

## Efficacia clinica e sicurezza terapeutica dell'estratto di corteccia di *Mimosa tenuiflora* nelle ragadi mammarie

M. MUCCI, M. SCIOCCHETTI<sup>1</sup>, C. BENVENUTI<sup>2</sup>

RIASSUNTO: Efficacia clinica e sicurezza terapeutica dell'estratto di corteccia di *Mimosa tenuiflora* nelle ragadi mammarie.

M. MUCCI, M. SCIOCCHETTI, C. BENVENUTI

Le ragadi mammarie sono una patologia flogistica della mammella che durante il puerperio può condizionare il corretto allattamento. Non è disponibile a tutt'oggi un trattamento farmacologico specifico. È stato realizzato un preparato topico a base di estratto di corteccia di *Mimosa tenuiflora*, che possiede un'attività cicatrizzante e rigenerante cutanea, e di *Calendula officinalis* per la sua azione sinergica. È stato condotto uno studio clinico sull'efficacia e la sicurezza terapeutica di questa formulazione in crema nelle ragadi mammarie. In 65 donne in allattamento con età media di 30.6 anni che presentavano ragadi mammarie, la crema è stata applicata dopo ogni poppata, in media 6.3 volte al giorno, per 4 settimane. Le ragadi sanguinanti si sono risolte nel 95.4% dei casi entro 48-72 ore. Fisurazioni ed eritema si sono ridotti fino alla scomparsa totale e l'elasticità del capezzolo è migliorata nell'81,5% dei casi. Non è mai stato necessario interrompere l'allattamento, tranne 3 casi in cui non si sono ottenuti benefici. Il giudizio finale del medico e della mamma sull'efficacia è stato ottimo in più del 95% dei casi, e il giudizio sull'accettabilità è stato ottimo in tutti i lattanti. Nessuna reazione avversa è stata né lamentata né osservata nella mamma o nel bambino.

PAROLE CHIAVE: ragadi mammarie, *Mimosa tenuiflora*, estratti vegetali di corteccia.

### Introduzione

Le ragadi mammarie sono espressione di una patologia infiammatoria che può comparire durante il puerperio e può condizionare l'allattamento al seno.

L'eziopatogenesi delle ragadi del capezzolo è tuttora non ben definita, ma in ogni caso il rischio della ragade di evolvere verso uno stato infettivo, e conseguente mastite, è alto. Ulteriore aspetto che deve fare considerare prioritaria la risoluzione della ragade è la possibilità, meno che remota, di abbandono dell'allattamento materno proprio a causa del dolore legato alla patologia.

Per questi motivi, il primo obiettivo che un trattamento delle ragadi si deve porre è quello di cicatrizzare rapidamente la lesione, per chiudere la via d'accesso ai germi, ridurre il dolore e minimizzare così i rischi d'interruzione dell'allattamento al seno e di complicanze.

Attualmente i rimedi impiegati per la cura delle ragadi mammarie sono sintomatici, spesso empirici e mirano soprattutto a lenire il dolore. La letteratura

in proposito è scarsa e datata: estrogeni (1), steroidi (2-4), antimicotici (5), antibiotici (4) e clorofilla (6) sono stati accreditati in passato di attività in questa patologia, ma il loro uso non è mai entrato nella pratica quotidiana.

Elementi da non trascurare nella scelta del trattamento sono la preoccupazione della mamma ad utilizzare qualsiasi prodotto che possa interferire con la sicurezza del bambino e il rischio di trattare in modo inappropriato lesioni inizialmente non infette.

È altrettanto nota l'importanza dell'allattamento materno e della sua continuità costante, la cui mancata osservanza può condizionare la successiva produzione di latte e, quindi, la stessa prosecuzione dell'allattamento al seno (7).

In considerazione di queste premesse, è preferibile l'uso di prodotti attivi di origine naturale, per la loro potenziale miglior sicurezza terapeutica.

È stata messa a punto una formulazione topica a base di estratto di corteccia di *Mimosa tenuiflora*, dotata di attività cicatrizzante e rigenerante cutanea, e di estratto di *Calendula officinalis*, che esplica un'azione cicatrizzante sinergica, mirata al trattamento cicatrizzante delle ragadi mammarie. L'estratto di corteccia di *Mimosa tenuiflora* è un rimedio terapeutico che era proprio della tradizione popolare, tramandato dalla cultura degli antichi Maya e usato per curare ferite,

Unità Chirurgica di Ostetricia e Ginecologia, Ortona (Ch) (Direttore: F. D'Alleva)  
Università degli Studi di Chieti

<sup>1</sup> Clinica Ostetrica e Ginecologica (Direttore: U. Bellati)

<sup>2</sup> Medical Dept, Rottapharm, Monza, Milano

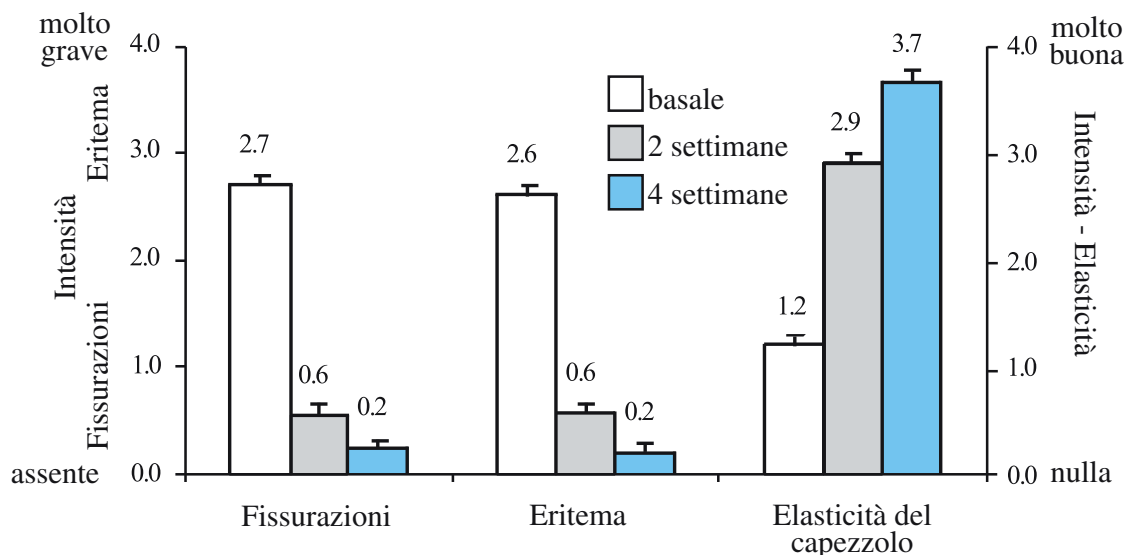


Fig. 1 - Fissurazioni, eritema, elasticità del capezzolo durante il trattamento con la crema antiragadi (media ± ES).

ustioni e ulcere. Infatti, gli eventi catastrofici verificatisi in Messico negli anni 80, (l'eruzione del vulcano Chichonal nel Chiapas nel 1982, una drammatica esplosione di gas a San Juan Ixhuatepec nel 1984, il devastante terremoto del 1985, un grave incidente aereo a Città del Messico nel 1986), hanno procurato tra l'altro un notevole numero di ferite cutanee e ustioni e hanno evidenziato la carente disponibilità di trattamenti specifici contrapposta alla notevole richiesta di interventi (8). Questa necessità ha spinto all'impiego di un medicamento fino a quel momento appannaggio della medicina popolare: la corteccia di tepescohuite, nome comune che tassonomicamente corrisponde alla *Mimosa tenuiflora* (Willdenow)

Poiret, diventato poi noto come "albero della pelle", poiché favorisce la rigenerazione cutanea e la prevenzione dei cheloidi (9-12).

La popolazione del Chiapas otteneva dalla corteccia una polvere bruna che veniva applicata direttamente sulla cute lesa dove formava una crosta solidale con il tessuto lesso: lo strato cutaneo sottostante era protetto dalle infezioni mentre veniva stimolato un processo rapido e pulito di cicatrizzazione (13).

La corteccia contiene una grande quantità di saponine, lipidi, fitosteroli, metilcalconi, kukulkanine e, prevalentemente, tannini, che esercitano un'azione antibatterica, antimicotica, astringente e anti-radicali liberi (8,12-16).

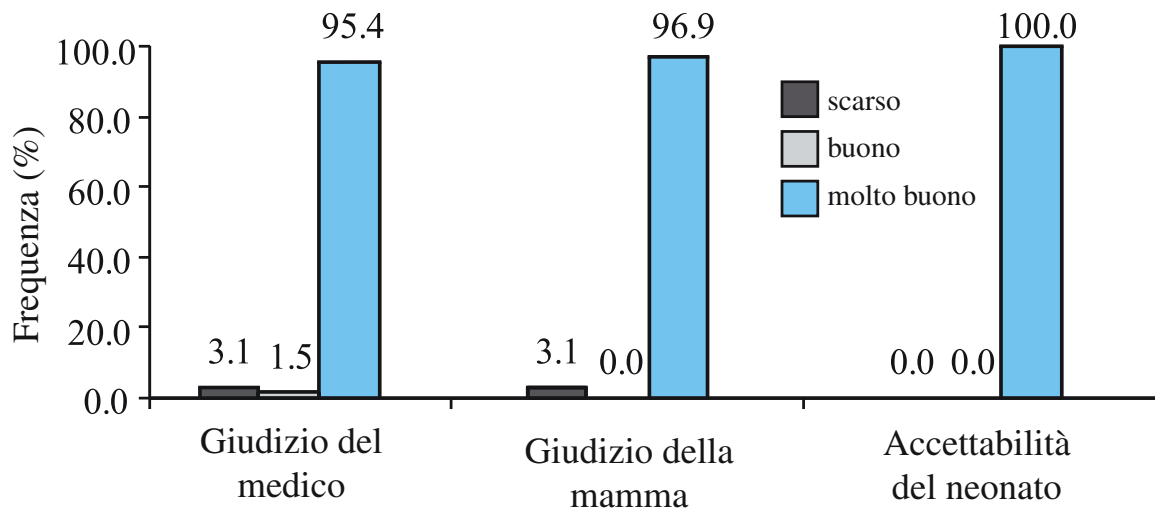


Fig. 2 - Giudizio finale del medico, della mamma e del neonato su efficacia e accettabilità della crema antiragadi.

L'estratto di *Calendula officinalis* agisce sinergicamente con l'estratto di corteccia di *M. tenuiflora*, grazie al suo contenuto in esteri triterpendioli, che possiedono un'azione anti-infiammatoria, anti-edemigena, antibatterica e antiossidante e, molto pertinente con l'attuale indicazione, stimolano la rigenerazione di nuovo epitelio nelle lesioni cutanee (17-20, 21).

La formulazione topica è completata dalla presenza di Vitamine A ed E, aggiunte per la loro attività dermatofica. La vitamina A interviene nella regolazione e differenziazione cellulare, in particolare a livello epiteliale. Infatti, l'integrità funzionale e strutturale delle cellule epiteliali dipende da un adeguato apporto di vitamina A, che stimola le cellule basali epiteliali a produrre muco, la cui soppressione causa irritazioni ed infezioni. D'altro canto, la vitamina E è caratterizzata da un notevole effetto antiossidante. Entrambe le vitamine riducono il danno causato dai radicali liberi e giocano un ruolo importante nel mantenere il fisiologico trofismo della cute (22).

Al di là di segnalazioni empiriche e aneddotiche di attività sui singoli componenti, non erano al momento disponibili dati clinici sul prodotto in combinazione nella specifica patologia.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza terapeutica di questa nuova formulazione incentrata sull'estratto di corteccia di *Mimosa tenuiflora* nel trattamento delle ragadi del capezzolo comparse durante l'allattamento.

## Pazienti e metodi

I criteri di selezione di questo studio aperto hanno preso in considerazione mamme in allattamento in

cui erano comparse ragadi mammarie. Al basale venivano registrate la storia e le condizioni cliniche, quindi le mamme erano trattate con la crema applicata dopo ogni poppata per 4 settimane, senza la necessità di lavare la cute dopo l'applicazione. La preparazione topica conteneva estratto di corteccia di *Mimosa tenuiflora*, estratto di *Calendula officinalis*, vitamina A ed E (Saugella Crema Antiragadi Seno). Durante lo studio non erano applicate altre creme, né somministrati farmaci per via sistemica. Il capezzolo era deterso con liquido appropriato una volta al dì.

La valutazione clinica era condotta al basale, dopo 2 e 4 settimane di trattamento. A fissurazioni ed eritema era attribuito il seguente punteggio di gravità: 0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = grave, 4 = molto grave, mentre l'elasticità del capezzolo era valutata in accordo con il punteggio 0 = nulla, 1 = scarsa, 2 = moderata, 3 = buona, 4 = molto buona. Al termine del trattamento veniva espresso dal medico (efficacia), dalla mamma (tollerabilità) e dal neonato (accettabilità) un giudizio finale globale con il punteggio 0 = nullo, 1 = scarso, 2 = moderato, 3 = buono, 4 = molto buono.

La scheda clinica conteneva una specifica sezione per registrare eventuali reazioni avverse della mamma o del bambino.

## Risultati

Lo studio è stato condotto in 65 mamme in allattamento, età media 30,6 anni  $\pm$  4,8 (DS, 20-43 min-max), che presentavano ragadi del capezzolo. Le caratteristiche della popolazione erano: razza caucasica 95,2%, primipara 46,2%, parto a termine 92,2%,

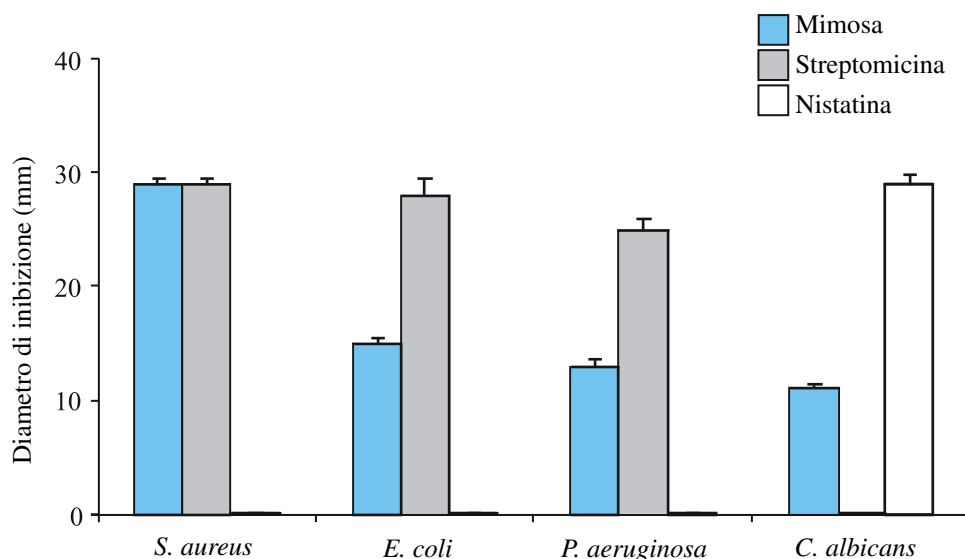


Fig. 3 - Effetto antimicrobico dell'estratto di corteccia di *Mimosa tenuiflora* con il metodo di diffusione in agar (5 mg/0.1 mL di estratto acquoso).

parto vaginale 53,1%. L'allattamento al seno è iniziato al 2° giorno nel 40,7% e in 3° giornata nel 42,4% dei casi.

La crema è stata applicata dopo ogni poppata, in media 6.3 volte al giorno, più precisamente 6 volte al giorno nel 53,6% delle mamme e 7 volte nel 35,7%.

Le ragadi sanguinanti si sono risolte nel 95,6% dei casi entro 48-72 ore. Fissurazioni ed eritema si sono ridotti fino alla scomparsa totale nell'89,2% e nel 93,8% dei casi, rispettivamente e l'elasticità del capezzolo è migliorata nell'81,5% dei casi (Fig. 1).

Non è mai stato necessario interrompere l'allattamento, tranne in 3 casi in cui non si sono ottenuti benefici.

Il giudizio finale del medico e della mamma sull'efficacia è stato ottimo in più del 95% dei casi, e il giudizio sull'accettabilità è stato ottimo in tutti i lattanti. I ricercatori hanno giudicato scarso l'esito del trattamento in soli due casi, in accordo con i risultati osservati nelle mamme (Fig. 2).

Nessuna reazione avversa è stata né lamentata né osservata nella mamma o nel bambino.

## Discussione

I dati clinici del presente studio hanno evidenziato l'efficacia notevole del trattamento topico basato sull'estratto di corteccia di *M. tenuiflora* nella cicatrizzazione delle ragadi del capezzolo in mamme che allattano. La tollerabilità della formulazione è stata eccellente, confermando i dati sperimentali forniti. Infatti, negli studi di tossicità l'estratto di corteccia di *M. tenuiflora* è stato giudicato non irritante nell'animale dopo applicazioni cutanee singole e ripetute (23-24) e, inoltre, è risultato privo di attività mutagena (25).

Il potenziale dell'estratto di corteccia di *M. tenuiflora* di indurre un'ipersensibilità ritardata da contatto è stata valutata nel test di sensibilizzazione cutanea nella cavia: non si sono rilevati segni di reazione cutanea né altri segni di tossicità dopo applicazione del principio attivo rispetto ai controlli, anche se gli stessi animali erano stati precedentemente usati in uno studio in cui avevano mostrato una risposta di sensibilizzazione a un sensibilizzante positivo (40).

In definitiva, l'estratto di *Mimosa tenuiflora* attiva la creazione di una nuova struttura cutanea, grazie all'attività antibatterica e antimicotica che consente di combattere contemporaneamente sia la *Candida albicans*, spesso messa in relazione alla comparsa di ragadi, sia le infezioni batteriche presenti o che possono sopraggiungere. Il profilo di attività microbiologica dell'estratto di corteccia di *M. tenuiflora* ha mostrato proprietà antibatteriche e antimicotiche con una chiara inibizione della crescita di gram positivi (*Staphylococcus aureus*), gram negativi (*Escherichia Coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e funghi (*Candida albicans*). La sua capacità inibitrice è inferiore a quella della streptomina sui gram negativi e a quella della nistatina sulla *Candida*, tuttavia copre uno spettro d'azione più ampio rispetto all'antibiotico e all'antimicotico presi singolarmente (13) (Fig. 3).

Inoltre, l'azione cicatrizzante e protettiva cutanea sulle ragadi mammarie è la conseguenza delle proprietà farmacologiche di tutti i componenti della formulazione finale e può favorevolmente svolgersi anche in virtù della compatibilità documentata per l'estratto di *Mimosa tenuiflora* con i tessuti animali. Questa caratteristica è stata osservata trapiantando un innesto calloso di *M. tenuiflora* nel tessuto sottocutaneo di ratto: le cellule vegetali sono sopravvissute nell'ambiente animale, suggerendo la possibilità di utilizzare farmacologicamente una tecnica di trapianto "inter-regni" (27).

L'estratto di *Mimosa tenuiflora* si è dimostrato attivo sulla riproduzione cellulare quando applicato topicamente su mammelle di cavia in vivo, nel test da colchicina, una sostanza che inibisce le mitosi (28). Infatti si è osservato un aumento dell'indice mitotico delle cellule mammarie dopo applicazione di *M. tenuiflora* per due settimane, in confronto ai controlli.

L'effetto astringente e l'aumento della resistenza capillare dell'estratto di *M. tenuiflora* potenziano l'impermeabilità della pelle, che è ulteriormente protetta dall'azione antiossidante delle vitamine A ed E.

La rapidità d'azione della crema antiragadi e la sua efficacia nel sollievo del dolore riducono i rischi di sospensione o abbandono dell'allattamento materno.

Il suo uso a scopo preventivo anche negli ultimi mesi di gravidanza in donne predisposte alla comparsa di ragadi deve essere clinicamente provato.

## References

1. GIAQUINTO M.: *Estrogens in the therapy of rhagades of the breast*. Riv Ostet Ginecol Prat. 35: 248-9, 1953.
2. PARADISO M., NOCCIOLI G.: *Cortisone therapy of rhagades of the nipple*. Riv Clin Pediatr. 58: 85-8, 1956.
3. RONCUZZI R.: *Hydrocortisone and chloramphenicol in therapy of rhagades of the nipple*. Minerva Ginecol. 9: 992-3, 1957.
4. DORIA-MIGLIETTA F., VALLERINO V.: *Combined diethylaminohydrocortisone acetate and neomycin in therapy of rhagades of the nipple*. Minerva Ginecol. 10: 937-9, 1958.
5. MARRIGLIO A.: *Nystatin ointment in the therapy of rhagades of the breast in wet nurses*. Minerva Pediatr. 31: 1733-4, 1979.
6. DOSTALOVA L., KNAP J.: *Rapid healing of rhagades of the nipple by chlorophyll*. Zentralbl Gynakol. 81: 21-4, 1959.
7. WHO – Division of Child Health and Development. *Evidence for the ten steps to successful breast-feeding*. Geneva 1998.
8. CAMARGO-RICALDE S.L.: *Description, distribution, anatomy, chemical composition and uses of Mimosa tenuiflora (Fabaceae-Mimosoideae)*. Rev Biol Trop. 48: 939-54, 2000.
9. MIRANDA F.: *La vegetación de Chiapas 1a. y 2a. Partes*. Gobierno del Estado de Chiapas, México Parte 1, 265 y Parte 2, 324, 1976.
10. STANDLEY P.C.: *Mimosa*. In Tress and shrubs of Mexico. Contr. U.S. Natl. Herb 23: 321-366, 1922.
11. GENIS M.: *El árbol de la piel*. Informacion Cientifica y Tecnologica 135: 12-14, 1987.
12. DOMINGUEZ X.A., GARCIA S.G., WILLIAMS H.J., ORTIZ C., SCOTT A.I.: *Reibenspies J.H., Kukulkanins A and B, new chalcons from Mimosa tenuifolia*. J Nat Prod. 52: 864-867, 1989.
13. LOZOYA X., NAVARRO V., ARNASON JT., KOURANY E.: *Experimental evaluation of Mimosa tenuiflora (willd.) poir. (Tepescobuite) I. Screening of the antimicrobial properties of bark extracts*. Arch Invest Med (Mex) 20:87-93, 1989.
14. JIANG Y., HAAG-BERRURIER M., ANTON R.: *Structure of a new saponin from the bark of Mimosa tenuiflora*. J Nat Prod. 54: 1247-1253, 1991.
15. ANTON R., JIANG Y., WENIGER B., BECK J.P., RIVIER L.: *Pharmacognosy of Mimosa tenuiflora (Willd.) Poiret*. J Ethnopharmacol. 38: 153-7, 1993.
16. MECKES-LOZOYA M., LOZOYA X., GONZALEZ J.L.: *Pharmacological properties in vitro of various extracts of Mimosa tenuiflora (tepecobuite)*. Arch Invest Med (Mex) 21: 163-9, 1990.
17. ZITTERL-EGLESEER K., SOSA S., JURENITSCH J., SCHUBERT-ZSILAVECZ M., DELLA LOGGIA R., TUBARO A., BERTOLDI M., FRANZ C.: *Anti-oedematous activities of the main triterpendiol esters of marigold (Calendula officinalis L.)*. J Ethnopharmacol 57: 139-44; 1997.
18. AKIHISA T., YASUKAWA K., OINUMA H., KASAHARA Y., YAMANOUCI S., TAKIDO M., KUMAKI K., TAMURA T.: *Triterpene alcohols from the flowers of compositae and their anti-inflammatory effects*. Phytochemistry 43: 1255-60; 1996.
19. POMMIER P., GOMEZ F., SUNYACH M.P., D'HOMBRES A., CARRIE C., MONTBARBON X.: *Phase III randomised trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer*. J Clin Oncol 22: 1447-53; 2004.
20. KALVATCHEV Z., WALDER R., GARZARO D.: *Anti-HIV activity of extracts from Calendula officinalis flowers*. Biomed Pharmacother 51: 176-80; 1997.
21. KLOUCHEK-POPOVA E., POPOV A., PAVLOVA N., KRUSTEVA S.: *Influence of the physiological regeneration and epithelialization using fractions isolated from Calendula officinalis*. Acta Physiol Pharmacol Bulg. 8(4): 63-7, 1982.
22. GOODMAN & GILMAN'S: *The pharmacological basis of the therapeutics*. 10<sup>th</sup> edition 2001 McGraw-Hill.
23. SABOUREAU D.: *Assessment of cutaneous tolerance of Mimosa tenuiflora bark extract in rabbit. Index of primary cutaneous irritation*. Pharma-toxicological report. University of Bordeaux 1988.
24. MANCIAUX X., RICHARD J., PELCOT C.: *Local tolerance study after repeated topical application of Mimosa tenuiflora bark extract for 2 weeks in guinea-pigs*. Pharma-toxicological report. Centre International de Toxicologie, 1997.
25. HADDOUK H., DE JOUFFREY S., MARY I.: *Bacterial reverse mutation test on Mimosa tenuiflora bark extract*. Pharma-toxicological report. Centre International de Toxicologie, 1997.
26. MANCIAUX X., RICHARD J., PELCOT C.: *Skin sensitization test on Mimosa tenuiflora bark extract in guinea-pigs*. Pharma-toxicological report. Centre International de Toxicologie, 1997.
27. LOZOYA X., MADRAZO I., GUIZAR G., VILLAREAL M.L., GRIJALVA I., SALGADO H., BOIJSEAUNEAU E., IBARRA A., ARIAS-CASTRO C., RODRIGUEZ-MENDIOLA A.: *Survival of cultured plant cells grafted into the subcutaneous tissue of rats*. Arch. Med. Res. 1: 85-89, 1995.
28. SABOUREAU D., CATHALOT B., DARMUSIER E.: *Demonstration of the stimulating action of Mimosa tenuiflora bark extract on the mitotic potential on cells of guinea pig teats*. Pharmacological report, University of Bordeaux, 1988.