

GRAVIDANZA E FITOTERAPICI

A cura della Dott.ssa Ada Vero

INTRODUZIONE

Attualmente, il 65-80% della popolazione mondiale, in particolare nei paesi in via di sviluppo, utilizza fitoterapici come alternativa terapeutica alle cure convenzionali [1]. La fitoterapia è annoverata all'interno delle terapie che rientrano nella "*medicina complementare e alternativa*" (CAM), utilizzate per la prevenzione e il trattamento di molte malattie [2]. Diversi fattori sono correlati a una crescente domanda di farmaci fitoterapici [3,4], tra questi: il fallimento della terapia tradizionale, gli effetti indesiderati causati dall'uso e/o dall'abuso di farmaci sintetici, il fatto che parte della popolazione mondiale non abbia accesso ai farmaci tradizionali e la **credenza popolare che il "naturale" sia innocuo** [5,6]. Diversi studi evidenziano come un numero crescente di donne in gravidanza faccia un uso indiscriminato di supplementi dietetici e farmaci fitoterapici mettendo a rischio la salute propria e quella del nascituro [7, 8]. Secondo uno studio fatto in Nigeria [9], l'utilizzo di fitoterapici tra le donne è molto comune per ragioni e credenze diverse: le piante medicinali hanno un'efficacia migliore rispetto la medicina tradizionale (22,4%); i farmaci a base di erbe sono naturali e quindi considerati più sicuri dei farmaci convenzionali durante la gravidanza (21,1%); bassa efficacia dei farmaci convenzionali (19,7%); il facile accesso ai farmaci fitoterapici (11,2%); la credenza tradizionale e culturale secondo cui le medicine a base di erbe possano curare molte malattie (12,5%); e comparativamente, il basso costo delle medicine a base di erbe (5,9%). Circa un terzo (33,4%) delle intervistate ritiene che i fitoterapici non abbiano effetti collaterali, mentre solo 181 donne (30,4%) pensano che gli effetti collaterali di alcuni farmaci a base di erbe potrebbero essere pericolosi [7, 9].

REAZIONI AVVERSE DA FITOTERAPICI

Al contrario della convinzione comune, i composti fitoterapici possono provocare effetti collaterali di una certa gravità [3]. La rilevanza del problema della potenziale tossicità dei prodotti erboristici è testimoniata anche dall'esistenza di una branca della farmacovigilanza detta fitovigilanza. Molti prodotti di origine vegetale possono interagire con i farmaci di comune utilizzo, alterandone gli effetti. L'uso indiscriminato di farmaci fitoterapici in combinazione o in sostituzione ai farmaci tradizionali può essere quindi problematico e costoso [11]. Pertanto, la conoscenza del meccanismo d'azione farmacologico, della farmacocinetica e farmacodinamica, dell'efficacia, della sicurezza e della tossicità dei componenti attivi naturali è di fondamentale importanza. [12]. Le erbe medicinali che modulano l'attività di enzimi che metabolizzano i farmaci (isoenzimi del citocromo P450 espressi nelle cellule intestinali e nel fegato) o dei trasportatori di

farmaci (glicoproteina P), con effetti clinici significativi, sono: ginseng (*Panax ginseng*), aglio (*Allium sativum*), echinacea (*Echinacea purpurea*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), kava (*Piper methysticum*) e l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) [13, 14, 15, 16, 17, 18]. Molte piante medicinali contengono sostanze contaminanti (muffe, batteri e altro) o adulteranti (droghe sintetiche) che possono scatenare reazioni avverse [19, 20]. È quindi necessario un rigoroso programma di controllo della qualità (analisi fisico-chimiche e microbiologiche) per valutare l'intero processo produttivo dalla produzione fino al confezionamento del prodotto finale. Esistono farmaci fitoterapici relativamente sicuri da poter essere utilizzati durante la gravidanza, ad esempio la Pianta di Goethe (*Bryophyllum pinnatum*) per migliorare la qualità del sonno, la camomilla (*Matricaria recutita L.*) come tonico antinfiammatorio e uterino ma anche per curare ansia, nausea e vomito, la menta piperita (*Mentha piperita L.*) usata per indigestione/bruciore di stomaco e nausea, l'echinacea (*Echinacea sp. L.*) usata per prevenire o curare il raffreddore o l'influenza e in generale per aumentare le difese del sistema immunitario, lo zenzero (*Zingiber Roscoe*), un'erba comune per nausea e vomito con potenziali effetti collaterali lievi come sonnolenza e bruciore di stomaco [21, 22, 23, 24]. **Tuttavia, i dati clinici relativi alla sicurezza di farmaci fitoterapici durante la gravidanza sono spesso inconcludenti a causa di studi su campioni di dimensioni ridotte, problemi di eticità e progetti di studio incompleti.** In una recente *review* sono state analizzate le più comuni erbe medicinali e i potenziali effetti avversi durante la gravidanza che includono teratogenesi, mutagenesi, genotossicità, proprietà emmenagoge, abortive, ossitociche e altri effetti (Tabella 1) [5, 17, 25-35].

TABELLA 1. PIANTE MEDICINALI IN GRAVIDANZA

PIANTA MEDICINALE	EFFETTI COLLATERALI	USO CLINICO	STUDI CLINICI
Basilico	Effetto emmenagogo e contraccettivo	Acne e spasmi intestinali	Bilal et al., 2013 [36]
Calendula	Effetto emmenagogo e abortivo	Ragadi anali e dermatiti da pannolino	Basch et al., 2006 [37]
Cassia	Effetto emmenagogo e abortivo	Diabete	Ulbricht et al., 2011 [38]
Ricino	Effetto emmenagogo e abortivo	Stitichezza e contraccezione	Makonnen et al., 1999 [39]
Camomilla romana	Effetto emmenagogo e abortivo	Indigestione, nausea e vomito	Farnsworth et al., 1975 [40]

Cicoria comune	Effetto emmenagogo e abortivo	Tonico, diuretico e lassativo	Balbaa et al., 1973 [41]
Aglione	Effetto abortivo	Aterosclerosi, cancro coloretale e iperlipidemia	Farnsworth et al., 1975 [40]
Guaranà	Basso peso alla nascita, difetti alla nascita, nascita prematura	Obesità, stanchezza e ansia	Rhee et al., 2015 [42]
Liquirizia	Effetto emmenagogo	Dispepsia e dermatite atopica	Parvaiz et al., 2014 [43]
Pervinca del Madagascar	Effetto teratogeno	Diabete e cancro	Roeder et al., 2015 [44]
Maggiorana	Effetto emmenagogo	Asma, rinite e raffreddore	Bina & Rahimi, 2017 [45]
Artemisia	Effetto emmenagogo e abortivo	Coliche, diarrea e crampi	Shaik et al., 2014 [46]
Menta Piperita	Effetto emmenagogo	sindrome dell'intestino irritabile, raffreddore, bronchiti	Guney et al., 2006 [47]
Rosmarino	Diminuzione degli effetti eterotropici degli estrogeni	Dispepsia, flatulenza e induzione dell'aborto	Zhu et al., 1998 [48]
Salvia	Effetto emmenagogo e abortivo	Morbo di Alzheimer, prestazioni cognitive e herpes labiale	Raal et al., 2007 [49]

CONCLUSIONI

La prescrizione di rimedi erboristici dovrebbe essere effettuata con cautela soprattutto nel primo trimestre di gravidanza in cui l'embrione è in via di sviluppo, poiché è proprio in questa fase che possono verificarsi anomalie indotte da agenti teratogeni (chimici, fisici o biologici). Sebbene la letteratura contenga elenchi abbondanti di erbe medicinali presumibilmente controindicate durante la gravidanza [26], la maggior parte degli integratori e dei farmaci fitoterapici non sono mai stati valutati clinicamente. Ulteriori ricerche e studi osservazionali longitudinali sono necessari per fornire informazioni di supporto sull'uso di farmaci fitoterapici in gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Silveira, P. F. D., Bandeira, M. A. M., & Arrais, P. S. D. (2008). Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: Uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(4), 618–626.
2. WHO (2017). Traditional, complementary and integrative medicine: Definitions. World Health Organization. Geneva. Available from: <http://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/about/en/>
3. Kennedy, D. A., Lupattelli, A., Koren, G., & Nordeng, H. (2016). Safety classification of herbal medicines used in pregnancy in a multinational study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 102.
4. Stewart, D., Pallivalappila, A. R., Shetty, A., Pande, B., & McLay, J. S. (2014). Healthcare professional views and experiences of complementary and alternative therapies in obstetric practice in North East Scotl.
5. Baum, M. (2007). The dangers of complementary therapy. *Breast Cancer Research*, 9(Suppl 2), S10.
6. hang, J., Onakpoya, I. J., Posadzki, P., & Eddouks, M. (2015). The safety of herbal medicine: From prejudice to evidence. *Evidence based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 316706.
7. Hall, H. G., Griffiths, D. L., & McKenna, L. G. (2011). The use of complementary and alternative medicine by pregnant women: A literature review. *Midwifery*, 27(6), 817–824.
8. Westfall, R. E. (2003). Herbal healing in pregnancy: Women's experiences. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*.
9. Fakeye, T. O., Adisa, R., & Musa, I. E. (2009). Attitude and use of herbal medicines among pregnant women in Nigeria. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9, 53.
10. Izzo et al., (2016). A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytotherapy Research*, 30(5), 691–700.
11. Kristanc & Kreft (2016). European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part I: Plants with carcinogenic, teratogenic and endocrine-disrupting effects. *Food and Chemical Toxicology*.
12. Andrew, R., & Izzo, A. A. (2017). Principles of pharmacological research of nutraceuticals. *British Journal of Pharmacology*, 174, 1177-94.
13. Alex, S., Michael, C. C., Milin, R. A., & William, D. F. (2004). Herbal remedies in the United States: Potential adverse interactions with anticancer agents. *Journal of Clinical Oncology*, 22(12), 2489–2503.
14. Cordell GA, Colvard MD. 2005. Some thoughts on the future of ethnopharmacology. *Journal of Ethnopharmacology* 100(1–2):5–14. Review.
15. Dugoua, J. J., Mills, E., Perri, D., & Koren, G. (2006). Safety and efficacy of St. John's wort (*hypericum*) during pregnancy and lactation. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 13(3), e268–e276.
16. Dugoua, J. J., Seely, D., Perri, D., Koren, G., & Mills, E. (2006). Safety and efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) during pregnancy and lactation. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 13(3), e257–e261.
17. Ernst, E. (2002). Herbal medicinal products during pregnancy: Are they safe? *BJOG*, 109(3), 227–235.
18. John, L. J., & Shantakumari, N. (2015). Herbal medicines use during pregnancy: A review from the Middle East. *Oman Med J.*, 30(4), 229–236
19. Mohamed, I., Shuid, A., Borhanuddin, B., & Fozi, N. (2012). The application of phytomedicine in modern drug development. *The Internet Journal of Herbal and Plant Medicine*, 1(2), 1–9.
20. Zhang, J., Wider, B., Shang, H., Li, X., & Ernst, E. (2012). Quality of herbal medicines: Challenges and solutions. *Complementary Therapies in Medicine*, 20, 100-6.

21. Araújo, C. R., Santiago, F. G., Peixoto, M. I., de Oliveira, J. O., & de Sousa Coutinho, M. (2016). Use of medicinal plants with teratogenic and abortive effects by pregnant women in a city in Northeastern Brazil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 38(3), 127–131.
22. Broussard, C. S., Louik, C., Honein, M. A., & Mitchell, A. A. (2010). National Birth Defects Prevention Study. Herbal use before and during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 202(5), 443.e1–443.e6.
23. Kolding, L., Pedersen, L. H., Henriksen, T. B., Olsen, J., & Grzeskowiak, L. E. (2015). Hypericum perforatum use during pregnancy and pregnancy outcome. *Reproductive Toxicology*, 58, 234–237.
24. Viljoen et al., (2014). A systematic review and meta - analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy - associated nausea and vomiting. *Nutrition Journal*, 13, 20.
25. Blumenthal, M., Goldberg, A., & Brinckmann, J. (2000). Herbal medicine. Expanded Commission E monographs. Newton: Integrative Medicine Communications.
26. Brinker, F. (2010). Herbal contraindications and drug interactions. Sandy, Oregon: Eclectic Medical Publications.
27. Broussard, C. S., Louik, C., Honein, M. A., & Mitchell, A. A. (2010). National Birth Defects Prevention Study. Herbal use before and during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 202(5), 443.e1–443.e6.
28. Buehler, B. A. (2003). Interactions of herbal products with conventional medicines and potential impact on pregnancy. *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 68(6), 494–495.
29. Goel, R. K., Prabha, T., Kumar, M. M., Dorababu, M., & Prakash, S. G. (2006). Teratogenicity of *Asparagus racemosus* Willd. root, a herbal medicine. *Indian Journal of Experimental Biology*, 44(7), 570–573.
30. Kolding, L., Pedersen, L. H., Henriksen, T. B., Olsen, J., & Grzeskowiak, L. E. (2015). Hypericum perforatum use during pregnancy and pregnancy outcome. *Reproductive Toxicology*, 58, 234–237.
31. Han, H., Saing, H., Choi, A. C., & Nicholls, J. M. (1997). A girl with a perineal phallic mass. *The British Journal of Urology*, 80(6), 962–963.
32. Kristanc, L., & Kreft, S. (2016). European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part I: Plants with carcinogenic, teratogenic and endocrine - disrupting effects. *Food and Chemical Toxicology*, 92, 150–164.
33. National Research Council. (2000). *Scientific Frontiers in Developmental Toxicology and Risk Assessment*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/9871>
34. Petersen, I., McCrea, R. L., Lupattelli, A., & Nordeng, H. (2015). Women's perception of risks of adverse fetal pregnancy outcomes: A largescale multinational survey. *BMJ Open*, 5, e007390.
35. Zhang, L. D., Deng, Q., Wang, Z. M., Gao, M., Wang, L., Chong, T., & Li, H. C. (2013). Disruption of reproductive development in male rat offspring following gestational and lactational exposure to di - (2 - ethylhexyl) phthalate and genistein. *Biological Research*, 46(2), 139–146
36. Bilal, A., Jahan, N., Ahmed, A., Bilal, S. N., & Habib, S. (2013). Antifertility Activity of Hydroalcoholic Extract of *Ocimum Basilicum* Linn. Leaves on Female Wistar Rats. *Journal of reproduction and contraception*, 24(1), 45–54.

37. Basch, E., Bent, S., Foppa, I., Haskmi, S., Kroll, D., Mele, M., Natural Standard Research Collaboration (2006). Marigold (*Calendula officinalis* L.): An evidence - based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 6(3–4), 135–159.
38. Ulbricht, C., Seamon, E., Windsor, R. C., Armbruester, N., Bryan, J. K., ... Zhang, J. (2011). An evidence - based systematic review of cinnamon (*Cinnamomum* spp.) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of dietary supplements*, 8(4), 378–454.
39. Makonnen, E., Zerihun, L., Assefa, G., & Rostom, A. A. (1999). Antifertility activity of *Ricinus communis* seed in female guinea pigs. *East African Medical Journal*, 76(6), 335–337.
40. Farnsworth, N. R., Bingel, A. S., Cordell, G. A., Crane, F. A., & Fong, H. S. (1975). Potential value of plants as sources of new antifertility agents II. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64(5), 717–754.
41. Balbaa, S., Zaki, A., Abdel - Wahab, S., El - Denshary, E., & Motazz - Bellah, M. (1973). Preliminary phytochemical and pharmacological investigations of the roots of different varieties of *Cichorium intybus*. *Planta Medica*, 26(06), 133–44.
42. Rhee, J., Kim, R., Kim, Y., Tam, M., Lai, Y., Keum, N., & Oldenburg, C. E. (2015). Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose - Response Meta - Analysis of Observational Studies. *PLoS One*, 10(7), e0132334.
43. Parvaiz, M., Hussain, K., Khalid, S., Hussain, N., Iram, N., Hussain, Z., et al. (2014). A review: Medicinal importance of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae family). *Global Journal de Pharmacologie*, 8(1), 8–13.
44. Roeder, E., Wiedenfeld, H., & Edgar, J. A. (2015). Pyrrolizidine alkaloids in medicinal plants from North America. *Pharmazie*, 70(6), 357–367.
45. Bina, F., & Rahimi, R. (2017). Sweet Marjoram: A Review of Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Biological Activities. *Journal of Evidence - Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(1), 175–185.
46. Shaik, A., Kanhere, R. S., Cuddapah, R., Nelson, K. S., Vara, P. R., & Sibyala, S. (2014). Antifertility activity of *Artemisia vulgaris* leaves on female Wistar rats. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(3), 180–185.
47. Guney, M., Oral, B., Karahanli, N., Mungan, T., & Akdogan, M. (2006). The effect of *Mentha spicata* Labiatae on uterine tissue in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 22(8), 343–348.
48. Zhu, B. T., Loder, D. P., Cai, M. X., Ho, C. T., Huang, M. T., & Conney, A. H. (1998). Dietary administration of an extract from rosemary leaves enhances the liver microsomal metabolism of endogenous estrogens and decreases their uterotrophic action in CD - 1 mice. *Carcinogenesis*, 19(10), 1821–1827.
49. Raal, A., Orav, A., & Arak, E. (2007). Composition of the essential oil of *Salvia officinalis* L. from various European countries. *Natural Product Research*, 21(5), 406–411.