



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Corso di laurea in Scienze Farmaceutiche Applicate

TESI DI LAUREA

## **Piante medicinali e gravidanza: opzione terapeutica o fonte di tossicità?**

Relatrice:

Prof.ssa Daniela Gabbia

Laureanda:

Siria Lentini

2007584

Anno Accademico 2022/23



## Sommario

Riassunto .....	5
1. Introduzione.....	7
2. La gravidanza .....	9
2.1 Cenni di anatomia dell'apparato riproduttivo femminile .....	10
2.2.1. Ovaio .....	10
2.1.2. Utero .....	11
2.1.3. Ghiandole mammarie .....	12
2.2 Fasi dello sviluppo prenatale .....	12
2.2.1. Blastogenesi.....	12
2.2.2. Organogenesi .....	13
2.2.3. Fetogenesi.....	13
2.3 La nascita del feto: il parto .....	14
2.4 La gravidanza a rischio e la teratogenesi.....	15
2.5 Fattori che influenzano la tossicità di una sostanza durante la gravidanza .....	17
3. Piante medicinali e tossicità .....	23
3.1 Il concetto di “naturale”.....	23
3.2 Cenni storici.....	24
3.3 Piante medicinali ad effetto abortivo .....	24
3.3.1 Juniperus sabina L. ....	24
3.3.2 Aristolochia indica L. ....	25
3.3.3 Cassia angustifolia Vahl.....	26
3.3.4 Plumeria rubra L.....	27
3.3.5 Ricinus communis L.....	27
3.3.6 Ruta graveolens L.....	28
3.4 Piante medicinali ad effetto emmenagogo.....	29

3.4.1	Allium sativum L.....	29
3.4.2	Aloe vera (L.) Burm. f.....	30
3.4.3	Cimicifuga racemosa (L.) Nutt.....	31
3.4.4	Hydrastis canadensis L.....	32
3.4.5	Lavandula latifolia Medik.....	32
2.4.6	Mentha piperita L.....	33
3.5	Piante medicinali il cui uso è sconsigliato in gravidanza.....	34
3.5.1	Chamaemelum nobile (L.) All.....	34
3.5.2	Ginkgo biloba L.....	35
3.5.3	Hypericum perforatum L.....	35
3.5.4	Trigonella foenum-graecum L.....	36
3.5.5	Valeriana officinalis L.....	37
3.5.6	Vitex agnus castus Kurz.....	37
4.	Piante di comune utilizzo in gravidanza.....	41
4.1	L'automedicazione.....	41
4.1.1	Zingiber officinale Roscoe.....	44
4.1.2	Matricaria recutita L.....	47
4.1.3	Rubus idaeus L.....	49
5.	Conclusioni.....	53
6.	Bibliografia.....	55

## **Riassunto**

Attualmente secondo quanto riportato dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), il 65-80% della popolazione mondiale, in particolare nei paesi in via di sviluppo, utilizza piante medicinali e integratori come alternativa terapeutica alle cure convenzionali. Di questa parte della popolazione fanno parte sempre più donne che durante la gravidanza e l'allattamento scelgono prodotti naturali, di origine vegetale, per il trattamento dei più comuni sintomi negativi che si manifestano durante questo delicato periodo. Molti report, tuttavia, evidenziano che un numero crescente di donne in gravidanza fa un uso indiscriminato di supplementi dietetici e farmaci fitoterapici che potenzialmente possono mettere a rischio la salute propria e quella del nascituro. Questo elaborato analizza le evidenze riportate in letteratura che mettono in relazione l'assunzione di piante medicinali durante la gestazione o l'allattamento con i problemi riscontrati nel neonato.

L'attenzione è posta in particolar modo ai rischi di embriotossicità, teratogenicità ed aborto che l'assunzione di piante medicinali possono provocare, approfondendo lo studio di droghe vegetali di comune utilizzo dalle donne in stato di gravidanza e dei meccanismi che possono indurre tossicità nel nascituro. A tal proposito si presenta una descrizione di base dell'anatomia dell'apparato riproduttivo femminile e delle fasi dello sviluppo fetale per comprendere le dinamiche e la cinetica delle sostanze prese in esame, nell'ambito della tossicologia dello sviluppo e dei meccanismi di tossicità. Vengono, inoltre, fornite informazioni sulle piante e loro derivati il cui uso è vietato o fortemente sconsigliato in gravidanza e su quelle il cui uso è, al contrario, permesso e non presenta rischi per il feto.



# 1. Introduzione

Secondo quanto riportato dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), l'80% della popolazione mondiale si affida alle piante medicinali per il trattamento di differenti disturbi ed affezioni. Di questa parte della popolazione fanno parte sempre più donne che durante la gravidanza e l'allattamento scelgono prodotti naturali di origine vegetale per il trattamento dei più comuni sintomi che si manifestano durante questo periodo.

L'obiettivo di questo elaborato consiste nell'approfondire gli aspetti caratterizzanti la gravidanza e il ruolo che le piante medicinali possono avere in tale condizione. In particolare, vengono descritti i rischi a cui sia la gestante che il nascituro possono essere esposti, analizzando le cause ed i meccanismi responsabili di un eventuale tossicità.

Per raggiungere tale scopo, la tesi è suddivisa in tre capitoli, ognuno dei quali affronta una specifica tematica avvalendosi di studi ed analisi riportati in letteratura.

Nel primo capitolo si affronta il tema della gravidanza, dei cambiamenti che essa porta con sé, dello sviluppo della placenta, delle fasi di crescita del nuovo individuo, di come essi possano avere delle implicazioni sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica delle sostanze che giungono nell'organismo materno, comportando rischi anche gravi, come l'embriotossicità, la teratogenesi e l'aborto. Il secondo capitolo si focalizza sulle piante medicinali con una panoramica di diciotto specie di cui si riportano evidenze solide di grave rischio in seguito alla loro assunzione in gravidanza, distinguendo tra effetto abortivo, emmenagogo e altri fattori per cui la sicurezza d'impiego non è accertata. Ciò rimarca la necessità di diffondere il concetto che naturale non è sempre sinonimo di sicurezza o assenza di effetti nocivi, nonostante molte donne assumano derivati vegetali e prodotti erboristici senza la consultazione di personale specializzato. Nel terzo ed ultimo capitolo si approfondiscono i concetti dell'autosomministrazione e dell'uso improprio delle piante medicinali. Mettendo a confronto diversi articoli, si cerca di comprendere quale sia il bilancio tra benefici e rischi di tre specie tra le maggiormente utilizzate in gravidanza: *Zingiber officinale* Roscoe per contrastare il sintomo della nausea, *Matricaria recutita* L. per l'effetto rilassante, *Rubus idaeus* L. per il contributo nel facilitare il parto.

Le variabili da tenere in considerazione sono molte e, come riportato nelle conclusioni, si rende necessario conoscere ed apprendere ciò che caratterizza lo stato di gravidanza, le proprietà ed i rischi dei prodotti naturali che si vanno ad assumere, essendo il mondo vegetale sempre più parte della vita di tutti i giorni.



## 2. La gravidanza

La gravidanza è una condizione particolare della donna che intercorre nel periodo tra il momento del concepimento e quello del parto. Il periodo di gestazione nella donna ha una durata media di 270 giorni ed in tal caso si parla di gravidanza a termine. Talvolta si verificano delle variazioni che possono portare a parto pretermine o post termine se avviene oltre le 42 settimane di gestazione. Nel caso in cui la gravidanza non venga portata a termine si parla di gravidanza abortiva. Si può distinguere, inoltre, una gravidanza semplice, caratterizzata dallo sviluppo di un solo feto, o una gemellare se si sviluppano due o più feti. Lo stato di gravidanza si manifesta con percepibili modifiche dell'organismo della donna, tra cui l'aumento di volume dell'addome, l'intensificazione della pigmentazione della linea alba, che solca la pancia in accrescimento, o di altre zone cutanee, come l'areola delle mammelle ed il viso (cloasma gravidico), ed i cosiddetti fenomeni simpatici: salivazione, variazioni nella percezione dei sapori, vomito e nausea che si presentano con una maggior probabilità durante il periodo mattutino. Alcuni studi suggeriscono che l'ormone gonadotropina (HCG) e gli ormoni estrogenici, oltre a determinare alcuni cambiamenti fisiologici nella donna in gravidanza, abbiano un ruolo rilevante anche nel provocare l'insorgenza dei fenomeni simpatici, tra cui vomito e nausea<sup>1</sup>.

Altre alterazioni fisiologiche legate alla gravidanza sono: scomparsa delle mestruazioni, iperemia delle mucose genitali ed aumento del volume dell'utero. L'accertamento dello stato gravidico si può effettuare con un test precoce eseguibile già dalla quinta-sesta settimana di amenorrea, mediante un test immunologico sulle urine che rileva la presenza di HCG, marker distintivo di gravidanza in atto. Ad esso seguono poi controlli di routine, tra cui ecografie ed esami del sangue periodici.

Nell'immagine sottostante si può osservare un disegno realizzato agli inizi del Cinquecento da Leonardo da Vinci, che mostra il feto rannicchiato nell'utero materno (Fig.1).



Figura 1: Schizzo realizzato da Leonardo da Vinci. Utero con feto (1510)<sup>2</sup>

## 2.1 Cenni di anatomia dell'apparato riproduttivo femminile

L'apparato riproduttivo comprende un insieme di organi interni che si trovano nella pelvi: ovaio, tube uterine, utero e vagina (Fig.2). Ne fanno parte anche organi genitali esterni, che assieme vengono indicati con il nome di vulva. Sono associate all'apparato anche le ghiandole mammarie, che si trovano nelle mammelle con la funzione di secernere il latte materno<sup>3</sup>.

L'apparato riproduttivo femminile svolge diverse funzioni, tra cui la sintesi di ormoni, che concorrono al corretto funzionamento del sistema, e la produzione dei gameti femminili: gli ovociti. È nell'apparato riproduttivo che avviene la fecondazione dell'ovocita da parte dei gameti maschili, gli spermatozoi, ed il conseguente sviluppo del feto. Tra le altre funzioni si ricorda quella nutritiva, sia nel periodo prenatale che post-natale, tramite l'allattamento.



Figura 2: Apparato riproduttivo femminile <sup>3</sup>

### 2.2.1. Ovaio

L'ovaio è costituito da due organi pari che prendono il nome di ovaie e presentano delle dimensioni che variano dai 2 ai 3.5 cm di lunghezza e dagli 1 agli 1.5 cm di larghezza. Si trovano alle estremità laterali dell'apparato riproduttivo, sono in comunicazione con le tube uterine e sono mantenute in posizione e collegate alle strutture circostanti tramite i seguenti legamenti: mesovario, largo, sospensorio ed ovarico. Le ovaie hanno una funzione secretoria, in quanto producono gli ormoni sessuali estrogeni e progesterone, ed hanno, inoltre, il compito di sviluppare i follicoli durante il ciclo ovarico per ottenere un ovocita maturo pronto ad essere fecondato. I follicoli sono presenti fin dalla nascita nell'ovaio, come ovogoni. Questi ultimi vanno incontro a divisione mitotica durante il periodo prenatale, ma il processo si blocca alla profase I, dando origine agli ovociti primari. Circondati dalle cellule della granulosa, i derivanti follicoli primordiali proseguono il processo di maturazione soltanto durante la pubertà, portando alla formazione dei follicoli primari e secondari. Solo

uno dei follicoli alla volta giunge a maturazione ed è pronto ad essere espulso dall'ovaio durante il processo identificato con il nome di ovulazione. Prima, però, viene completato il processo di meiosi ed ha inizio la seconda divisione che si blocca in metafase, la quale si completa solo nel caso in cui avviene la fecondazione. La struttura rimanente, costituita dalle cellule della granulosa, prende il nome di corpo luteo e produce costantemente estrogeni e progesterone se si innesca il processo di gestazione, al fine di stimolare e sostenere l'impianto nella parete uterina, altrimenti si trasforma in corpo albicante<sup>3</sup>.

### *2.1.2. Utero*

L'utero è un organo cavo, collegato alle ovaie tramite le tube di Falloppio. Ha dimensioni di circa 7.5 cm in lunghezza e 5 cm in larghezza e la sua forma ricorda quella di una pera. La parte più larga, il fondo dell'utero, si trova rivolta verso l'alto, mentre la porzione più stretta, cervice o collo dell'utero, è rivolta verso il basso. Tra il fondo e la cervice si trova il corpo dell'utero, che in corrispondenza della cervice termina con l'istmo. Tramite l'ostio, al termine del canale cervicale, l'organo è in diretta comunicazione con la vagina. Generalmente l'utero è anteverso, ovvero il corpo è orientato anteriormente, ma in alcune donne si può presentare rivolto posteriormente, e viene definito come utero retroverso.

L'utero è mantenuto stabile da tre principali legamenti: il legamento largo, lo stesso che mantiene in posizione le ovaie ed avvolge le tube uterine, il legamento rotondo ed il legamento uterosacrale. Concorrono al sostegno, in particolare della parte inferiore, anche i muscoli del pavimento pelvico, il cui allentamento, che può avvenire fisiologicamente durante il parto, può determinare un prolasso dell'utero.

Per quanto riguarda la parete di quest'organo, si possono distinguere tre strati. Quello più esterno prende il nome di perimetrio, o strato sieroso; al di sotto si trova il miometrio, uno strato di muscolatura liscia che diminuisce di spessore verso la cervice, zona nella quale aumenta invece lo strato di tessuto connettivo che lo rende più rigido e meno contrattile. L'ultimo strato che si affaccia sulla cavità uterina è l'endometrio. Esso è costituito da uno strato epiteliale cilindrico semplice e da tessuto connettivo che forma la cosiddetta lamina propria, nella quale si presentano delle ghiandole tubulari semplici. La parte più superficiale è soggetta a modifiche e degenerazione durante il ciclo mestruale ed è il primo ad essere coinvolto nell'impianto della blastocisti nelle prime fasi della gravidanza<sup>3</sup>.

### *2.1.3. Ghiandole mammarie*

Le ghiandole mammarie sono delle ghiandole sudoripare modificate associate all'apparato riproduttivo femminile. Esse si trovano nelle mammelle e sono adibite alla produzione di latte necessario per il nutrimento del neonato, da distinguere dalle ghiandole areolari che si trovano immediatamente al di sotto del capezzolo e producono delle secrezioni che proteggono l'areola ed il capezzolo stesso durante l'allattamento. Le ghiandole mammarie, circondate da tessuto adiposo, sono costituite da alveoli (sacche secretorie), riuniti in lobuli e che a loro volta sono raggruppati in 15-20 lobi. Ognuno di questi presenta un dotto lattifero che convoglia il secreto prodotto fino al capezzolo. Quando comincia la produzione di latte, i dotti aumentano di dimensione in modo tale da formare il seno lattifero che funge da deposito. Attorno agli alveoli è presente un sottile strato di cellule mioepiteliali che consentono l'espulsione del latte, in seguito a contrazione. L'ormone responsabile della montata latte è l'ossitocina, mentre la produzione di latte viene stimolata dalla prolattina. Il progesterone consente lo sviluppo degli alveoli durante il periodo di gestazione. Nei primi giorni successivi al parto, il primo secreto viene definito colostro. Esso ha una componente preponderante di proteine ed anticorpi, rispetto a lipidi e lattosio, di cui invece aumenta la concentrazione nei giorni seguenti<sup>3</sup>.

## **2.2 Fasi dello sviluppo prenatale**

La gestazione inizia con la fecondazione dell'oocita, prosegue con lo sviluppo del feto e termina con il parto. È possibile dividere il processo in tre fasi principali: blastogenesi, organogenesi e fetogenesi.

### *2.2.1. Blastogenesi*

La blastogenesi, periodo preimpianto o fase germinale, interessa le prime due settimane di gestazione, a partire dal concepimento fino al 14° giorno, durante le quali si verificano l'impianto della blastocisti nell'endometrio dell'utero e la formazione degli strati germinali primitivi.

Con il termine fecondazione si intende il processo per cui uno spermatozoo si fonde con l'ovocita maturo. Perché questo avvenga, è necessario che il gamete maschile attraversi la corona radiata e la zona pellucida che avvolge il gamete femminile. Nel momento in cui ciò accade, lo spermatozoo si lega al recettore ZP3 e, grazie all'azione di proteine enzimatiche, la zona pellucida viene degradata. La testa dello spermatozoo riesce, dunque, a proseguire

verso la membrana plasmatica, dove si lega all'integrina  $\alpha 6\beta 1$ , giungendo nel citoplasma. A tal punto si genera una depolarizzazione della membrana, che impedisce ad altri spermatozoi di penetrare, e viene inattivato il recettore ZP3.

Il processo prosegue con lo sviluppo dello zigote, prima cellula derivante dalla fusione del pronucleo femminile (originato dal completamento della seconda divisione meiotica e dalla formazione del secondo globulo polare) e del pronucleo maschile (dato dalla testa dello spermatozoo). Entrambi i pronuclei sono aploidi, quindi la loro unione dà origine ad un organismo diploide con 23 coppie di cromosomi.

Formatosi lo zigote, inizia il processo di divisione. La prima divisione cellulare dà origine a due cellule totipotenti che si dividono ognuna a loro volta. Questo processo continua fino ad ottenere una dozzina di cellule agglomerate che prendono il nome di morula, poiché ricordano il frutto del gelso (genere *Morus*). Raggiunte le 32 cellule la morula diviene blastocite e la parte interna si riempie di liquido. La sfera che ha origine entro la prima settimana dalla fecondazione si evolve, quindi, in blastocisti. I processi sopra descritti avvengono nella tuba uterina, seguendo un percorso di migrazione dall'ovaio all'utero.

Al settimo giorno avviene l'impianto nella parete uterina, in particolare nel fondo dell'organo. Ad un'estremità della blastocisti inizia a formarsi internamente un'area di ispessimento: sono cellule pluripotenti dalle quali si sviluppa l'embrione. Il trofoblasto, invece, è lo strato cellulare che circonda le cellule pluripotenti e che dà origine alle membrane extraembrionali (corion e amnios) e alla placenta<sup>3,4</sup>.

### 2.2.2. Organogenesi

L'organogenesi, o periodo embrionale, è così definito poiché è la fase in cui si ha la formazione degli organi. Questo periodo decorre da 14° al 56° giorno, interessando i primi tre mesi di gestazione. È noto che tutti gli organi dell'embrione si sviluppano entro 60 giorni.

### 2.2.3. Fetogenesi

La fetogenesi, o periodo fetale, è la fase in cui si ha la crescita e la maturazione degli organi precedentemente sviluppati. Comprende il lasso di tempo che inizia dal 56° giorno e che prosegue fino alla nascita ed anche successivamente per alcuni organi come il cervello, il quale continua la sua maturazione nel periodo postnatale. Generalmente il feto in questo periodo cresce rapidamente e alla quarantesima settimana è pronto alla nascita.

## 2.3 La nascita del feto: il parto

Il parto è il momento in cui si verifica la nascita e quindi l'espulsione del feto. In prossimità di questo avvenimento, nella donna si verificano ulteriori cambiamenti. Tra questi, l'effetto inibitorio del progesterone sulle cellule della muscolatura uterina si riduce, poiché aumentano i livelli di estrogeni.

Questo determina un aumento dell'eccitabilità dell'utero, che viene favorito anche dal feto stesso, in quanto le sue ghiandole surrenali incrementano la sintesi dell'ormone adenocorticotropo (ACTH), che a sua volta induce un maggior rilascio di glucocorticoidi che, a livello placentare, contribuiscono alla secrezione di estrogeni. Durante il parto aumenta, inoltre, la sintesi di prostaglandine e di ossitocina dalla neuroipofisi materna, per garantire le contrazioni uterine. Il travaglio, caratterizzato da iniziali contrazioni occasionali che divengono nel tempo più frequenti e costanti e dalla cervice che si dilata per consentire l'espulsione del nascituro, è scandito da tre principali stadi. Il primo stadio, caratterizzato da contrazioni uterine regolari ma distanti tra loro, è quello della dilatazione della cervice uterina fino a raggiungere in centimetri il diametro della testa del feto. È in questa fase che si ha generalmente la rottura del sacco amniotico. Durante il secondo stadio, definito espulsivo, si ha la massima dilatazione della cervice e l'incremento delle contrazioni dei muscoli addominali. Nell'ultimo stadio si ha la nascita del neonato. Per favorire e aumentare la forza delle contrazioni uterine durante il travaglio si può somministrare l'ossitocina. Dopo il parto, i livelli di estrogeni e di progesterone diminuiscono, poiché si ricorda che questi ormoni sono prodotti anche dalla placenta, ormai espulsa al terzo stadio che scandisce il travaglio<sup>3</sup>.

### *Indice Apgar*

Alla nascita del bambino vengono eseguiti dei primi controlli per verificare lo stato di salute. Un sistema di valutazione adoperato è l'indice Apgar. Quest'ultimo prende il nome dal medico Virginia Apgar, che ne ha definito i valori ed i parametri. L'indice valuta nel neonato cinque variabili, al primo e al quinto minuto dalla nascita: la respirazione, la frequenza del battito cardiaco attraverso il polso, il tono muscolare, le risposte riflesse, come il pianto, ed il colorito della cute. Ad ogni parametro viene associato un punteggio che varia da 0 a 2, che si associa rispettivamente in una funzione alterata ed in una corretta delle attività fisiologiche. Il punteggio Apgar finale è dato dalla somma dei singoli punteggi ottenuti per ogni parametro considerato.

L'indice risulta utile per una valutazione iniziale, di cui si tiene conto durante lo svolgimento di studi sui possibili rischi indotti da sostanze durante la gravidanza, anche se presenta delle limitazioni e non deve essere preso in considerazione isolatamente come indice di diagnosi<sup>3,5</sup>.

## **2.4 La gravidanza a rischio e la teratogenesi**

La gravidanza a rischio e la teratogenesi sono due concetti correlati ma distinti, legati alla salute materna e fetale durante la gestazione. Una gravidanza a rischio è una situazione in cui una donna incinta presenta condizioni mediche o fattori di rischio che possono mettere in pericolo la sua salute o quella del feto. Secondo quanto riportato in un articolo del 2010, la gravidanza può essere definita a rischio “se esistono delle condizioni materne o fetali che possono compromettere la salute della madre, del feto o di entrambi”<sup>6</sup>. In relazione al numero di gravidanze totali, il 15% può essere definito a rischio, anche se nessuna gravidanza, in realtà, può essere ritenuta del tutto sicura poiché vi è sempre un certo rischio di insorgenza di complicanze. Tra i fattori maggiormente coinvolti vi sono condizioni mediche pregresse, l'aumento dell'età materna che si è osservato durante gli ultimi decenni e l'esposizione a sostanze teratogene<sup>6</sup>. Alcuni esempi di condizioni mediche che possono rendere una gravidanza a rischio includono l'ipertensione, il diabete, le malattie cardiache, le infezioni, la preeclampsia, le anomalie uterine e altro ancora. Vi sono poi dei fattori di rischio comportamentali, tra cui il fumo, l'abuso di sostanze illecite, una dieta poco salutare e la mancanza di assistenza medica adeguata. Per quanto concerne gli agenti teratogeni, l'esposizione della gestante a sostanze esogene di varia natura può comportare un aumentato rischio di teratogenesi.

La teratogenesi, dal greco “tèratos” e “ghènesis” ovvero “generazione di mostri”, si riferisce all'insorgenza di malformazioni congenite nel nascituro, che possono essere sia morfologiche che funzionali, causate da esposizione a teratogeni, agenti fisici, chimici o biologici che possono danneggiare lo sviluppo fetale quando la madre è esposta a essi durante la gravidanza. Gli effetti dei teratogeni dipendono dalla dose, dal momento dell'esposizione e dalla suscettibilità individuale. La manifestazione può essere immediata oppure osservabile successivamente durante la crescita del bambino. Le alterazioni funzionali, che sopraggiungono durante la fetogenesi, spesso si notano successivamente; quelle morfologiche, invece, che si originano durante l'embriogenesi, si possono notare fin

dal primo momento dopo la nascita. Secondo i dati, la frequenza con la quale le malformazioni congenite si manifestano, considerando i soggetti nati vivi, è pari all'1-3%<sup>7,8</sup>. Tra i possibili fattori di rischio, il 60-70% sono attualmente ancora sconosciuti. Ciò che è certo è il ruolo rilevante che la madre riveste in questo caso, poiché, fattori genetici, malattie ereditarie, diabete, ipertensione o infezioni da agenti patogeni, come morbillo, varicella, vaiolo o rosolia, nel corso della gravidanza possono compromettere lo sviluppo del feto. Squilibri omeostatici, carenze nutrizionali di vitamine e minerali e, come già anticipato, l'aumentare dell'età, possono ulteriormente incrementare la probabilità del verificarsi di tali alterazioni.

Tra gli altri fattori rientrano cause esterne rispetto a quelle materne. Il 5% è rappresentato da fattori ambientali, a cui si aggiungono i rischi da radiazioni, inquinanti, farmaci ed anche principi attivi vegetali, su cui questa tesi si sofferma<sup>6</sup>.

Pertanto, seguendo progressivamente il processo con cui il nascituro entra in contatto con un agente teratogeno ed i possibili effetti che ne conseguono, si distinguono diverse vie tramite le quali si può entrare in contatto con uno di questi fattori.

La prima è rappresentata dalla somministrazione diretta della sostanza, ed in tal caso l'azione mirata sul feto è data dalla sostanza come tale. La seconda è una via indiretta, poiché interessa la placenta, agendo modificando la sua funzionalità o gli scambi delle sostanze. La terza consiste nel passaggio transplacentare di metaboliti derivanti da sostanze che vengono bioattivate e gli effetti tossici sono dovuti, pertanto, al metabolita. L'ultima via è data dall'azione dell'agente sulla madre, che si ripercuote sul nascituro.

Vi sono molteplici meccanismi con cui le sostanze teratogene possono agire sul feto determinando lo sviluppo di malformazioni. Alcuni esempi riportati sono: rottura dei cromosomi, alterazione del processo di mitosi, citotossicità, modifica degli acidi nucleici (struttura e funzione), squilibrio ormonale, alterazioni della membrana, inibizione enzimatica (sistema renina-angiotensina), alterazioni dell'espressione genica di controllo dello sviluppo embrionale ed alterazione della trasduzione dei segnali<sup>7,8</sup>.

Nei capitoli successivi, in cui si analizzano nello specifico le sostanze di origine vegetale ed il loro ruolo nel periodo di gestazione, soprattutto i possibili rischi ad esse associate, si nota come molti studi, oltre ad essere eseguiti su animali da esperimento, si basino su dei questionari rivolti alle donne durante o al termine del periodo di gravidanza, successivamente al parto. Sono questionari strutturati che consentono di avere una visione completa, non soltanto del periodo gestazionale. Spesso vengono raccolti dei dati riguardanti

l'età, il grado d'istruzione, l'area di residenza e le abitudini della donna prima e durante la gravidanza ed eventuali precedenti gravidanze.

Gli agenti tossici per il feto in grado di indurre teratogenesi possono essere classificati in base alle risposte che essi causano. È possibile distinguere una risposta di tipo A che identifica le sostanze teratogene ad azione specifica. Queste provocano delle malformazioni e possono manifestarsi ritardi dell'accrescimento dell'individuo, ma non causano la morte embrionale. Tutti gli agenti citotossici rientrano, invece, nel gruppo delle reazioni di tipo B. Sono sostanze che, oltre a malformazioni e ritardo della crescita, presentano embrio-letalità. Le reazioni di tipo C, invece, riguardano gli agenti embriotossici, ma non sono correlati all'insorgenza di malformazioni congenite. Per poter classificare le sostanze e conoscere quello che è il possibile impatto, vengono generalmente eseguiti dei test in grado di verificare il potere teratogeno. Gli studi di teratogenesi non vengono eseguiti direttamente sulla donna in stato di gravidanza, ma su animali da esperimento come topo, ratto, criceto, ma anche coniglio. La somministrazione della sostanza in esame avviene tramite le vie con cui si verifica l'esposizione nell'uomo e vengono valutati diversi dosaggi, spesso tre, il primo alto, il secondo alla metà della concentrazione e il terzo alla metà del secondo. I parametri valutati sono di solito il numero di feti, la vitalità, eventuali malformazioni e alterazioni funzionali. Bisogna però ricordare che la differenza tra specie, anche in termini di lunghezza del periodo di gestazione, dello sviluppo embrionale e di un sistema nervoso differente, è difficile stabilire effettivamente le reazioni che una sostanza induce sull'organismo umano<sup>7-9</sup>.

## **2.5 Fattori che influenzano la tossicità di una sostanza durante la gravidanza**

Tra i fattori che influenzano gli effetti tossici di una sostanza vi è sicuramente la dose, come indicato già da Paracelso con la sua celebre frase "*Omnia venenum sunt, nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non fit*". Altri fattori sono legati alle caratteristiche chimico-fisiche dell'agente stesso, alle condizioni di salute della gestante e allo stadio di sviluppo prenatale.

L'esposizione a sostanze tossiche teratogene durante la fase preimpianto, o blastogenesi, determina un elevato rischio di aborto. Il 15% delle gravidanze in tali condizioni ha un esito nefasto. Per tale ragione, questo è il periodo considerato più pericoloso per l'insorgenza di effetti teratogeni gravi. Nel caso in cui sia l'embrione a venire a contatto con sostanze

tossiche durante il secondo trimestre di gravidanza, si ha insorgenza di malformazioni strutturali, in quanto gli organi in questo periodo sono in stadio di formazione (organogenesi). Nel caso di esposizione ad agenti teratogeni durante il terzo periodo di gravidanza o nella fase perinatale, si osservano delle alterazioni nel funzionamento dei singoli organi o sistemi<sup>7,8</sup>.

La manifestazione degli effetti teratogeni non è solo influenzata dalle diverse fasi di sviluppo della gravidanza e del feto, ma come è ormai noto, anche la placenta segue un processo di formazione e maturazione, che può influenzare l'interazione ed il passaggio di alcune sostanze che possono raggiungere, così, il nascituro.

#### *La barriera ematoplacentare*

La placenta è un organo deputato agli scambi tra madre e feto, sia di sostanze fisiologicamente essenziali per lo sviluppo del nascituro (elementi nutritivi, vitamine, anticorpi), sia di eliminazione delle sostanze di scarto derivate dal catabolismo. È, inoltre, in grado di produrre sostanze simili all'ormone dell'accrescimento (GH), la somatotropina cronica, e alla prolattina, il fattore lattogeno placentare umano.

La placenta ha origine dal trofoblasto e cresce fino alla trentacinquesima settimana di gestazione. Il processo ha inizio con la formazione del citotrofoblasto e del sinciziotrofoblasto, il quale invade l'endometrio, circonda i vasi sanguigni materni e raccoglie il sangue in cavità dette lacune. Nel corso del tempo, il citotrofoblasto forma dei cordoni che circondano sia il sinciziotrofoblasto che le lacune, con la formazione dei villi coriali. Quando la placenta giunge a maturazione, del citotrofoblasto resta solo un sottile strato; quindi, vasi materni ed embrionali sono solo divisi dal corion: membrana basale e sinciziotrofoblasto<sup>3</sup>.

La barriera ematoplacentare (BEP), oltre al ruolo di trasporto dei nutrienti ed eliminazione delle sostanze del catabolismo, impedisce o rallenta il passaggio al feto di sostanze o microrganismi nocivi presenti nel sangue materno. La placenta è dunque un organo selettivo. Una ricerca che ha sequenziato il DNA di gestanti ha dimostrato che la placenta è colonizzata da batteri materni, i quali però non determinano rischi per il nascituro<sup>10,11</sup>.

La funzione protezione e di barriera della placenta può, tuttavia, variare a seconda di diversi fattori: primo tra tutti le caratteristiche chimico-fisiche della sostanza presa in esame, come il peso molecolare o la polarità. È noto che le sostanze lipofile e basiche passano più facilmente la placenta a causa dell'acidosi materna o fetale. A tal proposito, anche l'emodinamica del circolo materno-fetale ha un ruolo rilevante: si ricorda che fino al 10%

della gittata cardiaca raggiunge la placenta. Le modifiche di tipo farmacocinetico, sia materne che fetali, possono, inoltre, favorire il trasporto delle sostanze che sono in grado di indurre un effetto teratogeno, così come importanti sono le caratteristiche anatomico-fisiologiche della placenta nel definire il blocco del passaggio al nascituro. I parametri fondamentali sono lo spessore, lo stadio di maturazione, e l'attività metabolica<sup>7,8</sup>.

La placenta è un organo molto complesso, che attraversa diverse fasi di sviluppo, influenzate in modo significativo dal dinamismo dell'ambiente in cui vive la donna e ciò con cui entra in contatto<sup>11</sup>. Uno studio ha analizzato delle placente raccolte tra l'ottava e la dodicesima settimana di gestazione, in seguito ad interruzioni volontarie di gravidanze. Sono state investigate tramite microscopia ottica dei preparati istologici le "unità sinciziali"<sup>12</sup> dei villi coriali, ovvero delle strutture della placenta che è possibile dividere ed isolare, e si è notato come esse aumentino nel corso del tempo sia in termini di dimensioni dei nuclei cellulari osservabili, che in numero<sup>13</sup>.

Un'altra caratteristica di quest'organo è la presenza della glicoproteina-P, una proteina di membrana di 170 kDa adenosina trifosfato dipendente, che agisce da trasportatore attivo, favorendo l'eliminazione delle sostanze esogene dal citoplasma cellulare. Questo trasportatore è presente anche a livello dei reni, dell'intestino, del fegato, dei testicoli e della barriera ematoencefalica<sup>14-16</sup> e concorre al ruolo protettivo, in quanto favorisce l'estrusione dalla cellula delle sostanze tossiche<sup>7,8</sup>.

Uno studio condotto nel 2016 ha esaminato il ruolo della glicoproteina-P a livello placentare analizzando 28 placente raccolte al termine della gravidanza al momento del parto, che sono poi state perfuse *ex vivo* con sasquonavir, un farmaco retrovirale substrato della glicoproteina-P. Lo studio ha valutato sia la perfusione materno-fetale, che quella fetale-materna, analizzando sia il passaggio del farmaco dalla madre al feto, che viceversa. È stato osservato che, in seguito alla perfusione con il farmaco, il passaggio dalla madre al nascituro è risultato ridotto e che dunque il trasportatore, rivolto verso il compartimento materno, abbia svolto la sua funzione di evitare il passaggio verso il feto del farmaco. Al contrario è stato notato dal punto di vista fetale-materno, il passaggio era aumentato di 108 volte favorendone così l'eliminazione dal feto.

L'analisi è stata proseguita somministrando delle sostanze inibitorie del recettore, per analizzare i possibili cambiamenti nella dinamica della distribuzione del farmaco, sempre tramite una doppia perfusione. È stato concluso che, tra i due inibitori utilizzati, il GG918 ha provocato un aumento del passaggio di 6.2 volte, ed il PSC833, di 7.9 volte, ma senza provocare variazioni nel trasferimento dal sangue fetale a quello materno<sup>14</sup>. Questo studio

conferma il ruolo protettivo della placenta nel preservare il feto da possibili effetti nocivi delle sostanze esogene sia suggerisce come inibitori recettoriali della glicoproteina-P possano ridurre o annullare la protezione del nascituro da possibili effetti indesiderati e teratogeni.

Negli ultimi anni si stanno sviluppando dei metodi sempre più accurati per lo studio e l'analisi della BEP per cercare di comprenderne la complessità ed il ruolo rilevate anche nel campo della tossicologia dello sviluppo. Un esempio è dato da uno studio del 2016, di cui si riporta un immagine (Fig.3), realizzato tramite la co-cultura di cellule del trofoblasto (umano) e di cellule endoteliali fetali, grazie al quale è stato possibile ricreare le condizioni e la struttura placentale e di individuare i diversi trasportatori ed il loro ruolo, nello specifico quelli del glucosio (GLUT)<sup>17</sup>.

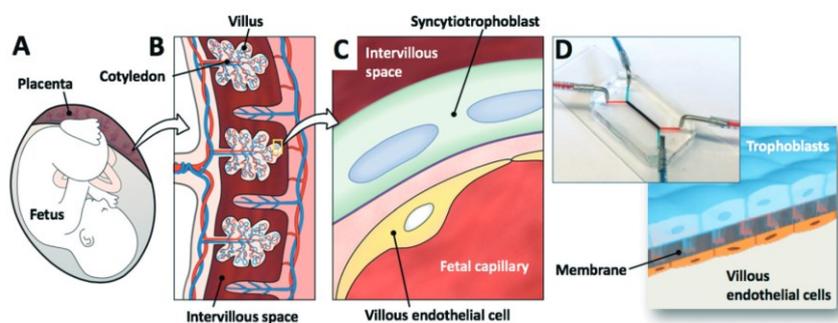


Figura 3: Schema rappresentativo del feto e della placenta umana <sup>17</sup>

### *La farmacocinetica nell'organismo fetale*

La farmacocinetica nel feto valuta il modo in cui i farmaci vengono assorbiti, distribuiti, metabolizzati ed eliminati nel feto durante la gravidanza. Essa può influenzare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci somministrati alla madre durante la gravidanza. Si ricorda che una sostanza può passare come tale o come un suo metabolita e riuscire a raggiungere il compartimento fetale tramite la vena ombelicale. La distribuzione dell'agente dipende sicuramente dalle caratteristiche anatomiche e biochimiche del nascituro che, a loro volta, sono determinate dallo stadio di sviluppo.

La farmacocinetica nel feto può variare durante le diverse fasi della gravidanza a causa delle modifiche nel flusso sanguigno placentare, dell'organogenesi fetale e della maturazione degli organi e dei sistemi. Il feto ha organi come il fegato e il rene che sono responsabili del metabolismo e dell'eliminazione dei farmaci. Tuttavia, il metabolismo fetale è limitato, specialmente nelle prime fasi della gestazione, il che può influenzare la durata dell'azione dei farmaci nel feto. Nel caso in cui il fegato sia già sviluppato, la sostanza può essere

metabolizzata a livello epatico, anche se è possibile che il 20-40% entri nella circolazione fetale bypassandolo. Il metabolismo epatico è, tuttavia, differente da quello che avviene nell'adulto, vi è infatti una diversa distribuzione delle isoforme di citocromo P450. Ad esempio, il CYP3A4 è sostituito con il CYP3A7, che ha minore attività. Per quanto riguarda le reazioni di fase II, la glucuronoconiugazione fetale è relativamente bassa, e viene preferita la solfoconiugazione.

Un'altra variabile è la composizione dell'organismo fetale: prima della nascita, il feto presenta una quantità ridotta di tessuto adiposo, mentre al contrario è elevato il contenuto idrico, e ciò influenza l'accumulo ed il deposito delle sostanze in base alle proprie caratteristiche. Anche la barriera ematoencefalica (BEE) incompleta potrebbe determinare il passaggio ed i conseguenti effetti tossici a livello del sistema nervoso centrale, come accade nel caso della nota sindrome feto-alcolica. Un altro parametro da considerare per la distribuzione di una sostanza nel circolo fetale è il legame con le proteine plasmatiche che risulta limitato a causa della loro ridotta quantità rispetto ad un individuo adulto. A ciò si aggiunge una bassa affinità di legame o competitività per sostanze endogene e composti materni.

L'escrezione delle sostanze avviene nel liquido amniotico ed è attiva dalla dodicesima settimana di gestazione e fortemente ipotonica. Anche la cute, essendo molto sottile, contribuisce all'escrezione, oppure è noto che tramite l'arteria ombelicale le sostanze escrete possano tornare nel sangue materno. Il feto può eliminare alcuni farmaci attraverso l'urina o il meconio (le prime feci del neonato). L'efficienza dell'eliminazione dipende dalla maturità degli organi coinvolti nel processo<sup>7,8</sup>.



### **3. Piante medicinali e tossicità**

Analizzati i pericoli a cui una donna e il feto possono andare incontro durante la gravidanza e i fattori di rischio coinvolti, questo capitolo si pone l'obiettivo di raccogliere le informazioni disponibili in letteratura riguardo ai rischi dell'utilizzo di alcune piante medicinali e droghe vegetali. Particolare attenzione è posta ai prodotti erboristici dato che molte donne spesso li utilizzano anche durante la gravidanza e che possono essere potenziale fonte di rischio per il nascituro. Sempre più donne, infatti, si stanno avvicinando al mondo naturale per trattare delle sintomatologie che comunemente possono manifestarsi durante la gravidanza, come nausea, insonnia, stitichezza e lombalgia<sup>18</sup> e questo potrebbe rappresentare un aumentato rischio di insorgenza di complicanze.

#### **3.1 Il concetto di “naturale”**

In base ai dati provenienti da uno studio condotto in Nigeria, paese in cui si ricorre frequentemente alla medicina tradizionale, l'11.2% delle donne intervistate afferma che una delle ragioni che le spingono a preferire i prodotti naturali è la facilità nell'averne accesso, motivo che accomuna coloro che vivono nei Paesi in via di sviluppo, assieme ad un 5.9% che indica il vantaggio di un costo ridotto. Il 12.5% afferma che i fitoterapici sono efficaci per il trattamento di un numero cospicuo di malattie, il 22.4% ritiene che le piante medicinali abbiano una maggiore efficacia rispetto ai farmaci di sintesi, il 19.7% ne conferma questa percezione ed il 21.1% ritiene che siano più sicuri proprio perché naturali<sup>9,19</sup>.

È sempre più comune l'impressione che il naturale sia affidabile e che comporti dei rischi irrisori se messo a confronto con i farmaci di sintesi, tanto da portare le donne addirittura a rifiutare delle terapie farmacologiche, onde necessarie, nonostante siano state testate e non siano riportati rischi per la salute della madre e del nascituro<sup>18</sup>.

Non è corretto associare ciò che proviene dal mondo naturale, che sia esso animale, vegetale o minerale, al concetto di sicurezza, poiché è necessario analizzare ogni caso singolarmente. Per valutare la sicurezza delle piante medicinali, è fondamentale lo studio della composizione e della concentrazione dei costituenti, delle loro proprietà chimico fisiche e degli effetti che possono mediare i principi attivi presenti, della farmacodinamica e farmacocinetica per comprendere le modalità per cui ne consegue l'azione nell'organismo. La sicurezza delle piante medicinali in gravidanza può essere, inoltre, influenzata dalla presenza di contaminanti ambientali o adulteranti, ma anche dalle caratteristiche proprie di

ogni individuo ed eventuali interazioni che i fitocomposti possono avere con altre sostanze assunte, come farmaci per terapie pregresse<sup>9</sup>.

È dunque necessario diffondere una corretta informazione e approfondire gli studi per comprendere l'efficacia e i pericoli della somministrazione di una o più droghe vegetali, anche considerando nel caso specifico i rischi di teratogenicità e di perdita del nascituro.

### **3.2 Cenni storici**

Nel corso della storia le piante sono state utilizzate come rimedi per trattare differenti disturbi, oltre all'impiego nei riti magici e religiosi. Con il tempo l'uomo ha imparato a conoscerne gli effetti benefici, ma anche i pericoli dell'esposizione ad alcune di esse, da cui spesso sono nati miti e leggende.

Nell'ambito dell'utilizzo durante la gravidanza, è possibile individuare esempi di piante medicinali, riportati fin dai tempi antichi, che causano tossicità, sia nella madre che nel nascituro, fino ad indurre l'aborto. Da reperti storici ci giungono, infatti, informazioni non solo su quali potessero essere le piante in questione, ma anche su casi in cui sono state utilizzate proprio a tale scopo. Le prime fonti scritte risalgono al 2600 a.C., rinvenute su tavolette d'argilla originarie della Mesopotamia<sup>20,21</sup>.

Un articolo redatto nel 2004 riporta alcuni esempi di formulazioni risalenti all'anno 1000 d.C. adoperate nell'antica Persia come abortivi. Gli studiosi si sono posti come obiettivo quello di comprendere se effettivamente le piante riportate potessero mediare tale effetto e dunque essere un pericolo nel portare una gravidanza a termine. In questo studio, 24 delle 39 piante indicate sono state identificate come abortive ed emmenagoghe<sup>21</sup>.

Di seguito viene riportata una rassegna di tali piante usate a scopi abortivi e delle piante che possono rappresentare un rischio quando assunte durante la gravidanza.

### **3.3 Piante medicinali ad effetto abortivo**

Sono state individuate differenti specie vegetali potenzialmente dannose per la madre ed il nascituro. Alcuni esempi riportati di seguito illustrano alcune delle piante presenti in natura che comportano la perdita fetale tra i principali pericoli riscontrati.

#### *3.3.1 Juniperus sabina L.*

Tra le specie tradizionalmente più utilizzate spicca il *Juniperus sabina* L. (Fig.4), una pianta arbustiva appartenente alla famiglia delle Cupressaceae.



Figura 4: *Juniperus sabina* L.<sup>22</sup>

Questa specie è nota per essere nociva a causa di una serie di composti presenti in tutte le sue parti, e la somministrazione conduce a gravi intossicazioni oltre all'effetto abortivo nelle donne in gravidanza<sup>9,23</sup>.

A darne prova sono state delle tracce di olio essenziale ritrovate nel feto, contenenti una miscela di molecole volatili, come  $\alpha$ -pinene, sabinene, sabinolo e furfurolo, in grado di oltrepassare la barriera ematoplacentare e a cui è attribuita la causa della tossicità<sup>23</sup>. Nello specifico si ritiene che sia l'acetato di sabinile responsabile dell'interferenza con il sito d'impianto a livello uterino<sup>21</sup>.

Nel mesofillo fogliare sono state rinvenute tracce di podofillotossina, un fitocomposto che rientra nelle sostanze adoperate come antitumorali per la capacità di bloccare la mitosi cellulare impedendo la formazione del fuso mitotico. Questo composto può, quindi, essere correlato agli effetti nocivi osservati sul feto. Come evidenziato dallo studio, infatti, molte delle piante i cui derivati risultano utili come antitumorali, rappresentano un pericolo in caso di gestazione<sup>21</sup>.

Appartenente allo stesso genere, anche il *J. communis* L. è sconsigliato in caso di gravidanza poiché da uno studio condotto in vivo sui ratti è stato evidenziato che l'estratto butanologico, derivante dalle bacche essiccate di questa specie, media degli effetti antiprogesterinici, interferendo quindi con l'omeostasi ormonale<sup>24</sup>.

### 3.3.2 *Aristolochia indica* L.

*Aristolochia indica* L. (Fig.5) è una pianta appartenente alla famiglia delle Aristolochiaceae ed è originaria del sud dell'India e dello Sri Lanka.



Figura 5: *Aristolochia indica* L.<sup>25</sup>

Si ritiene che l'etimologia del genere abbia una derivazione greca: “aristos”, traducibile con “migliore”, e “locheia” che significa “parto”. Secondo la teoria della Signatura, le è stato attribuito questo nome perchè le foglie delle piante appartenenti a questo genere ricordano la sagoma di un embrione e nel passato veniva associata alla gravidanza, nello specifico, veniva adoperata come ossitocico per favorire le contrazioni al momento del parto<sup>24</sup>. Indipendentemente da questa teoria, la pianta in analisi, come le altre specie appartenenti al genere *Aristolochia*, se assunta durante la gravidanza induce effetti estremamente tossici e pericolosi. È stato dimostrato che le radici possono portare alla perdita del nascituro, probabilmente a causa della presenza di acidi aristolochici, sostanze in grado di provocare gravi intossicazioni, ma dotati anche di azione mutagena, cancerogena e nefrotossicità. Per tale ragione, viene sconsigliato in ogni caso l'impiego terapeutico della pianta durante la gravidanza<sup>24</sup>.

### 3.3.3 *Cassia angustifolia* Vahl

*Cassia angustifolia* Vahl, (Fig.6) è una pianta arbustiva appartenente alla famiglia delle Cesalpiniaceae.



Figura 6: *Cassia angustifolia* Vahl <sup>26</sup>

Le parti della pianta che vengono adoperate sono principalmente le foglie per la loro attività lassativa grazie alla presenza di glicosidi antrachinonici. L'utilizzo di questa pianta, come altre specie appartenenti al genere *Cassia*, ad esempio *C. acutifolia*, viene però sconsigliato

per lunghi periodi e il dosaggio deve essere accuratamente controllato per evitare fenomeni irritativi, pseudomelanosi e perdita di elettroliti. L'OMS indica di evitarne l'utilizzo in gravidanza dal momento che la stimolazione a livello intestinale potrebbe avere un riscontro negativo sul feto, provocando un aumento delle contrazioni ed inducendo aborto<sup>24,27</sup>. Secondo alcuni studi può avere effetto a livello placentare aumentando il peso dell'organo di ratti in stato gestazionale e riassorbimento del feto nelle capre esposte nel periodo perinatale, oltre a danni ai tessuti materni<sup>28</sup>. Dati provenienti dall'Ungheria non mostrano effetti teratogeni nel primo trimestre, ma è in fase di accertamento l'effetto stimolante sulla muscolatura liscia dell'utero<sup>29</sup>. Riguardo al passaggio di sostanze nel latte materno, attualmente non vi sono sufficienti studi, ma per preservare la salute della madre e del neonato se ne sconsiglia l'uso.

#### 3.3.4 *Plumeria rubra* L.

*Plumeria rubra* L. (Fig.7), comunemente conosciuta con il nome di frangipani, è una pianta arbustiva appartenente alla famiglia delle Apocynaceae ed originaria dell'America centrale.



Figura 7: *Plumeria rubra* L.<sup>30</sup>

Le parti della pianta utilizzate sono le radici, che contengono alcaloidi, tannini, flavonoidi e saponine. Sebbene non siano stati evidenziati effetti di tossicità, gli estratti acquosi, alcolici, così come quelli ottenuti da cloroformio e acetato di etile, hanno indotto l'aborto dei nascituri di un gruppo di ratti su cui lo studio è stato condotto. In particolare, i dati suggeriscono l'avvenimento dell'aborto in tutti i casi con un estratto alcolico dalla dose di 200 mg/Kg<sup>27,31</sup>. È pertanto indicato evitare l'impiego in caso di gestazione.

#### 3.3.5 *Ricinus communis* L.

*Ricinus communis* L. (Fig.8) è una pianta annuale perenne, appartenente alla famiglia delle Euphorbiaceae e originaria delle zone tropicali dell'Africa.



Figura 8: *Ricinus communis* L.<sup>32</sup>

Dai semi della pianta si estrae l'olio di ricino, nel quale sono presenti ricinoleina e ricina, una molecola nota per dare effetti tossici anche gravi, tra cui anche rischio di decesso<sup>33</sup>. Nel corso della storia, l'estratto o i semi come tali sono stati adoperati per l'interruzione della gravidanza o come anticoncezionali. Da studi svolti e indicati nell'articolo preso in analisi si riporta come alcune donne che vivono in India utilizzino i semi per evitare una nuova gravidanza nei mesi che seguono il parto, e altre originarie del Messico che li adoperano con l'intenzione di provocare sterilità permanente nel tempo<sup>27</sup>.

Grazie ad altri studi è stato possibile accertare che il dosaggio pari a 59 mL di olio di ricino è in grado di indurre stimolazioni della muscolatura uterina, seguite da sintomi di intossicazione gastrointestinale ed è stata data prova dell'induzione del travaglio nell'arco di una giornata nel 57.7% delle donne che ne hanno fatto uso<sup>27</sup>.

Si ritiene, inoltre, che possa avere un effetto simil estrogenico<sup>27,34</sup> e che possa favorire il passaggio intrauterino del meconio, espulso dal feto, tramite la via respiratoria, mettendo a rischio la vita del nascituro<sup>27,29,35</sup>. A causa di tali effetti, l'utilizzo in gravidanza risulta sconsigliato.

### 3.3.6 *Ruta graveolens* L.

*Ruta graveolens* L. (Fig.9), conosciuta comunemente come ruta, è una pianta erbacea perenne, appartenente alla famiglia delle Rutaceae.



Figura 9: *Ruta graveolens* L.<sup>36</sup>

È probabile che l'etimologia del nome derivi dal termine greco “*rhèò*”, “*scorro*”, in riferimento al riconosciuto effetto emmenagogo<sup>37</sup>. La droga, rappresentata dalle parti aeree, ha uno spiccato contenuto di flavonoidi, tra cui si evidenzia la rutina, ma anche di furocumarine, alcaloidi ed olio essenziale con una preponderante concentrazione di sostanze chetoniche, a cui si deve la tossicità della pianta e all'utilizzo tradizionale come abortivo<sup>9</sup>. A tal proposito sono stati condotti diversi studi sull'attività di questa pianta che ne confermano l'effetto tossico in gravidanza. Tra questi si è osservato *in vivo* su animali che un infuso di foglie della pianta, “1 mL/kg, ha provocato la perdita del nascituro”<sup>24</sup>.

In studi di teratogenesi è stato osservato che la somministrazione orale dell'estratto provoca lo sviluppo di malformazioni congenite, come anomalie nell'embrione, oltre alle difficoltà nell'impianto<sup>27,38</sup>. È, dunque, vietato l'impiego di questa pianta durante il periodo di gravidanza, e raccomanda di prestare attenzione in tutti gli altri casi per il rischio di gravi intossicazioni.

### **3.4 Piante medicinali ad effetto emmenagogo**

La causa della gran parte degli effetti tossici delle piante medicinali nel periodo di gestazione è l'effetto emmenagogo. Con questo termine si intende il processo per cui il flusso sanguigno aumenta, in particolare nell'area pelvica e a livello uterino, provocando un'intensificazione delle mestruazioni, se già in corso, o promuovendone la comparsa. Un effetto emmenagogo intenso può comportare anche la perdita del nascituro; infatti, come dimostrano alcuni studi, spesso i fenomeni sono connessi. Di seguito si riportano degli esempi di piante che conducono alla manifestazione di tale effetto.

#### *3.4.1 Allium sativum L.*

*Allium sativum L.* (Fig.10), conosciuta comunemente come aglio, è una pianta erbacea perenne di origine asiatica appartenente alla famiglia delle Alliaceae.



Figura 10: *Allium sativum* L.<sup>39</sup>

La parte della pianta che viene utilizzata è costituita dai bulbilli<sup>24</sup>. È una pianta dotata di diverse proprietà, che contiene molteplici costituenti attivi. Tra essi si evidenzia la presenza di alliina, un composto solforato che viene trasformato dall'enzima alliinasi nel momento in cui i tessuti che costituiscono il bulbo dell'aglio subiscono un processo di rottura, fino ad ottenere l'alliicina. Quest'ultima, oltre ad essere responsabile dell'attività antibatterica e antiossidante della pianta, si considera nell'ambito della tossicologia dello sviluppo in quanto essa è in grado di passare attraverso la placenta<sup>24,27</sup>. Durante la gravidanza, *A. sativum* può essere assunto per ridurre i sintomi da preeclampsia e l'iperlipidemia. Secondo alcuni studi non si riscontrano effetti nocivi se l'assunzione avviene nei dosaggi non superiori a 1g. Un aumento della dose, però, potrebbe mettere a rischio il nascituro. Non è trascurabile, infatti, il rischio di un effetto emmenagogo, con aumento delle contrazioni uterine e possibile conseguente aborto<sup>9,27</sup>. Inoltre, l'aglio può ostacolare l'impianto della blastocisti. I componenti solforati passano anche nel latte materno e di conseguenza nel neonato a seguito dell'allattamento. Pertanto, è consigliato evitare l'assunzione non solo nel periodo di gestazione, ma anche per tutta la durata dell'allattamento<sup>24</sup>.

#### 3.4.2 *Aloe vera* (L.) Burm. f.

*Aloe vera* (L.) Burm. f. (Fig.11), conosciuta anche come *A. barbadensis* Miller, è una pianta arbustiva, succulenta e sempreverde appartenente alla famiglia delle Asphodelaceae e originaria del continente africano<sup>40</sup>.



Figura 11: *Aloe vera* (L.) Burm. f.<sup>41</sup>

La parte della pianta che viene utilizzata sono le foglie. Da esse è possibile ricavare sia il gel che il succo, o lattice.

Nel caso dell'assunzione in gravidanza, il gel d'aloè è stato classificato come sicuro per uso topico, se non si considerano le reazioni allergiche nei soggetti che mostrano ipersensibilità; mentre è stato osservato che in forma liposomiale, allestito in capsule e adoperato per attenuare il melasma gravidico, potrebbe causare effetti collaterali anche di lieve entità<sup>27,40,42</sup>.

Il succo d'aloè, noto per la presenza di derivati idrossiantraceni e utilizzato come droga lassativa irritante, è controindicato durante il periodo gestazionale poiché tra gli effetti vi è quello di incrementare il flusso sanguigno che raggiunge la zona del piccolo bacino, avendo un effetto emmenagogo, intensificando le mestruazioni e stimolando la muscolatura uterina fino ad un possibile effetto abortivo<sup>24</sup>. È ancora dibattuto l'effetto sul passaggio intrauterino del meconio fetale nel secondo e terzo trimestre di gravidanza<sup>29</sup>. È risaputo, invece, che i componenti sono in grado di passare nel latte materno e dunque al bambino, mediando un effetto lassativo e, pertanto, se ne sconsiglia l'utilizzo anche durante l'allattamento<sup>24</sup>.

### 3.4.3 *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.

*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (Fin.12), definita anche come *Actaea racemosa* L. e conosciuta come *black cohosh*, è una pianta appartenente alla famiglia delle Ranunculaceae.



Figura 12: *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.<sup>43</sup>

Le parti della pianta utilizzate sono la radice ed il rizoma, impiegate per il trattamento dei disturbi indotti dalla menopausa<sup>24</sup>. Nel caso della gravidanza, si consiglia alle donne di evitarne l'utilizzo perché riconosciuta l'attività emmenagoga<sup>9</sup> e l'effetto stimolante a livello della muscolatura uterina<sup>27,44</sup>. È sconsigliato l'utilizzo, inoltre, poiché è in grado di interferire con la sintesi dell'ormone luteinizzante (LH), di cui è stata data prova tramite degli studi *in vivo* sui ratti, e dunque interferire con la fisiologica regolazione ormonale<sup>9</sup>.

La cimicifuga è da distinguere dalla *blue cohosh*, il cui nome scientifico è *Caulophyllum thalictroides* (L.) Michx, che ha comunque dimostrato avere effetti negativi se somministrata nel periodo gestazionale. Si riporta che tradizionalmente veniva usata per facilitare il parto e in recenti studi eseguiti *in vivo* è stata confermata l'attività stimolante a livello uterino e l'inibizione dell'impianto embrionale, affiancata da un possibile effetto emmenagogo ed abortivo<sup>9</sup>.

#### 3.4.4 *Hydrastis canadensis* L.

*Hydrastis canadensis* L. (Fig.13) è una pianta erbacea perenne appartenente alla famiglia delle Ranunculaceae ed originaria del Canada.



Figura 13: *Hydrastis canadensis* L.<sup>45</sup>

La pianta è conosciuta per la concentrazione di alcaloidi, tra cui la berberina. Rientra tra le piante sconsigliate durante il periodo gestazionale per l'effetto emmenagogo. Può, inoltre, avere effetto sulla stimolazione delle contrazioni uterine<sup>27,46</sup>.

#### 3.4.5 *Lavandula latifolia* Medik

*Lavandula latifolia* Medik (Fig.14) è una pianta suffruticosa appartenente alla famiglia delle Lamiaceae.



Figura 14: *Lavandula latifolia* Medik <sup>47</sup>

Di questo genere esistono specie differenti da cui si ricava, generalmente dai fiori, un olio essenziale dalla tipica e caratteristica profumazione. Tra i componenti che costituiscono la miscela si ricordano: canfora, linalolo, borneolo, 1,8-cineolo,  $\alpha$ - e  $\beta$ -pinene, canfene e limonene. Esso è adoperato per diversi scopi, in particolare si ricorda l'effetto calmante sul sistema nervoso centrale e, in aromaterapia, spesso l'essenza risulta utile nell'alleviare i dolori successivi al parto cesareo o al travaglio di un parto naturale. Tuttavia, sono stati riportati effetti emmenagoghi legati a questa pianta, per cui si sconsiglia l'utilizzo per via orale nel periodo gestazionale<sup>24,27</sup>.

#### 2.4.6 *Mentha piperita* L.

*Mentha piperita* L. (Fig.15) è una pianta appartenente alla famiglia delle Lamiaceae e la parte che viene adoperata è rappresentata dalle foglie.



Figura 15: *Mentha piperita* L.<sup>48</sup>

Così come la lavanda, anche la menta ha un contenuto di olio essenziale e può essere somministrata nel periodo gestazionale per contrastare la sensazione di nausea. Il meccanismo antiemetico dell'olio essenziale di menta piperita si basa sui suoi effetti antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub><sup>49</sup>. Similmente è possibile la manifestazione di un effetto emmenagogo dovuto con molta probabilità alla presenza di due sostanze: tujone e betaina.

È stato dimostrato che, oltre a stimolare le mestruazioni, possa essere favorito l'aborto e per questo si richiede prudenza nell'utilizzo dalle donne in gravidanza<sup>27,50</sup>. Non sono, in ogni caso, note proprietà mutagene<sup>51</sup>.

### 3.5 Piante medicinali il cui uso è sconsigliato in gravidanza

Di seguito si riportano esempi di piante che, a causa di possibili interazioni con altre sostanze farmacologiche, effetti a livello ormonale o per la presenza di studi contrastanti sulla sicurezza, non si ritengono idonee ad una somministrazione nel periodo di gravidanza e allattamento.

#### 3.5.1 *Chamaemelum nobile* (L.) All.

*Chamaemelum nobile* (L.) All., *Anthemis nobilis* L. o camomilla romana (Fig.16), è una pianta erbacea perenne appartenente alla famiglia delle Asteraceae ed è originaria del Nord Africa<sup>52</sup>.



Figura 16: *Chamaemelum nobile* (L.) All.<sup>53</sup>

La parte della pianta che viene utilizzata è costituita dalle infiorescenze a capolino a seguito della fioritura. L'utilizzo per contrastare la sensazione di nausea è approvato poiché non sono stati dimostrati effetti nocivi se non si assumono dosi eccessive, caso in cui si potrebbero invece verificare contrazioni a livello della muscolatura uterina<sup>27,54</sup> con effetto emmenagogo e abortivo nei casi più gravi<sup>9</sup>. Tuttavia, è necessario porre attenzione nel caso siano somministrati contemporaneamente altri farmaci o droghe vegetali, in particolare che abbiano un effetto sedativo del sistema nervoso. A tal proposito è stato dimostrato che l'apigenina, uno dei suoi fitocostituenti in comune con la camomilla comune, interferisce con i recettori per le benzodiazepine<sup>27,55,56</sup>.

### 3.5.2 *Ginkgo biloba* L.

*Ginkgo biloba* L. (Fig.17) è l'ultima specie in vita tutt'oggi appartenente alla famiglia delle Ginkgoaceae ed è originaria della Cina e del Giappone.



Figura 17: *Ginkgo biloba* L.<sup>57</sup>

La parte della pianta che viene utilizzata sono le foglie. Vi sono studi contrastanti sulla sicurezza di questa pianta in gravidanza. Alcuni ritengono che possa indurre un effetto emmenagogo e cambiamenti ormonali, altri non supportano questa possibilità<sup>27</sup>. Analizzando le fasi di sviluppo fetale, nel primo trimestre non sono state notate mutazioni congenite correlate, così come nel secondo e terzo trimestre<sup>29</sup>. Tuttavia, si riporta una possibile interazione con la glicoproteina-P<sup>9</sup> ed è stato rilevato un prolungamento del sanguinamento durante il parto, a causa delle riconosciute proprietà antiaggreganti ed anticoagulanti del ginkgo.

### 3.5.3 *Hypericum perforatum* L.

*Hypericum perforatum* L. (Fig.18), conosciuta comunemente come iperico o Erba di San Giovanni, è una pianta erbacea perenne appartenente alla famiglia delle Hypericaceae.



Figura 18: *Hypericum perforatum* L.<sup>58</sup>

La parte della pianta che viene utilizzata è rappresentata dalle sommità fiorite. La pianta è consigliata per un possibile utilizzo nel trattamento della sindrome depressiva, anche nelle donne che affrontano una gravidanza. Dagli studi che sono stati svolti non sono stati

riscontrati effetti teratogeni<sup>29</sup>, ma così come per il ginkgo, è stata individuata una possibile interferenza con la glicoproteina-P e con altre sostanze per cui si consiglia di evitarne l'assunzione a scopo precauzionale<sup>9</sup>.

#### 3.5.4 *Trigonella foenum-graecum* L.

*Trigonella foenum-graecum* L. (Fig.19) è una pianta conosciuta comunemente come fieno greco ed appartenente alla famiglia delle Fabaceae.



Figura 19: *Trigonella foenum-graecum* L.<sup>59</sup>

La parte della pianta utilizzata sono i semi, costituiti da un'elevata quantità di mucillaggini e proteine, a cui seguono lipidi, saponine, trigonelline e olio essenziale<sup>24</sup>. Secondo alcuni studi è controindicata l'assunzione del fieno greco durante la gravidanza dal momento che, probabilmente per la presenza in tracce nei semi di saponine, molecole dalla struttura steroidica che interferiscono con l'ormone ossitocina, vengono stimulate le contrazioni sia a livello uterino, che nei dotti delle ghiandole mammarie<sup>27</sup>. La pianta veniva tradizionalmente usata, infatti, per aiutare la donna durante il parto<sup>24</sup>. Da studi successivi sono stati anche evidenziati dei possibili effetti teratogeni correlati all'assunzione di questa specie. L'utilizzo sia dei semi che dell'estratto acquoso che se ne ricava, è stato associato al manifestarsi di malformazioni congenite, tra cui idrocefalo, anencefalia e spina bifida<sup>27,28,60</sup>. È stato condotto un ulteriore studio *in vivo* che ha mostrato come i topi nati da madri che erano state esposte ai semi della pianta durante la gravidanza, manifestassero dei ritardi nell'accrescimento e a livello cognitivo<sup>27,60</sup>. Tra le altre cause riportate vi è un'interazione negativa con l'assorbimento delle vitamine A, D, E, K e di minerali come il ferro, che si ricorda essere importante nel sostentamento della donna durante il periodo gestazionale<sup>24</sup>.

### 3.5.5 *Valeriana officinalis* L.

*Valeriana officinalis* L. (Fig.20), conosciuta con il nome comune di valeriana, è una pianta erbacea perenne di origine europea, appartenente alla famiglia delle Valerianaceae.



Figura 20: *Valeriana officinalis* L.<sup>61</sup>

La parti della pianta utilizzate, principalmente per l'effetto sedativo ed ipnotico, sono la radice ed il rizoma, i cui fitocostituenti sono sesquiterpeni, iridoidi, olio essenziale e, in piccole quantità, anche alcaloidi. Gli iridoidi, nel caso della valeriana definiti come valeprotriat, ed i loro metaboliti, sono stati studiati *in vitro* e ne è stato evidenziato il potenziale citotossico, genotossico e mutageno. Tuttavia, non vi sono dati *in vivo* che confermino questi effetti a livello dell'organismo umano, quindi si consiglia l'utilizzo della pianta per un periodo ridotto, evitando in caso di gravidanza e di allattamento<sup>24</sup>. A tal proposito, sono stati analizzati i possibili effetti dell'estratto di *V. officinalis* sulla muscolatura uterina osservando un effetto miorilassante alla dose di 10-80 µg/mL<sup>27</sup>. Da uno studio condotto in Svezia su 98 donne che avevano assunto valeriana in gravidanza, non sono emersi effetti teratogeni<sup>29</sup>. Un altro studio ha evidenziato una correlazione tra l'estratto e la carenza di zinco nel nascituro che potrebbe avere dei riscontri rilevanti sullo sviluppo del sistema nervoso, come manifestazione di disturbi comportamentali e difficoltà di apprendimento nel bambino<sup>27,51,62</sup>.

### 3.5.6 *Vitex agnus castus* Kurz

*Vitex agnus castus* Kurz (Fig.21), conosciuta comunemente come agnocasto, è un arbusto appartenente alla famiglia delle Verbenaceae, originaria delle zone che si affacciano sul Mar Mediterraneo.



Figura 21: *Vitex agnus castus* Kurz <sup>63</sup>

Le sommità fiorite di questa pianta sono note per l'attività regolatoria a livello ormonale. In particolare, essa svolge un'attività progestinica ed antiestrogenica e per questa ragione non è considerabile sicura l'assunzione nel corso della gravidanza. Si ritiene che l'agnocasto abbia un ruolo nell'inibizione della produzione di prolattina, ormone che induce la sintesi di latte materno e favorisce lo sviluppo del corpo luteo, data dall'attività dopaminergica di diterpeni, flavonoidi ed iridoidi presenti sia nei fiori che nei frutti della pianta<sup>24</sup>. Secondo alcuni studi, l'agnocasto è anche in grado di indurre un'iperstimolazione delle ovaie e di aumentare il rischio di incorrere ad un aborto spontaneo<sup>27,64</sup>. Altri ne indicano un potenziale effetto emmenagogo<sup>51</sup>.

Nella Tabella seguente (Tab.1) sono riportate, seguendo l'ordine alfabetico, piante, in parte sono state approfondite in questo capitolo, ed i relativi articoli che trattano del loro uso sia tradizionale che clinico e degli effetti che essi possono indurre a livello uterino nelle donne in gravidanza o che mettono a repentaglio lo sviluppo e la vita del nascituro. In alcuni casi si può notare come delle analisi hanno consentito di valutare la minima dose responsabile dell'induzione dell'effetto<sup>9</sup>.

Tabella 1: Piante medicinali e droghe vegetali con possibili effetti emmenagoghi e abortivi in stato gestazionale<sup>9</sup>

Common name	Latin name	Effects on uterus	Traditional/clinical use	Species and dose range for effects on uterus	Studies for effects on uterus
Angelica	<i>Angelica</i>	Emmenagogue effects and uterine contractions	Dyspepsia and premature ejaculation	Isolated rat uterus, ligustilide 2-8 µg/ml	(Du et al., 2006)
Asafoetida	<i>Ferula asafoetida</i>	Emmenagogue effects	Bronchitis and asthma		(Tiwari, Majumder, & Bhattacharjee, 1982)
Ashwagandha	<i>Withania somnifera</i>	Abortifacient properties and uterine relaxation	Stress		(Mir, Khazir, Mir, Hasan, & Koul, 2012)
Basil	<i>Ocimum basilicum</i>	Emmenagogue and contraceptive effects	Acne and stomach spasms	Rats, 364 and 624 mg/kg	(Bilal, Jahan, Ahmed, Bilal, & Habib, 2013)
Bitter melon	<i>Momordica charantia</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Diabetes		(Grover & Yadav, 2004)
Black cohosh	<i>Cimicifuga racemosa</i>	Estrogenic activity, suppresses endogenous luteinizing hormone secretion (in rats) and binds to uterine estrogen receptors, reduces circulating luteinizing hormone levels. Emmenagogue effects	Menopausal symptoms (hot flashes, vasomotor symptoms, and anxiety)		(Dugoua, Seely, et al., 2006)
Bloodroot	<i>Sanguinaria canadensis</i>	Emmenagogue and uterine stimulant	Dental plaque and gingivitis		(Croaker, King, Pyne, Anoopkumar-Dukie, & Liu, 2016)
Blue cohosh	<i>Caulophyllum thalictroides</i>	Stimulates contraction of uterine muscle, inhibits embryo implantation (in rats), alleged to induce menstruation, and promote abortion	Laxative, antispasmodic, and induction of labor		(Dugoua, Perri, et al., 2008; Rao & Hoffman, 2002)
Boneset	<i>Eupatorium perfoliatum</i>	Abortifacient effects (contains pyrrolizidine alkaloids)	Common cold		(Roeder, Wiedenfeld, & Edgar, 2015)
Borage	<i>Borago officinalis</i>	Mutagenic effects (contains pyrrolizidine alkaloids)	Rheumatoid arthritis and acute respiratory distress syndrome		(Roeder et al., 2015)
Buckthorn	<i>Rhamnus catharticus</i>	Abortifacient, mutagenic and genotoxic effects	Constipation		(Kumar, Kumar, & Prakash, 2012)
Bugleweed	<i>Lycopus virginicus</i>	Antigonadotropic and antithyrotropic activities	Hyperthyroidism, breast pain, and nervousness	Rats	(Winterhoff, Gumbinger, & Sourgens, 1988)
Butterbur	<i>Petasites hybridus</i>	Emmenagogue, hepatotoxic, genotoxic, and carcinogenic effects	Allergic rhinitis and migraine headache		(Roeder et al., 2015)
Calamus	<i>Acorus calamus</i>	Emmenagogue and genotoxic activities	Digestive disorders		(Rajput, Tonge, & Karuppaiyl, 2014)
Calendula	<i>Calendula officinalis</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Anal fissures and diaper rash		(Basch et al., 2006)
Cascara sagrada	<i>Rhamnus purshiana</i>	Abortifacient, mutagenic, and genotoxic actions	Constipation		(Johns & Sibeko, 2003)
Cassia cinnamon	<i>Cinnamomum aromaticum</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Diabetes		(Ulbricht et al., 2011)
Castor bean	<i>Ricinus communis</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Bowel preparation, constipation, and contraception	Guinea pig, <i>R. communis</i> seed extract	(Makonnen, Zerihun, Assefa, & Rostom, 1999)
Catnip	<i>Nepeta cataria</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Insomnia, migraine headache, and mosquito repellent		(Sarkar, Rashmi, Vikramaditya, & Varma, 1995)
Chamomile (Roman)	<i>Chamaemelum nobile</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Indigestion, nausea, and vomiting		(Farnsworth, Bingle, Cordell, Crane, & Fong, 1975)
Chaste tree	<i>Vitex agnus-castus</i>	Emmenagogue effects	Premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome		(Dugoua, Seely, et al., 2008)
Chicory	<i>Cichorium intybus</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Tonic, diuretic, and laxative		(Balbaa, Zaki, Abdel-Wahab, El-Denshary, & Motazz-Bellah, 1973)
Cinchona	<i>Cinchona</i>	Abortifacient, uterine stimulant, oxytotic, and teratogenic effects	Appetite stimulant, gastrointestinal stimulant, and leg cramps	Mice, 1-4.5 ml/kg	(do Amaral et al., 2014)
Cola nut	<i>Cola nitida</i> , caffeine	Low birthweight, birth defects, and premature birth	Obesity and fatigue	Linear increase above 100 mg caffeine/day	(Rhee et al., 2015)
Coltsfoot	<i>Tussilago farara</i>	Contains hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids, risk of fatal hepatic veno-occlusive disease, and abortifacient effects	Bronchitis, asthma, and pertussis		(Roeder et al., 2015)
Comfrey	<i>Symphytum officinale</i>	Contains hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids, risk of fetal hepatic veno-occlusive disease, and hepatotoxic and carcinogenic in animals	Osteoarthritis, back pain, and sprains		(Roeder et al., 2015)
Fennel	<i>Foeniculum vulgare</i>	Emmenagogue effects	Colic and lactation		(Albert-Puleo, 1980)
Feverfew	<i>Tanacetum parthenium</i>	Emmenagogue effects	Migraine headache		(Pareek, Suthar, Rathore, & Bansal, 2011)
Flaxseed	<i>Linum usitatissimum</i>	Estrogenic effects	Diabetes, hypertension, and hypercholesteremia	Hen ovaries	(Dikshit, Gao, Small, Hales, & Hales, 2016)
Garlic	<i>Allium sativum</i>	Abortifacient effects	Atherosclerosis, colorectal cancer, and hyperlipidemia		(Farnsworth et al., 1975)
Guarana	<i>Paullinia cupana</i> , caffeine	Low birthweight, birth defects, and premature birth	Obesity, fatigue, and anxiety	Linear increase above 100 mg caffeine/day	(Rhee et al., 2015)
Hemp agrimony	<i>Eupatorium cannabinum</i>	Contains hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids and emmenagogue and abortifacient effects	Colds and fever		(Roeder et al., 2015)
Hibiscus	<i>Hibiscus rosa-sinensis</i>	Emmenagogue effects	Hypertension	Rats, 100 mg/kg water extract	(Nivsarkar, Patel, Padh, Babu, & Shrivastava, 2005)
Horehound	<i>Marrubium vulgare</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Diabetes	Rats, 1 g/kg subchronic for 19 days	(Aouni, Ben, Jaafoura, Bibi-Derbel, & Haouari, 2017)
Joe-pye weed	<i>Eupatorium purpureum</i>	Contains hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids and abortifacient effects			(Roeder et al., 2015)
Juniper	<i>Juniperus communis</i>	Increase uterine tone; possible anti-implantation, and abortifacient and emmenagogue effects	Cathartic in large doses, diuretic	Mice, 15-135 ml/kg, subchronic for 15 days	(Pages et al., 1989)
Khella	<i>Ammi visnaga</i> , khelline	Emmenagogue and uterine stimulant	Colic and abdominal cramps		(Al-Snafi, 2013)
Knotweed	<i>Polygonum aviculare</i>	Abortifacient effects	Bronchitis, cough, and gingivitis		(Daniyal & Akram, 2015)

Tabella 1: Continua

Common name	Latin name	Effects on uterus	Traditional/clinical use	Species and dose range for effects on uterus	Studies for effects on uterus
Licorice	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Emmenagogue effects	Dyspepsia and atopic dermatitis		(Parvalz et al., 2014)
Golden ragwort	<i>Senecio aureus</i>	Contains hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids and emmenagogue and teratogenic effects	Diabetes and hypertension		(Roeder et al., 2015)
Lovage	<i>Levisticum officinale</i>	Emmenagogue effects	Diuretic and urinary tract infections	Brine shrimp	(Hogg, Svoboda, Hampson, & Brocklehurst, 2001)
Madagascar periwinkle	<i>Vinca rosea</i>	Teratogenic effects	Diabetes and cancer	Mice, 0.767 mg/kg for 6 days	(Cohlan & Kitay, 1965)
Madder	<i>Rubia tinctorum, lucidina</i>	Genotoxic and emmenagogue effects	Kidney stones and urinary disorders	Ames test, 5–100 µg/ml	(Blomeke, Poginsky, Schmutte, Marquardt, & Westendorf 1992)
Male fern	<i>Dryopteris filix-mas</i>	Abortifacient effects	Nose bleeds and heavy menstrual bleeding		(Srivastava, 2007)
Marjoram	<i>Origanum majorana</i>	Emmenagogue effects	Asthma, rhinitis, and colds		(Bina & Rahimi, 2017)
Marsh tea	<i>Rhododendron tomentosum</i>	Abortifacient effects	Whooping cough, bronchitis, and cold		(Popescu & Kopp, 2013)
Masterwort	<i>Heracleum lanatum</i>	Emmenagogue effects	Muscle cramps and stomach disorders		(Kuhnlein & Turner, 1986)
Yerba mate	<i>Ilex paraguariensis, caffeine</i>	Low birthweight, birth defects, and premature birth	Cognitive function, diabetes, and fatigue	Linear increase above 100 mg caffeine/day	(Rhee et al., 2015)
Motherwort	<i>Leonurus cardiaca</i>	Emmenagogue effects	Sleep, arrhythmias, and amenorrhea	Human, 165 assigned to oxytocin or oxytocin plus motherwort group (40 mg injected solution)	(Liu, Ma, Pan, & Tan, 2016)
Mugwort	<i>Artemisia vulgaris</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Colic, diarrhea, and cramps	Rats, 300–600 mg/kg	(Shaik et al., 2014)
Myrrh	<i>Commiphora myrrha</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Indigestion, ulcers, and cold	Case study	(Al-Jaroudi, Kaddour, & Al-Amin, 2017)
Nutmeg	<i>Myristica fragrans</i>	Abortifacient and mutagenic effects	Diarrhea, nausea, and gastric spasms		(Carstairs & Cantrell, 2011)
Parsley	<i>Petroselinium sativum</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Urinary tract infections and kidney stones		(Farzaei, Abbasabadi, Ardekani, Rahimi, & Farzaei, 2013)
Pennyroyal	<i>Mentha pulegium</i>	Abortifacient effects	Antispasmodic, antiflatulent, and diaphoretic		(Gordon & Khojasteh, 2015)
Peony	<i>Paeonia officinalis</i>	Emmenagogue effects	Aging skin and muscle cramps	Mice, 0.54 and 1.08 g/kg in combination extract	(Sun et al., 2016)
Peppermint	<i>Mentha piperita</i>	Emmenagogue effects	Irritable bowel syndrome, common cold, and bronchitis	Rats, 20 g/L	(Guney, Oral, Karahanli, Mungan, & Akdogan, 2006)
Pomegranate	<i>Punica granatum</i>	Emmenagogue and uterine stimulant effects	Atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disorder	Rat, 250 mg/ml	(Promprom, Kupittayanant, Indrapichate, Wray, & Kupittayanant, 2010)
Prickly ash	<i>Zanthoxylum americanum</i>	Emmenagogue effects	Cramps and intermittent claudication		(Patiño, Prieto, & Cuca, 2012)
Rosemary	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Decreased uterotrophic effects of estrogens	Dyspepsia, flatulence, and inducing abortion	Mice, 2% rosemary diet	(Zhu et al., 1998)
Rue	<i>Ruta graveolus</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Menstrual disorders and abortifacient	Mice, 1,000 mg/kg on pregnancy Days 1–9	(de Freitas, Augusto, & Montanari, 2005)
Safflower	<i>Carthamus tinctorius</i>	Altered endometrium lining, altered fertility, and possible emmenagogue and abortifacient effects.	Hypercholesterolemia	Cows, 95.3% lineolate safflower	(Scholljegerdes et al., 2007)
Saffron	<i>Crocus sativus, safranal and crocin</i>	Emmenagogue, teratogenic, and abortifacient effects	Alzheimer's disease, depression, and dysmenorrhea	Mice, 200 or 600 mg/kg crocin, 0.075 or 0.225 ml/kg safranal	(Moallem, Afshar, Etemad, Razavi, & Hosseinzadeh, 2016)
Sage	<i>Salvia officinalis, thujone</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Alzheimer's disease, cognitive performance, and herpes labialis		(Raal, Orav, & Arak, 2007)
Savin	<i>Juniperus sabina</i>	Abortifacient effects	Abortion		(Schiebinger, 2000)
Scotch broom	<i>Cytisus scoparius</i>	Abortifacient effects	Edema and improving circulation		(Belev, 1999)
Shepherd's purse	<i>Capsella bursa-pastoris</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Headache and mild cardiac insufficiency		(Al-Snafi, 2015)
St. John's wort	<i>Hypericum perforatum</i>	Emmenagogue, teratogenic, and abortifacient effects	Depressive disorders, menopausal symptoms, and somatization disorders		(Dugoua, Mills, et al., 2006)
Watercress	<i>Nasturtium officinale</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Respiratory tract infections, cough, and bronchitis		(Shaik, Yalavarthi, & Bannoth, 2017)
Wild cherry	<i>Prunus serotina</i>	Teratogenic effects	Cold, whooping cough, and bronchitis		(Selby et al., 1971)
Wormseed	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Emmenagogue and abortifacient effects			(Dembitsky, Shkrob, & Hanus, 2008)
Wormwood	<i>Artemisia absinthium, thujone</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Fever, anthelmintic, and digestive disorders		(Raal et al., 2007)
Yellow cedar	<i>Thuja occidentalis</i>	Emmenagogue and abortifacient effects	Common cold, herpes labialis, and sinusitis	Rats, 500 mg/kg extract, 5 mg/kg thujone	(Akkol et al., 2015)

## **4. Piante di comune utilizzo in gravidanza**

### **4.1 L'automedicazione**

Una ricerca svolta in Australia ha messo in evidenza come gran parte delle donne in stato di gravidanza scelgano di ricorrere a rimedi naturali per trattare alcune sintomatologie tipiche dello stato gravidico. Lo studio è stato eseguito sottoponendo un questionario a 1835 donne in stato di gravidanza o che avessero da poco dato alla luce il nascituro. È stato loro domandato se avessero fatto uso di fitoterapici, indicando le motivazioni che le avevano spinte ad assumerli e di riportare aggiornamenti sulla loro condizione di salute. Dai dati ricavati si conclude che la tendenza ad assumere prodotti vegetali si verifica soprattutto nei casi di disturbi d'ansia, d'insonnia, di vene varicose, mentre leggermente inferiore in caso di nausea o di preeclampsia, condizione per cui la donna manifesta ipertensione arteriosa, albuminuria, edema e alterazioni sia alla vista che al sistema nervoso. Ciò che desta preoccupazione, però, è il fatto che gran parte delle donne adoperano in modo autonomo, senza consulto medico, questo tipo di preparazioni. Come già evidenziato, il concetto di naturale non è direttamente correlato a quello di sicurezza, ma vengono frequentemente considerati l'uno il sinonimo dell'altro e molte donne sono fermamente convinte che le piante medicinali siano sempre una migliore alternativa rispetto l'utilizzo di farmaci di sintesi, tanto da procedere all'autosomministrazione<sup>65</sup>.

La Tabella 2 riassume un altro studio, condotto precedentemente in Australia, sulle piante maggiormente adoperate, il tipo di preparazione, le ragioni, chi ne ha suggerito l'assunzione ed infine se le donne avessero trovato efficace l'impiego. Come si nota nella maggior parte dei casi il consiglio giunge da amici, familiari e, in qualche occasione, da parte di un naturopata<sup>66</sup>.

Tabella 2: Supplementi utilizzati da parte di 588 donne in stato di gravidanza <sup>66</sup>

Herb taken	No	%	Most common form of supplement*	Most common reason/s for use reported by women**	Gestation commenced (if applicable)	Who recommended supplement use*	% who reported the supplement helped?
Raspberry leaf	83	13.9	Tea (71%) Tablet (22%) Syrup (5%)	Strengthen or tone uterus ready for labour (76%)	30 weeks or later 63/71 (89%)	Friends (37%) Naturopath (23%) Self (22%)	N/A
Ginger	68	11.6	Tea (46%) Tablet (40%) Syrup (11%)	Nausea (85%)	Early in pregnancy 58/59 (98%)	Self (42%) Friends (39%) Naturopath (17%)	43/56 (76.8%)
Chamomile	65	11.1	Tea (100%)	Relax/calming/help sleep (65%) Aid digestion/help nausea (25%)	No pattern	Self (71%) Family (15%) Friends (11%)	45/54 (83%)
Cranberry juice	51	8.7	Syrup/liquid (91%) Juice (6%) Tablet (2%)	Prevent/treat urinary tract infections (56%) Vitamin C intake (19%) Enjoy/like it (16%)	Early in pregnancy/or <= 20 wks (68%)	Self (63%) Friends (14%) Local doctor (14%)	28/36 (78%)
Echinacea	17	2.9	Tablet (63%) Syrup/liquid (25%) Tea (13%)	Cold/flu (81%) Increase immunity (13%)	No pattern	Self (59%) Friends (18%)	6/13 (46%)
Evening primrose oil	11	1.9	Tablet (100%)	No pattern	No pattern	Self (36%) Friends (36%)	2/7 (29%)
Digestive bitters	9	1.5	Syrup/liquid (56%) Tablet (44%)	Digestive disorders (100%)	No pattern	No pattern	8/9 (89%)
Slippery elm	9	1.5	Tablet (56%) Powder (33%) Tea (11%)	Digestive disorders (88%)	No pattern	Naturopath (33%) Self (33%)	5/8 (63%)
Garlic	8	1.4	Tablet (100%)	Variety of reasons	No pattern	Self (50%) Family (50%) Naturopath (38%)	3/6 (50%)
Chinese herbs	8	1.4	Syrup (50%) Tea (33%)	Variety of reasons	No pattern	Chinese doctor (63%)	6/8 (75%)

\* Does not total 100% as only most common responses included

\*\* More than one answer could be given

Dati simili giungono anche da uno studio svolto su un campione di 600 donne in Norvegia. Il 39.7% ha riferito di aver fatto uso di droghe vegetali durante la gravidanza, sia in modo continuativo per almeno due settimane (50.4%), che occasionale (26.5%). L'uso di piante medicinali è stato più frequentemente consigliato da familiari e amici (34.0%) o assunto su iniziativa della donna (29.8%). Solo il 19.3% delle donne ha dichiarato di aver fatto uso di prodotti vegetali, in particolare di specie ad alto contenuto di ferro, su raccomandazione di personale specializzato, ed il 13.0% si è affidato all'indicazione da parte di erboristi. Un altro aspetto che viene messo in evidenza è il ruolo della pubblicità e l'influenza che essa esercita su questo target di consumatori (19.3%)<sup>67</sup>.

In questo studio, tramite un questionario strutturato, si sono ricavate anche informazioni sull'uso di piante medicinali in associazione a diversi farmaci. Questa pratica è molto frequente, e può essere poco controllata dal punto di vista clinico e anche causa di effetti nocivi, in quanto spesso l'uso di integratori non viene riferito al proprio medico o vi sono insufficienti conoscenze riguardo l'attività e la sicurezza di alcune droghe vegetali assunte in concomitanza con delle specialità medicinali, come quelli riportati in Tabella 3, analgesici, decongestionanti, antistaminici.

Tabella 3: Farmaci adoperati durante la gravidanza in concomitanza o meno con droghe vegetali<sup>67</sup>

	Conventional drug use, n (%)	Conventional drug use among users of herbal drugs, n (%)	Conventional drug use among non-users of herbal drugs, n (%)	p-Value <sup>c</sup>
Total number of women	600 (100.0)	238 (100.0)	362 (100.0)	
Conventional drugs, total <sup>b</sup>	518 (86.3)	216 (90.8)	302 (83.4)	0.011
Analgesics	352 (58.7)	156 (65.5)	196 (54.1)	0.006
Drugs for heartburn	218 (36.3)	109 (45.8)	109 (30.1)	<0.001
Decongestant nasal spray	213 (35.5)	104 (43.7)	109 (30.1)	0.001
Anti-infectives	129 (21.5)	62 (26.1)	67 (18.5)	0.028
Drugs for constipation	68 (11.3)	39 (16.4)	28 (7.7)	0.002
Antihistamines	58 (9.7)	26 (10.9)	32 (8.8)	0.398

<sup>a</sup> Only drug categories used by more than 50 women are presented.

<sup>b</sup> Excluding vitamins and iron tablets. Several women used more than one conventional drug.

<sup>c</sup> Pearson's chi-square test.

Bisogna però ricordare che i prodotti vegetali, contenendo una varietà di composti, molti dei quali attivi, potrebbero interagire sia con la farmacodinamica che con la farmacocinetica dei farmaci. Dallo studio in questione è emerso che le donne che già facevano uso di prodotti vegetali, usassero più farmaci rispetto a chi non ne aveva fatto ricorso, probabilmente perché farmaci e fitoterapici sono stati utilizzati in modo complementare. Nonostante dallo studio riportato sono state poche le interazioni registrate, l'argomento non è da sottovalutare<sup>67</sup>.

Si ricorda, a parte le possibili interazioni tra diversi principi attivi, che il periodo in cui si verifica l'esposizione ad una determinata sostanza, può fare la differenza per la salute e la sicurezza sia della madre che del futuro nascituro. In uno studio svolto in Australia nel 2002 si è deciso di valutare la sicurezza degli integratori nei rispettivi periodi di assunzione durante la gestazione. È stato chiesto a 211 donne, non fumatrici, almeno alla ventiseiesima settimana di gestazione, di compilare un questionario semi strutturato indicando se avessero o meno fatto uso di integratori o di preparazioni vegetali, specificando appunto il lasso di tempo e le motivazioni non solo dell'assunzione, ma anche dell'interruzione del trattamento nel caso in cui si fosse verificato. Come mostrano i dati riportati nella Tabella 4, nel periodo precedente la gravidanza tra i prodotti di integrazione più usati vi sono l'acido folico, il ferro e multivitaminici, mentre tra le piante medicinali spicca l'uso di camomilla comune (*Matricaria recutita* L.), di cui si nota un aumento dell'assunzione anche nel secondo trimestre. A proposito dei primi tre mesi di gravidanza, invece, i multivitaminici sono stati sospesi da molte donne e la camomilla è stata quasi completamente sostituita dallo zenzero (*Zingiber officinale* Roscoe). Nell'ultimo trimestre la droga vegetale più utilizzata è stata il lampone, più nello specifico le foglie della pianta (*Rubus idaeus* L.)<sup>68</sup>.

Tabella 4: Supplementi utilizzati prima e durante la gravidanza <sup>68</sup>

	Pericon- ceptual		Trimester 1		Trimester 2		Trimester 3	
	n = 211	%	n = 211	%	n = 211	%	n = 211	%
Vitamins and mineral supplements								
Folate	70	33	133	63	58	27	38	18
Iron	13	6	29	14	27	13	57	27
Multiple vitamins	26	12	33	16	37	18	39	18
Vitamin C	9	4	7	3	7	3	8	4
Calcium	1	<1	3	1	12	6	12	6
Vitamin B6	1	<1	8	4	3	1	1	<1
Vitamin B12	2	1	1	<1	1	<1	3	1
Fish oil	3	1	3	1	4	2	3	1
Magnesium	-	-	-	-	3	1	3	1
Zinc	-	-	1	<1	2	1	2	1
Other vitamins	2	1	-	-	1	<1	-	-
Other minerals	-	-	1	<1	-	-	-	-
Herbal preparations								
Ginger	3	1	42	20	9	4	2	1
Raspberry leaf	-	-	4	2	4	2	17	8
Chamomile	10	5	9	4	13	6	13	6
Echinacea	5	2	2	1	4	2	3	1
Evening primrose oil	4	2	1	<1	-	-	-	-
Slippery elm	1	<1	-	-	1	<1	1	<1
Antioxidant preparations	2	1	-	-	-	-	-	-
Ginseng	2	1	-	-	-	-	-	-
Liver cleansers	-	-	-	-	1	<1	2	1
Dong quai	1	<1	-	-	-	-	-	-
Lethicin	-	-	-	-	-	-	1	<1
Other	9	4	13	6	11	5	10	5

Di seguito sono riportate analisi più approfondite sulle tre principali piante citate al fine di comprendere l'effettiva efficacia, la sicurezza e i rischi nell'assumere preparazioni in determinate condizioni, nelle modalità, dosaggi, e tempi studiati.

#### 4.1.1 *Zingiber officinale* Roscoe

*Zingiber officinale* Roscoe, conosciuta comunemente come zenzero, è una pianta erbacea perenne appartenente alla famiglia delle Zingiberaceae, originaria del continente asiatico<sup>69</sup>.



Figura 22: *Zingiber officinale* Roscoe <sup>70</sup>

Nel corso della storia è stata esportata in diversi Paesi a partire dall'India e dalla Cina, dove attualmente rientra tra le specie adoperate nella medicina tradizionale. In questi Paesi è

largamente impiegata anche come spezia ed aromatizzante nei piatti tipici locali e recentemente il suo utilizzo si sta diffondendo anche nel resto del mondo.

La droga utilizzata è il rizoma essiccato, sia intero che tagliato<sup>71</sup>, che si presenta con una colorazione giallo pallido<sup>69</sup> ed è rivestito da una scorza esterna che può avere spessore differente a seconda del periodo di raccolta<sup>72</sup> (Fig.22). Il rizoma è composto per circa 1-4% di olio essenziale, caratterizzato dalla presenza di più di 160 componenti che possono variare sia qualitativamente che quantitativamente a seconda della varietà di zenzero. Tra essi si possono distinguere mono e sesquiterpeni (30-70%), di cui si ricorda il zingiberolo che contribuisce fortemente all'aroma; fenil-etil-n-alchil-cetone e derivati non volatili come gingeroli e shogaoli (rispettive forme disidratate); curcuminoidi, diterpeni, glicolipidi ed amido<sup>69</sup>.

In virtù dell'eterogeneità dei suoi costituenti, come dimostrato da diversi studi, lo zenzero è in grado di esercitare numerosi effetti, tra cui l'attività: antiossidante, antimicrobica, antivirale, ipoglicemizzante, antipiretica, analgesica, immunomodulatoria, epatoprotettiva, neuroprotettiva.

Durante la gravidanza *Z. officinale* trova impiego spesso come auto medicamento per contrastare la sensazione di nausea e vomito<sup>69</sup>. Per quanto concerne l'attività antiemetica, nel "Dizionario di fitoterapia e piante medicinali" scritto da Enrica Campanini (2012), viene riportato come questa proprietà sia conseguente agli effetti che lo zenzero media a livello dell'apparato gastrointestinale<sup>24</sup>. Il [6]-gingerolo ed il [6]-shogaolo sono, infatti, in grado di sopprimere le contrazioni gastriche e di stimolare la peristalsi intestinale, sia a digiuno che in stato post-prandiale. Agiscono come antagonisti dei recettori colinergici M3 e dei recettori serotoninergici 5-HT3 che sono correlati all'induzione del vomito, come suggerito da diversi studi<sup>73,74</sup>. Così facendo viene ridotto l'arrivo del segnale emetico dallo stomaco al sistema nervoso centrale. Per questo motivo lo zenzero trova anche impiego per contrastare la nausea in seguito ad interventi chirurgici o nei pazienti che seguono un trattamento chemioterapico. Per quanto riguarda la nausea in gravidanza, lo zenzero risulta efficace nel ridurre la sensazione, tanto quanto la vitamina B6 (piridossina) e ha dato riscontri positivi rispetto al placebo<sup>75</sup>.

Vi sono, tuttavia, indicazioni contrastanti sull'utilizzo dello zenzero in gravidanza. Secondo quanto riportato dall'OMS, dall'*American College of Obstetricians and Gynecologists* e dall'*Association of American Family Physicians*, si ritiene l'utilizzo di preparati a base di zenzero per la nausea gravidica un'opzione valida. In contrapposizione, la Commissione E del BfArM (*Federal Institute for Drugs and Medical Devices*) sconsiglia l'uso. Paesi come

Finlandia e Danimarca hanno deciso di apporre delle avvertenze sulle etichette dei prodotti medicinali a base di zenzero e di evidenziare quelli ad alto contenuto<sup>75</sup>.

Uno studio ha analizzato “l’impatto dell’estratto di zenzero sul ciclo estrale e l’impianto della blastocisti”<sup>73</sup>. Gli esperimenti sono stati realizzati *in vivo* su topi di sesso femminile. Questi ultimi sono stati divisi in cinque gruppi, di cui uno di controllo. Ad ogni gruppo è stata somministrata per via orale, simulando la modalità di assunzione dalle donne in gravidanza, una dose di estratto di zenzero pari a: “0, 250, 500, 1000 e 2000 mg/kg per peso corporeo/giorno (rispettivamente GNC, GN1, GN2, GN3, GN4)”<sup>75</sup>, specificando che al gruppo di controllo è stata somministrata acqua distillata. Giornalmente, durante lo studio, sono stati eseguiti dei controlli e riportata ogni informazione riguardo i cambiamenti osservati sia a livello fisiologico che comportamentale.

I risultati ottenuti da questo studio dimostrano come, alle più alte dosi adoperate, *Z. officinale* possa ridurre la probabilità di nascita di feti vivi. In particolare, un dosaggio di 2000 mg/Kg peso corporeo/giorno (GM4) riduce l’impianto della blastocisti. Si può concludere che vi sia una correlazione tra la dose e l’effetto tossico, poiché a dosaggi inferiori non sono stati osservati i medesimi risultati. Studiando il ciclo estrale (35 giorni) è stato notato che un aumento del dosaggio provoca un consequenziale aumento del ciclo stesso. Questo potrebbe essere derivato dal fatto che i principi attivi riportati in precedenza passano facilmente la barriera ematoencefalica, interferendo con l’asse ipotalamo-ipofisi-gonadi provocando alterazioni al ciclo estrale.

Nel medesimo studio, è stato evidenziato, in seguito alla somministrazione dell’estratto di zenzero a lungo termine (90 giorni), il verificarsi di emorragie vaginali, dovute ad un effetto anticoagulante: i componenti attivi sono in grado di interferire con la sintesi del trombossano piastrinico, riducendola.

L’attenzione è stata posta anche alla possibile attività emmenagoga, dovuta, come riportato, probabilmente alla presenza di flavonoidi che agiscono come fitoestrogeni ed aumentano la contrattilità uterina. Tuttavia, per indurre la stimolazione delle mestruazioni è necessario raggiungere dosaggi superiori a quelli consigliati nella dieta quotidiana (1-1.5g). Pertanto, la posologia giornaliera indicata in stato di gravidanza varia da 75 mg a 2 g di radice essiccata, per un periodo di tempo compreso tra 1-5 giorni e solamente sotto controllo medico<sup>71</sup>.

Un altro punto su cui porre particolare cautela per la somministrazione di zenzero in gravidanza è rappresentato dalla possibile presenza di interazioni dovute all’assunzione contemporanea di farmaci, soprattutto anticoagulanti per una possibile azione di

potenziamento dell'effetto. Nella Tabella 5 sono indicate le possibili interazioni dello zenzero con alcuni farmaci o piante medicinali come *Ginkgo biloba*, per cui si consiglia fortemente alle donne in stato di gravidanza, e non solo, di evitarne l'assunzione.

Tabella 5: Zenzero per la nausea e vomito in gravidanza: elenco delle controindicazioni e precauzioni <sup>75</sup>

Effects	Obstetric	Pathology	Medications
Anticoagulant	H/o miscarriage/APH; Current vaginal bleeding	Clotting disorders; Elective surgery within 2 weeks	Anti-coagulants Anti-platelets, Aspirin, NSAIDs; Ginkgo biloba & other herbs with anti-coagulant action
Cholagogic (stimulates bile secretion)	Cholestasis of pregnancy	Gallstones, obstructive jaundice, acute liver disease	Ursodeoxycholic acid or other anti-gallstone drugs
Cardiovascular, hypotensive	Tendency to mid-trimester fainting & dizziness	Hypotension; Cardiac disease	Anti-hypertensives
Potentiates sedatives, hypnotics	Fulminating pre-eclampsia	Epilepsy	Anti-epileptic drugs, benzodiazepines, barbiturates
Hypoglycaemic	Gestational diabetes, insulin-dependent	Diabetes mellitus	Insulin, oral anti-diabetic medication
Cholinergic	Hot, sweating, thirsty for cold drinks, irritable	Pyrexia, infection	NB Try peppermint instead of ginger
Gastrointestinal	Heartburn, flatulence, diarrhoea	Inflammatory bowel disease; Duodenal ulcer, IBS	Antacids
Effects on smooth muscle	H/o miscarriage, preterm/precipitate labour		
Interference with iron absorption	Gestational anaemia	Pre-existing iron deficiency anaemia	Iron therapy
Allergy	Pruritus	Inflammatory skin conditions; Allergic susceptibility	

Copyright© Expectancy Ltd 2010.

In ogni caso diversi studi<sup>73,74</sup> sono concordi nell'affermare che non vi è rischio di teratogenicità, dunque di sviluppo di malformazioni congenite. Bisogna però sempre considerare il tipo di prodotto, la qualità, i dosaggi somministrati e il soggetto al quale se ne prescrive l'uso, presupponendo la corretta identificazione della pianta come *Z. officinale*.

#### 4.1.2 *Matricaria recutita* L.

*Matricaria recutita* L., conosciuta anche col nome di *Matricaria chamomilla* L. o camomilla comune, è una pianta erbacea annuale appartenente alla famiglia delle Asteraceae, ed è originaria dell'Europa sud-orientale, oggi diffusa anche in America e in Australia.



Figura 23: *Matricaria recutita* L.<sup>76</sup>

La droga utilizzata è rappresentata dalle infiorescenze a capolino dall'odore caratteristico ed aromatico, composte da fiori gialli tubulosi nella parte interna, e da fiori bianchi ligulati nella parte esterna (Fig.23). Durante il periodo balsamico, quando i fiori ligulati si trovano orizzontali rispetto al terreno, i capolini possono essere raccolti ed essiccati prima di procedere all'utilizzo.

I principi attivi contenuti sono numerosi. È possibile ricavare l'olio essenziale, abbondante soprattutto nei fiori tubulosi, contenente fino al 15% di camazulene, composto responsabile della sua colorazione blu, sesquiterpeni come l' $\alpha$ -bisabololo, e lattoni sesquiterpenici. Si distinguono, inoltre, mucillagini, cumarine, come l'umbelliferone, ed eterosidi flavonoici, preponderanti nei fiori ligulati.

La camomilla comune è impiegata, sia per via interna, che esterna, per le sue diverse attività: antispasmodica e carminativa, in caso di coliche e dismenorrea, antinfiammatoria, cicatrizzante, antibatterica, ulceroprotettiva, antiossidante, immunostimolante, emolliente, disarossante, e utile nel contrastare la cinetosi<sup>71</sup>.

È consuetudine in alcuni paesi latini, tra cui l'Italia, assumere preparazioni a base di *M. recutita* per ottenere un effetto sedativo sul sistema nervoso e per conciliare il sonno. Anche in gravidanza, come riportato da uno studio condotto in Australia, viene utilizzato l'infuso di camomilla perché ritenuto rilassante e rasserenante dal 65% delle donne intervistate e, dal restante 35%, utile nel favorire la digestione e nel contrastare la nausea mattutina. Nell'analisi viene riportato come la maggior parte delle donne in stato di gravidanza abbia deciso spontaneamente di ricorrere alla camomilla come rimedio, e come in altri casi il consiglio sia giunto da amici o familiari<sup>66</sup>.

La camomilla può, tuttavia, avere un'attività emmenagoga. A tal proposito si ritiene che il nome del genere della pianta, "*Matricaria*", faccia riferimento proprio a questo effetto, derivando dal termine latino "*matrix*", ovvero utero<sup>76</sup>.

Uno studio recente riguardo l'utilizzo di camomilla da parte di donne in stato di gravidanza riporta un'analisi condotta in Iran con l'obiettivo di comprendere se *M. recutita* possa essere utile nello stimolare il travaglio nel caso di una gravidanza post-termine, e di contribuire quindi alla stimolazione delle contrazioni. È noto, a riguardo, che il prolungamento dei tempi di gestazione possano nuocere sia alla madre che al feto, e per questo motivo, sotto il controllo di medici e specialisti, è necessario indurre il parto tramite un intervento farmacologico, somministrando ossitocina e prostaglandine. Tuttavia, a causa dei possibili effetti collaterali, si stanno cercando delle alternative adoperando delle droghe vegetali, come la camomilla nel caso riportato. Lo studio è stato condotto in doppio cieco, chiedendo alle partecipanti, divise in modo casuale in due gruppi, di assumere un paio di capsule a distanza di otto ore, per un totale di sei durante l'arco della giornata. Ad un gruppo sono state consegnate le capsule contenente amido di mais (placebo) e ad un altro, invece, le capsule con la camomilla. Trascorsa una settimana dalla prima somministrazione, i risultati hanno mostrato che nel 92.5% del gruppo camomilla e nel 62.5% del gruppo placebo i sintomi del

parto sono iniziati dopo l'assunzione delle capsule orali. Nell'articolo si riporta come *M. recutita* possa contribuire a stimolare le contrazioni per un effetto ossitocico, e probabilmente anche per un effetto rilassante che aiuta le donne a ridurre il livello di stress, favorendo l'aumento naturale di ossitocina. Si riporta, nonostante ciò, che sarebbero necessari ulteriori analisi a sostegno delle osservazioni registrate<sup>77</sup>.

Attualmente non vi sono sufficienti studi per definire se vi siano concretamente dei rischi per l'utilizzo durante la gestazione, nemmeno per l'effetto emmenagogo.

Si riporta, tuttavia, che la camomilla possa interferire con l'assorbimento di ferro (fino al 47%)<sup>24</sup>; che possa avere interazioni con altre sostanze, come un effetto additivo se assunta in concomitanza con alcol o sedativi<sup>76</sup>; che possa potenziare l'effetto di anticoagulanti, tra cui il warfarin, data la presenza di cumarine. Per la presenza di lattoni, invece, *M. recutita* può essere causa di reazioni allergiche, soprattutto nei soggetti sensibili alle piante appartenenti alla famiglia delle Asteracee, come per esempio *Artemisia vulgaris*<sup>78</sup>.

Al momento *M. recutita* compare nell'elenco delle piante classificate come GRAS (*Substances Generally Recognized As Safe*) secondo FDA (*Food and Drug Administration*)<sup>71</sup> e non vi sono dati che indichino rischi per il feto se assunta come tisana in dosaggi non superiori ad una o due tazze al giorno<sup>79</sup>.

#### 4.1.3 *Rubus idaeus* L.

*Rubus idaeus* L. (Fig.24) è un arbusto appartenente alla famiglia delle Rosaceae, il cui genere "*Rubus*" è stato assegnato per la tipica colorazione rossa dei frutti maturi, in questo caso conosciuti con il nome di lamponi.



Figura 24: *Rubus idaeus* L.<sup>80</sup>

La parte della pianta adoperata, oltre alle bacche che rientrano tra i frutti di bosco più consumati al mondo<sup>81</sup>, sono le foglie. Queste ultime sono composte da 5, 6 o 7 foglioline ovato-lanceolate, dal margine seghettato, con picciolo e stipolo. La superficie si presenta

cosparsa di corti tricomi, sia semplici che stellati. La pagina superiore presenta una colorazione verde, rispetto a quella inferiore che tende invece al bianco<sup>82,83</sup>.

I principali costituenti presenti nelle foglie sono i tannini idrolizzabili (10%) dell'acido gallico e dell'acido ellagico, da cui ne deriva una spiccata attività astringente ed un conseguente utilizzo in caso di infiammazioni del tratto gastro intestinale, per uso interno, o cutanee, per uso esterno. Si ricorda, inoltre, che le foglie vengono utilizzate per le loro proprietà ipoglicemicizzanti, diuretiche, coleretiche e soprattutto antispasmodiche. Preparati a base di *R. idaeus* vengono indicati nel trattamento di crampi che interessano il sistema digerente, ma anche in caso di dismenorrea. Durante il periodo di gravidanza le foglie di lampone sono ritenute tradizionalmente benefiche per l'effetto miorilassante a livello della muscolatura uterina, per agevolare le donne durante il parto e anche nel trattamento della nausea durante i mesi di gestazione<sup>71</sup>.

Secondo uno studio condotto in Australia, le foglie di *R. idaeus* sarebbero in grado di accorciare i tempi del travaglio e di ridurre la necessità di parto cesareo. Lo studio ha valutato 57 donne che hanno fatto uso di lampone e 51 donne appartenenti al gruppo placebo, tenute sotto osservazione per tutta la durata della gravidanza e del travaglio, monitorando eventuali effetti sul nascituro, pressione arteriosa materna antecedente il travaglio, perdita di sangue materno al momento del parto, e segnando il punteggio Apgar in seguito alla nascita. I risultati non hanno evidenziato sostanziali differenze tra i due gruppi e come soltanto una donna, facente parte del gruppo che aveva assunto foglie di lampone, abbia dato alla luce il bambino prima della scadenza dei tempi previsti (gravidanza pretermine); nessuna donna invece ha partorito nelle settimane successive (gravidanza post-termine). Da ciò gli studiosi hanno ipotizzato come la pianta possa contribuire a garantire una gravidanza nei tempi previsti. Nello studio non sono stati rilevati effetti collaterali né per la madre, né per il feto<sup>84</sup>. Anche un altro studio, realizzato qualche anno dopo, ha confermato che non vi sono rischi per il nascituro e nemmeno per la donna in attesa. A partire dalla trentaduesima settimana di gestazione, sono state somministrate due compresse al giorno, da 1.2 g di foglie di lampone, e sono stati tenuti sotto controllo i parametri durante tutto il periodo di assunzione. La somministrazione di *R. idaeus* ha dato un riscontro evidente sulla riduzione dei tempi soltanto della seconda fase del travaglio, come mostrato nella Tabella 6. Si può notare come le donne che hanno assunto la droga vegetale, abbiano trascorso in media una decina di minuti in meno nell'affrontare il secondo stadio del travaglio, rispetto al gruppo di controllo<sup>85</sup>.

Tabella 6: Durata del travaglio nel gruppo che ha assunto foglie di lampone e nel gruppo placebo <sup>85</sup>

	Raspberry Leaf Group (n = 76) (mean, SD)*	Placebo Group (n = 72) (mean, SD)*	t	df	p
Length of 1st stage	428.2 ± 227.7*	427.4 ± 209.5	0.02	140	0.98
Length of 2nd stage	71.2 ± 48.9	80.8 ± 59.0	1.08	146	0.28
Length of 3rd stage	7.0 ± 9.7	6.5 ± 8.6	0.36	146	0.72

\* Mean (in minutes) ± standard deviation (SD).

Ciononostante, come suggerito da uno studio recente, non è ancora possibile definire una dose sicura e sarebbero necessari ulteriori studi per analizzare gli effetti dei singoli principi attivi contenuti nella pianta. In una *review* del 2023 sono stati riportati i possibili effetti e meccanismi biochimici dei componenti del lampone ed il possibile impatto sull'utero, in particolare sulla cervice durante il periodo di preparazione al parto<sup>81</sup>. L'organismo naturalmente va incontro ad un processo di maturazione della cervice uterina, durante il quale si verifica stress ossidativo, apoptosi, infiammazione e vasodilatazione, con una decomposizione delle fibre di collagene. Tutto ciò comporta le modifiche alla struttura uterina necessarie per consentire la dilatazione durante il parto naturale. Per l'elevato contenuto di sostanze antiossidanti, *R. idaeus* potrebbe interferire con questi processi ed essere causa di due effetti tra loro opposti. Il primo consiste nel ridurre l'aumento di radicali liberi, come le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, che si osserva soprattutto nell'ultimo periodo della gravidanza, contenendo la risposta infiammatoria. In questo modo il lampone avrebbe un effetto negativo, poiché andrebbe ad interferire con la maturazione della cervice. Nello schema che segue (Fig.25) sono riportati i meccanismi d'azione e la conseguenza descritta.

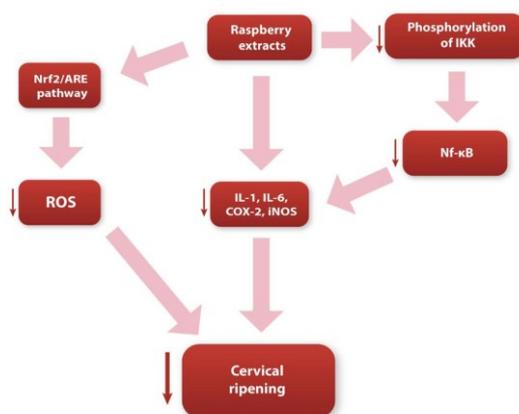


Figura 25: Diagramma delle possibili vie d'azione dell'estratto di lampone sulla cervice <sup>81</sup>

Il secondo, dovuto nello specifico a sostanze come l'acido ellagico, è un effetto antiproliferativo poiché sono in grado di stimolare l'apoptosi, ovvero la morte cellulare, tramite l'inibizione degli enzimi chinasi ciclino-dipendenti. Questo sarebbe, invece, un

processo favorevole alla maturazione della cervice, in quanto il processo apoptotico è correlato alla produzione di specie reattive all'interno delle cellule.

Ulteriori studi sono necessari per approfondire quale dei due processi avvenga maggiormente e quale sia, pertanto, l'effetto di *R. idaeus* durante la gravidanza.

Per quanto riguarda l'azione di stimolazione delle contrazioni uterine e dunque sul consiglio di assumere le foglie di lampone prima del parto, non ci sono dati che confermano questo effetto.

Particolare attenzione è importante da porre durante il periodo di gravidanza per le donne che soffrono di diabete gestazionale, poiché sono stati riscontrati casi di ipoglicemia derivanti dalla somministrazione di estratto di lampone. Si ricordano le possibili interferenze con alcuni farmaci per l'azione inibitoria sul CYP3A4 intestinale e l'effetto coagulante dell'acido ellagico, dato che viene riportata la gravidanza come uno stato di ipercoagulabilità<sup>81</sup>.

In conclusione, si raccomanda sempre l'utilizzo con cautela e si ricorda che spesso le foglie di lampone possono essere presenti nelle miscele da tisana per la caratteristica adesività delle foglie<sup>24</sup>.

## 5. Conclusioni

La gravidanza è certamente una condizione delicata e non priva di rischi. Si è evidenziato come i fattori che rappresentano un pericolo, sia per la madre che per il nascituro, siano molteplici, così come le variabili che possono condurre ad un effetto teratogeno e, nei casi più gravi, alla perdita del bambino. Ciò è valido anche per alcune piante medicinali, sia per le proprietà ad esse intrinseche, che per le interazioni con farmaci o altre sostanze di origine vegetale che possono determinare fenomeni di tossicità. Pertanto, è necessario che le donne durante la gravidanza ricevano un'adeguata informazione per evitare l'esposizione a inutili rischi derivanti dall'assunzione inconsapevole di piante con un potenziale rischio di tossicità per il feto. A tale scopo è fondamentale educare le donne in gravidanza sui pericoli potenziali e sulla necessità di evitare l'esposizione a tali sostanze, cercando di far prendere consapevolezza che i derivati vegetali sono composti da una serie di fitocostituenti, che esercitano diversi effetti sull'organismo, da un lato favorevoli al mantenimento dello stato di salute, ma che dall'altro possono anche comportare dei rischi.

Dagli articoli analizzati e riportati in questa tesi si può concludere che tra le specie vegetali che destano maggiori preoccupazioni, per gli effetti tossici che inducono all'organismo e la accertata capacità abortiva, ci sono *Juniperus sabina* L., *Aristolochia indica* L., *Cassia angustifolia* Vahl, *Plumeria rubra* L., *Ricinus communis* L. e *Ruta graveolens* L. Se l'assunzione di queste piante è dunque vietata in gravidanza, si riporta che per le potenziali attività emmenagoghe è sconsigliata e rischiosa la somministrazione durante il periodo gestazionale di *Allium sativum* L., *Aloe vera* (L.) Burm. f., *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., *Hydrastis canadensis* L., *Lavandula latifolia* Medik e *Mentha piperita* L. Sono fonte di preoccupazione anche altre piante come *Chamaemelum nobile* (L.) All., *Ginkgo biloba* L., *Hypericum perforatum* L., *Trigonella foenum-graecum* L., *Valeriana officinalis* L. e *Vitex agnus castus* Kurz. Infine, si può osservare che le piante maggiormente adoperate in gravidanza, ovvero *Zingiber officinale* Roscoe, *Matricaria recutita* L. e *Rubus idaeus* L., sono classificate come sicure se assunte nelle dosi e nelle modalità indicate alla gestante, prestando attenzione alla somministrazione contemporanea di altre sostanze.

È da evidenziare che non si hanno certezze sulla sicurezza d'impiego di ciascuna specie vegetale, o nello specifico di alcuni principi attivi, a causa della difficoltà nella realizzazione degli studi sull'uomo, che non possono essere eseguiti in gravidanza, e dei limiti che si riscontrano nei test effettuati sugli animali. Si rende, quindi, necessario proseguire con nuove ricerche per comprendere la complessità del mondo vegetale ed è opportuno, per quanto

riguarda la somministrazione di integratori, prodotti erboristici e fitoterapici, valutare ogni caso singolarmente, specialmente nel caso di una gravidanza in atto, al fine di garantire la salute della madre e del bambino. In questo contesto, risulta di fondamentale importanza la corretta informazione nei confronti dei pazienti al fine di promuovere un uso consapevole dei prodotti naturali in gravidanza onde evitare l'esposizione a rischi inutili per il bambino.

## 6. Bibliografia

1. Davis M. Nausea and Vomiting of Pregnancy: An Evidence-based Review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2004;18(4):312.
2. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril.* 2008;89(1):1-16. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.09.069
3. Seeley RR, VanPutte CL, Russo AF. *Anatomia umana.* GG Sorbona; 2018.
4. Moore K, Persaud TVN, Torchia M. *Lo sviluppo prenatale dell'uomo: Embriologia ad orientamento clinico.* Edra; 2020.
5. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. The Apgar Score. *Pediatrics.* 2006;117(4):1444-1447. doi:10.1542/peds.2006-0325
6. Coco L, Abruzzo S, Rapisarda V, Santonocito V, Tomaselli T, Zarbo G. La gravidanza a rischio: diagnosi precoce e terapia. *G Ital Ostet E Ginecol.* 2010;32(4):217-224.
7. Klaassen CD, Watkins JB, Forti GC. *Casarett & Doull. Elementi di tossicologia.* CEA; 2013.
8. Galli CL, Corsini E, Marinovich M. *Tossicologia.* Piccin-Nuova Libreria; 2016.
9. Bruno LO, Simoes RS, de Jesus Simoes M, Girão MJBC, Grundmann O. Pregnancy and herbal medicines: An unnecessary risk for women's health—A narrative review. *Phytother Res.* 2018;32(5):796-810. doi:10.1002/ptr.6020
10. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res.* 2015;77(1):189-195. doi:10.1038/pr.2014.163
11. Burton GJ, Jauniaux E. What is the placenta? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):S6.e1-S6.e4. doi:10.1016/j.ajog.2015.07.050
12. Tedde G, Tadde PA, Berta R, Derosas M, Delrio AN. On a particular method of isolation of the human placenta trophoblastic cells. *Arch Ital Anat E Embriologia Ital J Anat Embryol.* 1991;96(1):1-11.
13. A T, Pirino A, Viridis S, Bandiera P, G F, Mazzarello V. Quality of prenatal life: what the role of the placental barrier in its definition? *Electron J Biotechnol.* 2000;2.
14. Mölsä M, Heikkinen T, Hakkola J, et al. Functional role of P-glycoprotein in the human blood-placental barrier. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(2):123-131. doi:10.1016/j.clpt.2005.04.014
15. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci.* 1987;84(21):7735-7738. doi:10.1073/pnas.84.21.7735
16. Johnstone RW, Ruefli AA, Smyth MJ. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *Trends Biochem Sci.* 2000;25(1):1-6. doi:10.1016/S0968-0004(99)01493-0
17. Blundell C, Tess ER, Schanzer ASR, et al. A microphysiological model of the human placental barrier. *Lab Chip.* 2016;16(16):3065-3073. doi:10.1039/C6LC00259E
18. Agenzia Italiana. Farmacovigilanza. 2005;(12).

19. Attitude and use of herbal medicines among pregnant women in Nigeria | BMC Complementary Medicine and Therapies. Accessed September 19, 2023. <https://link.springer.com/article/10.1186/1472-6882-9-53>
20. The natural history of medicinal plants. Accessed September 19, 2023. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20003017295>
21. Madari H, Jacobs RS. An Analysis of Cytotoxic Botanical Formulations Used in the Traditional Medicine of Ancient Persia as Abortifacients. *J Nat Prod.* 2004;67(8):1204-1210. doi:10.1021/np049953r
22. Scheda IPFI, Acta Plantarum Juniperus\_sabina. Accessed September 16, 2023. [https://www.actaplantarum.org/flora/flora\\_info.php?id=500175](https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=500175)
23. Juniperus sabina L. {ID 175} - Ginepro sabino - Forum Acta Plantarum. Accessed September 4, 2023. <https://www.actaplantarum.org/forum/viewtopic.php?t=32140>
24. Campanini E. *Dizionario di fitoterapia e piante medicinali*. III. Tecniche Nuove; 2012.
25. Aristolochia indica L. | Plants of the World Online | Kew Science. Plants of the World Online. Accessed September 16, 2023. <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:93025-1>
26. *Senna alexandrina*. In: *Wikipedia.* ; 2023. Accessed September 16, 2023. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Senna\\_alexandrina&oldid=1169976400](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Senna_alexandrina&oldid=1169976400)
27. Bernstein N, Akram M, Yaniv-Bachrach Z, Daniyal M. Is it safe to consume traditional medicinal plants during pregnancy? *Phytother Res PTR.* 2021;35(4):1908-1924. doi:10.1002/ptr.6935
28. Samavati R, Ducza E, Hajagos-Tóth J, Gaspar R. Herbal laxatives and antiemetics in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2017;72:153-158. doi:10.1016/j.reprotox.2017.06.041
29. Wiesner J, Knöss W. Herbal medicinal products in pregnancy – which data are available? *Reprod Toxicol.* 2017;72:142-152. doi:10.1016/j.reprotox.2017.06.046
30. Frangipane - Plumeria rubra - Plumeria rubra - Piante da interno - Frangipane - Plumeria rubra - Appartamento. Accessed September 16, 2023. <https://www.giardinaggio.it/appartamento/singolepiante/plumeria/plumeria.asp>
31. Dabhadkar D, Zade V. Abortifacient activity of Plumeria rubra (Linn) pod extract in female albino rats. *Indian J Exp Biol.* 2012;50(10):702-707.
32. Ricino - Piante da Giardino. Accessed September 16, 2023. <https://www.giardinaggio.it/giardino/piante-da-giardino/ricino.asp>
33. Ricinus communis L. {ID 6492} - Ricino - Forum Acta Plantarum. Accessed September 7, 2023. <https://www.actaplantarum.org/forum/viewtopic.php?t=2972>
34. Okwuasaba FK, Osunkwo UA, Ekwenchi MM, et al. Anticonceptive and estrogenic effects of a seed extract of Ricinus communis var. minor. *J Ethnopharmacol.* 1991;34(2-3):141-145. doi:10.1016/0378-8741(91)90031-8
35. O'Sullivan MD, Hehir MP, O'Brien YM, Morrison JJ. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate vehicle, castor oil, enhances the contractile effect of oxytocin in human myometrium in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):453.e1-453.e4. doi:10.1016/j.ajog.2010.03.023

36. Ruta - Ruta graveolens - Ruta graveolens - Aromatiche - Ruta - Ruta graveolens - Aromatiche. Accessed September 16, 2023. <https://www.giardinaggio.it/giardino/aromatiche/ruta/ruta.asp>
37. Ruta graveolens L. {ID 6692} - Ruta comune - Forum Acta Plantarum. Accessed September 7, 2023. <https://www.actaplantarum.org/forum/viewtopic.php?t=2677>
38. Gutiérrez-Pajares JL, Zúñiga L, Pino J. Ruta graveolens aqueous extract retards mouse preimplantation embryo development. *Reprod Toxicol.* 2003;17(6):667-672. doi:10.1016/j.reprotox.2003.07.002
39. Scheda IPFI, Acta Plantarum Allium\_sativum. Accessed September 16, 2023. [https://www.actaplantarum.org/flora/flora\\_info.php?id=506916](https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=506916)
40. Aloë vera (L.) Burm.f. - Aloe - Forum Acta Plantarum. Accessed September 5, 2023. <https://www.actaplantarum.org/forum/viewtopic.php?t=132973>
41. Scheda IPFI, Acta Plantarum Aloë\_vera. Accessed September 16, 2023. [https://www.actaplantarum.org/flora/flora\\_info.php?id=8480](https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=8480)
42. Clinical efficacy of liposome-encapsulated Aloe vera on melasma treatment during pregnancy: Journal of Cosmetic and Laser Therapy: Vol 19, No 3. Accessed September 20, 2023. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14764172.2017.1279329>
43. Cimicifuga Actaea Racemosa: proprietà, a cosa serve, benefici, effetti collaterali. Accessed September 16, 2023. <https://www.erbecedario.it/it/cimicifuga>
44. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Koren GK, Mills E. SAFETY AND EFFICACY OF BLACK COHOSH (CIMICIFUGA RACEMOSA) DURING PREGNANCY AND LACTATION. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2006;13(3). Accessed September 20, 2023. <https://www.jptcp.com>
45. Goldenseal. In: *Wikipedia.* ; 2023. Accessed September 16, 2023. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Goldenseal&oldid=1173191756>
46. Ernst E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109(3):227-235. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.t01-1-01009.x
47. Lavandula latifolia. In: *Wikipedia.* ; 2023. Accessed September 16, 2023. [https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Lavandula\\_latifolia&oldid=134258889](https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Lavandula_latifolia&oldid=134258889)
48. Scheda IPFI, Acta Plantarum Mentha\_piperita. Accessed September 16, 2023. [https://www.actaplantarum.org/flora/flora\\_info.php?id=5066](https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=5066)
49. Terzioglu Bebitoglu B. Frequently Used Herbal Teas During Pregnancy - Short Update. *Medeni Med J.* 2020;35(1):55-61. doi:10.5222/MMJ.2020.69851
50. Ali-Shtayeh MS, Jamous RM, Jamous RM, Salameh NMY. Complementary and alternative medicine (CAM) use among hypertensive patients in Palestine. *Complement Ther Clin Pract.* 2013;19(4):256-263. doi:10.1016/j.ctcp.2013.09.001
51. Balarastaghi S, Delirrad M, Jafari A, et al. Potential benefits versus hazards of herbal therapy during pregnancy; a systematic review of available literature. *Phytother Res.* 2022;36(2):824-841. doi:10.1002/ptr.7363
52. Chamaemelum nobile (L.) All. {ID 2073} - Camomilla nobile - Forum Acta Plantarum. Accessed September 5, 2023. <https://www.actaplantarum.org/forum/viewtopic.php?t=60287>

53. Altramarcia G& DA. Camomilla Romana | Inherba | Il mondo delle piante aromatiche, oli essenziali, estrazione d'essenze e rimedi cure naturali. Published June 24, 2014. Accessed September 16, 2023. <https://www.inherba.it/piante-officinali-aromatiche/camomilla-romana/>
54. Anderson FWJ, Johnson CT. Complementary and alternative medicine in obstetrics. *Int J Gynecol Obstet.* 2005;91(2):116-124. doi:10.1016/j.ijgo.2005.07.009
55. Viola H, Wasowski C, Stein ML de, et al. Apigenin, a Component of *Matricaria recutita* Flowers, is a Central Benzodiazepine Receptors-Ligand with Anxiolytic Effects. *Planta Med.* 1995;61(3):213-216. doi:10.1055/s-2006-958058
56. O'Hara M, Kiefer D, Farrell K, Kemper K. A Review of 12 Commonly Used Medicinal Herbs. *Arch Fam Med.* 1998;7(6):523. doi:10.1001/archfami.7.6.523
57. Scheda IPFI, Acta Plantarum *Ginkgo biloba*. Accessed September 16, 2023. [https://www.actaplantarum.org/flora/flora\\_info.php?id=167](https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=167)
58. Scheda IPFI, Acta Plantarum *Hypericum perforatum*. Accessed September 16, 2023. [https://www.actaplantarum.org/flora/flora\\_info.php?id=501252](https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=501252)
59. fieno greco - Rimedi Naturali. Accessed September 16, 2023. <https://www.giardinaggio.it/erboristeria/rimedi-naturali/fieno-greco.asp>
60. Khalki L, M'hamed SB, Bennis M, Chait A, Sokar Z. Evaluation of the developmental toxicity of the aqueous extract from *Trigonella foenum-graecum* (L.) in mice. *J Ethnopharmacol.* 2010;131(2):321-325. doi:10.1016/j.jep.2010.06.033
61. Valeriana - Valeriana officinalis - Valeriana officinalis - Aromatiche - Valeriana - Valeriana officinalis - Aromatiche. Accessed September 16, 2023. <https://www.giardinaggio.it/giardino/aromatiche/valeriana/valeriana.asp>
62. Golub MS, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AG. Developmental Zinc Deficiency and Behavior. *J Nutr.* 1995;125:2263S-2271S. doi:10.1093/jn/125.suppl\_8.2263S
63. Agnocasto - Vitex Agnus-castus - Piante da Giardino - Agnocasto - Vitex Agnus-castus - Arbusti. Accessed September 16, 2023. <https://www.giardinaggio.it/giardino/singolepiante/vitex/vitex.asp>
64. Niroumand M, Heydarpour F, Farzaei MH. Pharmacological and therapeutic effects of Vitex agnus-castus L.: A review. *Pharmacogn Rev.* 2018;12:103. doi:10.4103/phrev.phrev\_22\_17
65. Frawley J, Adams J, Steel A, Broom A, Gallois C, Sibbritt D. Women's Use and Self-Prescription of Herbal Medicine during Pregnancy: An Examination of 1,835 Pregnant Women. *Womens Health Issues Off Publ Jacobs Inst Womens Health.* 2015;25(4):396-402. doi:10.1016/j.whi.2015.03.001
66. 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;6(1):21. doi:10.1186/1471-2393-6-21
67. 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(3):147-151. doi:10.1016/j.ctcp.2010.09.002

68. Maats F, Crowther C. Patterns of vitamin, mineral and herbal supplement use prior to and during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002;42(5):494-496. doi:10.1111/j.0004-8666.2002.00494.x
69. Dhanik J, Arya N, Nand V. A Review on Zingiber officinale.
70. Zenzero in Erboristeria: Proprietà dello Zenzero. Accessed September 16, 2023. <https://www.my-personaltrainer.it/erboristeria/zenzero.html>
71. Campanini E. *Dizionario Di Fitoterapia e Piante Medicinali.* Tecniche nuove; 2022.
72. Gupta S, Sharma A. Medicinal properties of Zingiber officinale Roscoe - A Review. *IOSR J Pharm Biol Sci.* 2014;9:124-129. doi:10.9790/3008-0955124129
73. ElMazoudy RH, Attia AA. Ginger causes subfertility and abortifacient in mice by targeting both estrous cycle and blastocyst implantation without teratogenesis. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 2018;50:300-308. doi:10.1016/j.phymed.2018.01.021
74. Stanisiere J, Mousset PY, Lafay S. How Safe Is Ginger Rhizome for Decreasing Nausea and Vomiting in Women during Early Pregnancy? *Foods Basel Switz.* 2018;7(4):50. doi:10.3390/foods7040050
75. 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;18(1):22-25. doi:10.1016/j.ctcp.2011.08.007
76. Matricaria chamomilla L. {ID 4967} - Camomilla - Forum Acta Plantarum. Accessed August 2, 2023. <https://www.actaplantarum.org/forum/viewtopic.php?t=9456>
77. Gholami F, Neisani Samani L, Kashanian M, Naseri M, Hosseini AF, Hashemi Nejad SA. Onset of Labor in Post-Term Pregnancy by Chamomile. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18(11):e19871. doi:10.5812/ircmj.19871
78. McKay DL, Blumberg JB. A Review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res.* 2006;20(7):519-530. doi:10.1002/ptr.1900
79. Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. Safety and efficacy of herbal remedies in obstetrics—review and clinical implications. *Midwifery.* 2011;27(1):80-86. doi:10.1016/j.midw.2009.05.010
80. Rubus idaeus. In: *Wikipedia.* ; 2023. Accessed September 16, 2023. [https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Rubus\\_idaeus&oldid=133653331](https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Rubus_idaeus&oldid=133653331)
81. Socha MW, Flis W, Wartęga M, Szambelan M, Pietrus M, Kazdepka-Ziemińska A. Raspberry Leaves and Extracts-Molecular Mechanism of Action and Its Effectiveness on Human Cervical Ripening and the Induction of Labor. *Nutrients.* 2023;15(14):3206. doi:10.3390/nu15143206
82. Rubus idaeus L. {ID 6602} - Lampone - Forum Acta Plantarum. Accessed August 3, 2023. <https://www.actaplantarum.org/forum/viewtopic.php?t=7453>
83. Scheda IPFI, Acta Plantarum Rubus idaeus. Accessed August 3, 2023. [https://www.actaplantarum.org/flora/flora\\_info.php?id=6602](https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=6602)
84. Parsons M, Simpson M, Ponton T. Raspberry leaf and its effect on labour: Safety and efficacy. *Aust Coll Midwives Inc J.* 1999;12(3):20-25. doi:10.1016/S1031-170X(99)80008-7

85. Simpson Dip Remedial Therapies M MHNA, Parsons M, Greenwood J, Wade K. Raspberry Leaf in Pregnancy: Its Safety and Efficacy in Labor. *J Midwifery Womens Health*. 2001;46(2):51-59. doi:10.1016/S1526-9523(01)00095-2