.

Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*. 2000 Nov 18;**356**(9243):1735-6.

Langhammer AJ, Nilsen OG. In vitro Inhibition of Human CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4 by Six Herbs Commonly Used in Pregnancy. *Phytother Res*. 2013 Jul 10. doi: 10.1002/ptr.5037.

Lapi F, Vannacci A, Moschini M, Cipollini F, Morsuillo M, Gallo E, Banchelli G, Cecchi E, Di Pirro M, Giovannini MG, Cariglia MT, Gori L, Firenzuoli F, Mugelli A. Use, Attitudes and Knowledge of Complementary and Alternative Drugs (CADs) Among Pregnant Women: a Preliminary Survey in Tuscany. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2010 Dec;**7**(4):477-86.

Larimore WL, O'Mathuna DP. Herbal products should be regulated for quality control. *Am Fam Physician*. 2004;**69**(3):493-4.

Lee JFY, Leow CK, PBS Lai WY. Food bolus intestinal obstruction in a Chinese population. *Aust NZ J Surg*. 1997;**67**(12):866-8.

Lewington, J. Plants for man. 1st edition Natural History Museum, London. 1990;136-1454.

Li YJ, Lin JL, Yang CW, Yu CC. Acute renal failure induced by a Brazilian variety of propolis. *Am J Kidney Dis*. 2005 Dec;**46**(6):e125-9.

Lien HC, Sun WM, Chen YH, Kim H, Hasler W, Owyang C. Effects of ginger on motion sickness and gastric slow-wave dysrhythmias induced by circularvection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;**284**(3):G481-9.

Lloyd KB, Hornsby LB. Complementary and alternative medications for women's health issues. *Nutr Clin Pract*. 2009 Oct-Nov;**24**(5):589-608.

Lobel M, Dunkerl-Schetter C, Scrimshaw SC. Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol*. 1992;**11**: 32–40.

Lockwood CJ. Predicting premature delivery—no easy task. *N Engl J Med*. 2002;**346**:282–4.

Lopez V, Keen CL, Lanoue L. Prenatal zinc deficiency: influence on heart morphology and distribution of key heart proteins in a rat model. *Biol Trace Elem Res*. 2008 Jun;**122**(3):238-55.

Louik C, Gardiner P, Kelley K, Mitchell AA. Use of herbal treatments in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 May;**202**(5):439.e1-439.e10.

Luchese S, Manica JL, Zielinsky P. Intrauterine ductus arteriosus constriction: analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arq Bras Cardiol*. 2003; **81**: 405–410.

Mahady GB, Fabricant D, Chadwick LR, Dietz B. Black cohosh: an alternative therapy for menopause? *Nutr Clin Care*. 2002; **5**:283-9.

Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, Chadwick LR. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytother Res*. 2005;**19**:988-991.

Mahmoudian A, Rajaei Z, Haghiri H, Banihashemian S, Hami J. Effects of valerian consumption during pregnancy on cortical volume and the levels of zinc and copper in the brain tissue of mouse fetus. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2012 Apr;**10**(4):424-9.

Majiene D, Trumbeckaite S, Grūnoviene D, Ivanauskas L, Gendrolis A. [Investigation of chemical composition of propolis extract]. *Medicina (Kaunas)*. 2004;**40**(8):771-4.

Malini T, Vanithakumari G, Megala N, Anusya S, Devi K, Elango V. Effect of *Foeniculum vulgare* Mill. Seed Extract on the genital organs of male and female rats. *Indians Journal of Physiology and Pharmacology*. 1985; **29**:21-6.

Mazzanti G. Considerazioni farmacologiche sull'uso di preparati a base di piante medicinali. *Ann Ist Super Sanità*. 2005;**41**(1):23-26.

McFarlin BL, Gibson MH, O'Rear J, Harman P. A national survey of herbal preparation use by nurse-midwives for labor stimulation. Review of the literature and recommendations for practice. *J Nurse Midwifery*. 1999;**44**:205-216.

McKay DL, Blumberg JB. A reof the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res*. 2006;**20**(7):519-530.

McKenna L, McIntyre M. What over-the-counter preparations are pregnant women taking? A literature review. *J Adv Nurs*. 2006 Dec;**56**(6):636-45.



Mennini T, Bernasconi P, Bomberdelli E, Morazzoni P. In vitro study on the interaction of extracts and pure compounds from *Valeriana officinalis* roots with GABA, benzodiazepine and barbiturate receptors in rat brain. *Fitoterapia*. 1993; **64**: 291-300.

Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Firenzuoli F, Bianchi A, Raschetti R. Pilot study for the surveillance of adverse reactions to herbal preparations and dietary supplements. *Ann Ist Super Sanita*. 2005;**41**(1):39-42

Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Vitalone A, Firenzuoli F, Santuccio C. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products: the case of propolis. *Drug Saf*. 2008;**31**(5):419-2.

Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Firenzuoli F, Mazzanti G, Bianchi A. Sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali. *Boll Inf Farmaci*. 2003;**5-6**:199-203.

Mercer JF. Menkes syndrome and animal models. *Am J Clin Nutr*. 1998 May;**67**(5 Suppl):1022S-1028S.

Miaglia S. Evidenze di efficacia della fitoterapia attraverso le meta-analisi e le revisioni sistematiche. *Piante medicinali*. 2003;**2**(5):270-8.

Miller EC., Swanson AB., Phillips DH., Fletcher T. Lloyd, Liem A, Miller JA. Structure-Activity Studies of the Carcinogenicities in the Mouse and Rat of Some Naturally Occurring and Synthetic Alkenylbenzene Derivatives Related to Safrole and Estragole. *Cancer Res*. 1983;**43**:1124-1134.

Mimica-Duki c' N, Kujundzi c' S, Sokovi c' M, Couladis M. Essential oil composition and antifungal activity of *Foeniculum vulgare* Mill obtained by different distillation conditions. *Phytother Res*. 2003;**17**:368-371.

Ministero della Sanità. Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. X Edizione. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 1998.

Mohamad RH, El Bastawesy AM, Abdel-Monem MG, Noor AM, Al-Mehdar HA, Sharawy SM, et al. Antioxidant and anticarcinogenic effects of methanolic extract and volatile oil of fennel seeds (*Foeniculum vulgare*). *J Med Food*. 2011;**14**:986-1001.

Momma K, Hagiwara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs. *Prostaglandins*. 1984; **28**: 527–536.

Monmaney T. Label's potency claims often inaccurate, analysis finds. *Los Angeles Times*. 31 August 1998.

Moussally K, Berard A. Exposure to herbal products during pregnancy and the risk of preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; **150**: 102–103.

Muller-Limmroth W, Frohlich HH. Effect of various phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport. *Fortschritte der Medizin*. 1980; **98**: 95-101.

Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S et al. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol*. 2012 May;**119**(5):917-23.

Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines: a guide for health-care professionals. London, United Kingdom: The Pharmaceutical Press, 1996.

Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *Journal of Natural products*. 2003; **66**: 1022-1037.

Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *Journal of Natural Products*. 2007; **70**(3):461-77.

Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. The influence of natural products upon drug discovery. *Natural Products Report*. 2000; **17**: 215-234.

Newman DJ. Natural Products as Leads to Potential Drugs: An Old Process or the New Hope for Drug Discovery? *Journal of Medicinal Chemistry*. 2008;**51**(9):2589-99.

Nordeng H, Bayne K, Havnen GC, Paulsen BS. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complement Ther Clin Pract*. 2011;**17**:147–151.

Nordeng H, Havnen GC. Impact of socio-demographic factors, knowledge and attitude on the use of herbal drugs in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Jan;**84**(1):26-33.

Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; **13**:371-380.

Nordeng H, Ystrom E, Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; **66**: 207–214.

Odalovic M, Vezmar Kovacevic S, Nordeng H, Ilic K, Sabo A, Tasic L. 2013. Predictors of the use of medications before and during pregnancy. *Int J Clin Pharm*. 2013 Jun; **35**(3):408-16.

OMS-FAO, 2009 Expert Committee on Food Additives (JECFA). Safety evaluation of certain foods additives. Joint FAO-WHC Sixty-ninth meeting. International Programme on Chemical safety, 2009

ONS (Office for National Statistics). Mortality statistics:childhood, infant and perinatal. Review of registral general on deaths in England and Wales,2003. London 2005.

Orav A, Raal A, Arak E. Content and composition of the essential oil of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert from some European countries. *Nat Prod Res*. 2010;**24**(1):48-55.

Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [3H] flunitrazepam binding, synaptosomal [3H] GABA uptake, and hippocampal [3H] GABA release. *Neurochem Res*. 1999; **24**(11): 1373-1378.

Oshima Y, Matsuoka S, Ohizumi Y. Antidepressant principles of *Valeriana fauriei* roots. *Chem Pharm Bull* (Tokyo). 1995; **43**(1): 169-170.

Ostad SN, Khakinegad B, Sabzevari O. Evaluation of the teratogenicity of fennel essential oil (FEO) on the rat embryo limb buds culture. *Toxicol In Vitro*. 2004;**18**:623-627.

Ostad SN, Soodi M, Shariffzadeh M, Khorshidi N, Marzban H. The effect of fennel essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhea, pharmacology and toxicology study. *J Ethnopharmacol*. 2001;**76**:299-304.

Pai MB, Prashant GM, Murlikrishna KS, Shivakumar KM, Chandu GN. Antifungal efficacy of *Punica granatum*, *Acacia nilotica*, *Cuminum cyminum* and *Foeniculum vulgare* on *Candida albicans*: an in vitro study. *Ind J Dent Res*. 2010;**21**:334-336.

Paladini AC, Marder M, Viola H, Wolfman C, Wasowski C, Medina JH. Flavonoids and the central nervous system: from forgotten factors to potent anxiolytic compounds. *J Pharm Pharmacol*. 1999;**51**: 519-526.

Parejo P, Jauregui PO, Sanchez-Rabaneda F, Viladomat F, Bastida J, Codina C. Separation and characterization of phenolic compounds in fennel (*Foeniculum vulgare*) using liquid chromatography-negative electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem*. 2004;**52**:3679-3687.

Patel, D., Shukla, S., and Gupta, S. Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise (review). *Int J Oncol*. 2007;**30**(1):233-245.

Penland JG, Prohaska JR. Abnormal motor function persists following recovery from perinatal copper deficiency in rats. *J Nutr*. 2004 Aug;**134**(8):1984-8.

Pertz HH, Lehmann J, Roth-Ehrang R, Elz S. Effects of ginger constituents on the gastrointestinal tract: role of cholinergic M3 and Serotonergic 5-HT3 and 5-HT4 receptors. *Planta Med*. 2011 Jul; Jul;**77**(10):973-8.

Platel K, Srinivasan K. Studies on the influence of dietary spices on food transit time in experimental rats. *Nutr Res.* 2001; **21**:1309-14.

Pongrojpraw D, Somprasit C, Chanthasenanont A. A randomized comparison of ginger and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *J Med Assoc Thai.* 2007;**90**(9):1703-9.

Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; **3**:CD002124.

Raffo A, Nicoli S, Leclercq C. Quantification of estragole in fennel herbal teas: implications on the assessment of dietary exposure to estragole. *Food Chem Toxicol.* 2011 Feb;**49**(2):370-5.

Rahimi R, Ardekani MR. Medicinal properties of *Foeniculum vulgare* Mill. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy. *Chin J Integr Med.* 2013 Jan;**19**(1):73-9.

Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol.* 2009 Jun;**38**(3):706-14.

Refuerzo JS, Blackwell SC, Sokol RJ, et al. Use of over-the-counter medications and herbal remedies in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2005; **22**: 321–324.

Reiter M, Brandt W. Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneimittelforschung.* 1985;**35**(1A): 408-414.

Review of Natural Products. St. Louis, MO: Facts and Comparisons; 1992.

Rigelsky J, Sweet BV. Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002;**59**:417-22.

Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006; **113**(3): 17–42.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan;**312** (7023): 71–2.

Safayhi H, Sabieraj J, Sailer ER, Ammon HP. Chamazulene: an antioxidant-type inhibitor of leukotriene B4 formation. *Planta Med*. 1994;**60**(5):410-413.

Sahinler N, Kaftanoglu O. Natural product propolis: chemical composition. *Nat Prod Res*. 2005 Feb;**19**(2):183-8.

Sandstead HH. W.O. Atwater memorial lecture. Zinc: essentiality for brain development and function. *Nutr Rev*. 1985; **43**(5): 129-137.

Sangster SA, et al. The metabolic disposition of [methoxy-14C]-labelled trans-anethole, estragole and p-propylanisole in human volunteers. *Xenobiotica*. 1987 Oct;**17**(10):1223-32.

Schulz HU, Schürer M, Krumbiegel G, Wächter W, Weyhenmeyer R, Seidel G. The solubility and bioequivalence of silymarin preparations. *Arzneimittelforschung*. 1995 Jan;**45**(1):61-4.

Schwertner HA, Rios DC, Pascoe JE. Variation in concentration and labeling of ginger root dietary supplements. *Obstet Gynecol*. 2006;**107**(6):1337–1343.

Shah AH, Qureshi S, Ageel AM. Toxicity studies in mice of ethanol extracts of *Foeniculum vulgare* fruit and *Ruta chalepensis* aerial parts. *Journal of Ethnopharmacology*. 1991; **34**(2-3):167-72.

Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingaszewski A, Kerr C. Risk of warfarinrelated bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy*. 2007;**27**(9):1237-47.

Sheldon J, Riches P, Gooding R, Soni N, Hobb JR. C-reactive protein and its cytokine mediators in intensive-care patients. *Clin Chem*. 1993; **39**(1): 147–50.

Snedden AT. Natural Products as Medicinally Useful Agents. 2004.

Sorkun K, Süer B, Salih B. Determination of chemical composition of Turkish propolis. *Z Naturforsch C*. 2001 Jul-Aug;**56**(7-8):666-8.

Soslow JH, Friedberg MK, Silverman NH. Idiopathic premature closure of the ductus arteriosus: an indication for early delivery. *Echocardiography*. 2008; **25**: 650–652.

Spolarich AE, Andrews L. An examination of the bleeding complications associated with herbal supplements, antiplatelet and anticoagulant medications. *J Dent Hyg*. 2007;**81**(3):67;

Sridharan S, Archer N, Manning N. Premature constriction of the fetal ductus arteriosus following the maternal consumption of camomile herbal tea. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Sep;**34**(3):358-9.

Strandberg TE, Järvenpää AL, Vanhanen H, McKeigue PM. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2001 Jun 1;**153**(11):1085-8.

Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää AL, McKeigue PM. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2002 Nov 1;**156**(9):803-5.

Subehan, UT, Iwata H, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based inhibition of CYP3A4 and CYP2D6 by Indonesian medicinal plants. *J Ethnopharmacol*. 2006;**105**: 449–455.

Subehan, ZSF, Kadota S, Tezuka Y. Inhibition on human liver cytochrome P450 3A4 by constituents of fennel (*Foeniculum vulgare*): identification and characterization of a mechanism based inactivator. *J Agric Food Chem*. 2007; **55**: 10162–10167.

Szelenyi, I., Isaac, O., and Thiemer, K. [Pharmacological experiments with compounds of chamomile. III. Experimental studies of the ulcerprotective effect of chamomile (author's transl)]. *Planta Med*. 1979;**35**(3):218-227.

Tan PC, Omar SZ. Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;**23**(2):87-93.

Teixeira da Silva, J.A. Mining the essential oils of the Anthemideae. *African Journal of Biotechnology*. 2004; **3**: 706-720.

Teraki Y, Shiohara T. Propolis-induced granulomatous contact dermatitis accompanied by marked lymphadenopathy. *Br J Dermatol*. 2001 Jun;**144**(6):1277-8.

Timmermans S, Mauck A. The promises and pitfalls of evidence-based medicine. *Health Aff (Millwood)*. 2005;**24** (1): 18–28.

Tiran D. Ginger to reduce nausea and vomiting during pregnancy: evidence of effectiveness is not the same as proof of safety. *Complement Ther Clin Pract*. 2012 Feb;**18**(1):22-5.

Trenkle K. Recent studies in *Foeniculum vulgare*. Organic acids, especially phenyl carbonic acids. *Planta Medica*. 1971; **20**: 289-301.

Tripathi P, Tripathi R, Patel RK, Pancholi SS. Investigation of antimutagenic potential of *Foeniculum vulgare* essential oil on cyclophosphamide induced genotoxicity and oxidative stress in mice. *Drug Chem Toxicol*. 2013;**36**:35-41.

Turi, M., Turi, E., Koljalg, S., and Mikelsaar, M. Influence of aqueous extracts of medicinal plants on surface hydrophobicity of *Escherichia coli* strains of different origin. *APMIS*. 1997;**105**(12):956-962;

Türkyilmaz Z, Karabulut R, Sönmez K, Can Başaklar A. A striking and frequent cause of premature thelarche in children: *Foeniculum vulgare*. *J Pediatr Surg*. 2008 Nov;**43**(11):2109-11.

Ulbricht C, Chao W, Costa D, Rusie-Seamon E, Weissner W, Woods J. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr Drug Metab*. 2008;**9**(10):1063-120.



Unione Europea. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, vol. III, Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use (Official Publication EC, Luxembourg 1989).

Usia T, Iwata H, Hiratsuka A, Watabe T, Kadota S, Tezuka Y. CYP3A4 and CYP2D6 inhibitory activities of Indonesian medicinal plants. *Phytomedicine*. 2006; **13**: 67–73.

Vaivre-Douret L, Oriot D, Blossier P, Py A, Kasolter-Péré M, Zwang J. The effect of multimodal stimulation and cutaneous application of vegetable oils on neonatal development in preterm infants: a randomized controlled trial. *Child Care Health Dev*. 2009;**35**:96–105.

Vasisht K., Kumar V. Compendium of Medicinal and Aromatic Plants – Africa. ICS-UNIDO, Area Science Park, Trieste 2004.

Viola H, Wasowski C, Levi de Stein, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, Medina JH, Paladini AC. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med*. 1995;**61**(3):213-216.

Wade C, Chao MT, Cushman LF, Kronenberg F, Kalmuss D. Medical pluralism among American women: results of a national survey. *J Women's Health*. 2008;**17**:829–840.

Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, Barve SS, Hogan V, Sandman CA, Hobel CJ, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, Garite TJ, Glynn L. Stress, infection and preterm birth: a biobehavioural perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001; **15**: 17–29.

Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, Narve SS. Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. *Matern Child Health J*. 2001; **5**: 119–25.

Wagner H, Jurcic K, Schaette R. comparative studies on the sedative action of Valeriana extracts, valepotriates and their degradation products. *Planta Med*. 1980; **39**(4): 358-365.

Wallwork JC, Sandstead HH. Zinc and brain function. *Prog Clin Biol Res*. 1993; **380**: 65-80.

Wang Y, Tang H, Nicholson JK, Hylands PJ, Sampson J, Holmes E. A metabonomic strategy for the detection of the metabolic effects of Chamomile tea (*Matricaria recutita* L.) ingestion. *J Agric Food Chem*. 2005; **53**: 191–196.

Westpahl J, Hörning M, Leonhardt K. Phytotherapy in functional upper abdominal complaints: results of a clinical study with a preparation of several plants. *Phytomedicine*. 1996; **2**:285-291.

WHO. World Health Organization. Guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicine. 2004 January. Geneva: WHO; 2004. <http://www.who.int/medicines>.

WHO. World Health Organization. Lexicol of alcohol and drug terms. Geneva 1994.

WHO. World Health Organization. Resolution – Promotion and Development of Training and Research in Traditional Medicine. WHO document (1977) No: 30-49.

WHO. World Health Organization: Fact sheet No 134: Traditional Medicine. 2003; Bern. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/index.html> [26th June 2007].

Xia Q, Yin JJ, Fu PP, Boudreau MD. Photo-irradiation of *Aloe vera* by UVA--formation of free radicals, singlet oxygen, superoxide, and induction of lipid peroxidation. *Toxicol Lett*. 2007 Jan 30;**168**(2):165-75.

Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X et al., for INTAPP study group. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol*. 2010;**202**:239 e1–239 e10.

Yarosh DB, Galvin JW, Nay SL, Pena AV, Canning MT, Brown DA. Anti-inflammatory activity in skin by biomimetic of *Evodia rutaecarpa* extract from traditional Chinese medicine. *J Dermatol Sci*. 2006;**42**(1):13-21.

Zhu M, Wong PY, Li RC. Effect of oral administration of fennel (*Foeniculum vulgare*) on ciprofloxacin absorption and disposition in the rat. *J Pharm Pharmacol*. 1999 Dec;**51**(12):1391-6.

Zielinsky P, Mânica JL, Piccoli Jr, Areias JCN, Nicoloso LH, Menezes HS, Frajndlich R, Busato AK, Petracco R, Hagemann L, Moraes MR, Silva J, Alievi M, Centeno P, Barra M. Experimental study of the role of maternal consumption of green tea, mate tea and grape juice on fetal ductal constriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; **30**: 515.

Zimmerman AW, Matthieu JM, Quarles RH, Brady RO, Hsu JM. Hypomyelination in copper-deficient rats. Prenatal and postnatal copper replacement. *Arch Neurol*. 1976 Feb;**33**(2):111-9

**Il capitolo dell'introduzione è stato redatto in base alle informazioni contenute nei seguenti testi:**

Alberton F., Bellavite P. Le medicine complementari. Definizioni, applicazioni, evidenze scientifiche disponibili. UTET Periodici, 2000.

Capasso F. Farmacognosia: Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali. 2011 Springer.

Capasso F, Borrelli F, Capasso R. Farmacognosia applicata: Controllo di qualità delle droghe. 2007 Springer.

Capasso F, Grandolini G, Izzo AA. Fitoterapia: Impiego razionale delle droghe vegetali. 2006 Springer.

Capasso F., Borrelli F., Castaldo S., Grandolini G. Fitofarmacovigilanza. 2006 Springer.

Firenzuoli F. Fitoterapia: Guida all'uso clinico delle piante medicinali. 2008 Elsevier.

Firenzuoli F. Fitoterapia. Guida all'uso clinico delle piante medicinali. 3° edizione. Milano: Masson, 2002.

Pedretti M. Chimica e farmacologia delle piante medicinali. Erboristeria domani libri, Milano, 1983.

Penso G. Piante medicinali nella terapia medica. OEMF, Milano, 1987.

Rossi M. Tinture madri in fitoterapia. Studio, Milano, 1995.

**e consultando le seguenti fonti legislative:**

Italia. Circolare n. 3 del 18 luglio 2002. Applicazione della procedura di notifica di etichetta di cui all'art. 7 del decreto legislativo n. 111/1992, ai prodotti a base di piante e derivati aventi finalità salutistiche. Gazzetta Ufficiale n. 188, 12 agosto 2002.

Italia. Decreto Legislativo 21 maggio 2004, n.169. Attuazione della Direttiva 2002/46/CE del Consiglio del 10 giugno 2002, per il riavvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari. Gazzetta Ufficiale n. 164, 15 luglio 2004.

Italia. Decreto legislativo 29 maggio 1991, n.178. Recepimento delle direttive della Comunità Economica Europea in materia di specialità medicinali. Gazzetta Ufficiale n. 139, 15 giugno 1991.

Italia. Decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997. Attuazione della direttiva 93/39/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali. Gazzetta Ufficiale n. 54 del 6 marzo 1997 (Suppl Ord n. 49). Rettifica Gazzetta Ufficiale. n. 84, 11 aprile 1997.

Italia. Decreto Ministeriale 9 luglio 2012. Pubblicato in Gazzetta Ufficiale Italiana n.169 del 21/07/12.

Italia. Legge n.99 del 6 gennaio 1931. Disciplina della coltivazione, raccolta e commercio delle piante officinali. Gazzetta Ufficiale 19 febbraio 1931, n.41.

Italia. Ministero della Sanità. Direzione Generale del Servizio Farmaceutico. Prodotti a base di piante medicinali. circolare “Aniasi” 8 gennaio 1981, n.1.

Unione Europea. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee L 311/67, 28 novembre 2002.

Unione Europea. Direttiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 10 giugno 2002, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari. Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee L 183/51, 12 luglio 2002.

Unione Europea. Direttiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, pubblicata su L136/85 del 30 aprile 2004 concernente la modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, della Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea L 136/85, 30 aprile 2004.

## STUDIO OSSERVAZIONALE

### GRAVIDANZA E TERAPIE NON CONVENZIONALI

#### Prima parte

Codice interno \_\_\_\_\_

Iniziali nome e cognome \_\_\_\_\_

Città di residenza \_\_\_\_\_

Numero di telefono \_\_\_\_\_

Età \_\_\_\_\_

Sposata

no       si

Ha altri figli

no       si

Livello di istruzione

scuola primaria

scuola media

scuola media superiore

università

Professione \_\_\_\_\_

Fuma

- no
- prima della gravidanza
- durante la gravidanza

Fa attività fisica

- no
- si

Se sì, quale? \_\_\_\_\_

## Seconda parte

Assume qualche farmaco quotidianamente o periodicamente?

- no
- si

In caso di risposta affermativa, quali? \_\_\_\_\_

Per quale disturbo? \_\_\_\_\_

Dall'inizio della gravidanza ad oggi ha assunto sostanze per la cura di qualche disturbo?

- no
- si

In caso di risposta affermativa, ha assunto

- un farmaco

- un fitoterapico
- un omeopatico
- altro

Che tipo di farmaco? \_\_\_\_\_

Che tipo di fitoterapico?

- zenzero
- infuso di semi di finocchio
- glucomannano
- psillo
- mirtillo
- camomilla
- tiglio
- propoli
- rosa canina
- echinacea
- olio di enotera
- olio di mandorle
- altro.....

Che tipo di omeopatico?

- actea racemosa



- caulophyllum
- symphytum
- hydrastis Canadensis
- robinia
- hamamelis
- collinsonia
- sepia
- staphysagria
- ipeca
- aconitum
- ignatia
- oscillococcinum
- altro.....

In che periodo della gravidanza ha assunto il/i prodotto/i?

- nel primo trimestre                      Quale? \_\_\_\_\_
- nel secondo trimestre                      Quale? \_\_\_\_\_
- nel terzo trimestre                      Quale? \_\_\_\_\_
- per tutta la durata della gravidanza      Quale? \_\_\_\_\_

Per quale tipo di disturbo?

- nausea

- bruciore di stomaco
- meteorismo
- stitichezza
- emorroidi
- disturbi vescicali
- secrezioni vaginali
- stanchezza
- dolori muscolo-articolari
- gonfiore e pesantezza degli arti inferiori
- dermatiti
- ansia
- disturbi del sonno
- altro.....

Chi glielo ha prescritto?

- medico
- farmacista
- erborista
- altro

Se ha risposto altro, può indicare quale tra questi?

- un familiare

- un amico
- l'ho letto su un giornale
- ne ho sentito parlare dalla televisione

Le è capitato di star male in seguito ad assunzione del fitoterapico?

- no
- si

Le è capitato di star male in seguito ad assunzione dell'omeopatico?

- no
- si

In caso di risposta affermativa, con quale prodotto? \_\_\_\_\_

Via di somministrazione \_\_\_\_\_

Quante volte al dì? \_\_\_\_\_

Per quanto tempo? \_\_\_\_\_

Quale reazione indesiderata ha osservato? \_\_\_\_\_

Quando? \_\_\_\_\_

Quanto è durata? \_\_\_\_\_

Nel periodo in cui ha assunto il fitoterapico e/o l'omeopatico stava prendendo dei medicinali?

- no
- si

In caso di risposta affermativa:

Quali? \_\_\_\_\_

Quante volte al dì? \_\_\_\_\_

Da quanto tempo? \_\_\_\_\_

Per quale disturbo? \_\_\_\_\_

Il farmaco era stato prescritto dal medico?

no       si

L'aveva già preso in passato?

no       si

Ha mai avuto la stessa reazione?

no       si

Con quale medicinale? \_\_\_\_\_

Ha informato il suo medico curante?

no       si

Eventuali esami strumentali e/o di laboratorio rilevanti \_\_\_\_\_

Come è stata curata la reazione?

- |   |                             |                             |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| - sospeso il medicinale                             | <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> si |
| - sospeso il fitoterapico e/o il rimedio omeopatico | <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> si |
| - ridotta la dose                                   | <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> si |
| - è stata eseguita terapia specifica                | <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> si |

Esito

- risoluzione completa
- risoluzione con postumi
- reazione persistente

Successivamente ha riutilizzato gli stessi prodotti?

- no       si

Sono ricomparsi i sintomi?

- no       si

### Terza parte

Considera la fitoterapia

- una medicina alternativa
- una forma di placebo
- una delle pratiche terapeutiche del medico di medicina generale

Considera l'omeopatia

- una medicina alternativa
- una forma di placebo
- una delle pratiche terapeutiche del medico di medicina generale

Quale delle seguenti figure ritiene che abbia competenza per consigliare/prescrivere un fitoterapico e/o un omeopatico (max 3 risposte)

- medico di famiglia
- medico omeopata
- naturopata
- farmacista
- erborista

- amici o parenti
- altro

Circa l'efficacia ritiene che il fitoterapico, rispetto al farmaco, sia in genere

- ugualmente efficace
- meno efficace
- più efficace

Circa l'efficacia ritiene che l'omeopatico, rispetto al farmaco, sia in genere

- ugualmente efficace
- meno efficace
- più efficace

Circa la tossicità ritiene che il fitoterapico, rispetto al farmaco, in genere presenti

- uguale tossicità
- minore tossicità
- maggiore tossicità

Circa la tossicità ritiene che l'omeopatico, rispetto al farmaco, in genere presenti

- uguale tossicità
- minore tossicità
- maggiore tossicità

Secondo la sua opinione, quando si assume un fitoterapico e/o un omeopatico, il medico

- deve essere sempre consultato

- non deve essere necessariamente consultato
- deve essere consultato solo in caso di effetti collaterali causati dal fitoterapico e/o omeopatico

Ritiene utile ricevere il lavoro definitivo con i risultati ottenuti?

- no
- si

Data \_\_\_\_\_

## **STUDIO OSSERVAZIONALE GRAVIDANZA E TERAPIE NON CONVENZIONALI**

### **Modulo di Consenso Informato per la madre**

#### **Descrizione dello studio**

Le viene chiesto di partecipare volontariamente a questo studio sull'utilizzo di terapie non convenzionali in gravidanza. Questo studio, della durata complessiva di 36 mesi, è stato disegnato per osservare: la percentuale di donne che ricorre all'utilizzo di fitoterapici ed omeopatici durante la gravidanza, i motivi che determinano l'assunzione di tali prodotti e se esiste una correlazione tra l'utilizzo di questi prodotti ed eventuali problemi sorti durante la gravidanza, il parto e nel neonato.

#### **Descrizione delle procedure**

Riceverà l'intervista per la compilazione del questionario.

Il questionario consta di: una prima parte riguardante i dati anagrafici e lo stato civile e sociale; una seconda parte riguardante lo stato di salute, le terapie seguite ed eventuali problemi sorti nel corso del loro utilizzo ed una terza parte in cui Le viene chiesto di esprimere un parere circa la sicurezza e l'efficacia dei prodotti utilizzati.

Le verrà chiesto di rilasciarci i suoi recapiti telefonici poiché, ad una distanza all'incirca di tre mesi dalla compilazione del primo questionario, verrà ricontattata e Le verrà sottoposto un secondo questionario che riguarderà le terapie da lei seguite successivamente al parto, le terapie somministrate al neonato ed eventuali problemi e/o eventi avversi sorti a lei o al neonato; nonché, le sue valutazioni riguardo al/i trattamento/i seguito/i.



## **Descrizione delle procedure alternative**

Lei può liberamente scegliere di non prendere parte a questo studio senza alcuna limitazione riguardo alle normali procedure assistenziali previste.

## **Benefici**

La donna in gravidanza ricorre all'utilizzo di terapie non convenzionali perchè considera i fitoterapici, i prodotti erboristici ed i medicinali omeopatici rimedi "atossici". Inoltre, essendo convinta della totale mancanza di rischi per la salute e di effetti collaterali, spesso ricorre all'uso di questi prodotti in modo del tutto arbitrario.

In particolare, è difficile ottenere dati per stabilire la sicurezza e l'efficacia dei vari rimedi erboristici poiché le terapie sono spesso individualizzate e ciò non consente di organizzare trial clinici omogenei, le preparazioni erboristiche sono spesso miscele complesse di centinaia di principi attivi e, soprattutto, le donne in gravidanza sono escluse dagli esperimenti clinici.

L'obiettivo di questo studio, quindi, è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza nell'utilizzo di terapie non convenzionali durante la gravidanza, evidenziando eventuali problemi e/o situazioni di pericolo per madre e bambino causate dalle possibili interazioni tra farmaci e prodotti alternativi, quali fitoterapici ed omeopatici.

Vuole, inoltre, contribuire al consolidamento di una banca dati di Fitovigilanza, nell'ambito di un progetto nazionale sulle "Terapie Non Convenzionali" coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e suggerire alla ASL di competenza piani specifici di informazione per medici e gestanti.

## **Rischi e danni**

Essendo lo studio osservazionale, nessun rischio è legato alla sua partecipazione a tale ricerca.

## **Confidenzialità**

Le informazioni che deriveranno da questo studio potrebbero essere pubblicate su riviste scientifiche o presentate in convegni o congressi. Se questo dovesse avvenire, il suo nome e le altre informazioni personali, raccolte ai sensi del D.Lgs. 196/2003 sulla tutela delle persone rispetto al trattamento dei dati personali e del D.Lgs. 52/08 riguardante le Linee Guida per il trattamento di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, rimarranno riservate.

## **Pagamento per la partecipazione**

Non è previsto alcun compenso per partecipare a questo studio.

## **Descrizione della procedura per non partecipare più allo studio**

La sua partecipazione allo studio è volontaria. Se decidesse di non partecipare più a questo studio, riceverà ugualmente la consueta assistenza sanitaria. Se attualmente decide di partecipare, potrà, comunque, successivamente decidere di uscire dalla ricerca. Qualunque scelta lei decida di fare, non ci saranno conseguenze o penalità e non perderà alcuno dei regolari benefici previsti.

---

Questo studio è stato sottoposto all'approvazione del Comitato Etico presente all'interno dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria OORR di Foggia. Se vorrà potrà, inoltre, avere dal responsabile dello studio o da una persona del suo staff qualsiasi informazione inerente allo studio in oggetto.

Se avrà necessità di informazioni durante lo studio potrà contattare la dott.ssa Lucia Ciuffreda che Le fornirà i suoi recapiti.

---

Ho avuto un tempo sufficiente di almeno 24 ore da quando mi è stata consegnata copia del presente documento di consenso informato (formato da un numero totale di 3 pagine) per leggerlo, oppure, mi è stato letto.

Ho discusso le informazioni contenute nel modulo ed ho esposto i miei dubbi e le mie preoccupazioni al responsabile dello studio o al suo staff.

Ho capito cosa succederà se aderirò allo studio.

Ho capito i benefici e i rischi derivanti da questo studio.

Ho avuto informazioni riguardo tutte le alternative disponibili.

Do il mio consenso alle procedure previste dallo studio e descritte in questo modulo di consenso.

Io volontariamente acconsento a prendere parte a questo studio.

Riceverò una copia firmata e datata del presente modulo di consenso informato.

Codice Interno assegnato alla Partecipante allo studio	
Nome e Cognome della Persona o dell'eventuale testimone / rappresentante legale ( <i>in stampatello</i> )	
Firma della Persona	
Data della Firma	

### **Persona referente dello studio**

Nome e Cognome della persona referente dello studio ( <i>in stampatello</i> )	
Firma del Referente	
Data della Firma	

## RINGRAZIAMENTI

*Il mio principale ringraziamento è rivolto alla Prof.ssa Luigia Trabace per avermi accolto nel suo laboratorio e concesso la possibilità di realizzare la mia aspirazione, consentendomi di vivere una nuova e interessante esperienza professionale sotto la sua preziosa e costante guida.*

*Un doveroso ringraziamento alla Prof.ssa Angela Bruna Maffione per la sua disponibilità e cortesia.*

*Sono grata al mio tutor, dott. Paolo Tucci, per il sostegno ed il tempo dedicato alla mia tesi e per la pazienza che ha avuto nel chiarire i miei dubbi e offrire suggerimenti durante la stesura del mio lavoro.*

*Un riconoscente ringraziamento al Prof. Pantaleo Greco ed alla Prof.ssa Maria Matteo, la cui collaborazione ha reso possibile questo studio.*

*Ringrazio la Prof.ssa Rosa Prato e, in modo speciale, la dott.ssa Francesca Fortunato che mi ha offerto continua cooperazione e consistente aiuto.*

*Un sentito ringraziamento al dott. Antonio Di Battista e alla dott.ssa Daniela Pedà della Direzione Sanitaria degli Ospedali Riuniti di Foggia, per aver consentito alla sig.ra Sonia Marcone di fornirmi il suo considerevole contributo.*

*Grazie al dott. Tommaso Cassano e a tutti coloro che ho incrociato in questo mio percorso, per essere stati di stimolo e sostegno anche nei momenti di difficoltà.*

*In ultimo, non certo per importanza, esprimo profonda gratitudine ai compagni di laboratorio che hanno reso migliore questo periodo, ognuno nel suo modo speciale: Maria Grazia, per il risoluto e determinante supporto tecnico e scientifico (ad eccezione di endnote!); Lorenzo, per il costante e indispensabile supporto morale; Emanuela, fondamentale per avermi supportato e “soportato”, assecondando sempre con prontezza e generosità le mie inquietudini e i miei capricci, condividendo problemi, chiacchiere e risate.*