

SICUREZZA ED EFFICACIA DEI RIMEDI ERBORISTICI IN GRAVIDANZA

Antonella Smeriglio (a,b), Daniele Marcoccia (b), Laura Narciso (b), Stefano Lorenzetti (b),
Domenico Trombetta (a)

(a) *Dipartimento di Scienze del Farmaco e dei Prodotti per la Salute, Università degli Studi di Messina, Messina*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

I preparati a base di erbe officinali, utilizzati come strumenti alternativi o complementari di cura rispetto ai metodi della medicina convenzionale, hanno conosciuto in Italia nell'ultimo decennio una sempre maggiore diffusione.

Le stime derivanti dall'unica indagine condotta ad oggi sui comportamenti, le motivazioni e le caratteristiche della popolazione che ricorre a tali terapie sono quelle contenute nell'indagine denominata "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari 1999-2000", condotta dall'ISTAT nei mesi di settembre e dicembre 1999 su un campione di circa 30.000 famiglie, pari a oltre 70.000 individui. Tale indagine, mostra che tra i vari tipi di terapie non convenzionali, la fitoterapia è utilizzata dal 4,8% della popolazione come unico trattamento o in combinazione, in genere, con rimedi omeopatici.

Diversamente dalle altre terapie non convenzionali, la fitoterapia non viene utilizzata per specifiche patologie, ma per migliorare in genere la qualità della vita (1). In Italia la crescita e la diffusione dell'uso della fitoterapia è un fenomeno relativamente recente e più contenuto rispetto agli altri Paesi europei e occidentali in genere. La riscoperta della fitoterapia come medicina complementare è probabilmente attribuibile a molti fattori, fra i quali un'evoluzione della domanda di salute in larghi strati della popolazione, la necessità di un approccio più naturale al corpo e alla sua cura, il riconoscimento dei rischi e dei problemi legati all'abuso dei farmaci per la cura di patologie anche lievi e, più in generale, ad un diverso modo di interpretare i problemi di salute correlato ad una maggiore sensibilità all'autogestione della salute stessa.

Tutto questo, ha portato a un'accresciuta richiesta di questi prodotti, tanto che oggi l'Italia è divenuta una delle più grandi importatrici di erbe officinali (2). Il desiderio di alternative più "naturali" insieme con la necessità di informare i pazienti di tutti gli effetti collaterali dei prodotti farmaceutici convenzionali, può in parte spiegare l'aumento dell'incidenza d'uso di rimedi a base di erbe (3). Nonostante, infatti, la potenziale teratogenicità di alcuni farmaci, la percentuale di donne in gravidanza che li assumono, come dimostra un recente sondaggio realizzato in Francia, è molto elevata, fino al 99%.

Diversi studi, effettuati in differenti Paesi, hanno dimostrato che le donne assumono farmaci, nonché tutta una serie di integratori, durante o prima della gravidanza a causa di dolori muscolo-scheletrici, disturbi gastrointestinali, influenza, minaccia di aborto spontaneo e infezioni. Oltre il 10% delle donne ha dichiarato di aver utilizzato erbe medicinali in gravidanza in Finlandia, Australia, Nigeria, Sud Africa e Stati Uniti (Tabella 1). La maggior parte di loro, le hanno assunte, in particolare, attraverso integratori alimentari. Si è inoltre riscontrato, in particolare in Finlandia e in Italia, che le donne in questione, appartenessero per lo più a classi sociali elevate.

Tabella 1. Erbe medicinali più frequentemente assunte prima, durante e dopo la gravidanza

Erbe medicinali	Prima della gravidanza	Durante la gravidanza	Dopo la gravidanza
	(n. 516) n.* (%)	(n. 356) n.* (%)	(n. 463) n.* (%)
Camomilla	199 (17,78)	122 (18,74)	171 (17,76)
Te verde	184 (16,44)	97 (14,90)	173 (17,96)
Menta piperita	120 (10,72)	70 (10,75)	96 (9,97)
Lino	73 (6,52)	75 (11,52)	83 (8,62)
Aloe	59 (5,27)	36 (5,53)	45 (4,67)
Aglio	57 (5,09)	29 (4,45)	48 (4,98)
Ginseng	51 (4,56)	7 (1,08)	38 (3,95)
Iperico	47 (4,20)	6 (0,92)	29 (3,01)
Ginger	30 (2,68)	23 (3,53)	21 (2,18)
Liquerizia	26 (2,32)	18 (2,76)	19 (1,97)
Senna	24 (2,14)	14 (2,15)	26 (2,70)
Prezzemolo	22 (1,97)	14 (2,15)	16 (1,66)
Segale cornuta	20 (1,79)	16 (2,46)	14 (1,45)
Artiglio del diavolo	19 (1,70)	4 (0,61)	7 (0,73)
Echinacea	19 (1,70)	5 (0,77)	15 (1,56)
Bardana	16 (1,43)	3 (0,46)	11 (1,14)
Ginger	30 (2,68)	23 (3,53)	21 (2,18)
Liquirizia	26 (2,32)	18 (2,76)	19 (1,97)

* Le categorie di erbe medicinali non si escludono a vicenda dato che una donna può assumerne più erbe medicinali presenti in diverse categorie.

Una delle ragioni più frequentemente citate per l'utilizzo di rimedi erboristici in donne gravide e non gravide è il desiderio di evitare gli effetti collaterali dei trattamenti farmaceutici convenzionali. Anche se i consumatori spesso pensano che i prodotti a base di erbe siano "sicuri" in quanto naturali, i dati disponibili fino ad oggi indicano che alcuni prodotti a base di erbe medicinali siano associati a potenziali rischi (Tabella 2) (6). Tuttavia, la teratogenicità dei prodotti erboristici non è stata confermata e non è noto se i prodotti erboristici siano più o meno teratogeni dei farmaci convenzionali.

Tabella 2. Effetti collaterali a carico del feto in donne che hanno assunto prodotti erboristici e farmaci convenzionali

Effetto collaterale	Prodotti erboristici	Farmaci convenzionali
Anomalie congenite fetali	2/61 (3,3%)	3/372 (0,8%)
Aborto per anomalie fetali	2/2 (100,0%)	3/3 (100,0%)
Cariotipo anomalo	0/7 (0,0%)	2*/57 (3,5%)
Interruzione di gravidanza per ansia	0/61 (0,0%)	10/372 (2,7%)
Aborto spontaneo	4/61 (6,6%)	20/372 (5,4%)

* 1 caso di 46XXp-, e 1 caso di 47 XY,+MAR

Recentemente l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA) ha pubblicato un'opinione scientifica (EFSA Scientific Committee, 2009) relativa alla valutazione della sicurezza dei prodotti e preparati botanici destinati ad essere usati come ingredienti di integratori alimentari, in cui si propone un *quadro concettuale integrato su due livelli* comprendente: i) una valutazione di sicurezza basata sull'informazione già disponibile, ii) un successivo livello di approfondimento sperimentale laddove i dati esistenti siano lacunosi. Le principali conclusioni di tale documento sono state recentemente revisionate

e discusse da Speijers *et al.* (4) e possono essere così riassunte: a) gli ingredienti botanici devono essere identificati mediante il nome scientifico della pianta fino al livello di sottospecie e, se possibile, anche di varietà e *cultivar*; b) un'adeguata caratterizzazione e descrizione delle parti botaniche e delle metodologie di preparazione usate è necessaria e la sicurezza d'uso di un ingrediente botanico non può essere assunto sulla sicurezza a lungo termine ottenuta da altre preparazioni della stessa specie botanica; c) un adeguato controllo qualità è necessario per evitare eventuali alterazioni, errori di classificazione, adulterazioni; d) la solidità delle evidenze a supporto di preoccupazioni sulla sicurezza devono essere incluse nella valutazione stessa; e) l'effetto matrice deve essere preso in considerazione caso per caso; f) la valutazione dell'adeguatezza dei dati e dell'uso di appropriati metodi di quantificazione dell'esposizione deve essere inclusa; infine, g) la valutazione dei rischi derivanti da contaminanti tossici deve essere rispettata (5).

Obiettivi

Lo scopo di questo lavoro è quello di dare nuove informazioni, attraverso una revisione sistematica della letteratura, su quella che è la situazione italiana in merito al quadro normativo dei prodotti erboristici, sui rimedi a base di erbe assunti come medicine alternative, focalizzandoci in particolare su quelli assunti dalle donne durante la gravidanza e più in particolare riguardo agli effetti collaterali che essi possono avere sul feto. In particolare, metteremo a confronto alcuni tra i rimedi erboristici più utilizzati e i farmaci convenzionali per evidenziare se i primi siano più o meno teratogeni e quindi più o meno sicuri rispetto ai farmaci convenzionali (6) mettendo in evidenza anche le eventuali interazioni negative (7) che possono verificarsi per il loro uso concomitante, durante la gravidanza (Tabella 3).

Tabella 3. Interazioni più comuni per uso concomitante di farmaci convenzionali ed erbe medicinali

Combinazioni di farmaci convenzionali ed erbe medicinali	Numero (n.* 558)	%
Contraccettivi** - Tè verde	86	15,41
FANS (anti-infiammatori non steroidei) - Camomilla	70	12,54
Antidepressivi - Tè verde	48	8,60
Benzodiazepine - Camomilla	48	8,60
Benzodiazepine - Tè verde	34	6,09
Altre combinazioni	272	48,75

* Le categorie di erbe medicinali non si escludono a vicenda dato che una donna può assumerne più erbe medicinali presenti in diverse categorie.

** L'uso dei contraccettivi durante la gravidanza corrisponde in gran parte al loro uso durante il primo trimestre di gravidanza nelle gravidanze non pianificate.

I rimedi a base di erbe, infatti, non vengono valutati secondo gli stessi standard dei farmaci convenzionali e quindi non necessitano di Autorizzazione all'Immissione in Commercio. Soltanto i prodotti commercializzati come "medicinali vegetali tradizionali", ai sensi della Direttiva 2004/24/CE, sono autorizzati all'immissione in commercio e la valutazione di essi si basa su una rassegna bibliografica dei dati inerenti la sicurezza di tali prodotti. La valutazione dell'efficacia di tali preparati si basa sull'uso tradizionale per almeno 30 anni, di cui 15 almeno in un Paese dell'Unione Europea. La documentazione attestante la qualità di tali preparati si

basa sugli stessi principi dei prodotti farmaceutici ma il fatto che nessuna autorità effettui il controllo di qualità della loro produzione, può costituire un rischio per i consumatori (3).

Quadro normativo italiano

Nonostante il cresciuto interesse dei consumatori e l'espansione del settore, in Italia non si è ancora arrivati a definire una normativa adeguata a disciplinare un settore così complesso. A causa del vuoto legislativo in materia, molte erbe o preparati a base di erbe vengono in realtà commercializzati con diverse autorizzazioni che spaziano dall'alimento al farmaco. Un prodotto a base di erbe in Italia può rientrare, secondo le indicazioni d'uso, in diverse categorie: farmaco, alimento (integratore alimentare), prodotto erboristico, salutare o cosmetico. Può avvenire quindi che una stessa pianta o sua preparazione sia presente sul mercato contemporaneamente come farmaco, alimento e prodotto erboristico.

I prodotti medicinali a base di erbe officinali sono considerati a tutti gli effetti farmaci e rientrano nella definizione del DL.vo n. 178 del 29 maggio 1991, che recepisce la Direttiva CEE 65/65: "Ogni sostanza avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza da somministrare al fine di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare le funzioni dell'uomo e dell'animale". Tutte queste sostanze necessitano di autorizzazione preventiva da parte del Ministero della Salute. Nel 2004, è stato istituito il Comitato per i Prodotti medicinali a base di piante, conformemente al Regolamento CE N. 726/2004 e alla Direttiva 2004/24/CE, che ha stabilito una procedura di registrazione semplificata per i farmaci a base di piante. Le attività del Comitato hanno l'obiettivo di favorire e promuovere l'armonizzazione delle procedure tra i vari Stati membri e di contribuire ad una maggiore integrazione dei farmaci a base di piante nell'ambito regolamentare europeo.

Secondo quanto stabilito dalla Direttiva 2004/24/CE, da oggi potranno rimanere in commercio soltanto i medicinali vegetali registrati, dunque autorizzati. Ne consegue che i prodotti vegetali classificati come 'medicinali vegetali tradizionali' o, come definiti in inglese dalla UE, *Herbal Medicinal Drugs*, dovranno adeguarsi alla normativa che prevede uno specifico iter di registrazione prima di finire sul mercato.

Lo scorso anno, inoltre, è stato pubblicato il DM 9 luglio 2012 sulla "Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali" (*Gazzetta Ufficiale* del 21 luglio 2012 *Serie generale* n. 169), che affianca e integra il DL.vo n. 169 del 21 maggio 2004, di attuazione della Direttiva europea sugli integratori alimentari (2002/46/CE). Tale direttiva, tra le altre previsioni normative, fornisce indicazioni per armonizzare esclusivamente l'impiego di vitamine e minerali negli integratori alimentari e non quello di estratti vegetali, per il quale si applicano le norme nazionali e il principio del mutuo riconoscimento. Allo scopo di assicurare un elevato livello di tutela dei consumatori, è stato adottato il presente provvedimento, che definisce a livello nazionale la norma sull'impiego degli estratti vegetali negli integratori alimentari, che rappresentano un segmento peculiare e preponderante nella realtà italiana. Il presente decreto reca l'elenco delle sostanze e dei preparati vegetali ammessi all'impiego negli integratori alimentari. Negli integratori alimentari è ammesso l'impiego delle sostanze e dei preparati vegetali elencati nell'allegato 1 al presente decreto nei termini previsti dallo stesso allegato. Ai fini di una corretta identificazione, le sostanze e i preparati vegetali devono essere definiti con il nome comune della pianta seguito da quello botanico secondo il sistema binomiale (genere, specie, varietà e autore) e dalla parte di pianta impiegata.

Resta ferma la procedura di notifica ai sensi dell'art. 10 del DL.vo n. 169 del 21 maggio 2004 per l'immissione in commercio di integratori alimentari contenenti le sostanze disciplinate dal presente decreto per la valutazione dei prodotti in relazione al complesso dei costituenti, agli

apporti giornalieri e alle indicazioni riportate in etichetta. La commercializzazione di integratori alimentari non conformi a quanto previsto del presente decreto è consentita secondo il principio del mutuo riconoscimento per prodotti legalmente fabbricati e commercializzati in un altro Stato membro dell'Unione europea o in Turchia, o per prodotti legalmente fabbricati in uno Stato dell'EFTA, parte contraente dell'Accordo sullo Spazio economico europeo (SEE). È consentita, fino a dodici mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, la commercializzazione di integratori alimentari notificati secondo la procedura prevista dall'art. 10 del DLvo n. 169 del 21 maggio 2004, anche se non conformi alle previsioni di cui all'art. 2, comma 1.

L'allegato 1 al presente decreto viene pubblicato anche sul portale del Ministero della Salute, ed è aggiornato, con provvedimento del Direttore Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione, in base a nuove evidenze o per l'applicazione del principio del mutuo riconoscimento, con l'indicazione della data di aggiornamento. Gli aggiornamenti dell'allegato 1 del presente decreto che comportano elenchi maggiormente restrittivi sono notificati, ogni 24 mesi, alla Commissione ai sensi della Direttiva 98/34/CE e, per gli aspetti concernenti l'etichettatura, dell'art. 19 della Direttiva 2000/13/CE

Risultati e discussioni

Sebbene la medicina convenzionale abbia sostituito preparati più "naturali" con molecole sintetiche, molte donne durante la gestazione ancora ricorrono a erbe naturali o loro estratti, vitamine e altri integratori per sopperire ad alcuni disagi comuni come l'influenza, problemi gastrointestinali, nausea, minaccia di aborto spontaneo e così via. Tuttavia, sebbene le erbe siano naturali, non tutte sono sicure e la *Food and Drug Administration* (FDA) invita le donne in gravidanza ad essere caute e a non consumare qualsiasi prodotto a base di erbe senza aver prima consultato il medico. Alcuni prodotti a base di erbe possono contenere sostanze, infatti, che sono controindicate in gravidanza e che possono potenzialmente causare aborto spontaneo, parto prematuro, contrazioni uterine o lesioni al feto.

Si possono citare, a tal proposito, due casi eclatanti. Il consumo di prodotti vegetali contenenti isoflavoni o tiocianati (*Camellia sinensis* L., *Melissa Officinalis* L., *Glycine max* L. e così via), che inibiscono la tireoperossidasi e/o la deiodinasi tissutale, le quali possono indurre ipotiroxinemia materna precoce con conseguente abbassamento dei livelli di T3 che, durante il periodo di migrazione delle cellule neuronali (8-12 settimane di gravidanza), può produrre nel cervello del feto, cambiamenti morfologici cerebrali che possono portare all'autismo (8). Allo stesso modo, il consumo materno di prodotti ricchi di polifenoli (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) nell'ultimo periodo della gravidanza interferisce con la dinamica del flusso del dotto arterioso fetale, tramite inibizione della sintesi delle prostaglandine (9). Ad oggi, sono pochi gli studi che sono stati condotti per stimare gli effetti delle erbe medicinali sulle donne in stato di gravidanza o sul feto in via di sviluppo (10). Quando sono disponibili delle informazioni in merito, i rimedi erboristici dovrebbero essere chiaramente etichettati in relazione all'uso durante la gravidanza per consentire ai consumatori di prendere decisioni più consapevoli. Sapendo che i prodotti a base di erbe costituiscono una risposta attraente e interessante per il trattamento di disturbi comuni tra le donne in stato di gravidanza, e che i dati sulla loro sicurezza, e sulle loro possibili interazioni con farmaci prescritti restano carenti, il personale sanitario dovrebbe indagare sull'uso di tali prodotti, informando le pazienti dei possibili danni connessi al loro uso tal quale o in associazione ai farmaci convenzionali prescritti durante la gestazione (7).

Conclusioni

L'uso di rimedi a base di erbe medicinali è stato documentato tra molti diversi gruppi di pazienti e nella popolazione in generale soprattutto come alternativa alle terapie convenzionali.

Da una revisione della letteratura in merito, si evince, tuttavia, che vi è una limitata documentazione sulla sicurezza e l'efficacia di molti rimedi naturali di uso comune durante la gravidanza nonostante differenti recenti indagini indichino che quasi il 90% delle donne usino rimedi naturali durante la gestazione.

Dal momento che il trattamento con rimedi naturali rappresenta un'attraente e interessante alternativa terapeutica tra le donne in stato di gravidanza e che i dati sulla loro sicurezza e sulle loro possibili interazioni con i farmaci prescritti sono carenti, gli operatori sanitari (medici, farmacisti, ecc.) dovrebbero informare le pazienti dei possibili danni connessi al loro uso da soli o in associazione con farmaci prescritti durante la gravidanza. Da quanto detto, si evince che ulteriori studi sono necessari nel campo dei rimedi naturali utilizzati da soli o in associazione con altri farmaci, per migliorare il loro profilo di efficacia e sicurezza. Nessuno di questi rimedi a base di erbe sono privi, infatti, di problemi di sicurezza, e la letteratura contiene spesso dati conflittuali sul fatto che le erbe siano sicure o meno se usate durante la gestazione. Tuttavia, non vi è alcuna evidenza clinica che tali erbe abbiano proprietà teratogene o abortive se usate con moderazione. È necessario effettuare delle osservazioni caso per caso e raccogliere quanti più dati è possibile in modo da evidenziare qualsiasi effetto riportato dalle pazienti.

Sicuramente, dato il cospicuo uso delle erbe medicinali, che spesso vengono viste come una valida alternativa terapeutica anche dai soggetti che attraversano delicati stati fisiologici, quali la gravidanza, sarebbe auspicabile implementare la rete di "Fitovigilanza" in modo da conoscere in tempo reale tutti gli eventi avversi che occorrono durante il loro uso o durante il loro uso concomitantemente con i farmaci convenzionali in modo da tutelare prima di tutto il paziente.

Bibliografia

1. Istituto Nazionale di Statistica. *Le terapie non convenzionali in Italia*. Roma: ISTAT; 2001. (Statistiche in breve).
2. Cotta Ramusino M, Bartolomei M, Bianchi A, Romanini L, Rufini L. *Classificazione dei preparati a base di erbe officinali e regolamentazione dell'importazione nel mercato dell'Unione Europea*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2001. (Rapporti ISTISAN 01/35).
3. Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. Safety and efficacy of herbal remedies in obstetrics-review and clinical implications, *Midwifery* 2011;27:80-6.
4. Speijers G, Bottex B, Dusemund B, Lugasi A, Tóth J, Amberg-Müller J, Galli CL, Silano V, Rietjens IM. Safety assessment of botanicals and botanical preparations used as ingredients in food supplements: testing a European Food Safety Authority-tiered approach. *Mol Nutr Food Res* 2010;54(2):175-85.
5. Lorenzetti S, Bulzomi P, Del Sole F, Marconi MM, Narciso L, Smeriglio A, Zena R, Trombetta D. Valutazione rischio-beneficio di polifenoli e fitocomplessi. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F (Ed.). *Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/50). p. 23-32.
6. Leung KY, Lee YP, Chan HY, Lee CP, Tang MH. Are herbal medicinal products less teratogenic than Western pharmaceutical products? *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23(12):1169-72.
7. Moussally K, Oraichi D, Berard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:454-61.

8. Román GC. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid predictors, Pharmacoeconomics and drug safety 2009; 18: 454–461 ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *Journal of the Neurological Sciences* 2007;262:15-26.
9. Zielinsky P, Piccoli A Jr, Manica JL, Nicoloso LH, Menezes H, Busato A, *et al.* Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics. *Journal of Perinatology* 2010;30:17-21.
10. *Natural medicines comprehensive database*. Stockton, California: Therapeutic Research Faculty, Natural Medicines Used During Pregnancy and Lactation. Disponibile all'indirizzo: <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com>; ultima consultazione 12/11/13.