



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

RUOLO DELLA FITOTERAPIA IN ETÀ PEDIATRICA

Relatore: Tesi di Laurea Magistrale in Farmacia di:

Dott.ssa Francesca Vezzalini

Michela Vargiu

Anno Accademico 2025-2026

INDICE

1. LA FITOTERAPIA E L'ETÀ PEDIATRICA	1
1.1. Importanza dell'approccio fitoterapico in pediatria	1
1.2. Peculiarità farmacologiche in ambito pediatrico	7
2. <i>FOENICULUM VULGARE</i>	10
2.1. Usi tradizionali e moderni	11
2.2. Descrizione botanica	12
2.3. Principi attivi	15
2.4. Attività farmacologiche	17
2.4.1. Attività antimicrobica e antifungina	19
2.4.2. Attività antiossidante e antinfiammatoria	20
2.4.3. Attività estrogenica	21
2.4.4. Attività diuretica	21
2.4.5. Attività antitrombotica	21
2.5. Il <i>Foeniculum vulgare</i> per il trattamento dei disturbi gastrointestinali nel lattante	22
2.5.1. I disturbi gastrointestinali in età pediatrica	22
2.5.2. La colica nel lattante	23
2.5.3. Studi clinici	24
2.6. Effetti indesiderati e controindicazioni	29
3. <i>ECHINACEA PURPUREA</i>	30
3.1. Usi tradizionali e moderni	31
3.2. Descrizione botanica	32
3.3. Principi attivi	35
3.4. Attività farmacologiche	40
3.4.1. Attività immunomodulante	42

3.4.2. Attività antinfiammatoria.....	43
3.4.3. Attività antivirale.....	44
3.4.4. Attività antimicrobica.....	45
3.4.5. Attività antiossidante	46
3.5. L' <i>Echinacea purpurea</i> per le affezioni dell'apparato respiratorio nei bambini.....	47
3.5.1. Le affezioni dell'apparato respiratorio nei bambini.....	47
3.5.2. Studi clinici.....	48
3.6. Effetti indesiderati e controindicazioni.....	62
4. CROCUS SATIVUS.....	64
4.1. Descrizione botanica	65
4.2. Usi tradizionali e moderni	72
4.3. Principi attivi	73
4.4. Attività farmacologiche.....	76
4.4.1. Attività antiossidante	78
4.4.2. Attività antinfiammatoria.....	79
4.4.3. Attività antitumorale.....	79
4.4.4. Attività sui disturbi metabolici.....	79
4.4.5. Attività sui disturbi neurologici	80
4.5. Il <i>Crocus sativus</i> per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)	85
4.5.1. I disturbi da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)	85
4.5.2. Studi clinici.....	88
4.6. Effetti indesiderati e controindicazioni	101
5. CONCLUSIONI.....	103
6. BIBLIOGRAFIA.....	106
7. RINGRAZIAMENTI	116

1. LA FITOTERAPIA E L'ETÀ PEDIATRICA

Da millenni l'uomo ha trovato sostegno nelle piante per la propria salute.

Oggi questo aiuto da parte delle piante è ancora molto importante e quasi esclusivo in quelle parti del mondo povere e rurali dove manca l'accesso ai farmaci moderni ma anche in parti del mondo dove la medicina tradizionale millenaria viene molto usata, come la medicina tradizionale cinese o quella ayurvedica.

L'OMS stima che circa 1.5-2 miliardi di persone vivano senza accesso ai medicinali essenziali e che il 75-95% della popolazione delle nazioni in via di sviluppo ricorra alla medicina tradizionale come prima opzione di cura (Sari F. et al. 2023).

Una porzione considerevole è rappresentata dai bambini e siccome i prodotti di origine naturale, come i farmaci di sintesi, possono presentare degli effetti avversi, bisogna mostrare particolare attenzione alla loro somministrazione, poiché il bambino non è da considerarsi come un adulto “in miniatura” ma differisce da esso sotto vari aspetti farmacologici e tossicologici.

Negli ultimi anni, anche nel mondo occidentale, si è registrato un aumento nel numero di genitori che hanno fatto ricorso a piante medicinali per il trattamento di disturbi sia acuti che cronici dei loro bambini, sia come unico rimedio che in associazione con farmaci di sintesi.

1.1 Importanza dell'approccio fitoterapico in pediatria

La fitoterapia fa parte della farmacologia come prevenzione e trattamento scientificamente provato con prodotti a base di piante medicinali intere o loro parti. Il medico francese Henri Leclerc (1870–1955) ha trasformato l'empirismo dell'uso comune in studi clinici. Ha usato per la prima volta il termine “fitoterapia” nel 1913 e ha pubblicato “*Précis de phytothérapie*”, compendio fitoterapico, per la prima volta nel 1922, introducendo così l'uso delle piante medicinali come terapia. Oggigiorno le preparazioni fitoterapiche sono prodotti vegetali standardizzati costituiti da una sola

pianta o miscele di più piante, che vengono usati nella maggior parte dei paesi per il trattamento di diverse malattie (Petkova V. et al., 2019).

La fitoterapia è adatta per la cura, il sollievo e la prevenzione di malattie lievi o moderate e spesso offre una terapia ben tollerata con pochissimi effetti collaterali, specialmente per bambini e adolescenti. A seconda della gravità della malattia vengono utilizzati da soli o in sinergia con i farmaci di sintesi (Nieber K. et al., 2020).

Nel 2023 è stata condotta una ricerca molto interessante per scoprire quali piante fossero le più usate per il trattamento di disturbi in ambito pediatrico e in particolare per quali tipi di disagi. Dai dati in letteratura che hanno raccolto da studi pubblicati su riviste, articoli e libri dal 1903 al 2022, provenienti da tutte le parti del mondo, sono emerse molte informazioni utili (Sari F. et al., 2023).

È stata stilata una classifica (Figura 1) dei disturbi per cui si ricorre più spesso al trattamento con prodotti a base di piante: problematiche dermatologiche, supplementi nutrizionali, diarrea, problemi digestivi, dolori addominali sono risultati i principali, seguiti poi da problematiche legate all'apparato respiratorio.

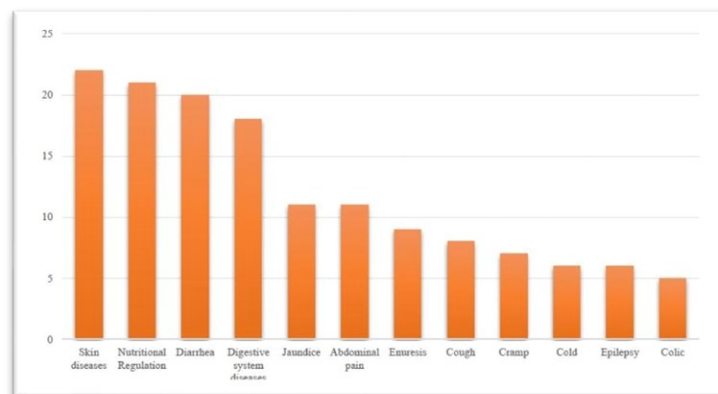


Figura 1 – Disturbi pediatrici più comuni

Le famiglie a cui appartengono le specie che sono risultate più utilizzate sono riportate in Figura 2 e le piante più impiegate rappresentanti queste famiglie sono: *Foeniculum vulgare* Mill. (*Apiaceae*), *Juglans regia* L. (*Juglandaceae*), *Dryopteris filix-mas* (L.) Schott (*Dryopteridaceae*), *Rosa canina* L. (*Rosaceae*), *Mentha x piperita* L. (*Lamiaceae*), *Matricaria chamomilla* (*Asteraceae*).

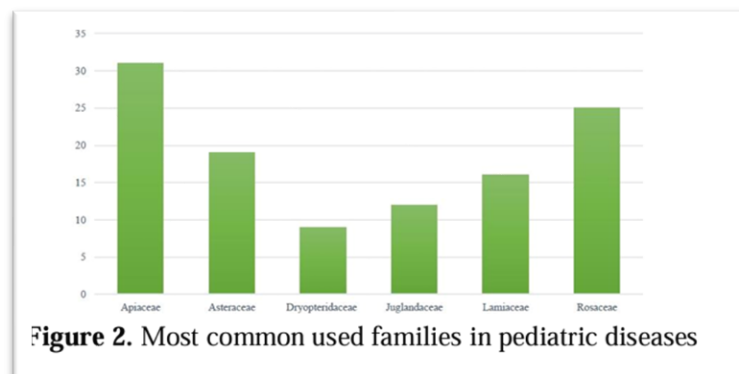


Figura 2 – Famiglie di piante più usate per il trattamento di disturbi pediatrici

Le parti di piante più usate sono risultate essere le parti aeree, in particolar modo le foglie (Figura 3); le modalità d'uso sono risultate del 53% per uso esterno e del 47% per uso interno.

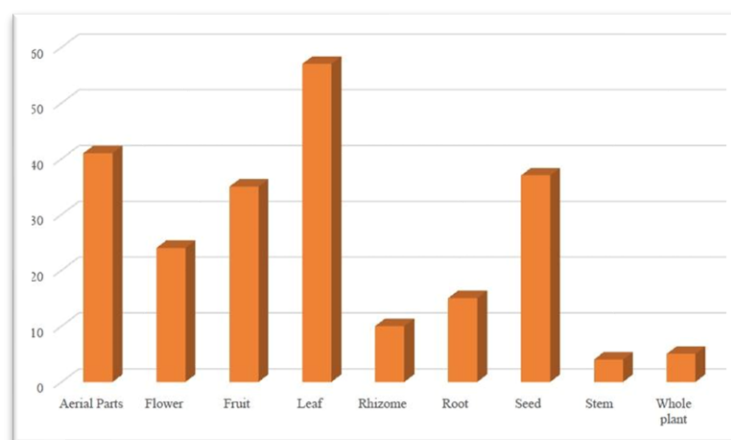


Figura 3 – Parti della pianta usate per trattamenti di disturbi in ambito pediatrico

Non vi è dubbio che l'uso dei prodotti a base di piante sia in aumento negli ultimi anni per varie motivazioni: essere ritenute più sicure rispetto ai farmaci allopatrici, ampia disponibilità e facile reperibilità nelle farmacie, parafarmacie e supermercati (Petkova V. et al, 2019).

Le problematiche più rilevanti riscontrate nel trattamento con erbe sono:

- non sempre i prodotti usati hanno la standardizzazione della sostanza attiva, in termini di concentrazione e purezza;
- l'incapacità di controllarne gli effetti collaterali e/o interazioni con altre erbe o terapie farmacologiche concomitanti;
- spesso l'assunzione avviene senza supervisione medica;
- la corretta formazione del medico prescrittore in materia.

Pertanto, il pediatra che volesse usare trattamenti a base di erbe nella sua pratica medica dovrebbe essere ben informato sul rapporto rischio/beneficio della pianta che vuole consigliare.

Questa necessità è riportata in varie pubblicazioni (Vohra S. et al., 2012; Anheyer D. et al., 2021; Kurt N.C., 2023). Nel 2021 sono stati raccolti dati da interviste fatte a genitori in un ospedale pediatrico in Germania ed è emerso che circa il 40% faceva già uso di Medicina Integrativa e Complementare (CIM), che comprende anche la fitoterapia, e che più dell'80% ne approverebbe la presenza e la prescrizione negli ospedali (Anheyer D. et al., 2021); evento in crescita già in altre parti del mondo, come Stati Uniti d'America e Canada (Vohra S. et al., 2012).

Un'implementazione di successo di queste terapie in una clinica pediatrica è fattibile solo a condizione della presenza di uno staff qualificato. Per fornire una formazione adeguata al personale infermieristico e medico, sono necessari curricula regolamentati, che finora sono poco presenti in Europa (Anheyer D. et al., 2021).

Il bisogno di professionisti istruiti con conoscenze basate sulle evidenze scientifiche sui rapporti rischio/beneficio delle terapie CIM sono utili per far avanzare la loro istituzionalizzazione. Ovviamente è necessaria sempre più ricerca sulla sicurezza e sull'efficacia del loro impiego nei bambini per poterle integrare nelle cure di routine. Tutto ciò è necessario perché c'è un'alta richiesta da parte dei genitori e questo non può essere ignorato (Anheyer D. et al., 2021).

Nel 2023 è stato condotto un sondaggio per conoscere l'opinione di pediatri, medici di base e medici generici turchi su più argomenti in merito alla fitoterapia e ne è risultato che: circa il 65% prescriveva rimedi fitoterapici, che circa il 70% dei pazienti richiedeva loro la prescrizione di fitoterapia, che circa il 75% riteneva utile un'integrazione d'uso con i farmaci di riferimento. Inoltre un totale di circa 76% dei medici ha indicato di volere più formazione in ambito fitoterapico (Kurt N.C., 2023).

In un altro interessante studio (Nieber K. et al., 2020) condotto in Germania sono stati riportati i risultati di una ricerca farmaco-epidemiologica su una popolazione di 2063 bambini che usavano la fitoterapia, estrapolando dei dati importanti.

La maggior parte dei pazienti (67,7%) è stata trattata per raffreddore e febbre, il 13,6% per disturbi digestivi, il 4,9% per malattie della pelle, il 3,5% per disturbi del sonno e ansia e il 10,3% per altri disturbi. La frequenza dei trattamenti aumentava con l'età e raggiungeva un picco negli adolescenti, i maschi sono stati più trattati nella fascia d'età 0-11, mentre le femmine di più nella fascia 12-17 (Figura 4). Una co-terapia è stata documentata nel 24,9% dei pazienti. Tra tutti i pazienti, il 93,7% non ha avuto effetti avversi.

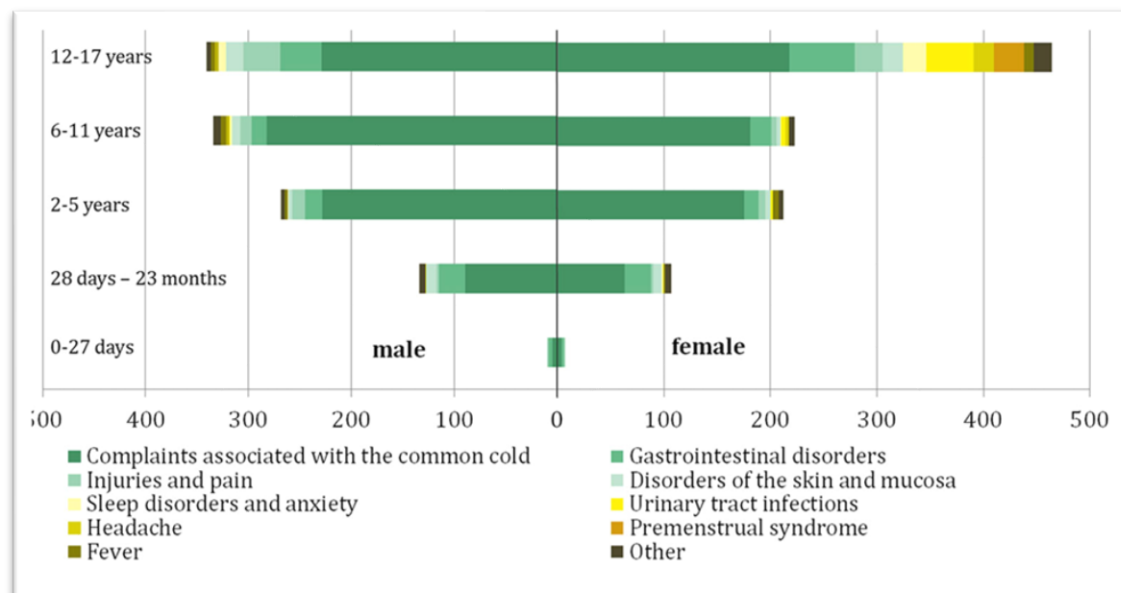


Figura 4 – indicazioni sull'uso di prodotti fitoterapici nella popolazione pediatrica

Nella ricerca sui farmaci pediatrici, quindi, si raccomanda non solo di studiare l'effetto di un farmaco sull'intera popolazione pediatrica (0–18 anni), ma anche di ripetere l'analisi all'interno delle varie fasce di età.

Un altro studio interessante (Bükülmez A. et al., 2025) si è focalizzato sull'indagare quali prodotti fitoterapici i genitori preferiscano usare per i disturbi gastrointestinali dei loro bambini. Lo studio è stato condotto attraverso dei questionari forniti ai genitori arruolati in una clinica pediatrica ambulatoriale di un ospedale universitario in Turchia. Dai dati

analizzati è emerso che nella fascia tra 0-4 anni i disturbi gastrointestinali più frequenti sono stati: le coliche infantili, la dischezia infantile e il rigurgito. Come rimedi il 33,3% dei genitori ha riferito di usare lo zenzero (*Zingiber officinale*) per i rigurgiti, seguito al 25% da finocchio (*Foeniculum vulgare*) e menta (*Mentha spicata*); per il vomito persistente il 33,3% dei genitori ha riferito di usare il finocchio e il 33,3% lo zenzero. Il 29,4% dei genitori ha usato la camomilla (*Matricaria chamomilla*) e l'11,7% il finocchio per le coliche infantili. Tra i genitori i cui figli avevano la diarrea, il 28,5% ha usato la curcuma (*Curcuma longa*), seguita al 14,2% da zenzero, finocchio e menta.

Nella fascia d'età dai 4 ai 18 anni i disturbi gastrointestinali più frequenti sono risultati essere vomito, nausea, sindrome del colon irritabile, dispepsia e costipazione. La pianta preferita dai genitori è risultata essere la menta (28,9%), seguita da finocchio (13,2%) e camomilla (12,9%).

È stato rilevato che il 40% dei genitori ha seguito i consigli dell'erborista, il 38,4% di amici, famiglia o internet, il 14,4% dei farmacisti, il 4% degli infermieri e il 3,2% dei medici.

Come risultato di questo studio, è emerso che i genitori sono inclini a usare erbe o integratori a base di erbe ma hanno bisogno di essere più formati sull'uso di questi integratori, per essere in grado di usare le erbe giuste e selezionare integratori affidabili. Ci possono essere anche rischi di interazioni con l'uso concomitante di farmaci di sintesi. Per questo motivo, i genitori dovrebbero usare erbe e integratori a base di erbe consultando un medico, un farmacista o un altro professionista sanitario.

La contraffazione dei prodotti a base di erbe è anche un problema importante; perciò, è importante sottolineare la necessità di usare prodotti erboristici autentici per garantirne la qualità e l'efficacia. I genitori dovrebbero capire quanto sia importante cercare consigli professionali quando si utilizzano integratori a base di erbe. Questo è necessario per ridurre al minimo i rischi legati sia alla sicurezza sia all'efficacia. La guida professionale è fondamentale per l'uso corretto dei prodotti erboristici e per prevenire possibili effetti collaterali.

1.2 Peculiarità farmacologiche in ambito pediatrico

"I bambini non sono piccoli adulti per quanto riguarda il trattamento con farmaci". Questa affermazione dell'OMS ha costituito la base per l'iniziativa della Commissione europea di istituire, nel 2007, un regolamento pediatrico per migliorare la salute dei bambini, facilitando lo sviluppo di farmaci per bambini e adolescenti (Hensel A. et al., 2024)

Lo scopo di questo regolamento è facilitare lo sviluppo e l'accessibilità dei medicinali destinati all'uso nei bambini, per garantire che i medicinali da loro utilizzati siano stati realmente approvati per l'uso nell'età pediatrica. Questi obiettivi dovrebbero essere raggiunti senza che i bambini debbano sottoporsi a sperimentazioni cliniche non necessarie e senza ritardare l'approvazione dei medicinali per la popolazione di altre fasce d'età (Petkova V. et al., 2019).

La terapia farmacologica per i bambini differisce da quella per gli adulti perché di solito segue una posologia legata al peso o area corporea e segue una farmacocinetica diversa. Il modo di somministrazione e le forme farmaceutiche utilizzate sono più limitate.

La somministrazione di estratti di piante in età pediatrica pone un problema sulla preparazione farmaceutica, in quanto a volte gli estratti hanno un gusto sgradevole e quindi devono essere mascherati ad esempio usando sciroppi, le capsule e le compresse di estratti secchi non possono essere somministrate in bambini piccoli, quindi il contenuto può essere mescolato per esempio con la marmellata, gli estratti alcolici, seppur diluiti, non possono essere assunti per lunghi periodi (Firenzuoli F., 2008).

I bambini e gli adulti sono soggetti agli stessi effetti collaterali ma nei bambini aumenta il rischio per alcune classi di farmaci, dovuto alla diversa farmacocinetica o agli effetti sul loro corpo in crescita. Esempi possono essere: la tetraciclina che sottrae il calcio ai denti in crescita, alcuni tipi di anestetici (propofol), antidolorifici (codeina), SSRI che per esempio negli adolescenti aumentano l'incidenza di idee suicidarie.

La farmacocinetica si divide in 4 fasi: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. In ogni fase ci sono delle peculiarità nell'età pediatrica rispetto all'adulto.

L'assorbimento per via enterica è influenzato da vari fattori come secrezione acida gastrica, tempo di svuotamento gastrico, motilità intestinale, lunghezza dell'intestino, flora intestinale, stato di salute, che sono tutti parametri variabili in base all'età dell'individuo. Per esempio nei lattanti lo svuotamento gastrico e la motilità intestinale

sono ridotti aumentando il tempo necessario per raggiungere le concentrazioni terapeutiche, in più bisogna tener anche conto della loro dieta, più liquida che solida.

L'assorbimento per via topica, altra via di somministrazione molto usata nella prima infanzia, può essere maggiore in quanto i bambini piccoli hanno uno strato corneo più sottile e un rapporto tra superficie corporea e peso maggiore rispetto a bambini più grandi e adulti.

Il volume di distribuzione dei farmaci cambia nei bambini con l'età. Questi cambiamenti sono dovuti a variazioni nella composizione corporea (specialmente nel contenuto totale di acqua corporea), nel legame alle proteine plasmatiche e nelle caratteristiche intrinseche del farmaco (solubilità, ionizzazione). Nei bambini più piccoli è necessaria una dose più alta (per kg di peso corporeo) di farmaci idrosolubili poiché una maggiore percentuale del loro peso corporeo è composta da acqua (Figura 5); invece quando i bambini crescono sono necessarie dosi più basse per evitare fenomeni di tossicità legati alla diminuzione della percentuale di acqua corporea.

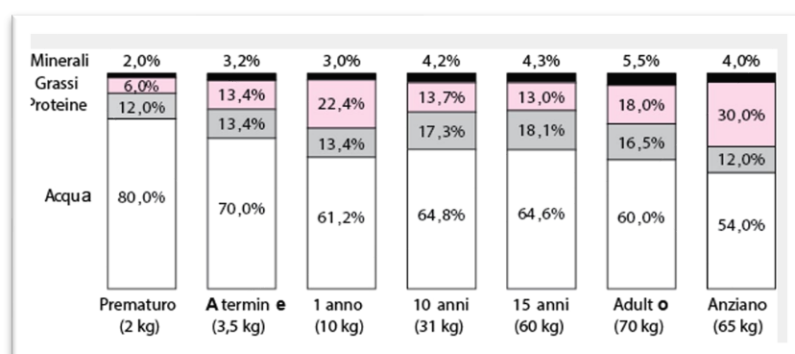


Figura 5 – Evoluzione della composizione corporea nell'uomo durante l'arco della vita

Il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci variano con l'età e dipendono dal substrato o dal farmaco: per esempio farmaci come fenitoina, barbiturici, analgesici e glicosidi cardiaci, hanno emivite plasmatiche da 2 a 3 volte più lunghe nei neonati rispetto agli adulti.

Il sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450) nell'intestino tenue e nel fegato costituisce il più importante sistema per il metabolismo dei farmaci.

Gli enzimi del CYP450 inattivano i farmaci attraverso l'ossidazione, la riduzione e l'idrolisi (fase I) e l'idrossilazione e la coniugazione (fase II).

L'attività di fase I è fluttuante: ridotta nei neonati, aumenta durante i primi 6 mesi di vita, supera i livelli degli adulti entro i primissimi anni per alcuni farmaci, diminuisce durante l'adolescenza e alla fine si stabilizza sui livelli dell'adulto a partire dalla tarda pubertà.

L'attività di fase II varia considerevolmente in base al substrato: per esempio la maturazione degli enzimi responsabili della coniugazione della bilirubina e del paracetamolo è ritardata; gli enzimi responsabili della coniugazione della morfina sono già completamente maturi anche nei neonati pretermine.

L'eliminazione dei metaboliti dei farmaci avviene soprattutto attraverso la bile, quindi le feci, o le urine. L'eliminazione renale dipende da: legame alle proteine plasmatiche, flusso ematico renale, velocità di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare.

Tutti questi parametri sono alterati nella prima infanzia, in particolare sono tutti più bassi e raggiungono i livelli dell'adulto entro il primo anno di vita (Tibbetts E., 2025).

2. *FOENICULUM VULGARE M.*

Il *Foeniculum vulgare Miller* (Finocchio selvatico), appartenente alla famiglia delle *Apiaceae* (ex *Umbelliferae*), è una pianta erbacea annuale, biennale o perenne a seconda della varietà, considerata tipica dell'area mediterranea, ma si trova naturalizzata in quasi tutte le parti del mondo.

È una pianta aromatica dal tipico odore di anice, usata sia per preparazioni culinarie che per scopi medicinali da millenni, in particolare già molto utilizzata nell'antica Grecia e nell'antica Roma (Diao W.-R. et al., 2014).

Il suo uso come erba medicinale attraversa i secoli e riguarda sia affezioni più comuni come raffreddori e disturbi gastrointestinali (diarrea, costipazione, colon irritabile, nausea e vomito, gastriti, flatulenza) sia affezioni come cancro, disturbi renali, problemi epatici (Badgujar S.B. et al., 2014).

È stato usato fin dai tempi antichi per rinfrescare l'alito e come pianta galattogoga non solo per aumentare la qualità e la quantità del latte ma anche per aumentarne il flusso. Infine trova ancora utilizzo in ambito veterinario per disturbi gastrici.

Al di fuori dell'uso medicinale l'estratto ricavato dalle foglie è stato usato come colorante naturale di colore verde chiaro impiegato in campo cosmetico, tessile e alimentare.

Per l'uso culinario sono utilizzate varie parti della pianta quali il fusto, il bulbo o i giovani germogli, che possono essere impiegati a crudo in insalate oppure stufati o grigliati; per quanto concerne il suo valore nutrizionale esso è ricco, in quantità variabile in base alla parte della pianta analizzata e alla varietà, di carboidrati, proteine, minerali, acidi grassi essenziali e vitamine (Tabella 1).

	Germogli	Foglie	Steli	Infiorescenze
Umidità	73,88	76,36	76,46	71,31
Ceneri	2,38	3,43	1,62	3,23
Grassi	0,49	0,61	0,45	1,28
Proteine	1,33	1,16	1,08	1,37
Carboidrati	21,91	18,44	19,39	22,82
Energia	97,37	83,90	85,91	108,23

Tabella 1 - Composizione dei macronutrienti (g/100g) e valore energetico (Kcal/100g) delle differenti parti della pianta determinati partendo dal peso della pianta fresca (Barros L. et al., 2010)

Il finocchio è una delle fonti vegetali più alte di sodio, potassio, fosforo e calcio ma è richiesto per i fabbisogni nutrizionali nella dieta umana anche per il suo apporto di fibre e vitamine (Badgujar S.B. et al., 2014).

Una serie di studi scientifici hanno attribuito al finocchio molte proprietà benefiche per la salute umana come attività antimicrobiche, antifungine, antinfiammatorie, antiossidanti, gastro ed epatoprotettive che saranno descritte nei paragrafi successivi (Noreen S. et al., 2023; Badgujar S.B. et al., 2014).

2.1 Usi tradizionali e moderni

Il Finocchio è una pianta molto usata in vari tipi di medicina tradizionale, come quella indiana, ayurvedica, iraniana; le sue varie parti, frutti, semi, gambi e foglie sono usate come erba medicinale con differenti tecniche di estrazione per il trattamento di vari disturbi. I differenti metodi di preparazione, usi e applicazioni sono riportati in molti testi di etnobotanica di svariati paesi; alcuni esempi di uso sono:

- in Italia per ulcere della bocca, stomaco gonfio, azione aperitiva, rinfrescante, carminativa, diuretica, emmenagoga, galattogoga;
- in India per problemi di costipazione, diarrea, leucorrea, aborti frequenti, ferite gengivali;

- in Sud Africa per artriti, febbre, disturbi all'apparato digestivo, effetti diuretici, emmenagoghi, galattogeni, tosse, prurito agli occhi;
- in America Latina per problemi renali, epatici, tosse, coliche infantili.

In molte parti dell'India e del Pakistan i frutti di Finocchio rivestiti o meno di zucchero fanno parte di un piatto particolare chiamato *mukhwas* (Figura 6), composto anche da altra frutta secca e semi; esso contiene spesso semi di anice, sesamo e scaglie di cocco e agisce come rinfrescante per la bocca da assumere dopo il pasto, anche per aiutare la digestione (Badgujar S.B. et al., 2014).



Figura 6 - Esempi di *mukhwas*

2.2 Descrizione botanica

Il *Foeniculum vulgare* Miller (Figura 7), appartenente alla famiglia delle *Apiaceae*, è una pianta erbacea annuale, biennale o perenne a seconda della varietà.

Il finocchio della sottospecie *vulgare* presenta tre varietà: *vulgare*, *dulce* e *azoricum*; le prime due crescono spontaneamente nell'area mediterranea: la varietà *vulgare*, detta anche finocchio selvatico, è utilizzata come spezia ed erba medicinale, la varietà *dulce* viene anche coltivata (Faudale M. et al., 2008) e usata principalmente per scopi alimentari.



Figura 7 - Tavola botanica del *Foeniculum vulgare* Miller

È una pianta molto grande che può arrivare fino a due metri di altezza; presenta un fusto cilindrico eretto, ramificato e glabro (Figura 8).

Le foglie hanno una guaina sviluppata e la lamina è suddivisa in lacinie appuntite e filiformi.

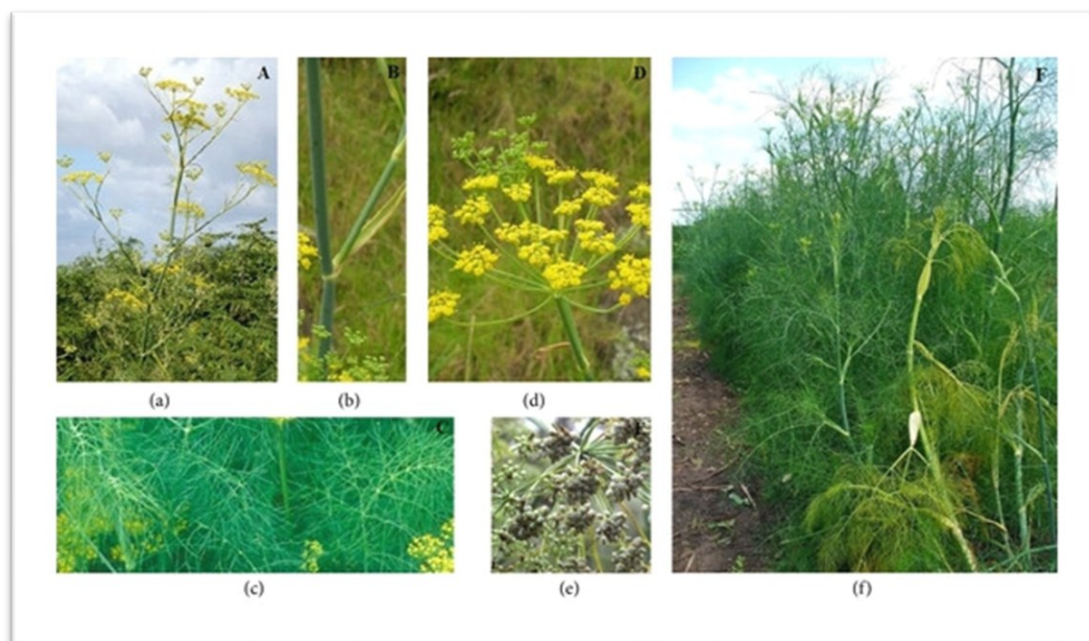


Figura 8 - *Foeniculum vulgare* Miller (a) nel suo habitat naturale (b) stelo (c) foglie (d) infiorescenze e fiori (e) frutti (f) gruppo di piante (Badgujar S.B. et al., 2014)

I fiori sono piccoli, di colore giallo, raccolti ad ombrello e fioriscono da luglio ad agosto. I frutti, erroneamente chiamati semi, sono diachenii cilindrici, striati, dal caratteristico odore di anice, di colore giallo-verdastro e maturano da settembre ad ottobre; vengono raccolti ed essiccati per il loro stoccaggio; ogni frutto contiene un solo seme attraverso cui la pianta si riproduce spontaneamente (Badgujar S.B. et al., 2014).

La droga utilizzata per i preparati fitoterapici è rappresentata dai frutti essiccati contenenti i semi (Figura 9), da cui si possono estrarre i principi attivi in proporzione diversa in base alle tecniche usate: infusione a caldo da cui si ottiene l'infuso, estrazione alcolica da cui si ottiene la tintura alcolica, distillazione in corrente di vapore per ricavarne il relativo olio essenziale.



Figura 9 - Frutti di Finocchio selvatico essiccati (Badgujar S.B. et al., 2014)

2.3 Principi attivi

Come già precedentemente affermato, la droga ad uso fitoterapico è rappresentata dai frutti, che a loro volta contengono i semi.

I frutti contengono tra il 4 e il 6% di olio essenziale, la cui composizione dipende fortemente dal luogo in cui la pianta è cresciuta. In generale l'olio essenziale è il responsabile del tipico aroma e di molte delle sue proprietà terapeutiche ed è composto in quantità variabile da più di 87 composti chimici volatili, di cui il componente principale è il trans-anetolo la cui concentrazione varia dal 60 al 90%, seguito da altri componenti quali l'estragolo, il limonene e il fencone, presenti comunque in concentrazioni inferiori al 10% (Badgujar S.B. et al., 2014).

Un'altra categoria di composti ritrovati in estratti acquosi, idroalcolici o metanolici è costituita dai flavonoidi, importante classe di composti antiossidanti molto abbondante nelle piante appartenenti alla famiglia delle *Apiaceae*. Esempi di flavonoidi in esse presenti sono: quercitina-3-glucuronide, isoquercitina e kaempferolo-3-glucuronide.

Estratti acquosi dei frutti sono ricchi anche di composti fenolici, tra cui i più abbondanti sono acido rosmarinico e clorogenico, ma è presente anche l'acido caffeilquinico e i suoi derivati. C'è un crescente interesse su questa componente presente in frutta e verdura, la presenza di composti fenolici nel finocchio è considerata responsabile delle attività antiossidanti ed è quindi studiata per quelle patologie correlate allo stress ossidativo,

come cancro, infiammazioni e malattie cardiache (Noreen S. et al., 2023). Nella Figura 10 sono riportate le strutture chimiche dei principali principi attivi presenti nel Finocchio.

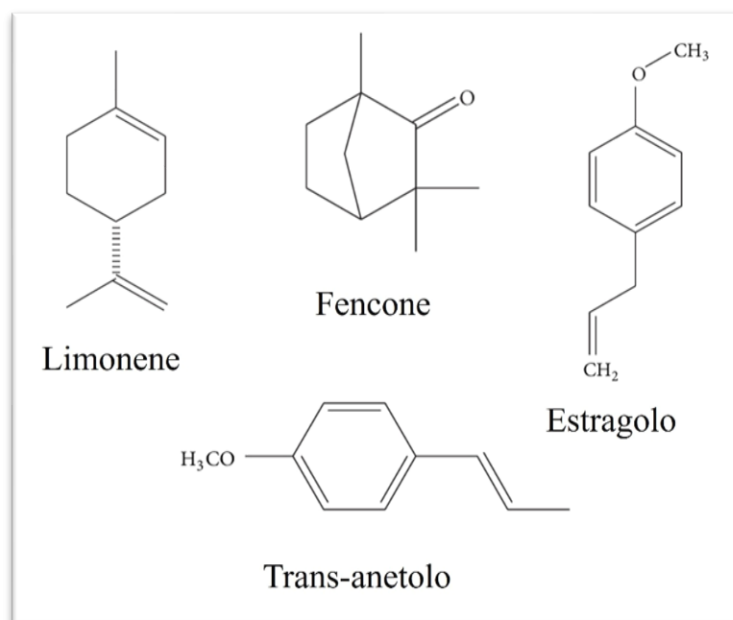


Figura 10 - Strutture chimiche dei principali principi attivi presenti nel *F. vulgare* (Badgujar S.B. et al., 2014)

2.4 Attività farmacologiche

L'insieme dei vari principi attivi dona al finocchio svariate attività farmacologiche (Tabella 2).

Attività farmacologica	Possibili meccanismi d'azione
Antimicrobica	Presenza di composti come acido oleico o cumarine dall'attività antimicrobica; <i>in vitro</i>
Antiossidante	Presenza di flavonoidi e fenoli; <i>in vitro</i>
Antinfiammatoria	Inibizione cox e lipossigenasi; <i>in vivo</i> su ratti
Gastroprotettiva	Effetto protettivo su lesione della mucosa gastrica alcol indotta <i>in vivo</i> nei ratti
Estrogenica	Azione provata <i>in vivo</i> su ratti
Ipolipidemizzante e cardioprotettiva	Effetto ipolipidemizzante riducendo concentrazione plasmatica dei trigliceridi, del colesterolo totale e delle LDL e aumentando le HDL; diminuzione della PA sistolica
Diuretica	Attività studiata <i>in vivo</i> su topi
Antitrombotica	Attività condotta <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> su topi e cavie
Antidiabetico	Riduzione dei livelli plasmatici del glucosio, aumento del glicogeno nel fegato e muscoli <i>in vivo</i> su topi
Antitumorale	Composti attivi come l'anelolo, hanno effetti inibitori sull'attivazione dei fattori

	TNF-a e sui processi angiogenici; effetti apoptotici; studi <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> su topi
Epatoprotettiva	Riduzione livelli di AST, ALT e bilirubina, riduzioni di citochine proinfiammatorie; studi <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> su topi
Azione sulla memoria	Azione inibitoria su AchE dimostrata <i>in vivo</i> su topi
Insetticida, larvicida e repellente	Test <i>in vitro</i> su varie specie infestanti trattate con estratto o olio essenziale dai semi con contatto diretto o fumigazione; composti attivi anetolo, estragolo, fencone, anisaldeide

Tabella 2 – Possibili meccanismi d’azione dei principi attivi del *Foeniculum vulgare* (Kooti W. et al., 2015; Noreen S. et al., 2023; Badgujar S.B. et al., 2014)

In particolare nella Figura 11 sono riportati i possibili impieghi del suo olio essenziale.

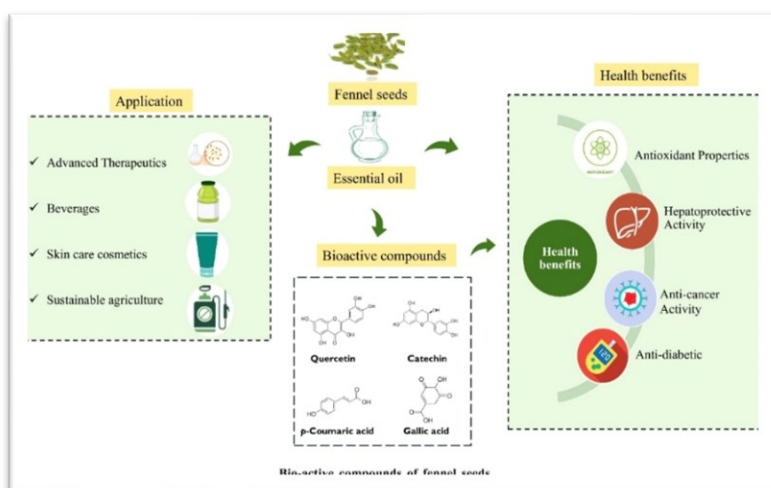


Figura 11 - Impiego dell’olio essenziale ricavato dai frutti del *Foeniculum vulgare* (Lekhwar C. et al., 2026)

2.4.1 Attività antimicrobica e antifungina

Grazie alla presenza di vari composti come acido oleico, acido linoleico, 5-idrossi-furanocumarina, il finocchio ha dimostrato attività antimicrobiche, antifungine, antivirali e anche antimicobatteriche (Figura 12).

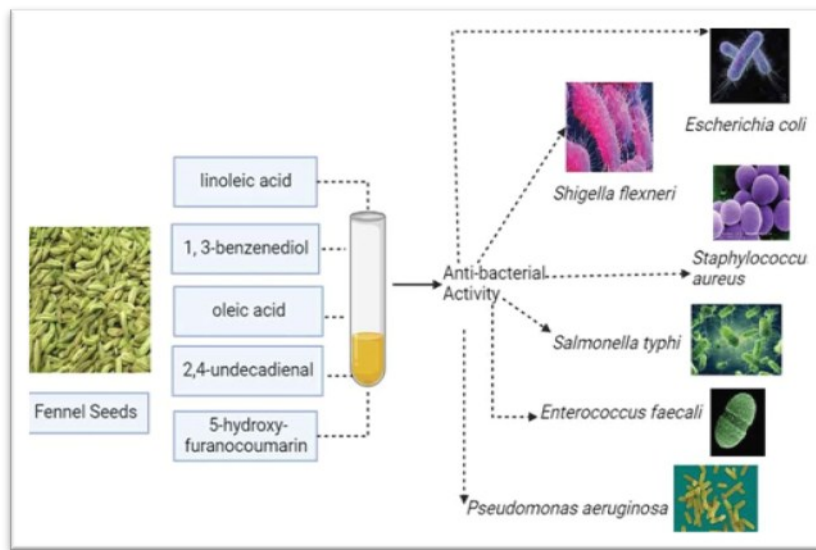


Figura 12 - Attività antibatterica dell'estratto di frutti di *Foeniculum vulgare* (Noreen S. et al., 2023)

Sono state effettuate prove su vari ceppi batterici e fungini ed è risultato:

- un effetto inibitorio di un campione di estratto acquoso dei frutti sulla crescita di *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomona aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri* e *Bacillus cereus*;
- un effetto inibitorio dell'olio essenziale di finocchio sulla crescita di *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Micro coccus luteus*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas syringae* e *Candida albicans*;

- un effetto più marcato, in termini di valori di MIC più bassi, dell'estratto in metanolo dei frutti rispetto ad altri estratti (in etanolo, esano, dietiletere) su *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*; in particolare con una MIC più bassa su *Bacillus cereus* e *Aspergillus flavus* e più alta, quindi meno efficace contro *Escherichia coli*;
- un effetto significativo dell'estratto metanolico dei fiori contro *Escherichia coli*;
- un effetto antifungino significativo dell'olio essenziale contro *Aspergillus niger* e *Fusarium oxysporum*, importante per eventuale impiego come conservante alimentare, e contro *Candida albicans*, potenziale candidato come nuovo attivo antifungino.

Queste attività rendono i vari estratti del finocchio molto interessanti come fonte potenziale di nuovi agenti antifungini e antibatterici, soprattutto nell'ottica della farmacoresistenza (Badgujar S.B. et al., 2014).

2.4.2 Attività antiossidante e antinfiammatoria

Il Finocchio è ricco di composti antiossidanti, come polifenoli e flavonoidi quindi può prevenire la formazione dei radicali liberi, attraverso l'azione di molecole come acido rosmarinico, caffeoilquinico, quercitina e kaempferolo. È stato dimostrato *in vitro* che la capacità antiossidante dell'olio essenziale è maggiore rispetto ad altri tipi di estratti (etanolici e acquosi) della pianta. In un altro studio è stata comparata la capacità antiossidante degli estratti acquosi ed etanolici dei frutti nei confronti di altri antiossidanti popolari come l' α -tocoferolo, risultando una naturale fonte ricca di antiossidanti (Noreen S. et al., 2023).

L'attività antinfiammatoria è stata dimostrata *in vivo* su ratti e topi, somministrando estratti metanolici di frutti di Finocchio, esibendo un'attività inibitoria su infiammazione acuta e subacuta. È stato ipotizzato che il suo meccanismo sia quello di intervenire sulla via della cicloossigenasi e lipossigenasi (Badgujar S.B. et al., 2014).

2.4.3 Attività estrogenica

Il Finocchio esercita un'attività estrogeno-simile, dimostrata in studi condotti *in vivo* sui topi; questo va ad avvalorare l'uso tradizionale del Finocchio per trattare vari disturbi associati agli ormoni femminili, come attività emmenagoga, sostegno nel climaterio, aumento della libido (Badgujar S.B. et al., 2014).

Da millenni è anche usato per la sua attività galattogena: è ipotizzato che questa sua azione sia dovuta alla presenza dell'anelolo che ha una struttura simile alla dopamina, quindi potrebbe instaurarsi una competizione per gli stessi recettori e con conseguente inibizione dell'azione antiseecretoria della dopamina sulla prolattina. Studi successivi hanno suggerito che l'azione galattogena sia dovuta a polimeri dell'anelolo e non tanto all'anelolo stesso (Badgujar S.B. et al., 2014).

2.4.4 Attività diuretica

L'estratto dei frutti di Finocchio ha dimostrato un forte potere diuretico in uno studio condotto *in vivo* sui topi nel quale l'escrezione di urina nel gruppo trattato è risultata quasi doppia rispetto a quella nel gruppo di controllo, senza alcuna alterazione nei livelli di sodio e potassio (Badgujar S.B. et al., 2014).

2.4.5 Attività antitrombotica

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che l'olio essenziale di Finocchio e anche l'anelolo isolato esercitano una forte attività inibitoria sull'aggregazione piastrinica, senza alcun effetto citotossico (Badgujar S.B. et al., 2014).

2.5 Il *Foeniculum vulgare* per il trattamento dei disturbi gastrointestinali nel lattante

2.5.1 I disturbi gastrointestinali in età pediatrica

I disturbi gastrointestinali associati al dolore addominale nell'età pediatrica sono molto frequenti e spesso mancano di biomarcatori per la diagnosi. La diagnosi clinica attualmente si basa sui Criteri di Roma IV (Seetharaman J. et al., 2025). L'eziopatologia è multifattoriale ma vi si possono ritrovare la giovane età, i fattori genetici, le influenze psico-sociali, la sensibilità viscerale individuale, i disturbi sulla motilità, l'alterata funzionalità della barriera mucosale intestinale e le alterazioni del sistema nervoso centrale (Cherry N.R. et al., 2022).

Questi disturbi possono essere suddivisi in disturbi gastrici (nausea e vomito), disturbi per l'evacuazione (diarrea e stitichezza) e disturbi associati al dolore, ulteriormente diviso in quattro sottocategorie: sindrome del colon irritabile, emicrania addominale, dispepsia e dolore addominale non altrimenti specificato. Questi problemi vanno ad intaccare la qualità della vita, le attività scolastiche e sociali del bambino (Chakraborty P.S. et al., 2023).

Ci sono approcci terapeutici farmaceutici e non farmaceutici; tra quest'ultimi sono compresi: variazioni di dieta (uso di prebiotici, eliminazione temporanea di lattosio, supplemento di fibre), azione sul microbiota (uso di probiotici), interventi psicosociali (tecniche di rilassamento, yoga), uso di nutraceutici (olio di menta piperita, finocchio selvatico, immunoglobuline siero-derivate da bovino, vitamina D) con conclusioni più o meno soddisfacenti ma accomunate tutte da alcune lacune e dal fatto di essere comunque pochi studi e con un numero esiguo di pazienti arruolati (Chakraborty P.S. et al., 2023).

Come detto in precedenza, l'approccio alla colica può essere farmacologico e non farmacologico (alimentare, fisico, comportamentale).

Per quanto riguarda l'approccio farmacologico, i trattamenti più efficaci si sono rivelati essere la diciclomina cloridrato e il simeticone (Hall B. et al., 2012).

La diciclomina cloridrato è un farmaco antispastico e anticolinergico, il cui utilizzo però è discusso tra i pediatri perché circa il 5% degli infanti trattati sviluppa effetti collaterali seri come difficoltà respiratorie, convulsioni, asfissia fino a coma e casi di morte (Alexandrovich I. et al., 2003).

Il più usato come farmaco è il simeticone (Mylicon[®]) (Figura 13), che in Italia rientra nei farmaci senza obbligo di prescrizione (SOP): esso compie un'azione puramente fisica, definita antischiuma, grazie alla quale riduce la tensione superficiale delle piccole bolle d'aria presenti nel tratto gastrointestinale, formando bolle di dimensioni maggiori che possono essere facilmente eliminate come gas libero. Non presenta effetti collaterali se non rischio di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti presenti nella formulazione.



Figura 13 - Immagine del farmaco in commercio contenente il simeticone come principio attivo

2.5.2 La colica del lattante

Si definisce colica del lattante un pianto inconsolabile non riconducibile ad alcuna causa. Esso può comparire nei neonati intorno alle sei settimane di vita e può durare fino ai

tre/quattro mesi di vita. Colpisce nel mondo occidentale tra il 15 e il 30 % dei neonati e costituisce un problema molto impegnativo per i genitori.

Come metodo per la diagnosi si usano i criteri di Wessel (Wessel M.A. et al., 1954), che stabiliscono che il pianto deve durare più di tre ore al giorno, per oltre tre giorni alla settimana, per oltre tre settimane. Durante il pianto il bambino diventa rigido, paonazzo e mostra dolori addominali, ma anche il pianto stesso gli fa ingurgitare aria e contribuisce poi alla flatulenza intestinale.

Di solito il pianto avviene al pomeriggio o alla sera alla stessa ora e dura circa due o tre ore.

Nonostante più di 40 anni di ricerche l'eziologia non è ancora chiara. Sono state formulate varie ipotesi: origini organiche come un'alterata funzionalità gastrointestinale, un'allergia alimentare al latte vaccino o a qualche componente nell'alimentazione della madre in caso di allattamento al seno, origini comportamentali come una non corretta interazione con la madre o comportamenti ansiosi da parte del genitore (Savino F. et al., 2005; Alexandrovich I. et al., 2003).

2.5.3 Studi clinici

Sono state condotte revisioni sistematiche per indagare la reale efficacia del *Foeniculum vulgare* come rimedio per le coliche infantili attraverso l'analisi di studi clinici condotti su lattanti (Shojaei H. et al., 2020).

È stato condotto uno studio in doppio cieco, in cui il gruppo trattato assumeva una tisana contenente *Foeniculum vulgare*, *Matricaria chamomilla*, *Melissa officinalis*, *Glycyrrhiza glabra* (35 ml 3 volte/die per 7 giorni) rispetto al gruppo di controllo; sono stati reclutati lattanti tra le 4 e le 12 settimane di vita. Al termine del trattamento nel gruppo trattato il 57% (33 lattanti su 49) non ha più sofferto di coliche rispetto al gruppo controllo in cui solo il 26% (9 su 35) ha risolto il problema (Weizman Z. et al., 1993).

Nel 2003 è stato condotto uno studio randomizzato con placebo al gruppo trattato è stata somministrata un'emulsione allo 0,1% di olio essenziale di finocchio in acqua. Sono stati reclutati lattanti tra le 2 e le 12 settimane di vita. Al termine dello studio le coliche si sono

risolte nel 65% dei casi nel gruppo trattato rispetto al 23,7% nel gruppo placebo (Alexandrovich I. et al., 2003).

Nel 2005 è stato condotto uno studio in doppio cieco randomizzato con placebo in cui un gruppo è stato trattato con una miscela di piante ben definita di *Foeniculum vulgare*, *Matricaria recutita* e *Melissa officinalis* (Colimil®) rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo. Sono stati reclutati lattanti tra 21 e 60 giorni di vita. Al termine del trattamento si è registrata una riduzione delle coliche nell'85% dei casi nel gruppo trattato rispetto al 49% nel gruppo placebo (Savino F. et al., 2005).

Nel 2008 è stato condotto uno studio clinico randomizzato in cui un gruppo è stato trattato con una soluzione all'1% di essenza di finocchio rispetto al controllo trattato con placebo. Sono stati reclutati lattanti fino a 4 mesi di età. È stata registrata una diminuzione statisticamente rilevante del tempo di pianto nel gruppo trattato. In particolare questo studio ha messo in luce che la differenza significativa tra i due gruppi è avvenuta dal terzo giorno di trattamento in poi, segno, forse, che l'azione dei composti biologicamente attivi del Finocchio impiega più tempo ad instaurarsi rispetto a quella dei farmaci di sintesi (Attarha M. et al., 2008).

Come detto in precedenza, l'approccio può essere farmacologico e non farmacologico e quest'ultimo può essere diviso in 3 categorie: alimentare, fisico e comportamentale.

Tra i nutraceutici sono incluse anche piante dall'uso tradizionale per le loro proprietà carminative, come Camomilla, Melissa e Finocchio. Quest'ultimo è spesso raccomandato e il suo effetto benefico è attribuito al suo olio essenziale. Sono stati condotti anche studi *in vivo* sull'olio essenziale di Finocchio che conferma la sua azione antispastica (Imaseki I. et al., 1962).

Quindi l'obiettivo dell'indagine condotta nel 2003 (Alexandrovich I. et al., 2003) era provare l'efficacia di una soluzione a concentrazione nota di olio essenziale di frutti di Finocchio grazie ad uno studio controllato e randomizzato per ottenere così una risposta riproducibile.

Sono stati reclutati 125 lattanti di età compresa tra le 2 e le 12 settimane di vita. Come dato oggettivo misurabile è stato preso il tempo di pianto giornaliero: una sua diminuzione è stata correlata ad un miglioramento delle coliche.

I criteri di scelta per i bambini sono stati: avere una diagnosi di colica secondo i criteri di Wessel, non essere nati prematuri, non avere avuto malattie acute o croniche nel periodo

precedente lo studio, aver registrato un aumento del peso corporeo ad almeno 30g al giorno nella settimana precedente lo studio, non aver assunto nessun farmaco nella settimana precedente.

I lattanti sono stati divisi in due gruppi in modo casuale ma omogeneo in termini di età, sesso, ore di pianto nella settimana precedente lo studio. Nel gruppo trattato 65 lattanti hanno assunto un'emulsione in acqua pari allo 0,1% di olio essenziale di Finocchio, (emulsionante Polisorbato 80) e 60 bambini nel gruppo placebo hanno assunto una emulsione allo 0,4% di Polisorbato 80 in acqua.

I genitori sono stati dotati di un diario dove annotare le crisi di pianto superiori ai 15 minuti per 21 giorni, 7 prima, 7 durante e 7 dopo il trattamento.

Hanno completato lo studio 121 bambini su 125 iniziali.

Come risultati il tempo di pianto prima del trattamento era comparabile in tutte e due i gruppi; durante il trattamento si è verificata una diminuzione del tempo di pianto nel 65% dei bambini del gruppo trattato rispetto al 23,7% nel gruppo di controllo.

Fatto molto importante non sono stati osservati effetti collaterali.

Le conclusioni finali su questo studio sono:

- I. È stato il primo studio clinico che dimostra che un'emulsione standardizzata di olio essenziale di frutti di Finocchio riduce l'intensità delle coliche infantili.
- II. L'azione spasmolitica potrebbe essere spiegata dall'anelolo, composto principale dell'olio essenziale, che ha una struttura simile alla dopamina e quindi agisce sui recettori dopaminergici.
- III. La dose è standardizzata, la sicurezza non è stata dimostrata ma è stata utilizzata ad una dose 400 volte più bassa del valore LD₅₀ dell'olio essenziale di Finocchio; in più il Finocchio non sembra esercitare un effetto allergizzante.
- IV. La diagnosi è basata sui criteri di Wessel ma anche sull'esclusione di altre cause che possano provocare pianti.
- V. È stato osservato un significativo effetto placebo, riportato anche nello studio di Weizman. Le madri del gruppo di controllo infatti hanno ricevuto molte attenzioni: questo supporterebbe l'ipotesi eziologica di un collegamento tra lo stato psicologico della madre e le coliche.
- VI. In conclusione l'emulsione di olio essenziale di Finocchio si è rilevato superiore rispetto al placebo per ridurre le coliche infantili.

Nel 2005 è stato condotto uno studio (Savino F. et al., 2005) su un prodotto a marchio registrato (Colimil®) (Figura 14) contenente più componenti tra i quali il Finocchio.



Figura 14 - Immagine del prodotto oggetto dello studio (Colimil®)

Si tratta di uno studio controllato, randomizzato, in doppio cieco su neonati di età compresa tra i 21 e i 60 giorni allattati al seno che presentavano una crescita regolare, con diagnosi di colica secondo i criteri di Wessel.

Prima dell'inizio dello studio i bambini sono stati visitati da pediatri del Dipartimento e sono stati esclusi quelli che avevano assunto medicine nei giorni precedenti. Ai genitori è stato dato un questionario relativo alla settimana precedente chiedendo notizie sul comportamento, il sonno e il temperamento del bambino e poi un diario su cui annotare i tempi del pianto, quando veniva somministrato il composto ed eventuali effetti collaterali (dal primo giorno di trattamento fino al ventunesimo giorno).

I neonati sono stati divisi in due gruppi, omogenei in termini di istruzione dei genitori e tempo di pianto al giorno. Un gruppo è stato trattato con il prodotto e uno con il placebo alla dose di 2ml/kg/die per due volte al giorno per 7 giorni.

Il prodotto è formato da *Foeniculum vulgare* titolato in olio essenziale tra lo 0,05% e lo 0,1%, da *Matricaria recutita* titolata in apigenina allo 0,3%, *Melissa officinalis* titolato in acido rosmarinico al 2% e vitamine. Il placebo è formato da acqua, fruttosio, sapore di ananas, acido citrico e potassio sorbato.

La terapia è stata considerata efficace se il tempo di pianto giornaliero diminuiva del 50%.
Come risultato finale:

- Di 93 partecipanti, 88 hanno completato il trial.
- La riduzione del tempo del pianto è stata dell'85% nel gruppo trattato e del 49% nel gruppo placebo.
- Anche in questo caso, l'effetto è stato notato dal quarto giorno di trattamento. Da questo dato si è ipotizzato che i siti di binding target dei fitocomposti siano espressi lentamente, oppure che l'affinità tra loro sia più bassa rispetto ad un farmaco. Inoltre un ulteriore meccanismo d'azione potrebbe essere quello di esercitare un effetto antagonista dei canali del calcio sulle cellule muscolari intestinali. Secondo un'altra ipotesi il Finocchio potrebbe modulare la produzione di ammonio della flora batterica, visto che si sa che un cambiamento della flora batterica rappresenta una delle possibili cause delle coliche.
- Nessun effetto avverso è stato osservato alle dosi somministrate.
- Da ciò deriva l'interesse di testare ogni singolo componente a vari dosaggi per capire come e se aumenta l'effetto carminativo.

Pertanto tale studio è stato molto importante perché ha stimolato l'entrata in commercio di altri integratori aventi una formulazione molto simile.

Un esempio è il PediaColin® (Figura 15) contenente estratto secco dei frutti di *Foeniculum vulgare*, titolato al 3% in olio essenziale; estratto secco delle foglie di *Melissa officinalis* titolata al 2,5% in acido rosmarinico; estratto secco dei fiori di *Matricaria chamomilla*, sorbato di potassio, acido citrico, gomma xanthan, fruttosio, acqua depurata.



Figura 15 - Esempio di prodotto in commercio simile al Colimil®

2.6 Effetti indesiderati e controindicazioni

Dalla sua storia millenaria di uso tradizionale non sono mai emersi casi di seri effetti collaterali.

Questo dato epidemiologico è stato dimostrato anche da studi di tossicità acuta e cronica *in vivo* sui topi; per quella acuta sono stati testati estratti di finocchio in diversi solventi, come esano e metanolo, fino a dosi di 5,5 g/kg e non è stato rilevato nessun segno di tossicità o mortalità; per quella cronica sono stati somministrati per *os* estratti in etanolo della pianta a dosi pari a 0,5, 1 e 3 g/kg e non sono state rilevate tossicità su vari parametri misurati, come attività locomotoria, comportamenti bizzarri, ansia, sensibilità ai suoni, convulsioni, interazioni sociali; solo alla dose giornaliera di 3 g/kg sono stati evidenziati segnali di ridotta attività locomotoria e piloerezione (Badgujar S.B. et al., 2014).

Per quanto riguarda uno dei maggiori componenti del finocchio, l'ananeto, il valore della sua LD₅₀ nei topi è di 2090 mg/kg; la somministrazione di dosi ripetute pari a un terzo di questo valore ha provocato un moderato danno epatico (Badgujar S.B. et al., 2014).

Il valore di LD₅₀ dell'olio essenziale è di 1326 mg/kg; l'olio essenziale è stato molto utilizzato per il trattamento della dismenorrea e dell'infertilità grazie alla sua attività estrogenica; è stato pubblicato un articolo sul suo potenziale effetto teratogeno ma non ci sono state evidenze di questo se utilizzato a concentrazioni inferiori a 9,3 mg/ml (Badgujar S.B. et al., 2014).

È riportato che l'estragolo (un componente abbastanza presente nel Finocchio) abbia promosso lo sviluppo di tumori maligni in roditori e questo ne ha ridotto il suo uso, ma la sua cancerogenicità nell'uomo non è stata provata (Kooti W. et al., 2015).

Il profilo tossicologico di una sostanza è utile ma deve essere sempre contestualizzato come questa sostanza viene assunta e a quali dosi è realmente possibile arrivare. Inoltre la sicurezza della pianta *in toto* è supportata anche da studi epidemiologici ed usi tradizionali secolari ben documentati. Nel caso dell'estragolo, esso viene assunto come parte di un fitocomplesso contenente altri principi attivi (ad esempio epigallocatechine, aneto) che controbilanciano i possibili effetti negativi dell'estragolo puro (Gori L. et al., 2012).

3. *ECHINACEA PURPUREA*

Le varie specie del genere *Echinacea* occupano un posto importante tra le piante medicinali; sono originarie del Nord America e appartengono alla famiglia delle *Asteraceae*. Hanno grandi e appariscenti capolini di fiori composti che fioriscono da inizio a fine estate. Il nome del genere deriva dal greco “*echino*”, che significa “spinoso”, riferendosi al cono centrale spinoso (Miroshina T. et al., 2023). Il genere *Echinacea* comprende nove specie distinte, ma solo tre vengono utilizzate come erbe medicinali con ampi usi terapeutici: *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. e *Echinacea angustifolia* (Kaya M. et al., 2018). Un gran numero di specie della famiglia delle *Asteraceae* è stato utilizzato per scopi terapeutici rispetto ad altre famiglie grazie alla disponibilità di principi attivi con un ampio spettro di proprietà terapeutiche. Nel tempo si è registrato un interesse sempre crescente da parte della comunità scientifica corredato da numerose ricerche sulle specie *Echinacea* e in particolare sulla specie *Echinacea purpurea* (L.) Moench. Nel grafico in Figura 16 si può osservare l'evoluzione nel tempo delle pubblicazioni scientifiche sulla pianta: si nota un aumento fino al 2009, in seguito una leggera diminuzione fino al 2015 e poi un nuovo crescendo fino ai tempi più recenti (Burlou-Nagy C. et al., 2022).

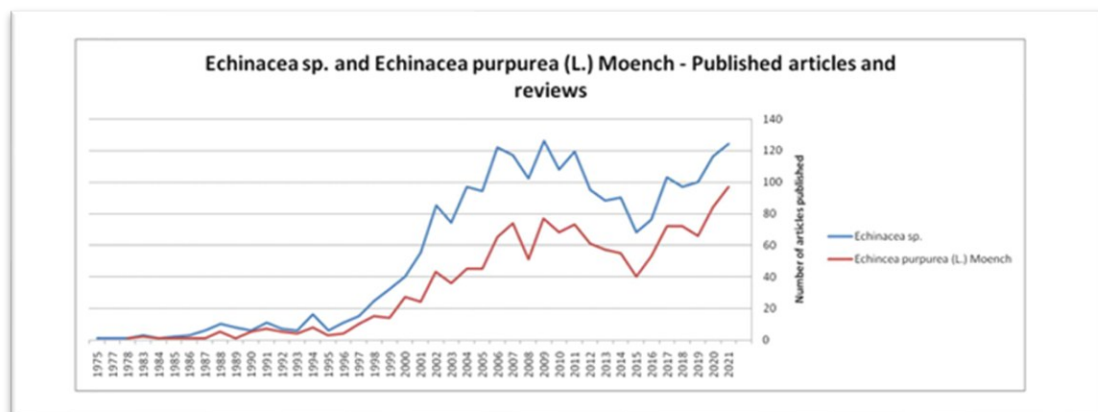


Figura 16 - L'evoluzione nel tempo delle pubblicazioni sul genere *Echinacea*

A testimoniare il crescente interesse su questa pianta sia nel recente passato che attualmente si rileva che: in Germania, che rappresenta il più grande mercato europeo per l'Echinacea, i prodotti contenenti radice o erba di questa pianta sono stati tra i 20 medicinali fitoterapici monopianta più prescritti alla fine degli anni '90 (487000 prescrizioni nel 1997); il materiale grezzo e gli estratti di Echinacea figurano tra i 12 più venduti nelle loro rispettive categorie; i prodotti contenenti Echinacea sono tra le preparazioni a base di erbe più vendute negli USA (Yu H. et al., 2004).

Tra le attività farmacologiche della pianta, i suoi effetti immunomodulatori sono ritenuti di primaria importanza per la ricerca, specialmente quelli legati alle infezioni delle vie respiratorie superiori.

Scoperte fatte di recente hanno anche mostrato come alcune preparazioni standardizzate di Echinacea esercitano anche forti attività antivirali, antifungine, antimicrobiche, antinfiammatorie, antiossidanti e psicoattive (Burlou-Nagy C. et al., 2022).

3.1 Usi tradizionali e moderni

Echinacea purpurea (L.) Moench è una delle piante medicinali più importanti e conosciute al mondo, appartenente alla famiglia delle *Asteraceae*. È la più coltivata tra le piante medicinali di questa specie ed è stata principalmente usata nella prevenzione e cura delle malattie infettive sia delle vie respiratorie superiori sia di quelle inferiori (Manayi A. et al., 2015). Queste piante sono particolarmente conosciute per il loro potenziale nel rafforzare il sistema immunitario e sono ampiamente utilizzate come rimedi naturali per la prevenzione dei malanni stagionali. Le specie di Echinacea sono state usate nella medicina tradizionale per trattare le infezioni, alleviare il raffreddore e stimolare la funzione immunitaria. L'Echinacea viene solitamente consumata con radici, fiori e foglie, e queste parti vengono trasformate in prodotti fitoterapici per fornire varie proprietà terapeutiche. Essendo la pianta nativa del nord America i primi usi sono da attribuirsi alle tribù dei Nativi Americani come i Sioux e i Cheyenne. Tradizionalmente *E. purpurea* è stata da loro utilizzata per diversi disturbi: trattamento delle infezioni delle vie

respiratorie, tosse, mal di gola, mal di denti e morsi di serpente. Cataplasmi di radice venivano comunemente applicati su ferite, ustioni e punture di insetti, mentre infusi preparati con le parti aeree venivano consumati per ridurre la febbre e sostenere la salute generale (Selamoğlu Z. et al., 2025). Nella fitoterapia europea, le preparazioni di *E. purpurea* venivano usate come tonici generali e rimedi anti-infezione. Il suo uso si è esteso durante il XIX e il XX secolo come alternativa naturale agli antibiotici prima dell'avvento dei farmaci moderni. Queste applicazioni diffuse riflettono l'importanza storica della pianta nell'etnobotanica e supportano le continue indagini farmacologiche sul suo potenziale terapeutico (Mishima S. et al., 2004).

Recentemente si sta valutando l'uso *E. purpurea* come moschicida, azione attribuita alla presenza di alchilammidi nella pianta che mostrano attività moschicida contro le larve di *Aedes aegypti* (Manayi A. et al., 2015).

L'interesse attuale per un suo potenziale uso terapeutico è incentrato sui suoi effetti immunostimolanti (sempre più descritti come immunomodulatori), in particolare nel trattamento e nella prevenzione del raffreddore comune, dell'influenza e di altre infezioni delle vie respiratorie superiori (URTI) (Barnes J. et al., 2005).

3.2 Descrizione botanica

L'Echinacea è un genere di nove specie di piante erbacee della famiglia delle *Asteraceae*. Tutte sono endemiche del Nord America.

Echinacea purpurea (L.) Moench (Figura 17) è una pianta perenne, alta 100–150 cm, vigorosa ed erbacea (Figura 18). Le radici e il rizoma sono molto sviluppati. Le radici sono cilindriche, di colore marrone-grigiastro all'esterno e bianche all'interno.



Figura 17 - Tavola botanica della *Echinacea purpurea* (L.) Moench



Figura 18 - Cespuglio di Echinacea

Il fusto aereo è ramificato e presenta filamenti ruvidi di macchie bruno-rossastro, che gli conferiscono l'aspetto di un cespuglio. Le foglie lineari-lanceolate con tre costole arcuate e filamenti ruvidi sono larghe da 3 a 6 cm. La pianta produce una rosetta di foglie durante il primo anno di coltivazione e fiorisce solo nel secondo anno.

I fiori sono raggruppati in infiorescenze, i capolini terminali sono rosa, dal rosso chiaro al rosso intenso. Alla base dell'infiorescenza ci sono brattee appuntite che, quando mature, si lignificano e diventano spinose. I fiori ligulati sterili sono rosa (Figura 19), situati al bordo dell'infiorescenza, e le ligule sono lunghe 5–7 cm e larghe 0,5 cm. I fiori del cono sono tubolari, marrone-arancio, bisessuali e si trovano all'interno dell'infiorescenza. I frutti sono acheni, bianco-grigiastri, bordati, con quattro spigoli e denti sulla sommità. La pianta fiorisce in giugno-luglio. Le infestanti invasive sono un problema comune per le coltivazioni di Echinacea; sostanze chimiche come gli erbicidi sono una delle strategie

più efficaci per il loro controllo, però gli erbicidi risultano dannosi per i processi fisiologici e morfologici dell'Echinacea (Burlou-Nagy C. et al., 2022).



Figura 19 - Primo piano del fiore di Echinacea

3.3 Principi attivi

La pianta di *E. purpurea* è ricca di principi fitochimici come alchilammidi, glicoproteine, polisaccaridi e flavonoidi, che si pensa contribuiscano ai suoi effetti terapeutici (Figura 20). Si ritiene che questi composti migliorino la funzione immunitaria, offrendo benefici antinfiammatori, antivirali e antiossidanti. I possibili meccanismi dell'*Echinacea purpurea* includono: la modulazione della produzione di citochine e l'aumento dell'attività dei leucociti, il che potrebbe aiutare a ridurre i sintomi e la durata delle infezioni delle vie respiratorie superiori. Il suo ampio utilizzo nella medicina complementare suggerisce la necessità di ricerche continue sulla sua efficacia e sicurezza, soprattutto nelle popolazioni vulnerabili come i bambini (Vu T.-M.-H. et al., 2024).

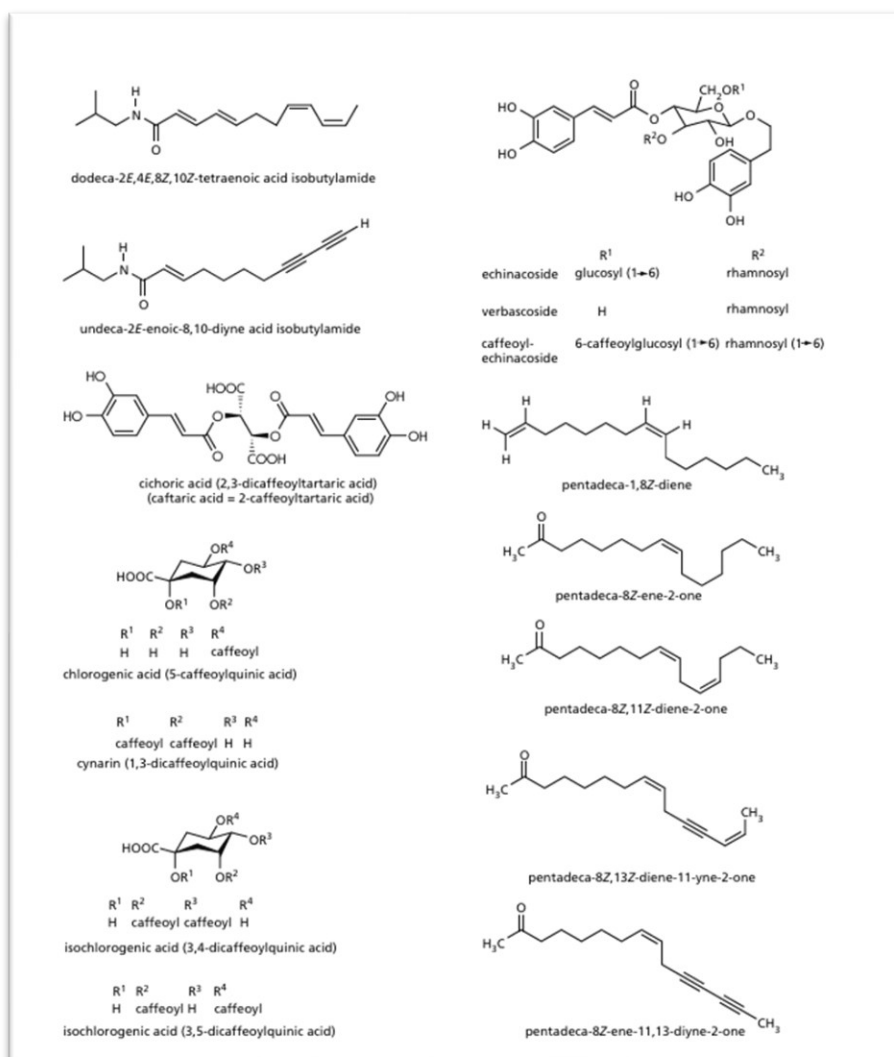


Figura 20 - Strutture dei principali composti di *E. purpurea*

Questi componenti chimici sono di notevole interesse per la ricerca, poiché sono alla base delle potenziali proprietà terapeutiche associate a *E. purpurea*. La composizione chimica di *E. purpurea* è caratterizzata da un'ampia gamma di composti bioattivi distribuiti nelle diverse parti della pianta (Figura 21). La radice, con i suoi alchilammidi e glicoproteine, sembra essere una fonte particolarmente preziosa di composti bioattivi (Petkova N. et al., 2023). Inoltre, la presenza di polisaccaridi, derivati dell'acido caffeico e oli volatili in varie parti della pianta contribuisce ad arricchire la complessità chimica della pianta. Uno schema delle principali attività biologiche e farmacologiche di questi composti è rappresentato in Figura 22 (Burlou-Nagy C. et al., 2022).

Chemical components	Plant part
Alkamides	Root, aerial part
Polysaccharide: Pectin-like polysaccharide	Root, aerial part
Caffeic acid derivatives: Chicoric acid, caftaric acid	Root, aerial part
Glycoprotein	Root
Flavonoids: Luteolin, rutosid, nicotiflorin, rutin	Leaves
Alkaloids: Tussilagin, isotussilagin	Root, aerial part
Volatile constituents: germacrene D, α -phellandrene, β -caryophyllene, γ -curcumene, α -pinene, δ -cadinene, α -cadinol	Root, leaves, flower

Figura 21 – Principali componenti chimici e loro distribuzione nella pianta

Bioactive Compounds	Biological and Pharmacological Effects
Alkylamides	Anti-inflammatory
	Immunomodulatory
	Modulation of macrophages
	Reduction of NO and tumor necrosis factor - α
	Mediators of antiviral immunity
	Cannabinoid receptor type 2
Bioactive Compounds	Biological and Pharmacological Effects
Polysaccharides	Antitumoral
	Antioxidant
	Antimicrobial
	Antifungal
	Antiviral
	Immunomodulatory
	Hypoglycemic
	Hepatoprotective
	Gastrointestinal-protective
Glycoproteins	Antidiabetic
	Immunomodulatory
Flavonoids	Antioxidant activity
	Anti-inflammatory
	Anti-ulcer activity
	Antiallergic
	Antiviral
Caffeic acid derivatives	Antioxidant activity
	Antisteoporotic activity
	Anti-inflammatory
	Antimicrobial
	Anti-tumoral
	Neuroprotective action

Figura 22 - Componenti chimici e loro attività biologiche e farmacologiche

In generale, si ritiene che nessun singolo componente o singoli gruppi di componenti sia responsabile delle attività terapeutica dell'*E. purpurea*. Piuttosto, diversi gruppi associati di componenti (alchilammidi, derivati dell'acido caffeico, polisaccaridi, alcheni) sembrano contribuire a questa attività (Barnes J. et al., 2005).

- Le alchilammidi, o alcammidi, sono un gruppo di ammidi degli acidi grassi e rientrano tra i composti bioattivi più importanti in *E. purpurea* (Selamoğlu Z. et al., 2025). Sono presenti almeno 20 alcammidi, principalmente isobutilammidi di acidi grassi a catena lineare con legami olefinici e/o acetilenici (Barnes J. et al., 2005). Questi composti, che si trovano principalmente nelle radici e nelle parti aeree della pianta, hanno dimostrato di avere proprietà immunomodulanti. Si ritiene che le alcammidi interagiscano con il sistema endocannabinoide e contribuiscano alla capacità della pianta di stimolare il sistema immunitario, ridurre l'infiammazione e combattere le infezioni microbiche (Clifford L. et al., 2002).
- I fenilpropanoidi altro non sono che derivati dell'acido caffeico come glicosidi dell'acido caffeico, esteri dell'acido caffeico e di acido tartarico. Miscele variabili di derivati dell'acido caffeico sono presenti nelle tre specie e si trovano principalmente nelle radici (Pietta P. et al., 1998).
- I derivati dell'acido caffeico sono un altro gruppo importante di composti presenti in *E. purpurea*. L'echinacoside, un derivato principale dell'acido caffeico, viene spesso evidenziato per i suoi effetti antiossidanti e antinfiammatori. Questi composti aiutano a ridurre lo stress ossidativo e giocano un ruolo importante nella funzione immunitaria. Altri composti fenolici, come l'acido clorogenico e i suoi derivati, sono stati anch'essi identificati e si ritiene contribuiscano agli effetti terapeutici della pianta (Selamoğlu Z. et al., 2025).
- I polisaccaridi sono carboidrati complessi particolarmente abbondanti nelle radici di *E. purpurea*. Questi composti sono essenziali per il funzionamento del sistema immunitario, perché stimolano l'attività dei globuli bianchi come macrofagi e neutrofili, componenti cruciali dei meccanismi di difesa del corpo. I polisaccaridi contribuiscono alle proprietà immunostimolanti della pianta migliorando la capacità del corpo di combattere le infezioni (Lee T.-T. et al., 2010).

- Le glicoproteine sono coinvolte in varie attività biologiche, incluso il miglioramento delle risposte immunitarie e l'azione come agenti antinfiammatori. Potrebbero anche contribuire alla capacità della pianta di ridurre le reazioni allergiche e favorire la guarigione delle ferite (Selamoğlu Z. et al., 2025).
- I flavonoidi, tra cui rutina, quercetina e nicotiflorina, sono abbondanti in *E. purpurea* e mostrano una significativa attività antiossidante. In particolare, la rutina è ben nota per le sue proprietà antinfiammatorie e per la capacità di rafforzare i capillari. È stato dimostrato che questi flavonoidi proteggono dai danni ossidativi, riducono l'infiammazione e supportano la salute cardiovascolare (Lee T.-T. et al., 2010).
- L'olio essenziale, estratto delle parti aeree dell'*E. purpurea*, contiene una grande varietà di composti volatili come borneolo, acetato di bornile, germacrene D, cariofillene e sesquiterpeni. Tali composti possiedono proprietà antinfiammatorie e antimicrobiche. Gli oli derivati dall'*E. purpurea* sono stati studiati per la loro capacità di alleviare i sintomi di raffreddori e infezioni respiratorie (Yu D. et al., 2013).

3.4 Attività farmacologiche

La composizione chimica di *E. purpurea* è caratterizzata da un'ampia gamma di composti bioattivi distribuiti in diverse parti della pianta (Vu T.-M.-H. et al., 2024). Questi costituenti chimici sono di grande importanza nella ricerca farmacologica, poiché sono la base delle sue potenziali proprietà terapeutiche.

Esiste una vasta letteratura scientifica sulle attività farmacologiche delle specie di Echinacea basata su studi *in vitro* e *in vivo*. La ricerca si è concentrata principalmente sull'indagine dell'attività immunomodulanti delle preparazioni di Echinacea, anche se sono state esplorate anche altre attività come proprietà antivirali, antifungine, antinfiammatorie e antiossidanti.

In Figura 23 si mostra uno schema riassuntivo delle principali attività biologiche e farmacologiche della *E. purpurea*, mentre in Tabella 3 è riportato un riassunto delle attività farmacologiche e dei loro relativi meccanismi di azione.

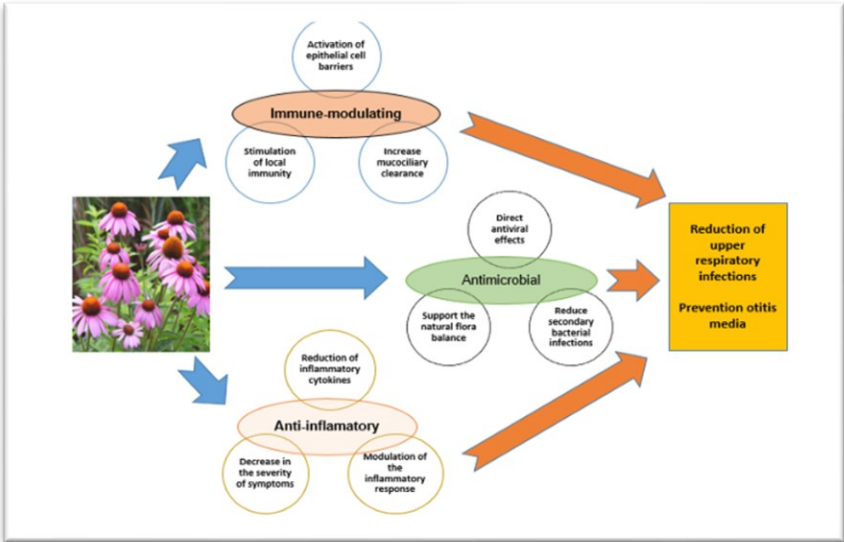


Figura 23 - Schema delle principali attività biologiche e farmacologiche dell’*E.purpurea*

Pharmacological Effects	Mechanism of Action
Immune System Stimulation Effects	Increases the activity of immune cells like macrophages, T-cells, and natural killer (NK) cells. Enhances cytokine production (IL-1, IL-6, TNF-α) which boosts immune responses.
Antiviral Effects	Inhibits viral replication and prevents viral entry into host cells. Particularly effective in reducing the severity of common cold symptoms.
Anti-inflammatory Effects	Modulates the NF-kB and MAPK pathways, balancing pro inflammatory and antiinflammatory cytokines, helping to reduce chronic inflammation.
Antioxidant Effects	Contains flavonoids and caffeic acid derivatives that neutralize free radicals and protect immune cells from oxidative damage.
Antibacterial Effects	Exhibits antibacterial properties, especially against respiratory pathogens, through the modulation of the immune response
Antifungal Effects	Some studies suggest that Echinacea purpurea may exhibit antifungal activity, especially against candida species.

Tabella 3 - Effetti farmacologici e rispettivi meccanismi d’azione dell’*E.purpurea*

3.4.1 Attività immunomodulante

L'*E. purpurea* contiene una varia gamma di composti bioattivi, tra cui alchilammidi, derivati dell'acido caffeico, polisaccaridi e glicoproteine, che si pensa siano alla base delle sue proprietà immunostimolanti. È stato dimostrato che questi componenti hanno la capacità di attivare sia l'immunità cellulare che quella umorale aumentando la produzione e l'attivazione dei globuli bianchi, dei linfociti, dei monociti e delle citochine. Sempre più ricerche indicano che l'*E. purpurea* possiede caratteristiche immunostimolanti. L'*E. purpurea* rafforza il sistema immunitario attraverso diversi meccanismi: migliorando la fagocitosi e stimolando i fibroblasti (Burlou-Nagy C. et al., 2022). Queste azioni aumentano la motilità dei globuli bianchi. Inoltre, l'*E. purpurea* migliora la funzione immunitaria aumentando la quantità, la funzionalità e la mobilità di diverse cellule del sistema immunitario, come neutrofili, leucociti polinucleati e cellule natural killer (NK), potenziando così l'immunità innata. Il meccanismo d'azione degli effetti immunomodulanti di *E. purpurea*, che può ridurre i sintomi di URTI (Upper Respiratory Tract Infection) e OM (*Otitis Media*), è stato proposto nella Figura 24 (Vu T.-M.-H. et al., 2024).

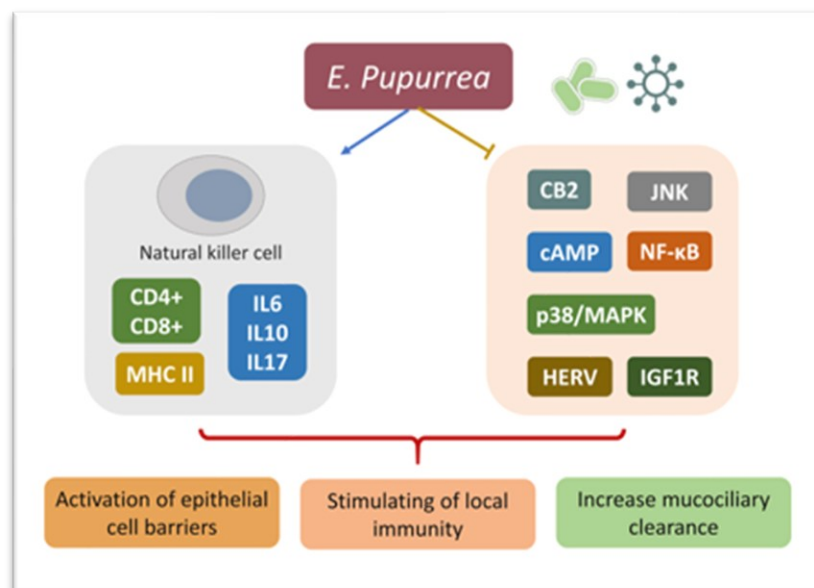


Figura 24 - Meccanismo d'azione di *E. purpurea* che favorisce la immunomodulazione

3.4.2 Attività antinfiammatoria

L'infiammazione gioca un ruolo cruciale nel mantenere e proteggere la salute umana. Tuttavia, un'infiammazione eccessiva è centrale nella patogenesi delle infezioni delle vie respiratorie pediatriche e dell'otite media, contribuendo al danno dei tessuti, alla gravità dei sintomi e alla progressione della malattia. Molti studi hanno dimostrato che alcanamidi, sesquiterpeni, polisaccaridi e derivati dell'acido caffeico presenti nelle radici e nelle parti aeree di *E. purpurea* mostrano effetti antinfiammatori (Burlou-Nagy C. et al., 2022). Studi *in vitro* dimostrano che una preparazione di *E. purpurea* ha ridotto l'infiammazione causata da alcuni batteri in una coltura di cellule epiteliali riducendo le citochine (Sharma S.M. et al., 2010). L'edema della zampa indotto da carragenina negli animali sperimentali è un test per valutare gli effetti anti-infiammatori degli estratti delle piante. La polvere di radice essiccata della pianta, somministrata ai topi (30-100 mg/kg), ha inibito l'edema della zampa in modo simile all'indometacina (Raso G.M. et al., 2002). Questo effetto può essere attribuito all'inibizione della COX-1 e, in misura minore, della COX-2 da parte delle alcanamidi (Manayi A. et al., 2015). Il meccanismo d'azione dei principi attivi responsabili degli effetti antinfiammatori di *E. purpurea*, complesso e multifattoriale e che potrebbe ridurre i sintomi di URTI e OM, è stato proposto nella Figura 25 (Vu T.-M.-H. et al., 2024).

Vari studi presenti in letteratura rivelano gli effetti di supporto al sistema immunitario e di regolazione dell'infiammazione dell'*E. purpurea*, evidenziando il suo potenziale ruolo terapeutico sia sull'attivazione delle cellule immunitarie sia sulle malattie infiammatorie. In particolare, i suoi effetti sulla via di segnalazione cellulare offrono una prospettiva importante per capire come la pianta possa modulare la risposta immunitaria. Tuttavia, il modo in cui gli effetti dell'Echinacea sull'immunità e sull'infiammazione rispondono a diverse dosi, tempi di applicazione e variabilità individuali dovrebbe essere supportato da studi più completi. In particolare, i risultati dell'uso a lungo termine, sulla tolleranza immunitaria e sui possibili effetti avversi dovrebbero essere ulteriormente indagati (Selamoğlu Z. et al., 2025).

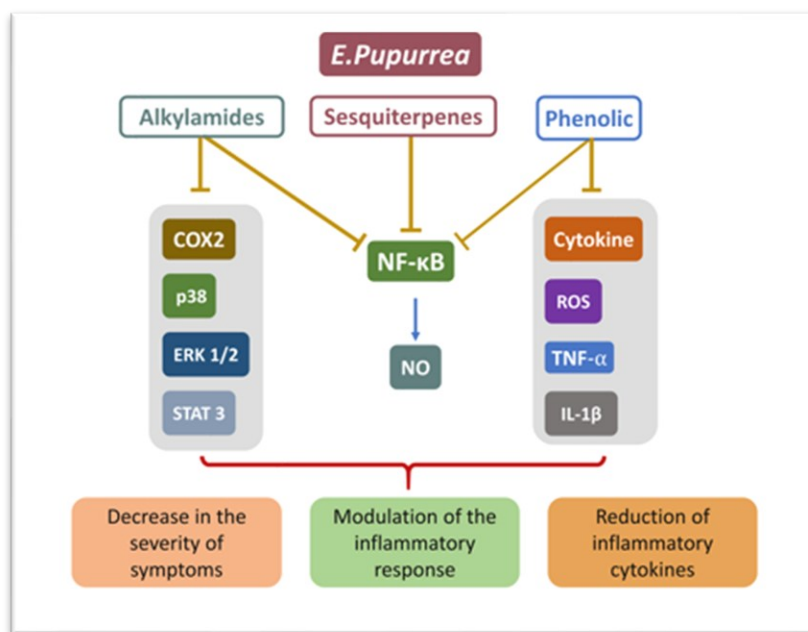


Figura 25 - Meccanismo di azione proposto per l'effetto antinfiammatorio di *E. purpurea*

3.4.3 Attività antivirale

Le alchilammidi e i derivati dell'acido caffeico presenti negli estratti di *E. purpurea* hanno dimostrato di inibire la replicazione e l'attacco dei virus, in particolare del virus respiratorio sinciziale (RSV), del virus dell'influenza e del rinovirus (Vu T.-M.-H. et al., 2024). In un altro studio, si è dimostrato che l'*E. purpurea* riduceva la durata dei sintomi associati alle infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI). I risultati suggerivano il suo potenziale per prevenire l'insorgenza di infezioni virali e per accorciare la durata della malattia. Studi futuri dovrebbero approfondire gli effetti dell'Echinacea contro vari patogeni, i suoi meccanismi d'azione e la sua sicurezza a lungo termine. Inoltre, i costituenti attivi della pianta dovrebbero essere definiti più chiaramente per garantire la standardizzazione nelle applicazioni cliniche. In questo contesto, studi controllati che tengano conto della variabilità aiuteranno a chiarire gli effetti della pianta sul sistema immunitario (Selamoğlu Z. et al., 2025).

3.4.4 Attività antimicrobica

L'*Echinacea purpurea* rappresenta una promettente terapia complementare con il potenziale di ridurre la dipendenza dagli antibiotici, mitigare gli effetti avversi legati ai trattamenti con i farmaci di sintesi e fornire opzioni aggiuntive per gestire le infezioni respiratorie pediatriche in modo olistico e integrativo. Oltre alle sue proprietà immunomodulanti e antinfiammatorie, l'*E. purpurea* mostra un'attività antimicrobica diretta contro sia i patogeni virali che batterici implicati nelle infezioni respiratorie pediatriche. I componenti chimici responsabili delle proprietà antimicrobiche di *E. purpurea* comprendono alchilammidi (Burlou-Nagy C. et al., 2022), composti volatili nell'olio essenziale (Dosoky N.S. et al., 2023), polisaccaridi e derivati dell'acido caffeico. I componenti di *E. purpurea* esercitano effetti antibatterici interrompendo l'integrità della membrana cellulare batterica, inibendo la formazione di biofilm e riducendo così potenzialmente il rischio di complicazioni batteriche secondarie nelle URTI pediatriche. Inoltre, esperimenti *in vitro* hanno evidenziato un'attività antivirale e antibatterica diretta dei componenti di *E. purpurea* contro i patogeni comuni implicati nelle URTI pediatriche e nell'OM. Il meccanismo d'azione degli effetti antibatterici di *E. purpurea*, probabilmente legato a URTI e OM, è stato proposto in Figura 26 (Vu T.-M.-H. et al., 2024). Altri studi suggeriscono che gli effetti antibatterici e immunomodulatori dell'*E. purpurea* non si limitano agli effetti diretti contro specifici patogeni, ma operano anche tramite meccanismi biologici che modulano la risposta immunitaria. In particolare, gli effetti dei componenti dell'olio essenziale della pianta sull'attivazione dei neutrofili suggeriscono un potenziale ruolo nella regolazione del sistema immunitario innato (Selamoğlu Z. et al., 2025).

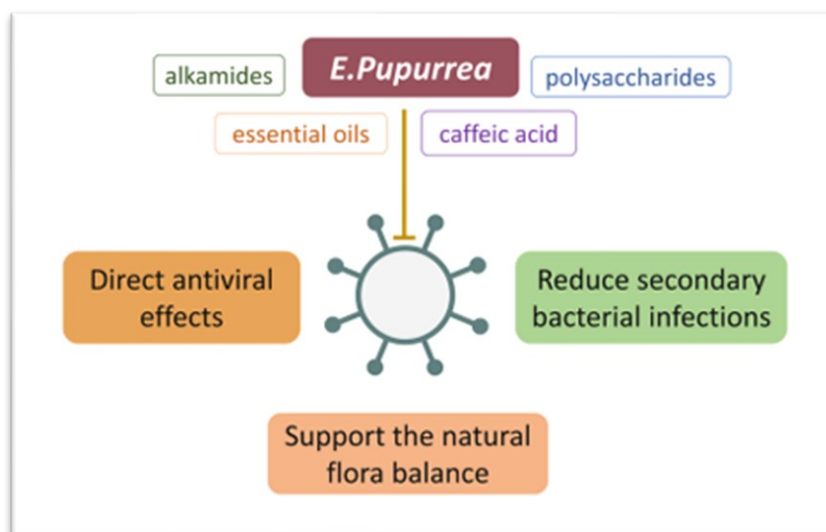


Figura 26 - Meccanismo d'azione dell'*E.purpurea* responsabile del suo effetto antibatterico

3.4.5 Attività antiossidante

La proprietà antiossidante di *E.purpurea* si ritrova nella parte aerea composta da componenti polifenolici bioattivi. I polifenoli sono antiossidanti ottenuti dalle piante, che possiedono proprietà fotoprotettive, anticancerogene e antinfiammatorie. Gli antiossidanti sono composti che possono fermare la reazione di ossidazione innescata dai radicali liberi. L'attività di cattura dei radicali liberi degli estratti è correlata al loro contenuto di acido cicorico e alle alcammidi, altri costituenti dell'*E.purpurea* che non mostrano attività antiossidante, ma sono in grado di aumentare l'attività dell'acido cicorico (Manayi A. et al., 2014). La proprietà antiossidante di *Echinacea purpurea* potrebbe ridurre anche lo stress ossidativo cellulare. Si pensa che i componenti antiossidanti possano contribuire alla prevenzione dell'infiammazione e delle malattie croniche proteggendo le cellule immunitarie dagli effetti dannosi dei radicali liberi. In particolare, le proprietà inibitorie della perossidazione lipidica di questi composti suggeriscono che potrebbero avere un potenziale valore terapeutico per condizioni legate allo stress ossidativo (Selamoğlu Z. et al., 2025). Le proprietà antiossidanti della pianta sono benefiche per prevenire l'invecchiamento della pelle riducendo al minimo i danni

alla pelle e neutralizzando gli effetti dannosi dei radicali liberi e delle specie reattive dell'ossigeno (Burlou-Nagy C. et al., 2022).

3.5 L'*Echinacea purpurea* per il trattamento delle affezioni dell'apparato respiratorio nei bambini

3.5.1 Le affezioni dell'apparato respiratorio nei bambini

Le infezioni acute delle vie respiratorie (RTI), come il raffreddore comune, le tonsilliti, la febbre o le otiti costituiscono le malattie più frequenti nella civiltà occidentale e uno dei motivi più frequenti per cui i genitori portano i figli dai medici in tutto il mondo. Sebbene i raffreddori siano per lo più benigni, causano oltre 40 milioni di giornate di scuola e lavoro perse ogni anno solo negli Stati Uniti. I bambini sono particolarmente suscettibili ai raffreddori, con 6–12 episodi all'anno rispetto ai 2–4 episodi annuali negli adulti (Heikkinen T. et al., 2003). I bambini tendono anche a sviluppare sintomi più gravi e mostrano un maggior tasso di complicazioni. Circa il 70% delle assenze scolastiche e l'85% delle esacerbazioni d'asma sono legate ai comuni raffreddori. Nei bambini, i sintomi durano sostanzialmente più a lungo che negli adulti, in media 15 giorni, e alcuni sintomi (la tosse, ad esempio) possono persistere fino a 25 giorni. Tra i principali agenti causali nei casi pediatrici ci sono diversi virus come il rinovirus, il virus dell'influenza e il virus respiratorio sinciziale (RSV) (Vu T.-M.-H. et al., 2024). Le variazioni di temperatura ambientale, soprattutto durante la stagione fredda, spesso indeboliscono il sistema immunitario e aumentano il rischio di ammalarsi di raffreddore, aumentando di conseguenza il rischio di infezioni delle vie respiratorie superiori. I trattamenti convenzionali si basano principalmente su antipiretici, decongestionanti e sedativi della tosse, spesso somministrati come rimedi da banco. Gli antibiotici amoxicillina e azitromicina sono frequentemente prescritti per il trattamento delle URTI e dell'OM, anche se la loro efficacia contro le infezioni virali è molto limitata e comportano rischi di sviluppo di resistenza e effetti collaterali (Weishaupt R. et al., 2020).

3.5.2 Studi clinici

Oltre agli approcci farmaceutici, diverse specie di piante, tra cui l'*Echinacea purpurea*, sono state esplorate per i loro benefici terapeutici.

Per questo si è registrato un interesse sempre crescente da parte della comunità scientifica nei confronti dell'*Echinacea purpurea* (L.) Moenc, per verificare le proprietà benefiche della pianta sulle infezioni acute delle vie respiratorie (RTI), in particolare nella parte alta delle vie respiratoria (URTI).

- Weishaupt R. et al. nel 2020 hanno condotto uno studio clinico multicentrico e randomizzato sulla sicurezza e sugli effetti dose dipendenti dell'Echinacea nel trattamento degli episodi di raffreddore acuto nei bambini.
 - Noaman M. et al. nel 2023 hanno condotto uno studio controllato randomizzato prospettico sull'effetto di *Pelargonium sidoides*, *Echinacea purpurea* e Azitromicina, da soli o in combinazione, sulla tonsillite ricorrente nei bambini.
 - Sohrevardi S. et al. nel 2023 hanno condotto uno studio retrospettivo trasversale sull'effetto dell'Echinacea nella prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie superiori nei bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta.
 - Ogal M. et al. nel 2021 hanno condotto uno studio clinico controllato, in doppio cieco, randomizzato sull'effetto dell'Echinacea nella riduzione dell'uso di antibiotici nei bambini prevenendo le infezioni delle vie respiratorie.
 - Pham T.-P.-T. et al. nel 2025 hanno condotto una revisione sistematica e una meta-analisi sull'efficacia e sicurezza dell'*E.purpurea* nel trattamento delle infezioni delle vie respiratorie superiori e delle complicazioni dell'otite media nei bambini.
- Nello studio condotto da Weishaupt (Weishaupt R. et al., 2020) sono stati testati gli effetti terapeutici e la sicurezza delle compresse Echinaforce® Junior (EFJ), un rimedio commerciale contenente estratto di Echinacea formulato per essere adatto all'uso da parte di pazienti sotto i 12 anni.

L'obiettivo di questo studio clinico era valutare la sicurezza e indagare sistematicamente se un aumento della dose giornaliera di EFJ potesse ridurre la durata e la gravità degli episodi di raffreddore nei bambini in condizioni reali. Le prove degli effetti sono state

ottenute confrontando due gruppi di dosaggio (3×1 compressa EFJ/giorno vs. 5×1 compressa EFJ/giorno) per evidenziare eventuali effetti dose-risposta.

Lo studio è stato progettato come uno studio clinico multicentrico randomizzato, a gruppi paralleli, open-label secondo le linee guida certificate e approvate. I bambini/genitori idonei sono stati reclutati da studi pediatrici in tutta la Svizzera.

Sono stati reclutati 79 bambini sani di età compresa tra 4 e 12 anni, dopo aver ricevuto il consenso informato firmato dai loro genitori. Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione:

- predisposizione a infezioni respiratorie complicate al momento della visita di inclusione;
- partecipazione a sperimentazioni cliniche negli ultimi 30 giorni;
- assunzione di farmaci antimicrobici, antivirali o immunosoppressori;
- assunzione di sostanze saliciliche o broncodilatatori;
- interventi chirurgici negli ultimi 3 mesi;
- diabete mellito noto, rinite allergica, atopia, asma, fibrosi cistica, displasia broncopolmonare, malattie del sistema immunitario, disturbi degenerativi (come malattie autoimmuni, AIDS o leucosi), disturbi metabolici o di assorbimento, problemi al fegato o ai reni, altre condizioni gravi di salute;
- allergia nota alle piante appartenenti alla famiglia delle *Compositae* (Camomilla o Tarassaco) o a qualsiasi componente del prodotto sotto studio.

I bambini sono stati equamente distribuiti nei due gruppi di osservazione: 39 per il gruppo EFJ "bassa dose", ossia 3×1 compressa al giorno (3X1 Echj) e 40 per il gruppo "alta dose", ossia 5×1 compressa al giorno (5X1 Echj). I bambini idonei hanno effettuato una visita medica e nonostante le differenze di età e le variabili corporee, i due gruppi sono risultati omogenei per quanto riguardava episodi di raffreddore nelle passate stagioni. I bambini/genitori sono stati dotati di diari per registrare i sintomi quotidiani.

Ogni giorno, durante episodi di raffreddore attivo, i sintomi di naso che cola, naso congestionato, starnuti, tosse, tremori, malessere, mal di testa/dolore agli arti e mal di gola dovevano essere valutati come "gravi" (3), "moderati" (2), "lievi" (1), "assenti" (0) o "non valutabili" (X). Variabili aggiuntive, tra cui la qualità del sonno, sono state valutate seguendo gli stessi criteri e la temperatura corporea è stata registrata in °C tramite un termometro elettrico. Per l'analisi, le valutazioni di "non valutabile" (X) sono state

sostituite con "lieve" (1). È stato registrato un punteggio giornaliero dei sintomi (SSc) per sintomi singoli e è stato calcolato un punteggio totale giornaliero dei sintomi (TSSc) combinando tutti i punteggi dei sintomi. Alla visita finale sono stati contati 2 farmaci restituiti per valutare l'aderenza, e i bambini sono stati sottoposti a visita medica e a una valutazione finale delle variabili di sicurezza ed efficacia. Dopo ogni ciclo di trattamento la tollerabilità soggettiva globale è stata valutata da medici e genitori/figli, mentre l'efficacia soggettiva è stata rilevata da genitori/bambini. Entrambi possono essere valutati come "molto buoni" (1), "buoni" (2), "moderati" (3) o "scarsi" (4). L'accettazione è stata determinata chiedendo ai genitori/figli alla seconda visita se volevano usare di nuovo il farmaco.

Nel prodotto usato, Echinaforce® Junior (EFJ) (Figura 27), una compressa contiene 400mg di estratto idro-alcologico (65% v/v) di *Echinacea purpurea* appena raccolta.



Figura 27 - Echinaforce® Junior

Complessivamente, durante i circa 5 mesi di osservazione, che coprivano un'intera stagione di raffreddori e influenza, sono stati segnalati 130 episodi di raffreddore divisi in 68 bambini nel gruppo 3X1 Echj e 62 episodi per i bambini nel gruppo 5X1 Echj.

Gli episodi di raffreddore trattati con EFJ sono durati, in media, $7,5 \pm 3,5$ giorni (Figura 28) nello specifico $8,1 \pm 3,5$ per 3X1 Echj e $6,9 \pm 3,5$ per 5X1 Echj. La durata dei raffreddori riportata in letteratura è soggetta a variazioni, a causa dell'eterogeneità riguardo al contesto di reclutamento. Basandosi su articoli in letteratura scientifica e trial clinici specifici che hanno studiato la durata delle infezioni delle vie respiratorie acute non trattate, gli episodi di raffreddore nei bambini di ≤ 7 anni durano circa 8–14 giorni. Confrontandoli con questi dati, la durata del raffreddore con il trattamento EFJ sembra essere più breve. Allo stesso modo, l'aumento della dose di EFJ da tre a cinque compresse al giorno ha ulteriormente ridotto la durata dell'episodio di circa un giorno, rafforzando ulteriormente la correlazione dose-effetto.

Al giorno 10 del trattamento con EFJ, la maggior parte dei bambini in questo studio si era completamente ripresa dai sintomi del raffreddore (Figura 29). La percentuale di non rispondenti non superava l'8,7% nel gruppo ad alta dose e il 23,5% nel gruppo a bassa dose. Il confronto con i dati in letteratura ha riportato che circa il 50% dei bambini con episodi di raffreddore non trattati era ancora sintomatico al giorno 10 e ha raggiunto il livello del 10% di non rispondenti solo dopo il giorno 15. Genitori/bambini hanno valutato soggettivamente l'efficacia dell'EFJ principalmente in modo positivo (“buono” o “molto buono”) dopo ogni episodio.

Collective	Parameter	Daily Dosage Regimen		Wilcoxon Test (<i>p</i> Value)
		3 × 1 EFJ ¹	5 × 1 EFJ ¹	
ITT ²	Number of cold episodes	61	59	
	CSD ⁴ per study group, days ± SD	494	410	0.022
	CSD ⁴ per patient, days ± SD	13.9 ± 6.41	12.5 ± 6.88	0.362
	Episode duration, days ± SD	8.10 ± 3.52	6.90 ± 3.48	0.046
	Responder/non-responder rate, % ⁵	80.3/19.7	89.3/10.7	0.21

Figura 28 - Durata media di tutti gli episodi e numero cumulativo di giorni di malattia per paziente

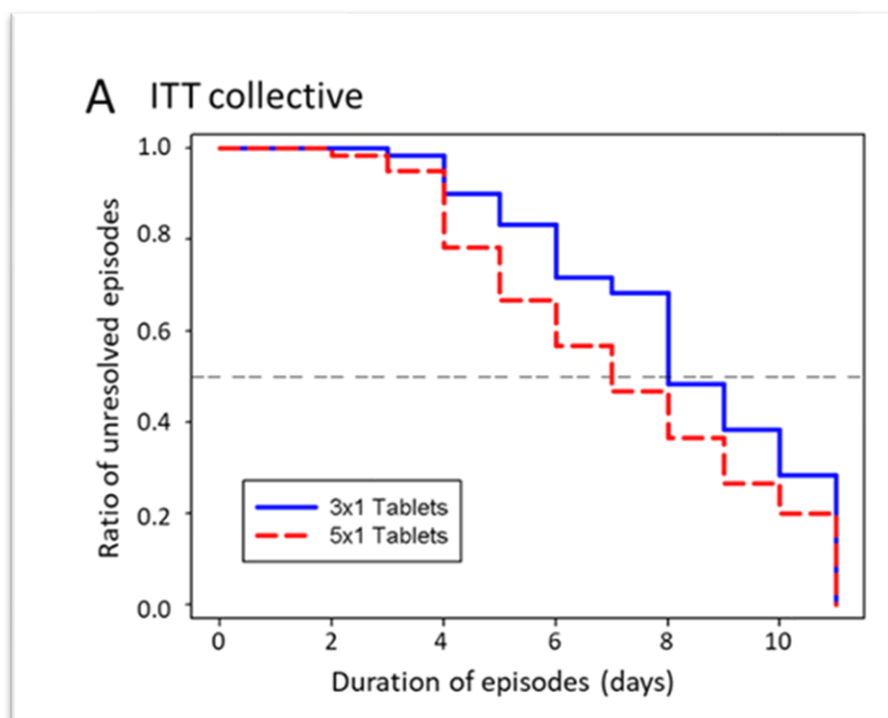


Figura 29 – Curva del rapporto degli episodi non risolti per i due gruppi: curve di stima di Kaplan–Meier del rapporto di episodi non risolti per giorno di trattamento con Echinaforce® Junior (EFJ)

Durante il periodo di osservazione dello studio è stata registrata una media di 1,9 episodi di raffreddore per paziente. Questo rappresenta circa il 29% in meno di episodi di raffreddore rispetto alle stagioni passate (3,1-3,2 raffreddori/anno). Poiché i pazienti sono stati trattati con EFJ, tale risultato si mostra in linea con risultati recenti secondo cui il trattamento in acuto di infezioni respiratorie con estratti di Echinacea può avere un effetto positivo sul tasso di recidiva dell'infezione. I bambini trattati con EFJ nello studio in esame hanno registrato in media 13,2 giorni di malattia cumulativi durante i 5 mesi di osservazione. Estrapolando approssimativamente a un anno intero, ciò rappresenta circa 16 giorni di malattia cumulativi in un anno intero; tale valore risulta inferiore alla media di 20 giorni di malattia cumulativi all'anno riportati per i bambini di ≤ 7 anni in assenza di interventi. Principalmente, i bambini trattati con dosaggio più elevato hanno mostrato un decorso complessivo più lieve (Figura 30). Nello studio in esame, la dose più bassa di EFJ ha portato un efficace sollievo dalla tosse dal quinto giorno in poi, mentre la dose più alta di EFJ ha fornito un sollievo efficace dal secondo giorno.

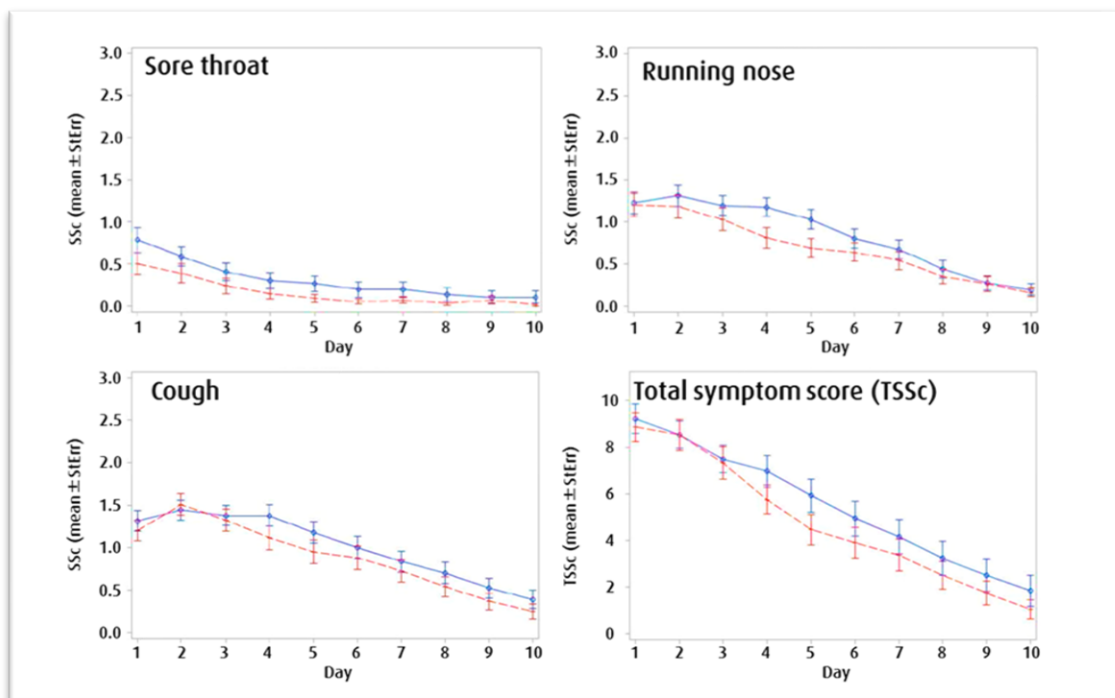


Figura 30 - Punteggio totale dei sintomi giornalieri (TSSc) calcolato sommando i punteggi di gravità di tutti i sintomi del raffreddore misurati. L'andamento dei sintomi è indicato con linee blu solide per i bambini del gruppo a basso dosaggio e con linee rosse tratteggiate per i bambini nel gruppo ad alto dosaggio

Si rileva inoltre che le compresse EFJ hanno mostrato un eccellente profilo di sicurezza nel trattamento acuto delle URTI. Entrambi i dosaggi di EFJ hanno ottenuto valutazioni di tollerabilità eccezionalmente positive (“buono” o “molto buono”) sia dai medici che dai genitori/bambini. Questo corrisponde bene alla bassa incidenza di eventi avversi, nessuno dei quali era correlato al trattamento.

Riassumendo, i dati presentati in questo studio supportano il profilo di sicurezza vantaggioso delle compresse Echinaforce® Junior e forniscono prove degli effetti clinici nel trattamento dei sintomi del raffreddore comune nei bambini.

Inoltre si registra in questo studio un tasso complessivo di prescrizione del 4,62% di antibiotici contro un tasso del 20,4% che i medici di base in Svizzera applicano come cura delle infezioni delle vie respiratorie. Si ipotizza che il basso tasso di prescrizione di antibiotici osservato sia dovuto alla riduzione della durata del raffreddore, alla gravità dei sintomi e ai tassi di recidiva nei bambini trattati con Echinacea.

- Noaman M. et al. nel 2023 hanno investigato nel loro studio il possibile effetto sinergico di *Echinacea purpurea* o *Pelargonium sidoides* con l'Azitromicina (AZT) per os, rispetto all'uso della sola AZT nei bambini affetti da attacchi ricorrenti di tonsillite acuta.

In questo studio sono stati inclusi 400 pazienti pediatrici. Tutti i pazienti rispettavano i criteri per la tonsillite ricorrente. Sono stati inclusi bambini di entrambi i sessi con un'età compresa tra 3 e 13 anni. Il quadro clinico della tonsillite acuta comprendeva febbre, mal di gola a riposo e durante la deglutizione, iperemia e gonfiore delle tonsille con o senza secrezioni purulente sulle tonsille.

I pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi in modo equilibrato (Figura 31).

- Gruppo A: gruppo di controllo che non ha ricevuto alcun farmaco profilattico.
- Gruppo B: dose profilattica di AZT per 6 giorni consecutivi al mese per 6 mesi.
- Gruppo C: dose di AZT come nel gruppo B più estratto commerciale di Echinacea in una dose di 250 mg di Echinacea, 3 volte al giorno per 10 giorni consecutivi al mese per 6 mesi.
- Gruppo D: AZT come nel gruppo B più estratto commerciale di *Pelargonium sidoides* in una dose di 10 gocce di *Pelargonium sidoides* nei pazienti sotto i 6 anni e 20 gocce nei pazienti sopra i 6 anni, 3 volte al giorno per 10 giorni consecutivi al mese per 6 mesi.

	Group A	Group B	Group C	Group D	P value
Age: mean $\pm$ SD	9.92 $\pm$ 2.4	9.16 $\pm$ 1.5	9.39 $\pm$ 1.4	9.44 $\pm$ 1.5	0.025
Male %	41%	47%	50%	54%	0.307

Figura 31 - Suddivisione per età e genere nei vari gruppi

Non sono stati osservati effetti collaterali significativi che richiedessero l'interruzione del farmaco, eccetto lievi disturbi gastrointestinali reversibili.

Come mostrato in Figura 32, il numero di attacchi nei 6 mesi precedenti all'iscrizione allo studio, così come i sintomi principali come mal di gola e artralgia, non presentavano differenze significative tra tutti e quattro i gruppi.

Clinical variable	Group A	Group B	Group C	Group D
Number of attacks of acute tonsillitis	6.35 ± 1.2	6.36 ± 1.2	6.47 ± 0.8	6.34 ± 0.7
Sore throat	8.19 ± 1.6	8.11 ± 1.4	8.36 ± 1.4	8.10 ± 1.1
Fever mean ± SD	9.43 ± 1.0	9.42 ± 0.9	9.75 ± 1.5	9.91 ± 1.2
Arthralgia mean ± SD	7.82 ± 0.9	7.93 ± 0.8	7.99 ± 0.7	8.06 ± 0.6

Figura 32 - Confronto tra i 4 gruppi riguardo al numero di attacchi di tonsillite acuta e agli episodi di mal di gola, febbre e artralgia nei 6 mesi precedenti al trattamento profilattico

L'esito nei gruppi valutato durante i 6 mesi del periodo profilattico è riassunto in Figura 33. Confrontato con il periodo pre-profilattico in ciascun gruppo separatamente si evidenzia una differenza statisticamente significativa riguardo al numero di attacchi così come a sintomi quali mal di gola, febbre e artralgia. Tutti i pazienti nei gruppi che hanno assunto la terapia (B, C e D) hanno registrato un numero di attacchi significativamente minore e una minore frequenza dei sintomi studiati (mal di gola, febbre e artralgia) rispetto ai pazienti nel gruppo di controllo (A) durante il periodo di trattamento profilattico.

Variable	Group B			Group C			Group D		
	before	after	P value	before	after	P value	Before	After	P value
Number of attacks Mean ± SD	6.36 ± 1.2	3.57 ± 1.8	< 0.001	6.47 ± 0.8	2.57 ± 0.50	< 0.001	6.34 ± 0.7	2.47 ± 0.5	< 0.001
Sore throat: mean ± SD	8.11 ± 1.4	5.67 ± .4	< 0.001	8.36 ± 1.4	3.50 ± 0.50	< 0.001	8.10 ± 1.1	3.47 ± 0.5	< 0.001
Fever mean ± SD	9.42 ± 0.9	6.47 ± .5	< 0.001	9.75 ± 1.5	3.46 ± 0.50	< 0.001	9.91 ± 1.2	3.43 ± 0.5	< 0.001
Arthralgia mean ± SD	7.93 ± 0.8	4.55 ± 1.0	< 0.001	7.99 ± 0.7	3.50 ± 0.50	< 0.001	8.06 ± 0.6	3.42 ± 0.50	< 0.001

Figura 33 - Confronto tra il periodo prima e durante il trattamento profilattico riguardo al numero di attacchi di tonsillite acuta e agli episodi di mal di gola, febbre e artralgia nei gruppi B, C e D

Analizzando i dati nel dettaglio si può concludere che sia i pazienti del gruppo C (AZT più *E.purpurea*) che del gruppo D (AZT più *Pelargonium sidoides*) hanno registrato un numero di attacchi e una frequenza dei sintomi studiati significativamente inferiori rispetto ai pazienti del gruppo B (solo AZT). Non si sono riscontrate differenze significative tra i gruppi gruppo C e D.

Gli autori dello studio in esame hanno concluso che la terapia profilattica combinata di AZT più estratto di Echinacea ha mostrato risultati significativi nella riduzione del numero e della gravità degli attacchi ricorrenti di tonsillite rispetto al gruppo che riceveva solo AZT.

Lo studio rileva inoltre che quando l'AZT è stato combinato con *Pelargonium sidoides* o con *E.purpurea* non sono state riportate interazioni, effetti avversi e l'efficacia dei singoli prodotti è risultata invariata.

- Nel 2021 è stato condotto uno studio retrospettivo trasversale (Sohrevardi S. et al., 2023) su bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta (ALL).

Lo studio è stato condotto su 60 bambini con una diagnosi definitiva di ALL. I pazienti sono stati equamente divisi in due gruppi (n=30).

Il gruppo di studio ha ricevuto uno sciroppo contenente estratto di radice di *E.purpurea*, 200 mg/ml (Kimiagar tos Company). Questo sciroppo è stato prescritto in quantità di 2 ml per bambini tra i 2 e gli 8 anni e 0,5 ml per i bambini tra 1 e 2 anni per 3 mesi. Il gruppo di controllo non ha ricevuto nulla.

Questi pazienti sono stati osservati valutando la durata e frequenza delle infezioni alle alte vie respiratorie (URTI) caratterizzate dai sintomi come starnuti, tosse, naso che cola, febbre, mal di gola e sinusite acuta.

È stata osservata una differenza significativa tra i due gruppi in termini di numerosità di primi episodi di infezioni alle vie respiratorie superiori, è stata osservata una differenza significativa tra i due gruppi considerando casi di reinfezione URTI.

La durata dei sintomi (in termini di giorni) nei due gruppi non ha mostrato differenze statisticamente significative.

Lo studio si proponeva di verificare l'efficacia dell'approccio fitoterapico in pazienti immunocompromessi, affetti da cancro, che sono a rischio maggiore di infezioni respiratorie che possono portare a complicazioni gravi e persino mettere a rischio la vita.

Valutando i risultati, gli autori hanno concluso che lo studio conferma l'efficacia dell'Echinacea, soprattutto nella prevenzione ma anche nel trattamento di una recidiva.

- È stata esaminata l'efficacia dell'Echinacea nella prevenzione e nella cura delle infezioni virali respiratorie e nella prevenzione delle complicazioni batteriche secondarie che potrebbe portare a una riduzione dei tassi di prescrizione di antibiotici nei bambini, utilizzando nuovamente il prodotto Echinaforce® Junior (Ogal M. et al., 2021).

A tal proposito sono stati selezionati e reclutati 203 bambini sani, di età compresa tra 4 e 12 anni, sottoposti a screening da 13 pediatri prima dell'inizio dello studio. I bambini reclutati sono stati divisi in due gruppi:

- Gruppo EFJ: 104 partecipanti a cui sono state somministrate compresse di Echinaforce® Junior da 400 mg di *E.purpurea*; le compresse sono state somministrate per la prevenzione secondo il foglio illustrativo approvato, tre volte al giorno, arrivando alla dose giornaliera totale di 1200 mg, che corrisponde al 50% della dose di prevenzione per adulti.
- Gruppo Vit C: 99 partecipanti a cui sono state somministrate compresse contenenti 50 mg di vitamina C.

Entrambe le compresse risultavano non distinguibili. Per questo studio, la vitamina C è stata considerata come trattamento di controllo con attività trascurabile e simile al placebo. Le compresse venivano somministrate 3 volte al giorno, fornendo una dose totale giornaliera di 150 mg di vitamina C, seguendo le raccomandazioni dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA).

Il numero cumulativo di giorni di raffreddore è stato di 429 giorni per EFJ e di 602 giorni per Vit C. Il rapporto indica il 47% in più di giorni con sintomi per Vit C e una superiorità statisticamente significativa. Con EFJ e Vit C, il 38,8% e il 55,1% dei bambini hanno avuto rispettivamente 61 e 86 episodi di raffreddore. L'Echinacea ha prevenuto il 32,5% degli episodi.

I campioni nasofaringei sono stati ottenuti da soggetti con EFJ producendo 57 rilevamenti positivi di virus (55,3%) rispetto ai 72 rilevamenti positivi (67,3%) nel gruppo Vit C.

Lo studio ha inoltre indagato se la prevenzione degli episodi di URTI con EFJ avrebbe portato meno complicazioni da URTI. Infatti, ci sono stati il 52,5% in meno di pazienti con complicazioni da URTI nel gruppo EFJ, nello specifico 10 pazienti (9,7%) rispetto a

20 pazienti (20,4%) nel gruppo Vit C. Il numero cumulativo di complicazioni da URTI è stato di 11 (10,7%) per il gruppo EFJ e 30 (30,6%) per Vit C, indicando una riduzione del rischio relativa e assoluta del 65,0% e 19,9%.

Sei bambini (5,8%) nel gruppo EFJ hanno richiesto ciascuno un singolo trattamento antibiotico per un totale di 45 giorni, rispetto a 15 bambini (15,3%) con 24 prescrizioni (24,5%) per 216 giorni nel gruppo Vit C. I risultati indicano una riduzione significativa del rischio relativa e assoluta per le prescrizioni di antibiotici. I giorni con antibiotici sono stati ridotti fino all'80,2%.

È stata calcolata una durata media degli episodi di URTI di $5,7 \pm 2,7$ giorni e $7,1 \pm 3,4$ giorni, indicando una riduzione della durata di 1,4 giorni nel gruppo EFJ. Al giorno 10, 29 episodi trattati con Vit C erano ancora sintomatici rispetto a 15 episodi con EFJ. Fino alla scomparsa dei sintomi, i punteggi aggregati dei sintomi dei singoli episodi di URTI ammontavano a $35,5 \pm 28,8$ e $53,5 \pm 42,8$, indicando una riduzione del 33,6% con EFJ. I giorni con febbre sono stati fortemente ridotti con EFJ, da una media di $4,9 \pm 6,6$ giorni a $1,6 \pm 4,3$ giorni, così come altri sintomi tipici delle malattie simil-influenzali: tosse, mal di testa o dolori agli arti.

In generale, il 98% dei genitori e dei ricercatori ha giudicato la tollerabilità di EFJ come buona o molto buona. Infatti non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra EFJ e il controllo relativamente agli effetti collaterali.

Pertanto l'uso di Echinacea, rispetto al gruppo di controllo trattato con vitamina C, ha portato a una significativa prevenzione dei giorni di raffreddore e delle infezioni delle vie respiratorie fino al 32,5%. I benefici includono una specifica prevenzione delle infezioni virali sviluppate, una marcata riduzione delle infezioni da virus influenzali. Le complicazioni delle infezioni delle vie respiratorie sono state ridotte del 65% e, infine, le prescrizioni di antibiotici sono state ridotte fino al 76,3%, ovvero di 171 giorni di trattamento, che per 103 bambini che assumono Echinacea per 4 mesi, si traduce in una riduzione dei giorni di terapia antibiotica di 4,98 giorni per bambino all'anno. La sicurezza dell'Echinacea è stata molto buona con numeri molto bassi di eventi avversi eventualmente collegati alla terapia, e non sono state riscontrate differenze tra il gruppo EFJ e il gruppo Vit C a questo riguardo.

- A riprova della efficacia della *Echinacea purpurea* è stata condotta una revisione sistematica e una meta-analisi sull'efficacia e sulla sicurezza dell'*Echinacea*

purpurea nel trattamento delle infezioni delle vie respiratorie superiori e delle complicazioni dell'otite media nei bambini (Pham T.-P.-T. et al., 2025).

Sono stati selezionati 9 studi per condurre la meta-analisi.

I partecipanti agli studi erano bambini sani di età compresa tra 1 e 12 anni. Negli studi sono state utilizzate *E. purpurea* e una combinazione di *E. purpurea* e *E. angustifolia*, impiegando varie parti della pianta come la radice e le parti aeree. Tra i 9 studi, quattro studi hanno utilizzato composti a base di *E. purpurea* prodotti negli Stati Uniti, due studi prodotti dalla Svizzera e i restanti tre studi prodotti provenienti dal Regno Unito, dalla Russia e dalla Germania.

Dalla meta-analisi dei risultati che riguardano le URTI raccolti nella Figura 34 gli autori hanno concluso che:

- La durata del trattamento con *E. purpurea* è efficace nel ridurre la durata del decorso delle URTI (Figura 34/A).
- L'uso di *E. purpurea* sembra essere ben tollerato, causando meno effetti collaterali rispetto al placebo, anche se la differenza non è statisticamente significativa (Figura 34/B).; inoltre la maggior parte degli effetti collaterali segnalati sono stati lievi e non sono state riportate reazioni gravi in nessuno degli studi inclusi (Figura 35).
- L'*E. purpurea* potrebbe ridurre significativamente l'incidenza di almeno un episodio di URTI nei bambini (fig. 34/C).
- Si è registrata una chiara riduzione dell'uso di antibiotici grazie all'impiego dell'*E. purpurea* nel trattamento delle infezioni delle vie respiratorie superiori nei bambini (fig. 34/D).

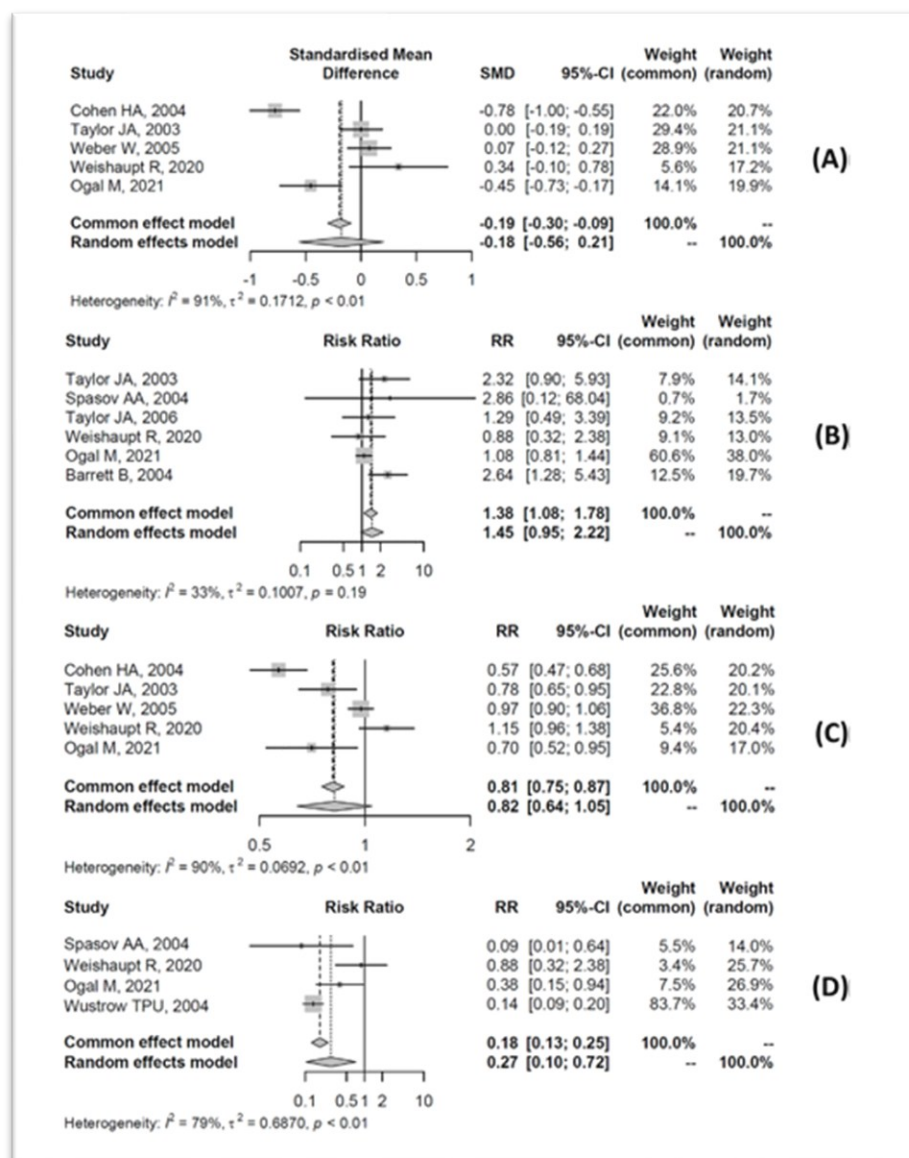


Figura 34 - Meta-analisi che valuta gli effetti dell'*Echinacea purpurea* sulle infezioni delle vie respiratorie superiori nei bambini, includendo: (A) Durata del trattamento, (B) Incidenza di eventi avversi, (C) Incidenza di almeno un episodio di infezione delle vie respiratorie superiori, e (D) Tassi di uso di antibiotici

Adverse reactions	Severity	Detailed description
Allergic reactions	Mild	Mild urticaria; itchiness; rash; choking
Gastrointestinal issues	Mild-moderate	Vomiting; diarrhea; stomachache
Infections	Moderate	Stomatitis; conjunctivitis
Fever	Mild	Some users may experience mild fever, though this is uncommon; scarlet fever
Dizziness	Mild	Some individuals may feel mild dizziness after taking <i>E. purpurea</i>
Drowsiness or insomnia	Mild-moderate	Some users may feel drowsy, while others might experience insomnia
Headaches	Mild-moderate	Mild to moderate headaches may occur, particularly with prolonged use of <i>E. purpurea</i>

Figura 35 – Effetti avversi registrati nella meta-analisi

Dalla meta-analisi dei risultati che riguardano le OM raccolti nella Figura 36 gli autori hanno concluso che:

- Lo studio non ha mostrato un effetto positivo significativo (fig. 36/A).
- Lo studio ha mostrato una riduzione significativa della frequenza di almeno un episodio di OM (fig. 36/B).

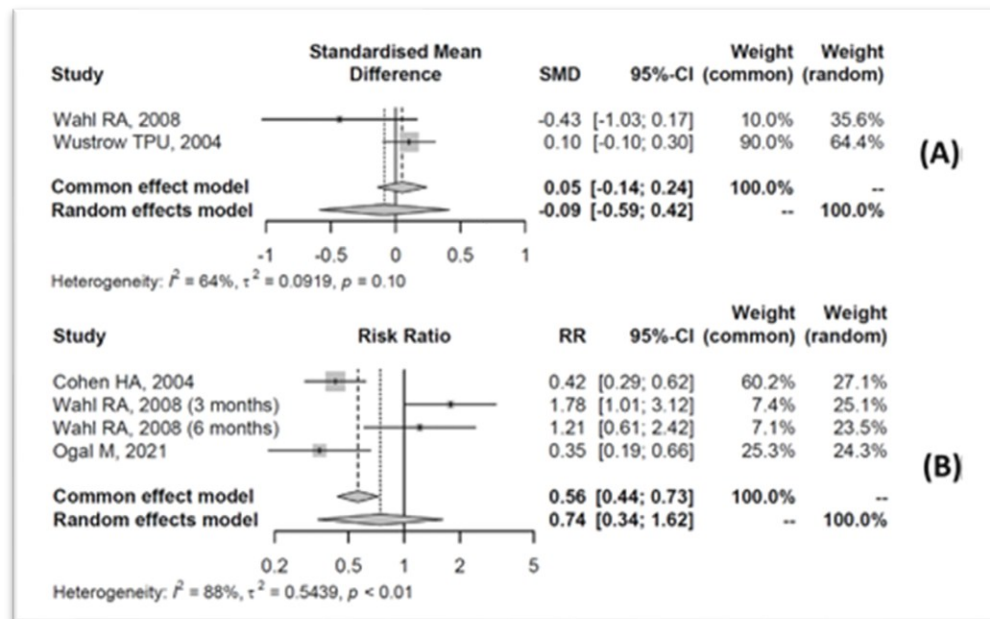


Figura 36 - Meta-analisi che valuta gli effetti dell'Echinacea purpurea sulle OM nei bambini, includendo: (A) Durata del trattamento, (B) Incidenza di almeno un episodio di OM

Gli autori hanno concluso che i risultati della meta-analisi sulle URTI nei bambini hanno evidenziato che l'*E. purpurea* aiuta a ridurre il tempo di trattamento, riduce l'incidenza di almeno un episodio e diminuisce il tasso di utilizzo di antibiotici. L'osservazione degli studi sugli eventi avversi ha mostrato che l'uso di *E. purpurea* tende a essere più sicuro rispetto al gruppo placebo (gli effetti collaterali più comuni sono eruzioni cutanee e orticaria), tuttavia questo risultato non è statisticamente significativo. Questa meta-analisi indica un aumento moderato degli eventi avversi, con la maggior parte degli eventi avversi segnalati che sono lievi e transitori (come dettagliato nella Figura 35). È importante notare che questi eventi non hanno portato a esiti clinici gravi né a interruzioni del trattamento. Considerando i benefici clinici significativi osservati, inclusi la riduzione

della durata del trattamento delle URTI, l'incidenza inferiore degli episodi e la minore dipendenza dagli antibiotici, il profilo rischio-beneficio supporta l'uso cauto di *E. purpurea* nei bambini. Per le complicazioni di *Otitis Media* nei bambini, una revisione degli studi più importanti ha evidenziato che l'*E. purpurea* è associata a una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di almeno un episodio. Per quanto riguarda il tempo di trattamento, l'*E. purpurea* non ha ridotto il numero di giorni di trattamento in modo statisticamente significativo.

Questi risultati suggeriscono che l'*E. purpurea* potrebbe essere un'opzione di trattamento aggiuntiva utile, aiutando a ridurre l'uso eccessivo di antibiotici nella cura pediatrica, un aspetto importante dato l'aumento della preoccupazione per la resistenza agli antibiotici.

3.6 Effetti indesiderati e controindicazioni

L'*E. purpurea*, anche se ampiamente usata per le sue proprietà di rafforzamento del sistema immunitario, può causare alcuni effetti collaterali, soprattutto se usata in modo improprio o in persone sensibili. Sebbene generalmente sia considerata sicura per un uso a breve termine, un uso prolungato o dosi eccessive possono portare a reazioni avverse. Uno degli effetti collaterali più comuni dell'*E. purpurea* è rappresentata dalle reazioni allergiche, soprattutto nelle persone allergiche alle piante appartenenti alla famiglia delle *Asteraceae*. I sintomi di una reazione allergica possono includere eruzioni cutanee, gonfiore, prurito e difficoltà respiratorie. Nei casi più gravi, una reazione allergica può portare all'anafilassi, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita. Le reazioni allergiche possono innescare una sovra-reattività del sistema immunitario a causa delle proprietà immunomodulanti della pianta. Questo richiede di considerare le sensibilità individuali e le tendenze allergiche esistenti, soprattutto quando si usano piante che stimolano il sistema immunitario. Per ridurre il rischio di reazioni gravi come l'anafilassi, è importante fare test allergici.

Un altro effetto collaterale è rappresentato da fastidi gastrointestinali, inclusi sintomi come nausea, crampi allo stomaco o diarrea. Questi effetti sono generalmente lievi e scompaiono dopo aver interrotto l'uso.

L'Echinacea stimola il sistema immunitario, il che può essere utile per combattere le infezioni. Tuttavia, nelle persone affette da malattie autoimmuni (come lupus, artrite reumatoide o sclerosi multipla), questa stimolazione potrebbe potenzialmente peggiorare la malattia. I suoi effetti immunostimolanti richiedono un uso attento in tali individui nei quali il sistema immunitario è iperattivo.

L'Echinacea può, inoltre, interagire con alcuni farmaci, in particolare con i farmaci immunosoppressori (come i corticosteroidi) e con i farmaci che influenzano l'attività degli enzimi del fegato (come il citocromo P450). Le sue proprietà stimolanti del sistema immunitario possono provocare interazioni con i farmaci progettati per sopprimere la funzione immunitaria (come gli immunosoppressori). Quindi, l'Echinacea può modificare il metabolismo di alcuni farmaci, aumentando o diminuendo la loro efficacia.

Sono stati riportati casi di irritazioni o reazioni cutanee dopo aver usato forme topiche di Echinacea, come creme o pomate. Queste reazioni possono includere arrossamento, prurito o eruzioni cutanee. È consigliabile fare un test su una piccola area della pelle prima di applicare i prodotti a base di *Echinacea* localmente. Tali reazioni sono di solito temporanee e si risolvono smettendo di usare il prodotto (Selamoğlu Z. et al., 2025).

Per quanto riguarda il suo uso durante la gravidanza e l'allattamento, ci sono pochi dati sulla sicurezza delle preparazioni a base di Echinacea: è consigliabile pertanto evitare un suo uso eccessivo in questi periodi come precauzione generale. Infatti sarebbero necessari ulteriori studi per stabilire il profilo di sicurezza dell'*Echinacea purpurea* durante la gravidanza e l'allattamento.

4. *CROCUS SATIVUS*

Lo zafferano è una delle spezie più costose e più antiche al mondo; il suo uso per scopi medicali è già documentato nel 1550 a.C. sul papiro di Ebers.

Deriva dalla pianta chiamata *Crocus sativus* L., dove *Crocus* deriva dal greco “krokos”, che significa fili o capelli in allusione ai suoi stigmi lunghi e sottili e *sativus* coltivato, significa addomesticato: questo evento si ritiene avvenne probabilmente intorno al 1600 a.C. a Creta, a partire dal *Crocus cartwrightianus* (dal nome del suo scopritore John Cartwright): infatti è famoso l’affresco (Figura 37) “Raccoglitori di zafferano”, rinvenuto negli scavi dell’età del bronzo a Akrotiri, dell’isola di Santorini in Grecia.



Figura 37 - Affresco “Raccoglitori di zafferano”

Da questa area iniziale il genere *Crocus* si è poi diffusa in altre parti del mondo, dal Nordafrica all’Egeo, dal Medio Oriente fino all’Asia centrale, sviluppando straordinarie capacità di resistenza: dai +40 °C delle pianure africane ai –20 °C delle vette montane dell’Himalaya.

Oggi lo ritroviamo infatti coltivato in varie parti del mondo: più dell'85% della produzione mondiale avviene in Iran, seguito dall'India al 4,5%, dalla Grecia e Marocco all'1,5% e all'1,4% rispettivamente; seguono poi altre nazioni tra cui Spagna, Italia, Cina (Figura 38) (Mzahri I. et al., 2021).

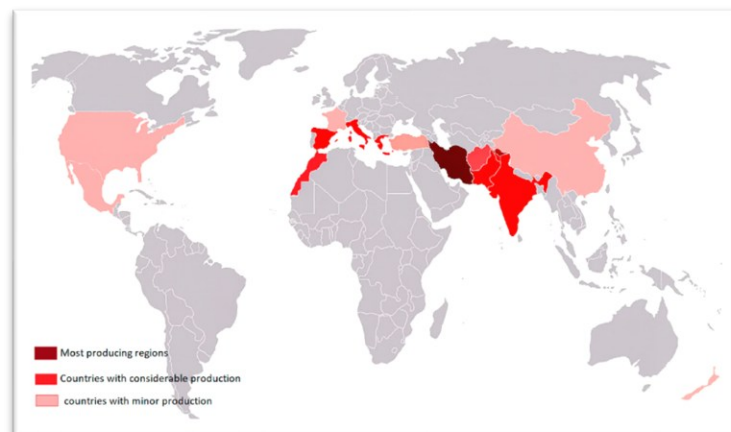


Figura 38 - Zone di coltivazione dello zafferano

4.1 Descrizione botanica

Lo zafferano appartiene alla grande famiglia delle *Iridaceae*, genere *Crocus* che a sua volta è caratterizzato da una grande varietà di specie, risultato di massiccia ibridizzazione, dovuta anche alla selezione naturale per potersi adattare a diversi habitat.

Solo un membro di questo genere è diventato la spezia più preziosa del mondo: la specie *Crocus sativus* (Figura 39) (Kothari D. et al., 2021).



Figura 39 - Tavola botanica del *Crocus sativus*

Lo zafferano è una specie triploide, per questo è sterile e non si può riprodurre attraverso i semi ma si sviluppa a partire dai suoi bulbi.

Presenta bulbi avvolti da tuniche fibrose, fusti brevissimi ipogei, alti tra i 10 e 25 cm, fiori protetti da spate membranose fino alla fioritura, tre stami maschili e uno stilo filiforme che si divide in tre stigmi, che sono il vero “oro rosso” e l’unica parte della pianta utilizzata come droga. Bassi e slanciati, i fiori si aprono in un ventaglio di colori che va

dal bianco al lilla al viola, con tre stami gialli (maschili) e tre stigmi femminili (Figura 40) (Mzahri I. et al., 2019). Quindi la pianta è ermafrodita, contenendo sullo stesso fiore sia gli organi riproduttivi maschili che femminili.

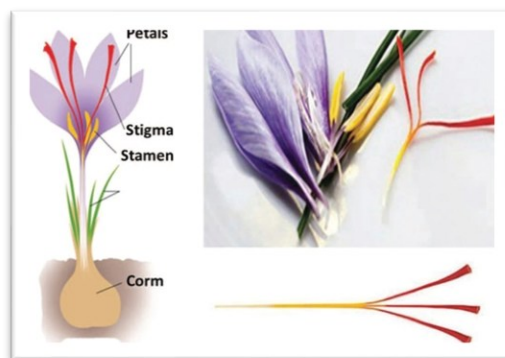


Figura 40 - Varie parti della pianta di zafferano; a destra particolare dello stilo che si apre in tre stigmi rossi

Il ciclo vitale della pianta è molto particolare, inverso rispetto alla maggior parte delle piante, fiorendo in autunno ed entrando in uno stato quiescente in primavera.

I bulbi vengono seminati a settembre (Figura 41), la fioritura è in ottobre-novembre, prima, dopo o contestualmente alla crescita delle foglie; dopo la fioritura (Figura 42) c'è lo sviluppo della parte ipogea, (radici e i bulbi) e delle foglie, con la produzione e l'immagazzinamento dei metaboliti che serviranno per la crescita e lo sviluppo dell'anno successivo; infine all'arrivo della primavera entra in uno stato di riposo vegetativo.

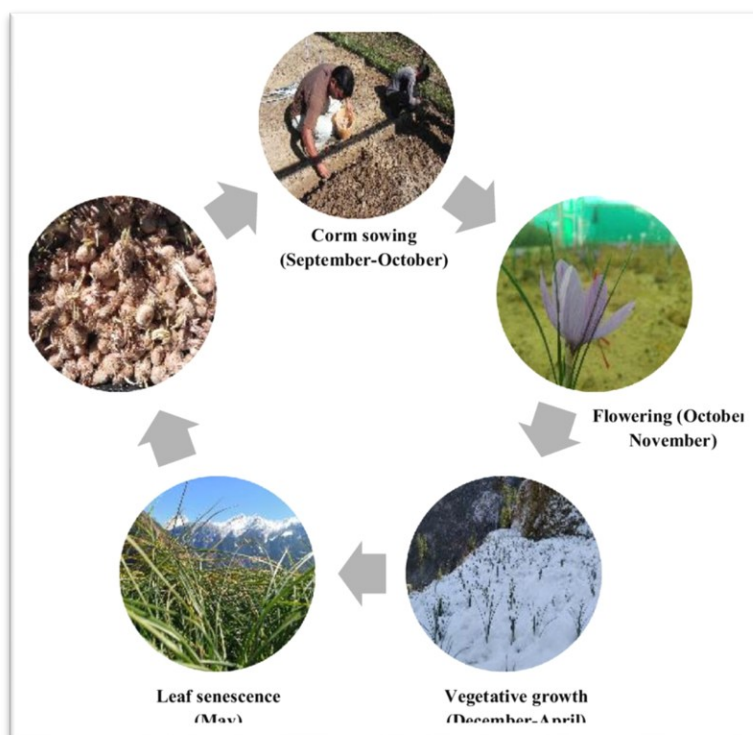


Figura 41 - Rappresentazione ciclo riproduttivo dello Zafferano in Himalaya (Kothari D. et al., 2021)



Figura 42 - Campo fiorito di Zafferano

I bulbi sono l'unico mezzo con cui si può riprodurre la pianta: hanno una forma ovoidale e sono ricoperti da una tunica scura per protezione. Dal bulbo maturo si possono formare da uno a tre gemme principali che cresceranno la stagione successiva, ma sono presenti anche gemme secondarie che rimarranno in stato quiescente da cui si formeranno solo delle foglie.

Lo zafferano ha due tipi di radici, un tipo fibroso e fino che si sviluppano dalla gemma madre, un tipo contrattile che si forma dalle gemme laterali (Figura 43).



Figura 43 - Morfologia della pianta di zafferano: (A) pianta; (B) tipi di radici; (C) foglie; (D) fiore (Mzabri I. et al., 2019)

Le condizioni per la crescita dello Zafferano sono molto variabili per questo si adatta a crescere in varie parti del mondo: dal livello del mare fino a 3000 m di altitudine, sopportando temperature che spaziano da quelle subtropicali a quelle continentali. Anche il tipo di suolo può essere vario, il pH migliore sarebbe neutro o leggermente alcalino. Non ha bisogno di fertilizzanti e richiede poca acqua: per questo può crescere anche in territori semi aridi. Può essere attaccato però da parassiti, soprattutto funghi chiamati: *Rhizoctonia violacea*, *Pythium irregulare*, *Fusarium solani*, *Phoma crocophila*, *Macrophomina phaseolina*. Questi infettano i bulbi: ciò è evidenziato dalla variazione del loro colore che può diventare bianco, nero o marrone.

Per prevenire questi attacchi fungini si può ricorrere a rotazioni della coltura, allontanamento dei bulbi malati e loro distruzione o trattamento con antifungini prima del loro impianto. Lo Zafferano può essere attaccato anche da virus o da animali come topi e

conigli: tutto ciò danneggia i fiori e porta ad una grande perdita di produzione (Mzabri I. et al., 2021).

Questi fatti associati al grande lavoro manuale che si cela dietro ogni fase della produzione, comportano l'elevato prezzo di questa spezia.

Ciò ha causato lo sviluppo del fenomeno dell'adulterazione del prodotto, una pratica illegale in cui la spezia viene "allungata" con altre piante di colore simile come il cartamo, la curcuma, la calendula, lo zenzero ecc.

Per determinare la qualità dello zafferano è stata istituita la Norma ISO 3632 (Mzabri I. et al., 2019) che elabora le specifiche e le metodiche di test da effettuare sullo Zafferano. In particolare, a seguito di analisi spettrofotometrica (UV-Vis), la normativa permette di classificare lo zafferano in tre "Categorie di qualità" (I, II, III) sulla base del tenore in Crocina, Picrocrocina e Safranale responsabili rispettivamente del colore, del sapore amaro e dell'aroma della spezia.

Nella Figura 44 è riportata la tabella contenente le caratteristiche richieste dalla Norma ISO 3632.

Caratteristiche	Categorie		
	I	II	III
Residui floreali (% max.)	0,5	3	5
Corpi estranei: foglie, steli, altro materiale vegetale (% max.)	0,1	0,5	1
Umidità e componenti volatili (% max.)			
Zafferano in filamenti	12	12	12
Zafferano in polvere	10	10	10
Ceneri sulla SS (% max.)	8	8	8
Potere amaricante espresso in lettura diretta dell'assorbanza di picrocrocina 257 nm sul secco	≥ 70	≥ 55	≥ 40
Potere aromatico espresso in lettura diretta dell'assorbanza del safranale a 330 nm sul secco			
Min.	20	20	20
Max.	50	50	50
Potere colorante espresso in lettura diretta dell'assorbanza di crocina a 440 nm sul secco	≥ 200	≥ 170	≥ 120
Coloranti acidi artificiali idrosolubili	assenti	assenti	assenti

Figura 44 - Norma Iso 3632

Molti ricercatori si sono prodigati per trovare un metodo di indagine per testare il lotti di zafferano in commercio, più efficiente rispetto a quelli indicati nella norma ISO 3632: un esempio è dato dall'uso dello spettrofotometro FT-IR con la tecnica ATR, che ha il vantaggio di effettuare prove non distruttive; tramite la tecnica FT-IR si determina l'impronta digitale delle spezie e quindi la possibilità, dopo elaborazione del dato, di risalire alla concentrazione percentuale di spezie estranee addizionate. Un altro esempio è l'indagine effettuata con NMR che porta ad un impronta digitale dei metaboliti molto efficiente, più efficace del metodo ISO 3632 per determinare l'alterazione dello zafferano, soprattutto se si trova in polvere (Kothari D. et al., 2021).

Un altro passaggio cruciale per la qualità del prodotto è l'essiccamento degli stigmi, durante il quale essi devono perdere almeno l'80% del loro peso. In base al luogo di coltivazione, questo può essere fatto con metodi tradizionali (essiccamento in strato sottile al sole) o con metodi moderni (essiccamento in forno, sottovuoto, con microonde, con infrarossi). E' stato provato che l'essiccamento in forno a 40 °C è migliore rispetto a quello con metodi tradizionali (Chaouqi S. et al., 2018). In uno studio (Chen D. et al., 2020) sono stati paragonati i vari metodi di essiccamento prendendo come parametro di riferimento il contenuto di crocina dei vari campioni: il più alto contenuto è stato trovato nel campione ottenuto attraverso un essiccamento in forno a 40 °C.

Poiché dal punto di vista economico solo gli stigmi sono interessanti, il resto del fiore è considerato uno scarto o viene usato come fertilizzante.

Tuttavia, i ricercatori hanno riportato che altre parti del fiore esercitano attività che possono essere utilizzate economicamente. È stata segnalata la presenza di kaempferolo (126 mg/g di peso secco), che mostra attività antiossidante e può essere utilizzato come integratore alimentare (Zeka K. et al., 2015). È stata evidenziata (Khoshsang H. et al., 2018) l'efficacia dei petali di fiore di zafferano come bioassorbente per rimuovere ioni Pb^{2+} nocivi dalle acque reflue (Figura 45). Il fiore di zafferano, quindi, attualmente considerato uno scarto, ha un enorme potenziale di utilizzo in modi diversi da parte delle industrie farmaceutiche e alimentari. Sviluppare queste applicazioni sarebbe anche un vantaggio per gli agricoltori che coltivano zafferano (Kothari D. et al., 2021).

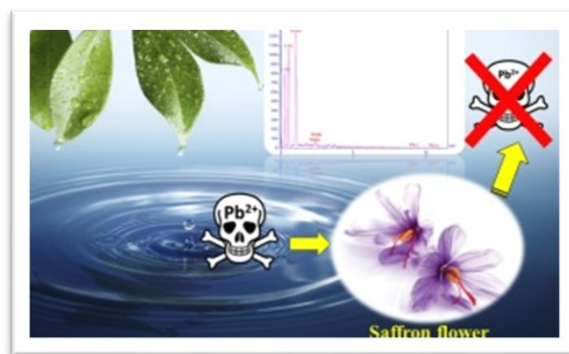


Figura 45 - Schema dell'azione bioassorbente del fiore dello zafferano (Khoshsang H. et al., 2018)

4.2 Usi tradizionali e moderni

Lo zafferano ha origini antichissime nel bacino del Mediterraneo e in Asia Minore. Si ritrova menzionato nel Papiro di Ebers (1550 a.C.) e nelle opere di grandi autori come Omero, Ovidio e Virgilio. Infatti Egizi e Romani ne facevano molto uso per svariate funzioni come profumo, come colorante per il cibo, i capelli e la pelle. Cleopatra stessa lo usava nei suoi rituali di bellezza (Mzabri I. et al., 2019): è sempre stata una pianta dall'alto valore commerciale quindi per secoli è stato simbolo di ricchezza per chi ne faceva uso.

Oggi lo Zafferano sta tornando a suscitare interesse in ambito cosmetico per le sue numerose azioni benefiche sulla pelle:

- Protegge dai raggi UV
- Riduce la melatonina, inibendo l'attività della tirosinasi quindi esercita un'azione antimacchia.
- È utile nel trattamento dell'acne, di eritemi, di prurito grazie alla sua componente antiossidante.
- Trova impiego come fragranza fin dall'Antichità, grazie alla presenza del safranale.
- Trova impiego come pigmento colorante nei trucchi e per disegnare il bindi nelle donne Indu.

Questo impiego, noto fin dai tempi antichi, è importantissimo non solo in ambito cosmetico ma anche in ambito alimentare, tessile e pittorico. Questo è dovuto alla solubilità della crocina in acqua. Ancora oggi è usata per tingere le tuniche dei monaci buddisti, sete, lane e tappeti orientali; essendo un pigmento naturale è altamente biodegradabile e ecocompatibile e rispetto ai coloranti sintetici è meno tossico e allergizzante (Mzabri I. et al., 2019).

Un altro uso importantissimo dello zafferano che attraversa i secoli è quello culinario.

Questa spezia fa parte di piatti tipici di numerose nazioni: India (biryani, piatto di riso), Iran (kebab, piatto di carne), Spagna (paella, piatto di riso), Francia (bouillabaisse, piatto di pesce), Italia (risotto alla milanese) e Marocco (vari piatti tipici a base di carne e verdure ma anche nel tè) (Mzabri I. et al., 2019).

4.3 Principi attivi

Negli stigmi dello zafferano si trovano i componenti principali responsabili delle più importanti attività farmacologiche di questa pianta che sono la crocetina, la crocina, la picrocrocina e il safranale: sono tutti degli apocarotenoidi, prodotti dal metabolismo dei loro precursori, i carotenoidi.

Queste sostanze sono metaboliti secondari e per la pianta esercitano un ruolo molto importante per la sua relazione con l'ambiente circostante, animale e vegetale, perché da questi composti derivano il suo colore, il suo odore e il suo sapore.

Le caratteristiche chimiche dello zafferano dipendono dalle diverse condizioni geoclimatiche e dalle tecniche di lavorazione utilizzate dai coltivatori. La chimica dello zafferano è complessa; questa spezia possiede metaboliti primari, che sono comuni in natura, come carboidrati, minerali, grassi, vitamine, amminoacidi e proteine, ma anche un gran numero di metaboliti secondari, importanti per lo sviluppo o la riproduzione dell'organismo, come carotenoidi, monoterpeni e flavonoidi, tra cui antocianine, kaempferolo e quercetina (Figura 46).

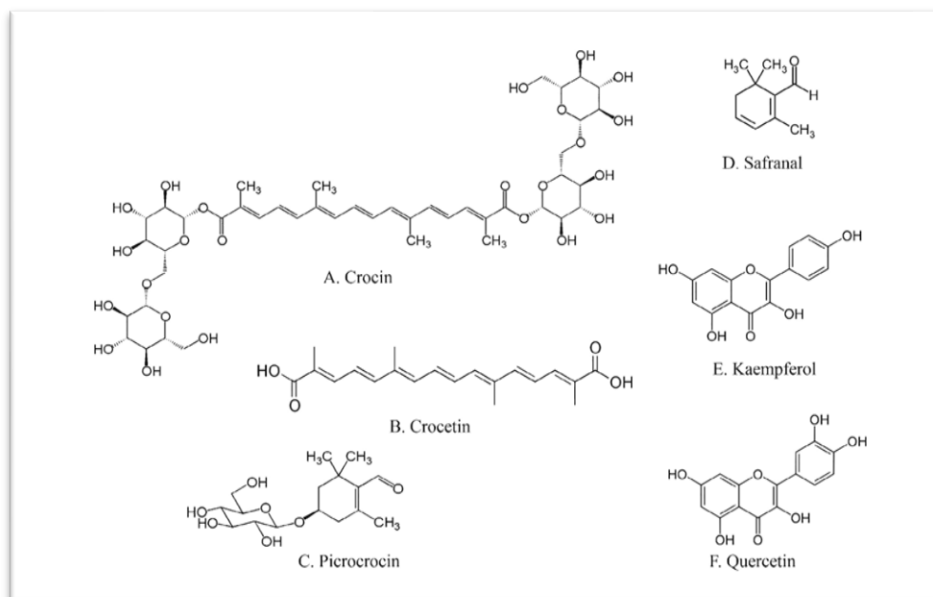


Figura 46 - Strutture chimiche dei principali costituenti del *Crocus sativus* L.

I più importanti principi attivi dello Zafferano sono:

- **Crocetina:** è un carotenoide anfifilico e la sua formula chimica è $C_{20}H_{24}O_4$. Costituisce circa il 14% della materia secca totale dello zafferano. Le crocetine (α -crocetina o crocetina I, crocetina II, β -crocetina, γ -crocetina) sono prodotti della scissione ossidativa del loro precursore zeaxantina da parte di specifiche ossigenasi (Ziani A. et al., 2025).
- **Crocina:** è il pigmento vitale dello Zafferano e costituisce circa l'80% dei componenti chimici totali; è un diestere della crocetina ed è solubile in acqua. È responsabile del brillante colore dorato-giallo-rosso della spezia. La sua formula molecolare è $C_{44}H_{64}O_{24}$. Tra i carotenoidi, le crocine solubili in acqua rappresentano tra il 6% e il 16% della sostanza secca totale dello Zafferano; le oscillazioni sono dovute alla selezione della varietà, delle condizioni ambientali e della tecnica di lavorazione (Gregory M.J. et al., 2005). L' α -crocina è la crocina più abbondante nello zafferano ed è dotata di alta solubilità (Melnik J.P. et al., 2010). La crocina, di solito di colore rosso scuro, si dissolve rapidamente in acqua conferendole una tinta arancione-rossastra: esso è pertanto utile come colorante alimentare naturale. La crocina è nota anche per la sua attività antiossidante:

rimane stabile in condizioni estreme a differenza del safranale, che invece è instabile (Kothari D. et al., 2021); la $\lambda_{\max}$ per la crocina è 440 nm (Kabiri M. et al., 2017).

- Picrocrocina: è il responsabile dell'effetto astringente della spezia (Shahi T. et al., 2016) ed è presente in quantità leggermente inferiore rispetto alla crocina in termini di peso. Rappresenta circa l'1-13% della sostanza secca dello zafferano (Alonso G.L. et al., 2001). La sua formula molecolare è $C_{16}H_{26}O_7$. È un glicoside monoterpenco e attraverso la sua de-glicosilazione spontanea, la picrocrocina produce il safranale, altro componente fondamentale dello Zafferano. La $\lambda_{\max}$ della picrocrocina è 254 nm (Kabiri M. et al., 2017).
- Safranale: è il componente principale dell'olio essenziale di zafferano. È responsabile dell'aroma dello zafferano. La sua formula molecolare è $C_{10}H_{14}O$. È un'aldeide monoterpenco e l'aglicone della picrocrocina. È molto interessante notare che gli stigmi freschi di zafferano non contengono safranale. Si forma grazie all'azione della β -glucosidasi sulla picrocrocina durante la disidratazione e la conservazione dopo la raccolta (Maggi L. et al., 2010; Shahi T. et al., 2016). Il safranale può rappresentare fino al 70% della frazione volatile totale in alcuni campioni. La $\lambda_{\max}$ del safranale è 330 nm (Kabiri M. et al., 2017). Per misurare il valore e il contenuto di safranale si utilizzano rispettivamente la spettrofotometria e la gascromatografia con desorbimento termico. Il safranale rappresenta il 30-70% dell'olio essenziale dello zafferano e lo 0,001-0,006% della sua materia secca (Carmona M. et al., 2006; Maggi L. et al., 2010).

Oltre agli apocarotenoidi già menzionati, kaempferoli, glicosidi del kaempferolo, flavonoli (quercetina), flavoni (luteolina, tricina, acacetina, apigenina e scutellareina) e antociani (delfinidina, petunidina e malvidina) sono altri composti biologicamente attivi presenti nel *C. sativus*; in particolare il kaempferolo e i suoi glicosidi si ritrovano negli stigmi, mentre la quercetina e altri flavoni sono presenti nelle foglie e nei tepali (Roshanravan N. et al., 2021).

4.4 Attività farmacologiche

Fin dai tempi antichi lo Zafferano è stato considerato una panacea nelle medicine tradizionali cinese, egiziana, greca, araba, ayurvedica.

Molte attività gli sono state riconosciute oggi grazie a numerosi studi *in vitro*, *in vivo* e studi clinici.

L'interesse della comunità scientifica per il potenziale farmacologico di questa spezia ha avuto una crescita molto repentina in questi ultimi anni, in particolare dal 2016, come è ben rappresentato dalla Figura 47/A (Ziani A. et al., 2025).

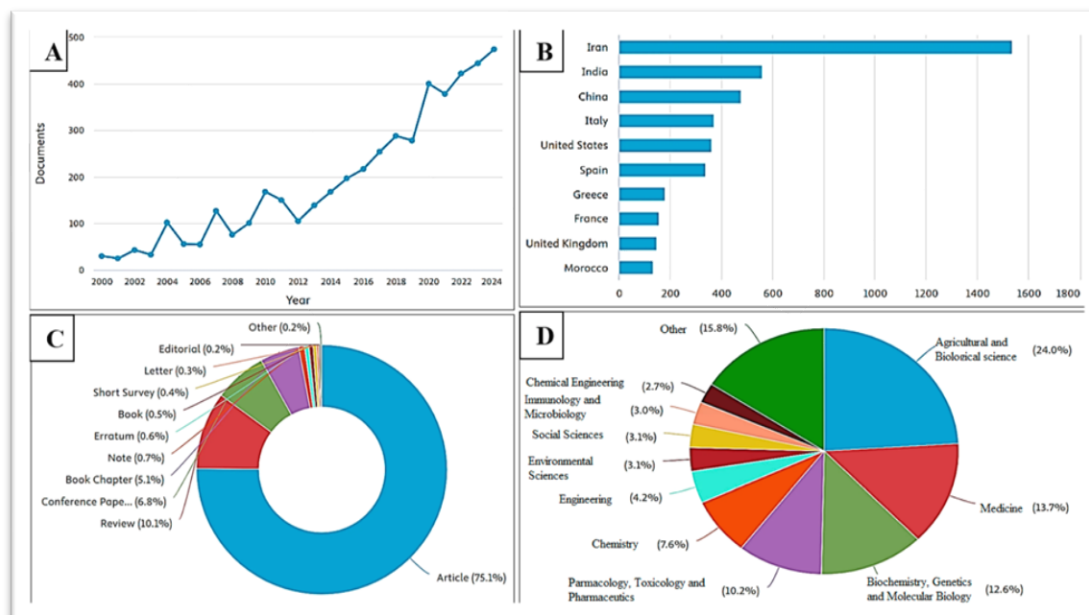


Figura 47 - Progresso scientifico e prospettive sullo zafferano. (A) Distribuzione annuale delle pubblicazioni. (B) I 10 Paesi che producono più ricerche. (C) Pubblicazioni suddivise per categoria di documento. (D) Percentuale delle pubblicazioni per ambito di ricerca

La maggior parte degli articoli di ricerca è stata prodotta in Iran, con oltre 1500 documenti, superando di gran lunga quelli di qualsiasi altro paese. L'India occupa il secondo posto, seguita dalla Cina, che contribuisce in modo significativo ma con meno della metà della produzione dell'Iran. Italia e Stati Uniti producono un numero

comparabile di studi, collocandosi nella fascia media insieme alla Spagna (Figura 47/B). La maggior parte dei documenti pubblicati è costituita da articoli, seguito poi da revisioni sistematiche e documenti per conferenze (Figura 47/C). Nella Figura 47/D viene riportata una vasta gamma di campi di ricerca, tra cui scienze agricole e biologiche, medicina, biochimica, genetica, biologia molecolare, farmacologia, tossicologia, farmaceutica, chimica, ingegneria, immunologia e diverse altre discipline. Sono state attribuite numerose attività allo Zafferano e ai suoi costituenti e proposti vari meccanismi di azione (Figura 48 e 49).

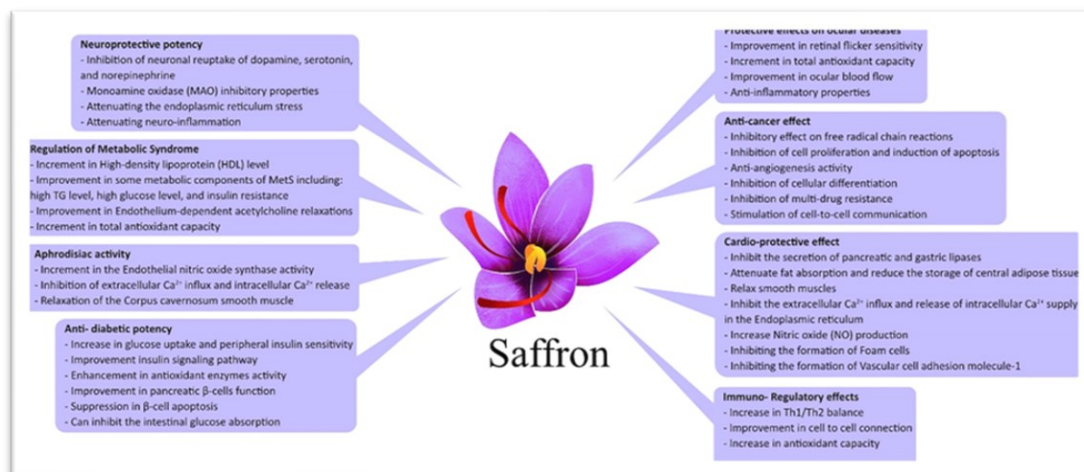


Figura 48 - Varie attività e relativi meccanismi d'azione dello Zafferano (Roshanravan N. et al., 2021)

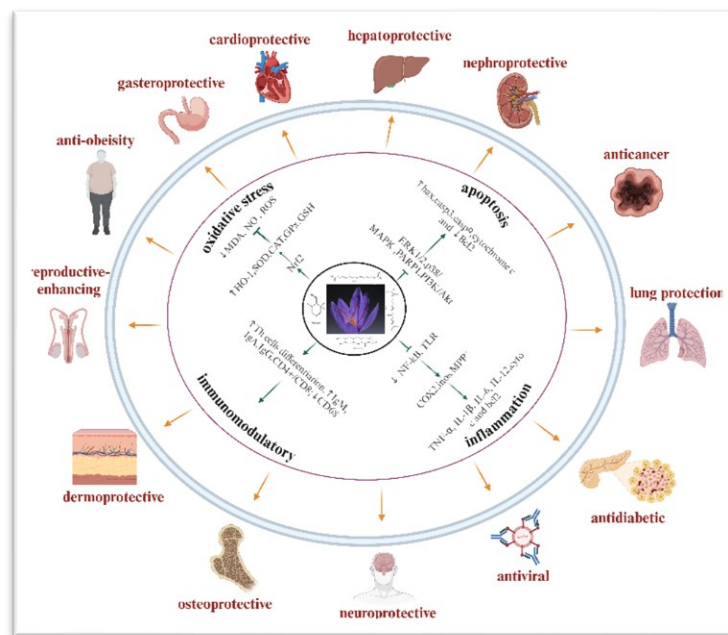


Figura 49 - Varie attività e relativi meccanismi d'azione dello Zafferano

4.4.1 Attività antiossidante

Lo stress ossidativo è solitamente coinvolto nella patogenesi di numerose malattie croniche, tra cui disturbi cardiovascolari, malattie neurodegenerative, diabete e cancro. Lo Zafferano e i suoi composti principali sono sostanze antiossidanti e possono agire attraverso vari meccanismi: catturando i radicali liberi, inibendo la perossidazione lipidica, chelando ioni metallici e modulando l'attività degli enzimi antiossidanti (Cerdas-Bernad D. et al., 2022). Numerosi studi scientifici, condotti *in vitro*, *in vivo* su topi e sull'uomo, hanno valutato lo Zafferano e i suoi principali costituenti come potenti antiossidanti (Ziani A. et al., 2025).

4.4.2 Attività antinfiammatoria

L'infiammazione cronica è associata a varie condizioni patologiche, tra cui cancro, artrite, malattie cardiovascolari e disturbi neurodegenerativi. Lo Zafferano è ben riconosciuto per le sue potenti proprietà anti-infiammatorie. Negli ultimi anni, numerosi modelli sperimentali e studi clinici hanno confermato questo potente effetto; un esempio di studio su topi ha mostrato l'effetto antinfiammatorio con una riduzione dei livelli di IgE, indicando una soppressione delle risposte infiammatorie allergiche. Ha anche ridotto l'espressione di proteine collegate al NF-kB, bloccando così una via di segnalazione pro-infiammatoria chiave (Ziani A. et al., 2025).

4.4.3 Attività antitumorale

In vari studi condotti su linee cellulari tumorali, lo Zafferano e i suoi principi attivi più importanti hanno dimostrato di inibire la proliferazione delle cellule cancerose, di indurre l'apoptosi, di interferire con la progressione del ciclo cellulare e di modulare lo stress ossidativo e le vie infiammatorie ((Ziani A. et al., 2025). In particolare, in uno studio (Jiang Z. et al., 2018) è stato riportato che la crocina mostra una citotossicità selettiva, inibendo la proliferazione delle cellule cancerose mentre risulta non tossica o addirittura citoprotettiva per le cellule sane.

4.4.4 Attività sui disturbi metabolici

La sindrome metabolica comprende diversi fattori come l'obesità addominale, l'ipertrigliceridemia, bassi valori di HDL, l'iperglicemia e l'ipertensione. Essi sono messi in relazione con la comparsa di malattie cardiovascolari e diabete. Negli ultimi anni, la maggior parte degli studi condotti sullo Zafferano e i suoi componenti hanno riguardato la loro eventuale efficacia per il trattamento della sindrome metabolica. Vari studi clinici

hanno rivelato gli effetti benefici della somministrazione di Zafferano o dei suoi composti principali sul profilo lipidico, sull'iperglicemia, sull'ipertensione, sulla circonferenza vita e sull'obesità.

Lo Zafferano sembra attivare il PPAR α (recettore attivante la proliferazione dei perossisomi) e ciò potrebbe migliorare alcuni indici metabolici, compresi alti livelli di trigliceridi, alti livelli di glucosio e resistenza all'insulina. Inoltre, l'estratto di Zafferano sembra aumentare i livelli di adiponectina e quindi ridurre l'adiposità viscerale, l'accumulo di grasso viscerale e migliorare la sensibilità all'insulina. Quindi lo Zafferano mostra attività antidiabetiche, anti-obesità e ipolipidemiche e potrebbe esercitare un ruolo importante nella gestione della sindrome metabolica. Tuttavia sarebbero necessari ulteriori studi clinici su larga scala per confermare queste attività (Roshanravan N. et al., 2021).

4.4.5 Attività sui disturbi neurologici

Nel 2023 è stato condotto uno studio (Han S. et al., 2023) per valutare i possibili effetti e i meccanismi d'azione dello Zafferano e i suoi principi attivi più importanti sui disturbi del sistema nervoso conducendo una revisione sistematica su evidenze cliniche (Figura 50).

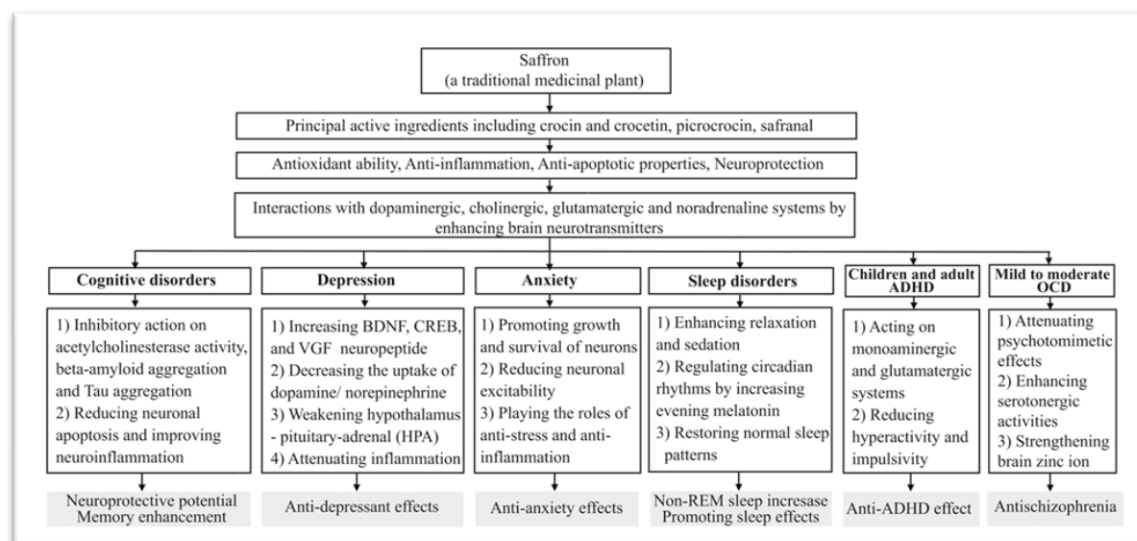


Figura 50 – Possibili meccanismi d’azione del *Crocus* nel trattamento di disturbi psichiatrici e neurologici

La selezione è stata fatta seguendo una serie di criteri di inclusione/esclusione (Figura 51), tra cui essere studi controllati e randomizzati, comparando l’assunzione di Zafferano da solo o in combinazione con altre sostanze con l’assunzione di placebo o farmaci di riferimento. Alla fine della selezione sono stati ritenuti elegibili per la revisione 46 articoli, divisi per i vari disturbi neurologici e psichiatrici (Figura 52).

Parameter	Criteria
Participants	Human participants of all ages, clinically diagnosed with cognitive disorders, or mental illness including depression, anxiety, and sleep disorders, or attention-deficit/hyperactivity disorder, or obsessive-compulsive disorder
Interventions	Studies with saffron supplementation, including whole saffron or extract or saffron in combination with other phytochemicals and intervention duration ≥ 4 weeks
Comparisons	Placebo or clinical therapeutic medications
Outcomes	Studies with mean and standard deviation of each outcome of different disorders in the intervention group and the control group, adverse events
Study design	Randomized controlled trials with parallel or crossover design

Figura 51 – Criteri di inclusione della revisione

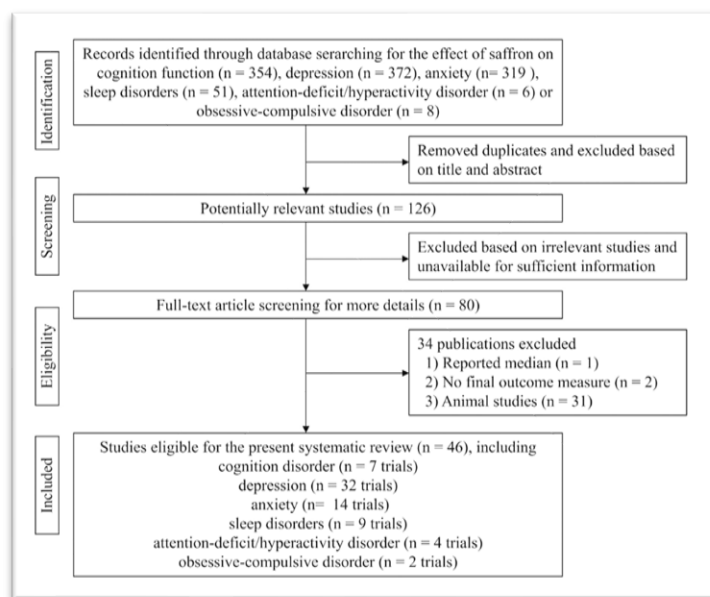


Figura 52 – Diagramma di flusso del processo di selezione

Per tutti gli studi selezionati la durata della somministrazione di Zafferano è stata uguale o superiore alle 4 settimane e la dose media di Zafferano è stata di 30 mg/die.

Per i disturbi cognitivi un totale di 7 pubblicazioni con 368 pazienti sono state idonee per l'inclusione: rispetto al farmaco di riferimento, lo Zafferano ha mostrato un effetto simile nel migliorare le funzioni cognitive e maggiore rispetto al placebo. Cinque studi hanno riportato effetti collaterali dello Zafferano, lievi e risolti spontaneamente. I possibili meccanismi alla base degli effetti dello Zafferano nel migliorare i disturbi cognitivi sono legati alla sua azione inibitoria sull'attività dell'acetilcolinesterasi, sull'aggregazione della proteina beta-amiloide in placche amiloidi e della proteina tau in grovigli neurofibrillari, grazie alle sue capacità antiossidanti, antinfiammatorie e antiapoptotiche.

Per i disturbi depressivi, moderati o maggiori, sono state prese in considerazione 31 pubblicazioni e un totale di 1714 soggetti: lo zafferano ha dimostrato un'efficacia antidepressiva simile a quella degli antidepressivi sintetici e un miglioramento significativamente maggiore dei sintomi depressivi tra gli studi con pazienti di sesso femminile. Non sono stati osservati eventi avversi gravi o con frequenza diversa tra i due gruppi. I possibili meccanismi attraverso i quali lo Zafferano e i suoi principali componenti esercitano effetti antidepressivi potrebbero essere: la crocina mostra

un'attività antidepressiva inibendo l'assorbimento di dopamina e noradrenalina e aumentando i livelli del fattore neurotrofico BDNF e del neuropeptide VGF; lo Zafferano riduce l'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene abbassando i livelli plasmatici di corticosterone e aumenta la capacità antiossidante e riduce i processi infiammatori sopprimendo la segnalazione del fattore nucleare kB.

Per i disturbi legati all'ansia sono stati presi in considerazione 10 studi per un totale di 606 partecipanti: è stato dimostrato un effetto positivo del trattamento con Zafferano nella riduzione dei sintomi d'ansia rispetto agli studi controllati con placebo. Inoltre, i partecipanti che hanno ricevuto l'integrazione di Zafferano hanno riportato meno effetti collaterali rispetto a quelli del gruppo che ha ricevuto la terapia convenzionale. Lo Zafferano ha mostrato un effetto ansiolitico simile a quello dei farmaci di sintesi. Un meccanismo potenzialmente rilevante dell'effetto ansiolitico dello Zafferano è legato alle sue capacità antiossidanti e anti-infiammatorie e alle proprietà neuroprotettive. Da un lato, la crocina promuove la crescita e la sopravvivenza dei neuroni aumentando i livelli di BDNF e riduce l'eccitabilità neuronale modulando i livelli di attività dei neurotrasmettitori (come serotonina e GABA). Dall'altro lato, la crocina svolge un ruolo anti-infiammatorio riducendo i livelli di citochine infiammatorie e agendo sui percorsi di segnalazione infiammatoria.

Per i disturbi da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) sono stati selezionati 4 studi per un totale di 44 adulti e 183 bambini; l'estratto di Zafferano a una dose di 30 mg ha esercitato lo stesso effetto dei farmaci anti-ADHD nell'alleviare i sintomi dell'ADHD sia nei bambini che negli adulti con ADHD. Dopo l'assunzione di Zafferano si sono verificati meno effetti collaterali rispetto ai farmaci anti-ADHD e la loro frequenza è stata simile nei due gruppi. Considerando i suoi effetti sui sistemi monoaminergico e glutamatergico, il suo ruolo come stimolante e il suo profilo di sicurezza soddisfacente, lo Zafferano e i suoi principali componenti potrebbero essere candidati potenziali per alleviare e trattare i pazienti con ADHD migliorando attenzione, memoria e capacità di apprendimento e riducendo iperattività e impulsività. Tuttavia sarebbero necessarie ulteriori ricerche per comprendere appieno il suo potenziale terapeutico.

Per i disturbi del sonno sono stati analizzati 8 studi con un totale di 583 partecipanti. Lo zafferano si è dimostrato efficace nel migliorare la qualità del sonno dei pazienti affetti da insonnia o lievi disturbi del sonno, ma esso non ha avuto alcun effetto sulla qualità del

sonno degli adulti sani; non ci sono state differenze significative nella frequenza degli eventi avversi tra i gruppi e non sono stati segnalati eventi avversi gravi. Sono stati proposti più meccanismi: lo Zafferano e la crocina, aumentando l'attività del neurotrasmettitore inibitorio GABA, portano a un aumento del rilassamento e della sedazione; potrebbero inoltre aiutare a ripristinare i normali cicli sonno-veglia e migliorare la qualità complessiva del sonno; infine esercitando un'azione antinfiammatoria, possono promuovere la qualità del sonno aumentando il tempo di sonno.

Per i disturbi ossessivi-compulsivi sono stati presi in esame 2 studi per un totale di 96 partecipanti che soffrivano di disturbi di media-moderata entità; è stata riscontrata però una bassa eterogeneità tra i pazienti. I risultati hanno suggerito che lo Zafferano e i suoi principali componenti possono avere effetti benefici contro il disturbo ossessivo-compulsivo, e questo effetto è stato simile a quello esercitato dalla fluvoxamina o fluoxetina. Inoltre, lo Zafferano è stato ben tollerato e ha provocato meno effetti collaterali del farmaco di riferimento. Anche se il meccanismo d'azione dello Zafferano contro il disturbo ossessivo-compulsivo non è ancora completamente compreso, gli studi suggeriscono che esso potrebbe esercitare effetti antipsicotici attraverso vari meccanismi d'azione, tra cui la regolazione dei livelli di neurotrasmettitori e le proprietà anti-infiammatorie. Sarebbero tuttavia necessari ulteriori studi per determinarne la sicurezza, l'efficacia, il dosaggio ottimale e valutare i potenziali rischi legati all'uso a lungo termine dello Zafferano rispetto ai farmaci di riferimento.

4.5 Il *Crocus sativus* per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)

4.5.1 I disturbi da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da sintomi di disattenzione, iperattività e impulsività. I dati epidemiologici indicano che la prevalenza globale dell'ADHD è di circa il 5,3% nella popolazione sotto i 18 anni (Polanczyk G. et al., 2007). Anche se ha inizio durante l'infanzia, è comune che i sintomi persistano fino all'età adulta, causando difficoltà sociali, scolastiche e professionali (Salari N. et al., 2023).

Uno dei principali sintomi è l'iperattività che si manifesta, per esempio, con aumento dell'attività motoria in contesti inappropriati, eccessivo dondolio e spiccata loquacità.

L'altro principale sintomo è il deficit dell'attenzione che si manifesta con difficoltà a rimanere concentrati sui compiti, a mantenere l'attenzione e ad organizzarsi.

Questi sintomi molte volte compaiono già in età prescolare ma la maggior parte delle diagnosi viene ricevuta in età scolare. La diagnosi viene di norma formulata seguendo il criterio del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, Quinta Edizione (DSM-5) (Salari N. et al., 2023). Secondo uno studio condotto da Rucklidge, i maschi hanno tre volte più probabilità di ricevere una diagnosi di ADHD rispetto alle femmine. In più ci sono differenze significative su come viene manifestato il disturbo: i maschi di solito mostrano sintomi esternalizzati, come correre e essere impulsivi; le femmine, invece, mostrano tipicamente sintomi internalizzati, come disattenzione e bassa autostima. I maschi tendono anche a essere più aggressivi fisicamente e a esternalizzare le loro frustrazioni, mentre le femmine tendono a essere più aggressive verbalmente e a rivolgere il loro dolore e la loro rabbia verso l'interno, esponendosi a un rischio maggiore di manifestare anche depressione, ansia e disturbi alimentari (Rucklidge J.J. et al., 2010).

L'ADHD è un disturbo multifattoriale e diversi fattori genetici e ambientali sono già stati implicati nella sua eziopatologia. Nascita prematura, preeclampsia, ipertensione, sovrappeso e obesità nelle donne in gravidanza, così come l'esposizione materna al fumo, sono fattori di rischio ambientali che contribuiscono a creare un ambiente uterino caratterizzato da un'attività infiammatoria elevata supportando così la teoria secondo cui l'esposizione all'infiammazione durante le fasi di sviluppo può innescare processi neuroinfiammatori (Martins A. et al., 2023) .

Anche se molti studi si sono concentrati sull'esplorazione dell'eziologia dell' ADHD, non è disponibile una risposta definitiva sul meccanismo dello sviluppo di questa malattia.

È appurato però che l'ADHD si sviluppa quando un individuo con predisposizioni genetiche di base affronta alcuni stress, sia prenatali che postnatali. Gli studi supportano l'idea che una combinazione di fattori, sia genetici che ambientali, sia coinvolta nella patogenesi dell'ADHD (figura 53) (Kian N. et al., 2022).

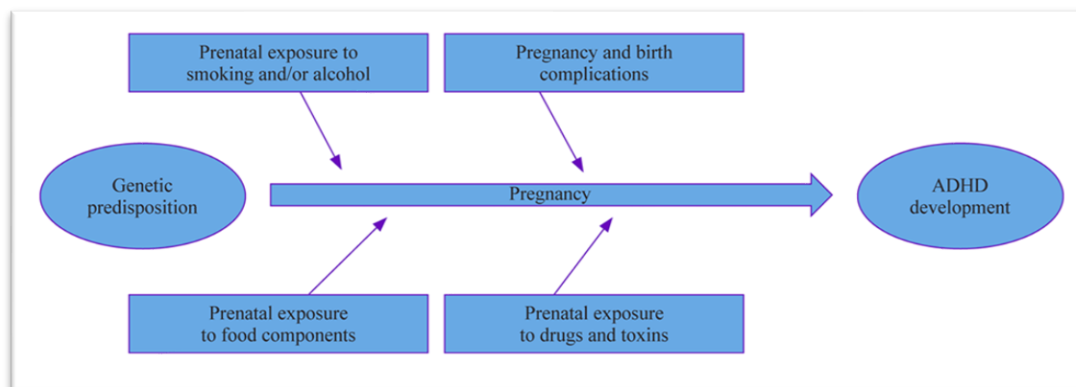


Figura 53 - Interazione gene-ambiente nel corso dello sviluppo dell'ADHD (Kian N. et al., 2022)

In Figura 54 sono state riportati alcuni aspetti riscontrati nei soggetti affetti da ADHD: concentrazioni ridotte di GABA nella corteccia e nello striato; associazione del disturbo con diversi geni legati alla funzione GABAergica; concentrazioni alterate di GABA nella corteccia cingolata anteriore (ACC) e nella corteccia prefrontale (PFC) e minor volume della materia grigia sono stati collegati ai sintomi dell'ADHD di impulsività e disattenzione (Ferranti A.S. et al., 2024),

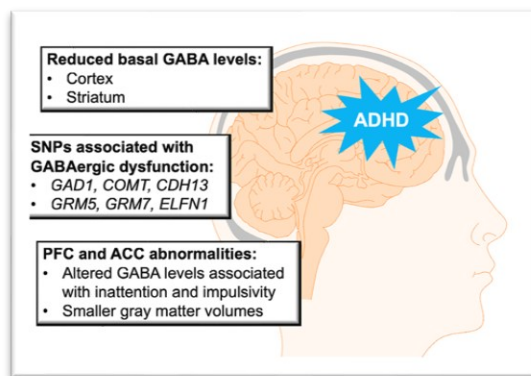


Figura 54 - Panoramica della fisiopatologia dell'ADHD legata alla disfunzione GABAergica e corticale

I farmaci stimolanti (metilfenidato e anfetamine) sono i trattamenti farmacologici più comuni prescritti per l'ADHD; più di recente sono stati sviluppati farmaci non stimolanti in grado di interagire con i recettori α_2 -adrenergici (guanfacina, clonidina) e con i trasportatori della noradrenalina: essi probabilmente esercitano la loro efficacia migliorando la funzione della PFC tramite l'aumento dei livelli di catecolamine (Arnsten A.F.T. et al., 2011).

Il Metilfenidato (MPH) (Figura 55) è considerato il farmaco di prima linea per il trattamento dell'ADHD, aumentando le concentrazioni intrasynaptiche di dopamina e numerose meta-analisi hanno costantemente dimostrato la sua efficacia e sicurezza. Nonostante i benefici, circa il 30% dei pazienti non risponde positivamente a questo trattamento. Inoltre, le segnalazioni di effetti avversi, tra cui riduzione dell'appetito e disturbi del sonno, sono più frequenti nei bambini e negli adolescenti che assumono MPH. In più è necessario anche tenere monitorato lo stato psichiatrico, la funzione cardiovascolare e la crescita degli individui in trattamento con MPH. Quindi, considerando la complessità associata al trattamento con il metilfenidato, si riesce a capire il crescente interesse e necessità di sviluppare approcci terapeutici nuovi o complementari, specialmente per i bambini (Martins A. et al., 2023).



Figura 55 – Uno dei farmaci a base di Metilfenidato a marchio registrato

Negli ultimi anni, è stato valutato l'uso di varie piante come terapia complementare ai trattamenti farmacologici convenzionali per il controllo dei sintomi dell'ADHD (Çankaya O., 2024). Le piante che vengono più citate e sottoposte a studi per la loro eventuale efficacia per il trattamento dell'ADHD sono: il *Ginkgo biloba*, *Bacopa monnieri*, *Hypericum perforatum*, *Crocus sativus*, *Panax ginseng*, *Pinus pinaster*.

Di queste la pianta emergente come opzione terapeutica per l'ADHD è lo Zafferano per le sue proprietà neuroprotettive e psicoattive (Rigillo G. et al., 2025).

4.5.2 Studi clinici

Come riportato in tre recenti revisioni sistematiche (Rigillo G. et al., 2025; Seyedi-Sahebari S. et al., 2024; Han S. et al., 2023) ci sono tre studi clinici molto interessanti inerenti al trattamento dei sintomi dell'ADHD nei bambini e adolescenti con estratti di Zafferano (Figura 56):

- Nel 2019 è stato condotto uno studio pilota randomizzato in doppio cieco dell'azione della polvere di Zafferano in confronto con il farmaco di riferimento (Baziar S. et al., 2019).
- Nel 2021 è stato condotto uno studio in doppio cieco per confrontare l'azione combinata di Zafferano e Metilfenidato (MPH) rispetto al MPH da solo (Khaksarian M. et al., 2021);

- Nel 2022 è stato condotto uno studio non randomizzato, su un prodotto ben caratterizzato e registrato, Saffr'Activ® rispetto al MPH (Blasco-Fontecilla H. et al., 2022).

Nel 2022 è stato pubblicato anche un altro studio clinico (Pazoki B. et al., 2022) che però è stato condotto su una popolazione adulta: i risultati ottenuti sono comunque comparabili a quelli avuti negli studi sulla popolazione pediatrica.

Study (Author, Year)	Treatment and Regulatory Status	Study Design	Population	Treatment	Main Outcomes
Baziar et al. (2019) ¹	Saffron powder. Herbal material used in traditional medicine and as food (not pharmaceutical-grade)	RCT, double-blind pilot study, vs. methylphenidate	54 children (6–17 years) with ADHD (Iran)	20 mg/day (<30 kg) or 30 mg/day (>30 kg) for 6 weeks	Saffron was as effective as methylphenidate in reducing ADHD symptoms, with no significant difference between groups
Khaksarian et al. (2021) ²	Saffron + methylphenidate. Herbal material used in traditional medicine and as food (not pharmaceutical-grade)	RCT, double-blind, parallel-group, vs. methylphenidate alone	70 children (6–16 years) with ADHD (Iran)	20 mg/day (<30 kg) or 30 mg/day (>30 kg) for 8 weeks	Combination therapy showed greater improvement in ADHD symptoms compared to methylphenidate alone, with significant differences observed after 4 weeks
Blasco-Fontecilla et al. (2022) ³	Saffron dry extract (>3% crocins and >2% safranal) Saffr'Activ®. Food supplement-grade extract	Non-randomized clinical trial, vs. methylphenidate	63 children (7–17 years) with ADHD (Spain)	30 mg/day for 3 months	Saffron was more effective for hyperactivity symptoms, while methylphenidate was more effective for inattention symptoms

Figura 56 - Schema riassuntivo degli studi in esame (Rigillo G. et al., 2025)

- Lo studio pilota condotto da Baziar è stato il primo a confrontare l'azione del *Crocus sativus* rispetto al farmaco di riferimento MPH per il trattamento dei sintomi dell'ADHD nell'età pediatrica (Baziar S. et al., 2019).

Lo studio randomizzato in doppio cieco della durata di 6 settimane, ha arruolato 54 pazienti (bambini da 6 a 17 anni) con diagnosi di ADHD secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, Quinta Edizione (DSM-5); essi sono stati assegnati

casualmente a ricevere o 20–30 mg/die di metilfenidato, (Ritalin®) (20 mg/die per <30 kg e 30 mg/die per >30 kg) oppure 20–30 mg/die di capsule di Zafferano a seconda del peso (20 mg/die per <30 kg e 30 mg/die per >30 kg). I sintomi sono stati valutati utilizzando la scala ADHD-RS-IV per insegnanti e genitori al tempo zero e dopo 3 e 6 settimane.

L'ADHD-RS IV è un criterio di diagnosi ampiamente utilizzato in Iran e offre una misurazione valida dei problemi di attenzione e comportamento nei bambini in età scolare.

All'inizio, tutti i partecipanti sono stati correttamente informati e visitati e durante lo svolgimento sono state costantemente chieste loro informazioni su eventuali manifestazioni di effetti avversi.

Nella Figura 57 viene riportato l'andamento dello studio, dove si nota che di 54 pazienti iniziali, 50 lo hanno concluso.

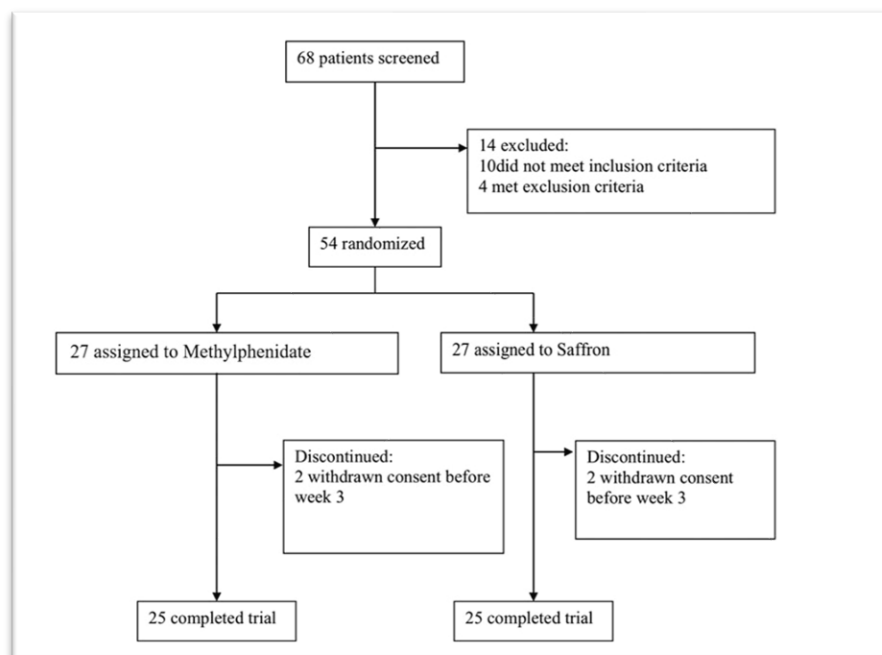


Figura 57 - Diagramma di flusso dello studio

Al tempo zero non c'è stata una differenza significativa nei punteggi della Scala di Valutazione dell'ADHD dei genitori e degli insegnanti tra il gruppo trattato con Zafferano e quello trattato con MPH (Figura 58).

	Saffron group (n=25)	Methylphenidate group (n=25)	p
Age, years, mean $\pm$ SD	8.28 $\pm$ 1.59	9.08 $\pm$ 2.23	0.152
Sex, female (%)	6 (24)	4 (16)	0.480
Baseline ADHD-RS-IV Parent version, hyperactivity, mean $\pm$ SD	18.08 $\pm$ 3.24	17.32 $\pm$ 3.53	0.432
Baseline ADHD-RS-IV Parent version, inattention, mean $\pm$ SD	16.24 $\pm$ 3.83	16.16 $\pm$ 3.79	0.941
Baseline ADHD-RS-IV Parent version, total, mean $\pm$ SD	34.20 $\pm$ 4.69	33.56 $\pm$ 6.48	0.691
Baseline ADHD-RS-IV Teacher version, hyperactivity, mean $\pm$ SD	11.60 $\pm$ 5.33	12.20 $\pm$ 5.13	0.687
Baseline ADHD-RS-IV Teacher version, inattention, mean $\pm$ SD	12.44 $\pm$ 4.74	11.64 $\pm$ 4.2	0.531
Baseline ADHD-RS-IV Teacher version, total, mean $\pm$ SD	24.16 $\pm$ 8.32	23.64 $\pm$ 8.16	0.824

ADHD-RS-IV, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; SD, standard deviation.

Figura 58 - Dati iniziali dei pazienti

L'efficacia dei due gruppi di trattamento è stata simile nel tempo, come mostrato nelle due figure (Figura 59 e Figura 60) dove vengono riportati gli andamenti nel tempo sia della valutazione dei genitori che degli insegnanti.

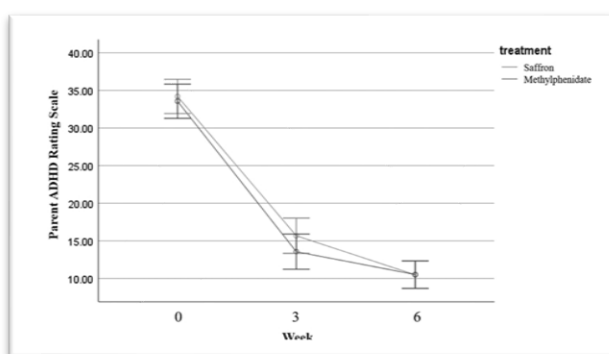


Figura 59 - Confronto degli effetti dei due trattamenti sul punteggio della scala di valutazione ADHD dei genitori

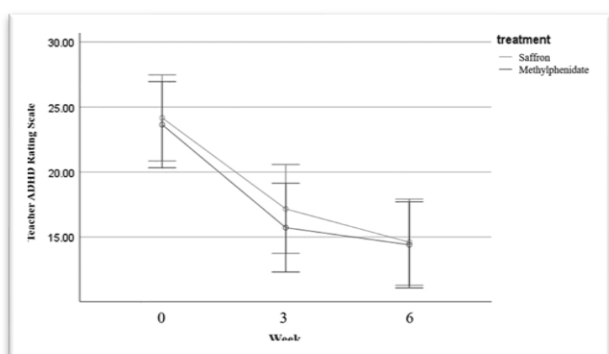


Figura 60 - Confronto degli effetti dei due trattamenti sul punteggio della scala di valutazione ADHD dell'insegnante

Gli effetti collaterali più probabili sono stati registrati (Tabella 4). Nessun evento avverso grave è stato osservato nei pazienti e tutti gli effetti avversi notati sono stati lievi o moderati e tollerabili. La frequenza degli effetti collaterali non è stata significativamente diversa tra i gruppi che assumevano Zafferano piuttosto che MPH.

<i>Side effects</i>	<i>Saffron group (n = 25)</i>	<i>Methylphenidate group (n = 25)</i>	<i>p</i>
Headache, <i>n</i> (%)	2 (8)	5 (20)	0.417
Dry mouth, <i>n</i> (%)	2 (8)	3 (12)	1.000
Nausea, <i>n</i> (%)	2 (8)	4 (16)	0.667
Insomnia, <i>n</i> (%)	2 (8)	5 (20)	0.417
Decreased appetite, <i>n</i> (%)	2 (8)	5 (20)	0.417
Sweating, <i>n</i> (%)	2 (8)	2 (8)	1.000
Vomiting, <i>n</i> (%)	2 (8)	4 (16)	0.667

Tabella 4 - Frequenza degli effetti collaterali nei due gruppi

Gli stessi autori ammettono l'esistenza di varie criticità come l'assenza di un confronto con il placebo, l'esiguo numero di partecipanti e il tempo limitato di monitoraggio. D'altra parte però deve essere considerato come studio preliminare e come tale fornisce risultati soddisfacenti. L'importanza clinica di questi risultati è stata evidenziata dai miglioramenti osservati sia nei punteggi delle scale di valutazione dei genitori che degli insegnanti. Inoltre, lo Zafferano si è dimostrato sicuro e ha mostrato effetti collaterali uguali o minori rispetto al MPH.

- Nel secondo studio (Khaksarian M. et al., 2021) si è deciso di indagare se ci fosse una sinergia positiva tra MPH e Zafferano rispetto al MPH da solo, per cercare una risposta per quel 30% di pazienti che non risponde bene al solo MPH.

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli per un periodo di 8 settimane. Dalla figura 61 si può vedere che dei 78 pazienti arruolati, 70 hanno concluso lo studio.

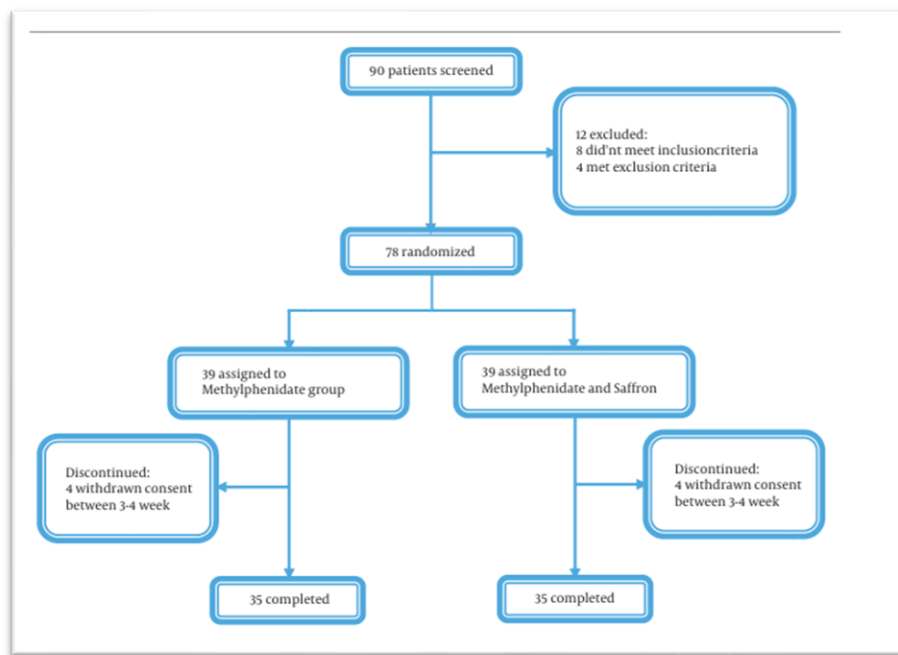


Figura 61 - Diagramma di flusso dello studio

Il processo di reclutamento è stato effettuato tra pazienti di entrambi i sessi di età compresa tra 6 e 16 anni, con diagnosi di ADHD secondo il DSM-5. Prima di qualsiasi intervento, lo psichiatra infantile ha confermato la diagnosi coi criteri del DSM-5 a tutti i partecipanti e ha raccolto una storia medica completa.

Secondo il protocollo, il MPH è stato prescritto durante lo studio alle seguenti dosi: 10 mg/die (5 mg a mattina e 5 mg a mezzogiorno) nella settimana 1; 20 mg/die (10 mg a mattina e 10 mg a mezzogiorno) nella settimana 2; 20 mg/die (per < 30 kg) e 30 mg/die per > 30 kg (10 mg a mattina, a mezzogiorno e alla sera in ugual misura) nella settimana 3 e successivamente. Il gruppo che dovevano assumere MPH insieme a Zafferano, ha ricevuto la prescrizione precedente insieme a capsule di Zafferano a una dose di 20-30 mg/die secondo il BMI (20 e 30 mg/die per < 30 e > 30 kg, rispettivamente).

Le valutazioni dei genitori e degli insegnanti tramite l'ADHD-RS-IV sono state utilizzate per misurare i cambiamenti comportamentali nei pazienti. Questo strumento ha fornito una misurazione valida dei problemi di attenzione e comportamentali nei bambini e negli adolescenti affetti da ADHD negli ultimi sei mesi e ha richiesto circa cinque minuti per

essere completato. Questo strumento è coerente con i criteri del DSM-5 per la diagnosi di ADHD.

Al tempo zero (Figura 62) non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi di studio nei punteggi della Scala di Valutazione dell'ADHD dei genitori e degli insegnanti.

Al contrario, l'analisi delle tendenze nelle settimane quarta e ottava ha mostrato differenze significative nei punteggi della Scala di Valutazione dell'ADHD dei genitori e degli insegnanti tra i due gruppi (Figura 63 e Figura 64).

Inoltre, dopo quattro settimane di trattamento, i pazienti del gruppo che assumevano MPH più zafferano hanno raggiunto il risultato desiderato. Il punteggio medio nel gruppo MPH con zafferano era più basso rispetto al punteggio medio totale nel gruppo MPH dopo otto settimane.

In ciascun gruppo, l'effetto era simile per due sottoscale, inclusi iperattività e disattenzione. Di conseguenza, il MPH ha migliorato i sintomi dell'ADHD, ma MPH più zafferano ha avuto un effetto eccellente sulla riduzione dei sintomi. Questo rapporto era simile per le due sottoscale.

I risultati di questo studio hanno supportato l'efficacia della combinazione di MPH più zafferano rispetto al solo MPH nel trattamento dei pazienti affetti da ADHD (Figura 65).

Inoltre, dopo quattro settimane, l'efficacia del trattamento era evidente: la novità di questo trial è stata che prescrivendo MPH con zafferano, la durata del trattamento è stata ridotta a quattro settimane. Questa riduzione dei tempi può essere efficace per accelerare il processo di trattamento e ridurre gli eventuali effetti collaterali.

Variables	N	Mean	SD	P-Value
Age				0.435
MPH	35	11.03	2.31	
MPH & Saffron	35	10.57	2.56	
Parent inattention baseline				0.261
MPH	35	19.13	2.98	
MPH & Saffron	35	19.99	3.33	
Parent hyperactivity baseline				0.824
MPH	35	20.11	3.16	
MPH & Saffron	35	19.93	3.47	
Teacher inattention baseline				0.793
MPH	35	18.51	3.00	
MPH & Saffron	35	18.71	3.20	
Teacher hyperactivity baseline				0.602
MPH	35	18.39	2.65	
MPH & Saffron	35	18.77	3.38	
Parent total baseline				0.618
MPH	35	39.27	5.23	
MPH & Saffron	35	39.95	6.07	
Teacher total baseline				0.661
MPH	35	36.94	4.82	
MPH & Saffron	35	37.52	6.07	

Figura 62– Dati di partenza (baseline) inerenti ai due gruppi

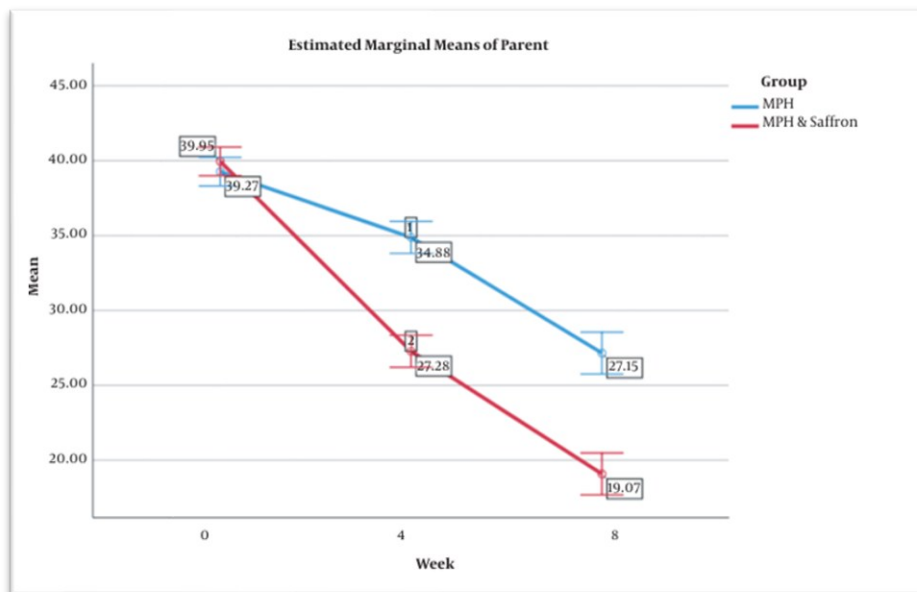


Figura 63 - Confronto degli effetti dei due trattamenti sul punteggio della scala di valutazione ADHD dei genitori

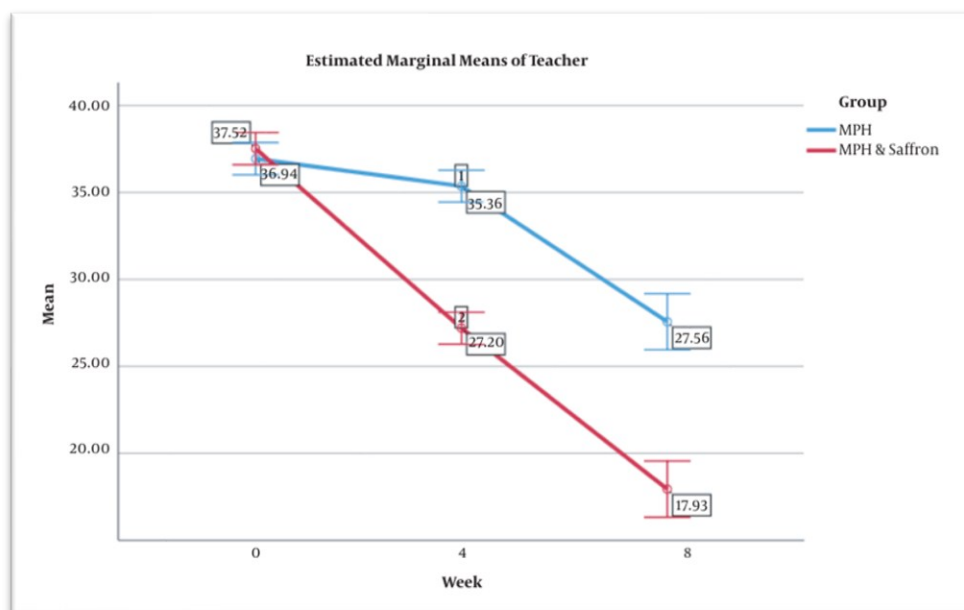


Figura 64 - Confronto degli effetti dei due trattamenti sul punteggio della scala di valutazione ADHD degli insegnanti

Variables	MPH	MPH & Saffron	P-Value
Parent inattention week 4	17.69 ± 3.24	13.54 ± 3.46	0.000
Parent inattention week 8	13.77 ± 4.7	9.21 ± 3.71	0.000
Parent hyperactivity week 4	17.18 ± 3.92	13.72 ± 3.43	0.000
Parent hyperactivity week 8	13.37 ± 5.16	9.83 ± 3.51	0.001
Parent total week 4	34.88 ± 6.6	27.28 ± 6.06	0.000
Parent total week 8	27.15 ± 9.46	19.07 ± 6.9	0.000
Teacher inattention week 4	17.91 ± 2.92	13.4 ± 2.72	0.000
Teacher inattention week 8	13.49 ± 5.71	9.19 ± 4.03	0.001
Teacher hyperactivity week 4	17.41 ± 3.73	13.75 ± 2.38	0.000
Teacher hyperactivity week 8	14.03 ± 5.76	8.69 ± 3.73	0.000
Teacher total week 4	35.36 ± 6.2	27.2 ± 4.49	0.000
Teacher total week 8	27.56 ± 11.26	17.93 ± 7.46	0.000

^a Values are expressed as mean ± SD.

Figura 65 - Risultati dopo 4 e 8 settimane di trattamento

Non sono stati segnalati effetti collaterali gravi durante lo studio, e tutti gli effetti collaterali osservati sono stati da lievi a moderati. Inoltre, non c'è stata una differenza significativa tra i pazienti dei due gruppi in termini di incidenza degli effetti collaterali.

Lo studio ha fornito risultati utili con il vantaggio di essere uno studio randomizzato in doppio cieco. Tuttavia, presenta alcune limitazioni quali la mancanza di un trial controllato con placebo e l'assenza di un periodo di monitoraggio. Sarebbero auspicabili trial randomizzati controllati con placebo per valutare i pazienti durante il processo di trattamento in maniera più rigorosa.

- Nel 2022 è stato condotto uno studio (Blasco-Fontecilla H. et al., 2022) che confronta l'efficacia dello Zafferano rispetto al farmaco di riferimento usando test oggettivi e su carta.

Questo studio è nato con l'intento innovativo di valutare anche:

- le funzioni esecutive (inibizione, memoria di lavoro, multitasking, monitoraggio delle azioni) importanti perché il 50% di chi soffre l'ADHD ha presentato anche disfunzioni esecutive (Lambek R. et al., 2011);
- l'uso di test oggettivi (cioè che non dipendono né dal soggetto né da chi li osserva), oltre a quelli soggettivi;
- l'effetto dello Zafferano anche sul tempo di addormentamento.

A tal proposito è stato condotto uno studio clinico non randomizzato su due gruppi, il gruppo MPH (n = 27) e il gruppo Zafferano (n = 36), su bambini e adolescenti di età compresa tra 7 e 17 anni. Tutti i pazienti non avevano mai ricevuto un trattamento farmacologico per l'ADHD o non lo avevano ricevuto nei sei mesi precedenti l'inizio dello studio.

Il Gruppo 1 ha ricevuto psicoeducazione e MPH a rilascio prolungato (trattato fino a una dose di 1 mg/kg al giorno), mentre il Gruppo 2 ha ricevuto psicoeducazione e Zafferano (30 mg/giorno) sotto forma di Saffr'activ® (un prodotto commerciale a base di zafferano registrato in Spagna). I pazienti e i loro genitori hanno potuto scegliere il gruppo di trattamento dopo una spiegazione completa dello studio e delle proprietà sia di MPH sia dello Zafferano. La durata del trattamento per ogni partecipante è stato di 3 mesi. Il Gruppo 1 ha ricevuto una dose di MPH a rilascio prolungato al mattino, mentre ai pazienti del Gruppo 2 si è consigliato di assumere una dose di zafferano alla sera. Questa raccomandazione si è basata sulle note proprietà dello zafferano nel migliorare qualità, latenza e durata del sonno (Pachikian B.D. et al., 2021). Le misurazioni sono state prese all'inizio e alla fine del periodo di trattamento.

La maggior parte dei pazienti (32 su 36 nel gruppo dello zafferano e 24 su 27 nel gruppo del metilfenidato) ha completato lo studio. Inoltre, 7 pazienti del gruppo MPH (25,9%) e 10 pazienti del gruppo Zafferano (31,2%) hanno riportato effetti collaterali.

La gravità dell'ADHD è stata misurata usando due scale:

1. lo SNAP-IV, un questionario che misura due dei sintomi principali dell'ADHD, disattenzione e iperattività: è uno dei questionari più frequentemente utilizzati per valutare la risposta al trattamento;
2. la Scala di Valutazione di Conners per i genitori- Rivista (CPRS-R), uno strumento di valutazione ampiamente utilizzato progettato per valutare la presenza e la gravità dei sintomi dell'ADHD nei bambini e negli adolescenti, ma in versione rivisitata.

Si sono utilizzati anche i seguenti test per valutare:

- Le funzioni esecutive usando il Behavioral Rating Inventory of Executive Function—Seconda edizione (BRIEF-2), versione spagnola. Il BRIEF-2 è usato per misurare otto ambiti delle funzioni esecutive: inibizione, flessibilità, controllo emotivo, iniziativa, memoria di lavoro, pianificazione, auto-supervisione, organizzazione del materiale e supervisione dei compiti.
- La qualità del sonno usando la Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC), un test che misura i problemi del sonno. Il test ha sei fattori, ma nello studio si sono concentrati sugli elementi relativi all'inizio e al mantenimento del sonno. L'SDSC presenta fattori psicometrici adeguati per bambini e adolescenti dai 5 ai 15 anni, ed è generalmente considerato il questionario di riferimento per valutare il sonno nei bambini e negli adolescenti.
- L'impulsività e l'attenzione sostenuta usando il Test di Prestazione Continua di Conners, versione 3 (CPT-3), una misura oggettiva che, a differenza dei test su carta, descritte in precedenza, non dipende dall'impressione del soggetto o di un osservatore esterno.

Nella Figura 66 sono riportati i risultati dello studio in esame. È interessante notare che per la sottoscala di disattenzione del SNAP-IV, il gruppo trattato con MPH ha mostrato un miglioramento maggiore rispetto al gruppo trattato con Zafferano, mentre l'effetto opposto è stato osservabile nella sottoscala dell'iperattività. Il gruppo trattato con Zafferano ha mostrato miglioramenti nel tempo di addormentamento.

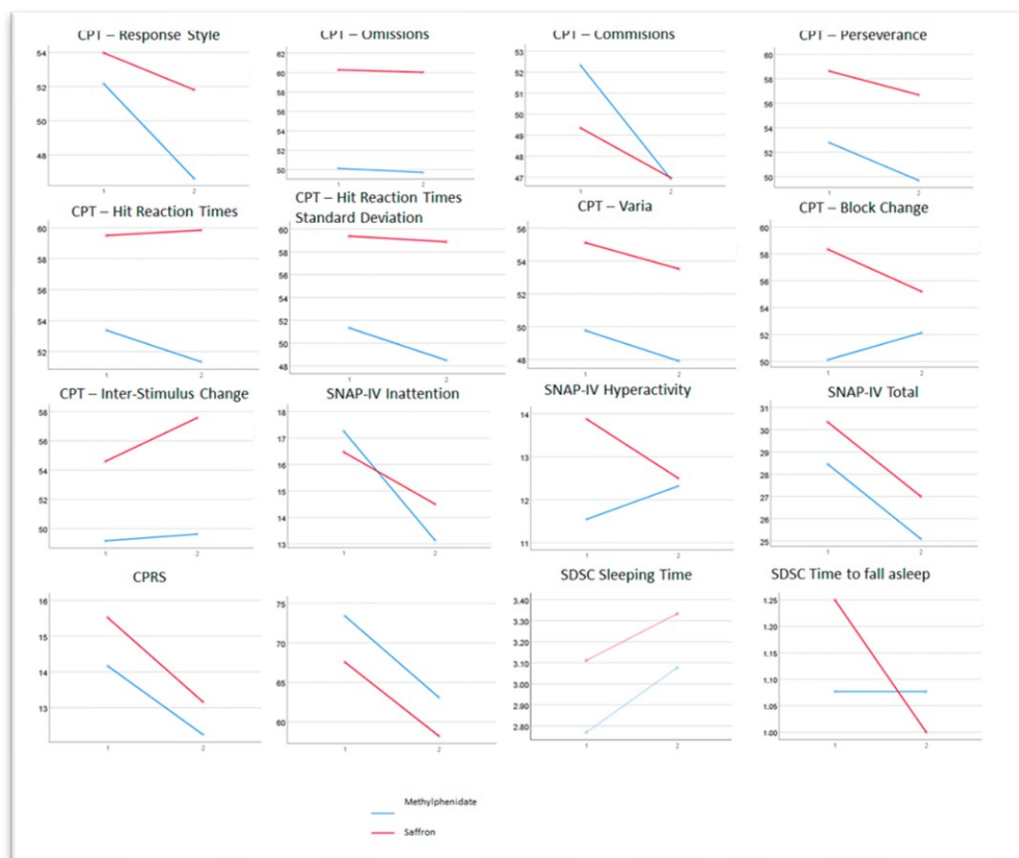


Figura 66 – Confronto degli effetti dei due trattamenti (Blasco-Fontecilla H. et al., 2022)

Nella figura 67 vengono riportati i dati post trattamento.

	Saffron Group (n = 32)	Methylphenidate Group (n = 24)	Mann-Whitney's U	p Value
SNAP-IV				
Inattention	-1.97 (5.21)	-4.13 (5.83)	279.5	0.130
Hyperactivity	-1.37 (5.62)	0.77 (5.03)	298	0.340
Total	-3.34 (8.91)	-3.36 (9.57)	337.5	0.798
CPRS-10	-2.35 (4.40)	-1.92 (4.81)	350.5	0.714
BRIEF-2	-9.37 (17.50)	-10.32 (17.45)	316.5	0.802
CPT-3				
Response Style	-2.16 (8.55)	-5.54 (7.01)	284	0.097
Omissions	-0.25 (17.42)	-0.42 (12.35)	324.5	0.323
Commissions	-2.37 (6.84)	-5.42 (8.75)	303	0.179
Perseverance	-1.94 (12.58)	-3.08 (12.02)	347	0.539
Hit RT	0.34 (8.86)	-2.04 (5.68)	335	0.416
Standard Deviation Hit RT	-0.50 (14.89)	-2.83 (9.92)	333.5	0.403
Variability	-1.60 (13.29)	-1.86 (9.32)	255	0.669
HRT Block Change	-3.13 (13.36)	2.00 (14.19)	278.5	0.156
HRT ISI	2.97 (16.61)	0.46 (12.07)	327	0.345
SD				
Sleep Hours	-0.22 (0.65)	-0.31 (1.60)	107	0.668
Time to Fall Asleep	-0.25 (0.97)	0.00 (1.08)	97.5	0.206

Figura 67 – Differenze nei vari gruppi dopo il trattamento

Il presente studio pilota ha dunque confrontato l'efficacia dello Zafferano e del MPH nei bambini e negli adolescenti affetti da ADHD. La scoperta più rilevante è che entrambi i trattamenti hanno portato a miglioramenti statisticamente significativi sia nei sintomi principali dell'ADHD sia nelle funzioni esecutive. Ancora più importante, i miglioramenti erano comparabili in termini di efficacia, misurata sia con test cartacei compilati dai genitori, sia con misure oggettive (CPT-3). Vale anche la pena notare che entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati e non sono stati riportati effetti collaterali significativi. Infine, è stata trovata una differenza evidente nel gruppo trattato con Zafferano: i genitori dei bambini trattati con il *Crocus* hanno riportato un miglioramento pronunciato nel tempo necessario per addormentarsi.

Tale studio sicuramente presentato qualche limite: il fatto di non essere randomizzato, di non essere in cieco (anzi i pazienti hanno potuto scegliere il gruppo a cui appartenere, anche se i genitori erano all'oscuro del loro punteggio iniziale), il fatto che i pazienti che sono stati trattati con MPH hanno usato diversi farmaci disponibili in commercio che

presentavano lievi differenze per quanto riguarda la biodisponibilità ed il numero esiguo dei partecipanti. Tuttavia tale studio è stato comunque importante sia l'uso di misure oggettive sia perchè i miglioramenti in entrambi i gruppi hanno riguardato sia i sintomi principali dell'ADHD sia le funzioni esecutive e entrambi sono stati osservati usando misure soggettive e oggettive, dando così coerenza allo studio stesso.

4.6 Effetti indesiderati e controindicazioni

I valori di LD₅₀ intraperitoneale dello stigma e del petalo di zafferano sono rispettivamente 1,6 e 6 g/kg nei topi (Mzabri I. et al., 2019). Tuttavia, esso non è tossico se somministrato per via orale (LD₅₀ superiore a 5 g/kg). Sebbene l'ingestione di meno di 1,5 g di zafferano non sia dannosa per gli esseri umani, esso viene considerato tossico se ingerito in dosi superiori a 5 g e può essere fatale se assunto intorno ai 20 g/giorno. Una lieve intossicazione da Zafferano causa vertigini, nausea, vomito e diarrea, mentre una tossicità più grave può causare intorpidimento, formicolio nelle mani e nei piedi e pelle e occhi giallastri a causa della precipitazione di pigmenti gialli sulla pelle e sulla congiuntiva. Anche sanguinamenti spontanei possono essere un sintomo (Schmidt M. et al., 2007).

La maggior parte dei test di tossicità si è concentrata principalmente sulla specie *Crocus sativus* e sui suoi principali composti. Le indagini tossicologiche sullo Zafferano sono state condotte solo in alcuni studi e i risultati non sono uniformi e presentano alcune variazioni a seconda delle parti della pianta utilizzate e dei modelli sperimentali (Figura 68) (Butnariu M. et al., 2022).

Per quanto riguarda gli studi clinici presentati in precedenza, si è visto che le dosi utilizzate sono state circa di 20 mg/die quindi si è lavorato ampiamente entro i margini di sicurezza.

Extract/ compound	Doses	<i>In vitro/ in vivo</i>	Route of administration	Model	Adverse effects
Aqueous extract	1.2-2 g/bw	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Mice	Nausea, vomiting, diarrhea, bleeding
Aqueous extract	4 g/bw daily	<i>In vivo</i>	Oral	Mice	Nontoxic
Aqueous extract	IC ₅₀ = 50 – 400 mg/mL	<i>In vitro</i> cytotoxic assay	—	CCD-18Lu Human normal lung cells	Noncytotoxic
Aqueous extract	500, 1000, and 2000 mg/kg daily saffron, three weeks	<i>In vivo</i>	Oral	Mice Neonates mice during lactation	LD ₅₀ = 4120 mg/kg ↑morphological changes in the kidney of neonates
Aqueous extract	50, 100, and 200 mg/kg	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Rats Diazinon- induced toxicity	Prevented the toxicity induced by diazinon in rats
Ethanol extract stigmas	0.35, 0.70, 1.05 g/kg daily	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Rats Subacute toxicity	↓Hb, ↓HCT, ↓RBC ↑AST, ↑ALT, ↑urea, ↑uric acid ↑creatinine ↑hepatic and renal tissue injuries, dose-dependent
Ethanol extract	2 mg/kg of cisplatin	<i>In vivo</i>	Oral	Mice Cisplatin- induced toxicity	↑life span of cisplatin-treated mice almost threefold
Aqueous extract	25-100 mg/kg	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Rats Acute and subacute toxicity	↑survival No mortality at dose 10 mg/kg
Aqueous extract	Several doses	<i>In vivo</i>	Oral	Rats	21.42 mL/kg
Aqueous extract	Several doses	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Rats	1.48 mL/kg
Aqueous extract	Several doses	<i>In vivo</i>	Oral	Mice	5.53 mL/kg
Aqueous extract	Several doses	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Mice	3500 mg/kg
Total extract	0.35, 0.70, and 1.05 g/kg	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Rats	Hepatic, renal tissue damages anemia ↓Hb, ↓HCT, ↓RBC
Crocetin	10, 25, 50, 100, and 200 mM	<i>In vitro</i>	—	Frog (<i>Xenopus</i>) embryos	Crocetin is a teratogen, but less potent than ATRA
Safranal	0.1, 0.5, 1 mL/kg	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Rats Immunotoxin effect	Showed important toxicity than other active constituents in saffron stigma
Safranal	1.2 mL/kg	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Rats Acute, subacute toxicity	↓cytotoxicity
Safranal	1.2 mL/kg	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Mice	LD ₅₀ = 1.48 mL/kg
Safranal	1.2 mL/kg	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Mice	LD ₅₀ = 1.88 mL/kg
Safranal	1.2 mL/kg	<i>In vivo</i>	Intraperitoneal	Rats	LD ₅₀ = 1.50 mL/kg
Safranal	1.2 mL/kg	<i>In vivo</i>	Oral	Mice	LD ₅₀ = 21.42 mL/kg in
Safranal	1.2 mL/kg	<i>In vivo</i>	Oral	Mice	LD ₅₀ = 11.42 mL/kg
Safranal	1.2 mL/kg	<i>In vivo</i>	Oral	Rats	LD ₅₀ = 5.53 mL/kg
Crocin	150-210 g	<i>In vivo</i>	Oral, intraperitoneal	Mice Rats	↑platelets, ↑creatinine ↓food intake

Figura 68 - Schema dei vari studi tossicologici su vari componenti dello zafferano (Butnariu M. et al., 2022)

5. Conclusioni

Da millenni l'uomo trova sostegno nelle piante per la propria salute.

Oggigiorno questo aiuto è ancora molto richiesto per la maggior parte della popolazione mondiale che vive in condizioni in cui l'accesso ai medicinali non è costante e la medicina tradizionale basata sulle piante medicinali è la prima opzione di cura. Altresì nei paesi più moderni, la richiesta di prodotti a base di piante è in costante crescita, anche per il trattamento di disturbi relativi alla popolazione pediatrica. Molti genitori ricorrono alla fitoterapia per trattare i malesseri dei propri figli, innanzitutto per la convinzione che siano efficaci ma anche per la paura degli effetti collaterali dei farmaci allopatici.

I disturbi per cui ne fanno più ricorso sono soprattutto di tipo dermatologico, gastrointestinale e affezioni dell'apparato respiratorio. Se usati correttamente i prodotti fitoterapici sono un aiuto prezioso per la salute dei bambini perché sono efficaci e ben tollerati e possono essere usati come unico trattamento in caso di disturbi lievi e moderati o in sinergia con farmaci di sintesi in casi più gravi. Tutto ciò può venir meno se i genitori fanno uso di questi prodotti senza consultare medici o farmacisti competenti, soprattutto nei casi di uso concomitante con altri farmaci.

Visto il crescente interesse verso un approccio di cura fitoterapica si sono approfondite le proprietà di tre piante, il cui uso tradizionale è secolare, ma le cui azioni farmacologiche sono state indagate attraverso studi clinici per il trattamento di determinati disturbi tipici dell'età pediatrica.

Un disturbo tipico dell'infanzia è rappresentato dalla colica infantile, che può comparire nei neonati nei primi quattro mesi di vita e che colpisce nel mondo occidentale tra il 15 e il 30 % dei lattanti. È definita come un pianto inconsolabile non riconducibile a nessuna causa e che per essere diagnosticata deve durare per più di tre ore al giorno, per oltre tre giorni a settimana, per oltre tre settimane.

Il *Foeniculum vulgare* è utilizzato da secoli come pianta medicinale per i disturbi gastrointestinali di adulti e bambini nella medicina tradizionale di molti paesi. Per questo si sono condotti studi clinici su lattanti per indagare sulla sua potenziale efficacia e sicurezza d'uso.

Da questi lavori è emersa l'effettiva efficacia del Finocchio nel ridurre il tempo di pianto nei lattanti, non registrando nessun effetto collaterale. Il suo meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiarito ma è attribuito alla presenza dell'anelolo nell'olio essenziale racchiuso nei suoi frutti.

Disturbi tipici dell'età scolare sono le affezioni delle vie respiratorie; i raffreddori sono una delle principali cause della perdita di giorni di scuola. I bambini infatti sono più suscettibili a episodi di raffreddore e a sviluppare sintomi più gravi rispetto agli adulti, con la frequenza di 6-12 episodi all'anno contro i 2-4 nella popolazione adulta.

L'*Echinacea purpurea* è una delle piante medicinali più conosciute e utilizzate al mondo, nota per la prevenzione dei malanni stagionali e usata nella medicina tradizionale principalmente per il trattamento delle affezioni delle vie respiratorie. Per questo è stata oggetto di numerosi studi clinici che hanno confermato la sua azione positiva nel ridurre la sintomatologia, il decorso del disturbo e i casi di reinfezioni. Tutto ciò ha comportato una riduzione di casi di evoluzione grave dell'infezione, riducendo il numero di prescrizioni di antibiotici.

L'*E. purpurea* esplica un'azione immunomodulante grazie alla presenza, soprattutto nelle sue radici, di numerosi composti chimici come alchilammidi, fenilpropanoidi, polisaccaridi e glicoproteine. I meccanismi d'azione proposti sono quelli di aumentare la motilità dei globuli bianchi e potenziare l'immunità innata, stimolando l'attività di diverse cellule del sistema immunitario come le cellule Natural Killer, macrofagi, neutrofili e mastociti. Inoltre è risultata ben tollerata, con effetti collaterali lievi e transitori.

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da sintomi di disattenzione, iperattività e impulsività che colpisce circa il 5% della popolazione mondiale sotto i 18 anni. Anche se l'ADHD si può manifestare dall'inizio dell'età scolare è comune che i sintomi persistano fino all'età adulta, causando difficoltà sociali, scolastiche e professionali.

Le cause dell'ADHD non sono ancora chiarite ma gli studi supportano l'idea che una combinazione di fattori, sia genetici che ambientali, sia coinvolta nella sua patogenesi.

Il trattamento farmacologico più prescritto attualmente è il Metilfenidato (MPH), che si è rilevato efficace e sicuro. Nonostante ciò, il 30 % dei pazienti non risponde al trattamento, mentre altri riferiscono effetti collaterali spiacevoli come riduzione dell'appetito e disturbi del sonno.

Per questi motivi negli ultimi anni, è stato valutato l'uso di diverse piante come terapia complementare ai trattamenti farmacologici convenzionali per il controllo dei sintomi dell'ADHD e la pianta risultata con maggior potenziale è stata lo Zafferano.

Il *Crocus sativus* è una spezia il cui uso culinario e curativo è millenario.

Numerosi studi sono stati condotti su questa pianta dimostrando le sue numerose attività farmacologiche come antiossidante, antinfiammatoria, antitumorale, attribuibili ai suoi componenti attivi, safranale, crocina e picrocrocina. Soprattutto si è rilevata molto efficace nel trattamento di disturbi collegati con il sistema nervoso centrale poiché questi principi attivi dello Zafferano attenuano la neuro-infiammazione e inibiscono il riassorbimento di neurotrasmettitori come noradrenalina, serotonina e dopamina, responsabili del tono dell'umore e dei comportamenti.

Studi clinici condotti su bambini e adolescenti hanno confermato l'ipotesi dell'efficacia dello Zafferano anche per questo tipo di disturbo neurologico; infatti esso ha dimostrato di esercitare un'efficacia simile al farmaco di riferimento, il MPH, nel controllare i sintomi, con effetti collaterali lievi e transitori, e di aumentarne l'effetto se assunto in concomitanza.

I risultati degli studi condotti finora su queste piante medicinali si sono rivelati promettenti e suggeriscono che il loro utilizzo sia ben tollerato e che gli effetti collaterali non siano rilevanti, anche se sarebbero necessari ulteriori studi per definire in modo più accurato le modalità di preparazione, la standardizzazione delle droghe, i loro meccanismi d'azione e la loro reale efficacia clinica.

L'uso tradizionale delle piante medicinali si è rivelato ancora una volta una fonte inesauribile da dove la ricerca farmaceutica può attingere per trovare nuovi principi attivi e potenziali nuovi farmaci.

6. BIBLIOGRAFIA

- Alexandrovich, I., Rakovitskaya, O., Kolmo, E., Sidorova, T., Shushunov, S. “The effect of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study”. *Alternative therapies in health and medicine*, 2003; 9(4): 58.
- Alonso, G.L., Salinas, M.R., Garijo, J., Sanchez-Fernandez, M.A. “Composition of crocin and picrocrocin from Spanish saffron (*Crocus sativus* L.)”. *J Food Qual*, 2001; 24: 219–233.
- Anheyer, D., Koch, A.K., Anheyer, M., Amarell, C., Eckert, M., Dobos, G., Cramer, H. “Integrative pediatrics survey: Parents report high demand and willingness to self-pay for complementary and integrative medicine in German hospitals”. *Complementary Therapies in Medicine*, 2021; 60: 102757.
- Arnsten, A.F.T., Pliszka, S.R. “Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit hyperactivity disorder and related disorders”. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2011; 99 (2): 211–216.
- Attarha, M., Rosbahani, N., Youssefi, P. “Comparison of the effect of fennel essence and gripe water syrup in infantile colic”. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*, 2008; 13: 28-35.
- Badgujar, S.B., Patel, V.V., Bandivdeka, A.H. “*Foeniculum vulgare* Mill: A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Contemporary Application, and Toxicology”. *BioMed Research International*, 2014; ID 842674: 1-32.
- Barnes, J., Anderson, L.A., Gibbons, S., Phillipson, J.D. “*Echinacea* species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties”. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2005; 57: 929-954.
- Barros, L., Carvalho, A. M., Ferreira, I.C.F.R. “The nutritional composition of fennel (*Foeniculum vulgare*): Shoots, leaves, stems and inflorescences”. *Food Science and Technology*, 2010; 43: 814–818.
- Baziar, S., Aqamolaei, A., Khadem, E., Mortazavi, S.H., Naderi, S., Sahebolzamani, E., Mortezaei, A., Jalilevand, S., Mohammadi, M.R.,

- Shahmirzadi, M., “Crocus sativus L. Versus Methylphenidate in Treatment of Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Double-Blind Pilot Study”. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 2019; 29: 205–212.
- Blasco-Fontecilla, H., Moyano-Ramírez, E., Méndez-González, O., Rodrigo-Yanguas, M., Martín-Moratinos, M., Bella-Fernández, M. “Effectivity of Saffron Extract (Saffr’Activ) on Treatment for Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Clinical Effectivity Study”. *Nutrients*, 2022; 14: 4046.
 - Bükülmez, A., Koroğlu, A., Baş, M.T. “Parents’ preferences for herbal supplements in managing functional gastrointestinal disorders”. *BMC Complement Med Ther*, 2025; 25: 5.
 - Burlou-Nagy, C., Bănică, F., Jurca, T., Vicaş, L.G., Marian, E., Muresan, M.E., Băcskay, I., Kiss, R., Fehér, P., Pallag, A. “Echinacea purpurea (L.) Moench: Biological and Pharmacological Properties. A Review”. *Plants*, 2022; 11: 1244.
 - Butnariu, M., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sharifi-Rad, J., Singh, L. Aborehab, N.M., Bouyahya, A., Venditti, A., Sen, S., Acharya, K., Bashiry, M., Ezzat, S.M., Setzer, W.N., Martorell, M., Mileski, K.S., Bagiu, I.C., Docea, A.O., Calina, D., Cho, W.C. ”The Pharmacological Activities of Crocus sativus L.: A Review Based on the Mechanisms and Therapeutic Opportunities of its Phytoconstituents”. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022; ID 8214821: 29.
 - Çankaya Ö. “Herbal supplements used in the treatment of attention deficit and hyperactivity disorder”. *AJPS*. 2024; 3: 167–177.
 - Carmona, M., Zalacain, A., Sánchez, A.M., Novella, J.L., Alonso, G.L. “Crocetin esters, picrocrocin and its related compounds present in Crocus sativus stigmas and Gardenia jasminoides fruits. Tentative identification of seven new compounds by LC ESI-MS”. *J Agric Food Chem*, 2006; 54: 973–979.
 - Cerda-Bernad, D., Valero-Cases, E., Pastor, J.-J., Frutos, M.J. “Saffron Bioactives Crocin, Crocetin and Safranal: Effect on Oxidative Stress and Mechanisms of Action”. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2022; 62: 3232–3249.

- Chakraborty, P.S., Daniel, R., Navarro, F.A. “Non-pharmacologic approaches to treatment of pediatric functional abdominal pain disorders”. *Front. Pediatr.*, 2023; 11: 1118874.
- Chaouqi, S., Moratalla-Lopez, N., Lage, M., Lorenzo, C., Alonso, G.L., Guedira T. “Effect of drying and storage process on Moroccan saffron quality”. *Food Bioscience*, 2018; 22: 146–153.
- Chen, D., Xing, B., Yi, H., Li, Y., Zheng, B., Wang, Y., Shao, Q. “Effects of different drying methods on appearance, microstructure, bioactive compounds and aroma compounds of saffron (*Crocus sativus* L.)”. *LWT*, 2020; 120: 1–7.
- Cherry, R.N., Blanchard, S.S., Chogle, A., Santucci, N.R., Mehta, K., Russell, A.C. “Herbal Approaches to Pediatric Functional Abdominal Pain”. *Children*, 2022; 9(8): 1266.
- Clifford, L., Nair, M., Rana, J., Dewitt, D. “Bioactivity of alkamides isolated from *Echinacea purpurea* (L.) Moench”. *Phytomedicine*, 2002; 9(3): 249-53.
- Diao, W.-R., Hua, Q.P., Zhanga, O., Xu, J.G. “Chemical composition, antibacterial activity and mechanism of action of essential oil from seeds of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.)”. *Food Control*, 2014; 35, 109-16.
- Dosoky, N.S., Kirpotina, L.N., Schepetkin, I.A., Khlebnikov, A.I., Lisonbee, B.L., Black, J.L., Woolf, H., Thurgood, T.L., Graf, B.L., Satyal, P. “Volatile composition, antimicrobial activity, and in vitro innate immunomodulatory activity of *Echinacea purpurea* (L.) Moench essential oils”. *Molecules*, 2023; 28(21): 7330.
- Faudale, M., Viladomat, F., Bastida, J., Poli, F., Codina, C. “Antioxidant Activity and Phenolic Composition of Wild, Edible, and Medicinal Fennel from Different Mediterranean Countries”. *J. Agric. Food Chem.*, 2008; 56: 1912–1920.
- Ferranti, A.S., Luessen, D.J., Niswender, C.M. “Novel pharmacological targets for GABAergic dysfunction in ADHD”. *Neuropharmacology*, 2024; 249: 109897.
- Firenzuoli, F. “Fitoterapia”. Milano: Edra Editore, 2008.
- Gori, L., Gallo, E., Mascherini, V., Mugelli, A., Vannacci, A., Firenzuoli, F. “Can Estragole in Fennel Seed Decoctions Really Be Considered a Danger for Human Health? A Fennel Safety Update”. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012; ID 860542: 1-10.

- Gregory, M.J., Menary, R.C., Davies, N.W. “Effect of drying temperature and air flow on the production and retention of secondary metabolites in saffron”. *J Agric Food Chem*, 2005; 53: 5969–5975.
- Hall, B., Chesters, J., Robinson, A. “Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies”. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2011; 48: 128-137.
- Han, S., Cao, Y., Wu, X., Xu, J., Nie, Z., Qiu, Y. “New horizons for the study of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active ingredients in the management of neurological and psychiatric disorders: A systematic review of clinical evidence and mechanisms”. *Phytother. Res.*, 2024; 38: 2276–2302.
- Heikkinen, T., Järvinen, A. “The common cold”. *Lancet*, 2003; 361: 51–59.
- Hensel, A., Bauer, R., Heinrich, M., Hempel, G., Kelber, O., Kraft, K., Lehmann, B., Medà, M.M., Nieber, K., Roether, B., Rollinger, J.M., Wiebelitz, R. “Rationalising Optimal Dosing of Phytotherapeutics For Use In Children: Current Status - Potential Solutions - Actions Needed”. *Planta Med.*, 2024; 90(6): 416-425.
- Imaseki, I., Kitabatake, Y. “Studies on effect of essential oils and their components on the isolated intestines of mice”. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 1962; 82: 1326-1328.
- Jiang, Z., Gu, M., Liu, J., Li, H., Peng, J., Zhang, Y. “Anticancer Activity of Crocin against Cervical Carcinoma (HeLa Cells): Bioassessment and Toxicity Evaluation of Crocin in Male Albino Rats”. *J. Photochem. Photobiol. B*, 2018; 180: 118–124.
- Kabiri, M., Rezadoost, H., Ghassempour, A. “A comparative quality study of saffron constituents through HPLC and HPTLC methods followed by isolation of crocins and picrocrocin”. *LWT*, 2017; 84:1–9.
- Kaya, M., Merdivan, M., Tashakkori, P., Erdem, P., Anderson, J.L. “Analysis of Echinacea flower volatile constituents by HS-SPME GC/MS using laboratory-prepared and commercial SPME fibers”. *J. Essent. Oil Res.*, 2018; 31: 91–98.
- Khaksarian, M., Ahangari, N., Masjedi-Arani, A., Mirr, I., Jafari, H., Kordian, S., Nooripour, R., Hassanvandi, S. “A Comparison of Methylphenidate (MPH) and Combined Methylphenidate with *Crocus sativus* (Saffron) in the Treatment of

- Children and Adolescents with ADHD: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Clinical Trial”. *Iran. J. Psychiatry Behav. Sci.*, 2021; 15: e108390.
- Khoshsang, H., Ghaffarinejad A. “Rapid removal of lead (II) ions from aqueous solutions by saffron flower waste as a green biosorbent”. *J Environ Chem Eng*, 2018; 6: 6021–6027.
 - Kian, N., Samieefar, N., Rezaei, N. “Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children”. *World J Pediatr*, 2022; 18: 308–319.
 - Kooti, W., Moradi, M., Ali-Akbari, S., Sharafi-Ahvazi, N., Asadi-Samani, M., Ashtary-Larky, D. “Therapeutic and Pharmacological Potential of *Foeniculum Vulgare* Mill: A Review”. *J. Herbmed Pharmacol.*, 2015; 4: 1–9.
 - Kothari, D., Thakur, R., Kumar, R. “Saffron (*Crocus sativus* L.): gold of the spices—a comprehensive review”. *Hortic. Environ. Biotechnol.*, 2021; 62: 661–677.
 - Kurt, N.C. “Opinions of Physicians on the Application of Phytotherapy Pediatric Patients: A Survey-Based Cross- Sectional Study”. *Med Bull Haseki*, 2023; 61(2): 96-102.
 - Lambek, R., Tannock, R., Dalsgaard, S., Trillingsgaard, A., Damm, D., Thomsen, P.H. “Executive dysfunction in school-age children with ADHD”. *J. Atten. Disord.*, 2011; 15: 646–655.
 - Lee, T.-T., Huang, C.-C., Shieh, X.-H., Chen, C.-L., Chen, L.-J., Yu, B. “Flavonoid, phenol and polysaccharide contents of *Echinacea purpurea* L. and its immunostimulant capacity in vitro”. *International Journal of Environmental Science and Development*, 2010; 1(1): 5.
 - Lekhwar, C., Meghwal, M., Giuffrè, A.M., “Bioactive Compounds of Fennel Seeds: Their Current Status, Biofunctional Properties, Novel Processing Technologies, and Application”. *Current Nutrition & Food Science*, 2026; 22: 1-16.
 - Maggi, L., Carmona, M., Zalacain, A., Kanakis, C.D., Anastasaki, E., Tarantilis, P.A., Polissiou, M.G., Alonso, G.L. “Changes in saffron volatile profile according to its storage time”. *Food Res Int*, 2010; 43: 1329–1334.

- Manayi, A., Vazirian, M., Saeidnia, S. “Echinacea purpurea: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods”. *Pharmacognosy Reviews*, 2015; 9(17): 63-72.
- Martins, A., Conte, M., Goettert, M.I., Contini, V. “Attention-deficit/hyperactivity disorder and inflammation: natural product-derived treatments—a review of the last ten years”. *Inflammopharmacol*, 2023; 31: 2939–2954.
- Melnyk, J.P., Wang, S., Marcone, M.F. “Chemical and biological properties of the world’s most expensive spice: saffron”. *Food Res Int*, 2010; 43: 1981–1989.
- Miroshina, T., Poznyakovskiy, V. “Echinacea purpurea as a medicinal plant: characteristics, use as a biologically active component of feed additives and specialized foods (review)”. *E3S Web of Conferences EDP Science*, 2023; 380, 01005.
- Mishima, S., Saito, K., Maruyama, H., Inoue, M., Yamashita, T., Ishida, T., Gu, Y. “Antioxidant and immuno-enhancing effects of Echinacea purpurea”. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2004; 27(7): 1004-9.
- Mzabri, I., Addi, M., Berrichi, A. “Traditional and Modern Uses of Saffron (*Crocus Sativus*)”. *Cosmetics*, 2019; 6: 63.
- Mzabri, I., Charif, K., Rimani, M., Kouddane, N., Boukroute, A., Berrichi A. “History, biology, and culture of *Crocus sativus*: Overview and perspectives”. *Arabian Journal of Chemical and Environmental Research*, 2021; 8(1): 1-28.
- Nieber, K., Raskopf, E., Möller, J., Kelber, O., Fürst, R., Shah-Hosseini, K., Singh, J., Kraft, K., Mösgens, R. “Pharmaco-epidemiological research on herbal medicinal products in the paediatric population: data from the PhytoVIS study”. *Eur J Pediatr*, 2020; 179: 507-512.
- Noaman, M., AL-Gazzar, B., Hegazy, G.A. “Effect Of Each Pelargonium Sidoides And Echinacea With Azithromycin On Recurrent Tonsillitis In Pediatrics”. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*, 2024; 25(25): 1-6.
- Noreen, S., Tufail, T., Ul Ain H.B., Godswill, A.C. “Pharmacological, nutraceutical, functional and therapeutic properties of fennel (*foeniculum vulgare*)”. *International Journal of Food Properties*, 2023, 26, 915-927.

- Ogal, M., Johnston, S.L., Klein, P., Schoop, R. “Echinacea reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized, blinded, controlled clinical trial”. *Eur J Med Res*, 2021; 26(1): 33.
- Pachikian, B.D., Copine, S., Suchareau, M., Deldicque, L. “Effects of saffron extract on sleep quality: A randomized double-blind controlled clinical trial”. *Nutrients*, 2021; 13: 1473.
- Pazoki, B., Zandi, N., Assaf, Z., Moghaddam, H. S., Zeinoddini, A., Mohammadi, M. R., Akhondzadeh, S. “Efficacy and safety of saffron as adjunctive therapy in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial”. *Advances in Integrative Medicine*, 2022; 9: 37–43.
- Petkova, N., Petrova, A., Ivanov, I., Hambarlyiska, I., Tumbariski, Y., Dincheva, I., Ognyanov, M., Denev, P. “Chemical Composition of Different Extracts from Echinacea purpurea (L.) Moench Roots and Evaluation of Their Antimicrobial Activity”. *ChemEngineering*, 2023; 7(5): 94.
- Petkova, V., Hadzhieva, B., Nedialkov, P. “Phytotherapeutic approaches to treatment and prophylaxis in pediatric practice”. *Pharmacia*, 2019; 66(2): 115–119.
- Pham, T.-P.-T., Vu, T.-M.-H., Doan, P.-M.-K., Nguyen, T.-T.-D., Bui, T.-T.-T., Ha, T.-H.-L., Hoang, T.-K.-Q., Taufani, I.P., Ha, H.-A. “Efficacy and safety of Echinacea purpurea in treating upper respiratory infections and complications of otitis media in children: Systematic review and meta-analysis”. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2025; 67: 702–713.
- Pietta, P., Mauri, P., Bauer, R. “MEKC analysis of different species”. *Planta Med.*, 1998; 64: 649–652.
- Polanczyk, G., De Lima, M.S., Horta, B.L., Biederman, J., Rohde, L.A. “The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis”. *Am J Psychiatry*, 2007; 164(6): 942–948.
- Raso, G.M., Pacilio, M., Di Carlo, G., Esposito, E., Pinto, L., Meli, R. “In vivo and in vitro anti-inflammatory effect of Echinacea purpurea and Hypericum perforatum”. *J Pharm Pharmacol*, 2002; 54: 1379–83.

- Rigillo, G., Blom, J.M.C., Cocchi, A., Martinucci, V., Favaro, F., Bains, G., Cappellucci, G., Tascetta, F., Biagi, M. “Medicinal Plants for Child Mental Health: Clinical Insights, Active Compounds, and Perspectives for Rational Use”. *Children*, 2025; 12(9): 1142.
- Roshanravan, N., Ghaffari, S., “The therapeutic potential of *Crocus sativus* Linn.: A comprehensive narrative review of clinical trials”. *Phytother Res*, 2022; 36: 98-111.
- Rucklidge, J.J., “Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder”. *Psychiatr Clin North Am.*, 2010; 33(2): 357–73.
- Salari, N., Ghasemi, H., Abdoli, N., Rahmani, A., Shiri, M.H., Hashemian, A.H., Akbari, H., Mohammadi, M. “The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis”. *Ital J Pediatr.*, 2023; 49(1): 48.
- Sari, F., Kültür, Ş., Koçyiğit, M. “Traditional usages of some medicinal plants for pediatric diseases”. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 2023; 47(3): 1101-1118.
- Savino, F., Cresi, F., Castagno, E., Silvestro, L., Oggero, R. “A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricaria recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil®) in the treatment of breastfed colicky infants”. *Phytotherapy Research: An International Journal Natural Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Product*, 2005; 19: 335-40.
- Schmidt, M., Betti, G., Hensel, A. “Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses”. *Wien. Med. Wochenschr.*, 2007; 157: 315–319.
- Seetharaman, J., Poddar, U., Srivastava, A., Sarma, M.S., Yachha, S.K. “Spectrum of Functional Abdominal Pain Disorders in Children and Their Clinical, Social Characteristics: A Cross-Sectional Study”. *JGH Open.*, 2025, 9, e70162.
- Selamoğlu Z., Sağlıker, H.A., Uysal, I., Koçer, O., Yaz, H.H., Sevindik, M. “Recent Advances and Future Directions in *Echinacea purpurea* Research: A Comprehensive Review” *Pal. Med. Pharm. J.*, 2025; 11(4): 1-9.

- Seyedi-Sahebari, S., Farhang, S., Araj-Khodaei, M., Akhondzadeh, S., Naseri, A., Sanaie, S., Frounchi, N. "The Effects of *Crocus sativus* (Saffron) on ADHD: A Systematic Review". *J. Atten. Disord.*, 2024; 28: 14–24.
- Shahi, T., Assadpour, E., Jafari, S.M. "Main chemical compounds and pharmacological activities of stigmas and tepals of 'red gold'; saffron". *Trends Food Sci Technol*, 2016; 58: 69–78.
- Sharma, S.M., Anderson, M., Schoop, S.R., Hudson, J.B. "Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized Echinacea extract (Echinaforce): Dual actions against respiratory bacteria". *Phytomedicine*, 2010; 17: 563-8.
- Shojaei, H., Heidary, S.M., Nezhad R.M., Rahafard, S., Seydmohammadkhani, A., Khakpour, M. "The Effect of Fennel on Infantile Colic: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Int J Pediatr*, 2020; 8: 11087-93.
- Sohrevardi, S., Ghodsi, Y.B., Sheikhpour, E., Nourian, A., Mongabadi, H.D., Hashemi, A. "The effect of echinacea in the prevention of upper respiratory infections in children with acute lymphoblastic leukemia". *Iranian Journal of Pediatric Hematology & Oncology*, 2023; 13(1): 1-6.
- Tibbetts E. "Pharmacokinetics in Children". *MSD Manual*, 2025.
- Vohra, S., Surette, S., Mittra, D., Rosen, L.D., Gardiner, P., Kemper, K.J. "Pediatric integrative medicine: pediatrics' newest subspecialty?". *BMC Pediatrics*, 2012; 12: 123.
- Vu, T.-M.-H., Hoang, T.-V., Nguyen, T.-Q.-H., Doan, P.-M.-K., Nguyen, T.-T.-D., Bui, T.-T.-T., Nguyen, C.-C., Trani, H.-D., Pham, T.-P.-T., Ha, H.-A. "Echinacea purpurea: An overview of mechanism, efficacy, and safety in pediatric upper respiratory infections and otitis media". *Int. J. Plant Bas. Pharm.*, 2024; 4(2): 90-100.
- Weishaupt, R., Bächler, A., Feldhaus, S., Lang, G., Klein, P., Schoop, R. "Safety and Dose-Dependent Effects of Echinacea for the Treatment of Acute Cold Episodes in Children: A Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial". *Children*, 2020; 7: 292.
- Weizman, Z., Alkrinawi, S., Goldfarb, D., Bitran, C. "Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic". *The Journal of pediatrics*, 1993; 122: 650-2.

- Wessel, M.A., Cobb, J.C., Jackson, E.B., Harris, G.S. Jr., Detwiler, A.C. “Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic”. *Pediatrics*, 1954; 14: 421-35.
- Yu, D., Yuan, Y., Jiang, L., Tai, Y., Yang, X., Hu, F., Xie Z. “Anti-inflammatory effects of essential oil in *Echinacea purpurea*”. *L. Pak J Pharm Sci*, 2013; 26(2): 403-8.
- Yu, H., In: Miller, S.C., Yu, H. “*Echinacea*. The genus *Echinacea*”. *CRC Press*, 2004; Boca Raton.
- Zeka, K., Ruparelia, K.C., Continenza, M.A., Stagos, D., Vegliò, F., Arroo, R.R.J. “Petals of *Crocus sativus* L. as a potential source of the antioxidants crocin and kaempferol”. *Fitoterapia*, 2015; 107:128-134.
- Ziani, A., Bekkouch, O., Ouahhoud. S., Baddaoui, S., Ben'Mbarek, S., Bekkouch, A., Khoulati, A., Jaouadi, B., Choi, J., Choi, M., Kim, H.J., Benabbes, R., Asehraou, A., Park, M.N., Kim, B., Saalaoui, E. “Phytochemistry, Biological Activities, Molecular Mechanisms, and Toxicity of Saffron (*Crocus sativus* L.): A Comprehensive Overview”. *Antioxidants (Basel)*, 2025; 14: 1433.

7. RINGRAZIAMENTI

Volevo ringraziare tutti i professori, i ricercatori, i tecnici, gli amministrativi che ho incontrato lungo questo mio percorso di studi presso l'Università di Modena e Reggio Emilia.

Ringrazio la Professoressa Vezzalini per il suo supporto e la sua disponibilità durante il periodo di tesi.

Ringrazio tutta la mia famiglia per essermi stata vicini in questi anni di studio, soprattutto la mia nonnina, mio marito e mio papà.

E poi tutte le mie amiche più vicine o lontane ma non con il cuore.