

Miele: un efficace rimedio per la tosse, ma attenzione nei bambini

Riassunto

Il miele può rappresentare una valida alternativa, sicura ed efficace, per contrastare le infezioni del tratto respiratorio superiore? È noto, infatti, che i farmaci da banco più comunemente utilizzati per il trattamento di tosse e raffreddore comportano eventi avversi, soprattutto nei pazienti pediatrici¹. In un trial in doppio cieco², 105 bambini (età 2-18 anni), con tosse attribuibile ad infezione del tratto respiratorio superiore, sono stati randomizzati a ricevere singole dosi notturne di miele, dextrometorfano al gusto di miele, o nessun trattamento. I risultati ottenuti sono stati effettivamente a favore del gruppo in trattamento con miele; tuttavia questa sostanza è stata anche associata ad iperattività e insonnia.

Abstract

Can honey represent a valid, safe and effective alternative to drugs for fighting upper respiratory tract infections? It is, in fact, known that over-the-counter drugs, commonly used for the treatment of cough and cold, may cause adverse effects, especially in children. In a double-blind trial, researchers randomized 105 children (age range, 2-18 years) with cough attributable to upper respiratory infections to receive single bedtime doses of honey, dextromethorphan or no treatment. Results were in favour of the honey group, but honey was also associated with hyperactivity and insomnia.

La tosse è una delle cause maggiori delle visite ambulatoriali (più di qualsiasi altro sintomo), ed è di solito associata ad infezione del tratto respiratorio superiore. Di notte è particolarmente fastidiosa perché interrompe il sonno. Nonostante la frequente comparsa di infezioni del tratto respiratorio superiore e di tosse, non esistono terapie riconosciute come definitivamente sicure ed efficaci per il trattamento di questi sintomi. L'impiego del dextrometorfano, il più noto farmaco da banco per il trattamento della tosse nei bambini, non è raccomandato né dalla *American Academy of Pediatrics*, né dall'*American College of Chest Physicians*^{3,4}.



Nella tradizione popolare, rimedi alternativi come il miele vengono impiegati per trattare i sintomi di infezione del tratto respiratorio superiore, tosse compresa⁵. A differenza del dextrometorfano, tuttavia, il miele rappresenta un'alternativa sicura pur avendo in età pediatrica delle controindicazioni.

Il miele apporta numerosi benefici in fatto di salute. Per la cura della tosse e del raffreddore, il miele è citato come potenziale trattamento anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)⁶. Nel documento dell'OMS sul trattamento di infezioni del tratto respiratorio superiore nei bambini, il miele è considerato un emolliente economico e sicuro. Sebbene non vi sia alcuna evidenza scientifica a sostegno del suo impiego per il trattamento di sintomi associati a infezione del tratto respiratorio superiore, è indicato che gli emollienti possono alleviare la gola irritata ed essere impiegati per procurare sollievo dalla tosse nei bambini.

Obiettivo del trial² preso in esame è quello di confrontare gli effetti di una singola dose notturna di miele, o dextrometorfano al gusto di miele, con nessun trattamento, per curare la tosse notturna e le difficoltà del sonno associate ad infezione del tratto respiratorio superiore.

Metodi

Dal settembre 2005 al marzo 2006 sono stati arruolati i pazienti, di età compresa tra i 2 e i 18 anni, con infezione del tratto respiratorio superiore, caratterizzata dalla presenza di rinorrea e tosse per non più di 7 giorni.

Dopo stratificazione per età (di 2-5, 6-11, e 12-18 anni), ogni paziente è stato assegnato in modo random, doppio-cieco parziale, a ricevere dextrometorfano al gusto di miele (17 mg/5 ml), miele di grano saraceno, o nessun trattamento. Sebbene il gruppo di controllo fosse a conoscenza di non essere in trattamento, gli altri due gruppi erano in cieco. La prima notte non doveva essere somministrato alcun trattamento, mentre la seconda notte, circa mezz'ora prima di andare a dormire, ai tre gruppi di pazienti veniva data una dose di miele di grano saraceno, di farmaco al sapore di miele o nessun trattamento. I genitori dovevano riportare l'andamento della comparsa della tosse notturna e quindi della qualità del sonno dei bambini e di loro stessi.

Per valutare gli effetti del trattamento (miele, dextrometorfano, e nessun trattamento) nei tre gruppi di pazienti, è stata utilizzata una scala Likert a 6 punti (figura 1).

Risultati

Sono stati arruolati 130 pazienti con infezione del tratto respiratorio superiore e, di questi, 105 (81%) hanno completato lo studio. L'età mediana dei pazienti che hanno completato lo studio è stata di 5,22 anni di età (range, 2,22-16,92), con nessuna differenza significativa tra i gruppi trattati. Trentacinque pazienti hanno ricevuto miele, 33 hanno ricevuto dextrometorfano e 37 non hanno ricevuto alcun trattamento.

Gli esiti ottenuti hanno mostrato che il miele era il trattamento più efficace ottenendo il maggior punteggio di miglioramento; inoltre, a differenza del dextrometorfano, risultava superiore al non trattamento. Relativamente alla frequenza della tosse (figura 1), coloro che ricevevano miele presentavano un miglioramento medio di 1,89 punti, rispetto a 1,39 di coloro che ricevevano dextrometorfano e 0,92 dei bambini che non ricevevano alcun trattamento ($P < 0,001$). I genitori hanno notato miglioramenti simili relativamente alla gravità della tosse del bambino: 1,80 punti con miele, 1,30 punti con dextrometorfano e 1,11 punti con nessun trattamento ($P < 0,001$). I genitori hanno anche rilevato che la tosse è stata meno fastidiosa durante la seconda notte; anche in questo caso il miele ha fornito il maggiore sollievo con 2,23 punti, rispetto a 1,94 punti con dextrometorfano e 1,30 punti con nessun trattamento ($P < 0,001$). I genitori hanno infine riscontrato che il sonno dei bambini è migliorato dopo che hanno ricevuto il miele; il miglioramento è stato pari a 2,49 punti nel gruppo trattato con miele, 1,79 nel gruppo in trattamento con dextrometorfano, e 1,57 in coloro che

non avevano ricevuto alcun trattamento nel corso della seconda notte ($P < 0,001$).

L'efficacia del trattamento con miele aumentava con l'aumentare della durata della malattia, mentre quella del dextrometorfano diminuiva con l'aumentare della durata della malattia.

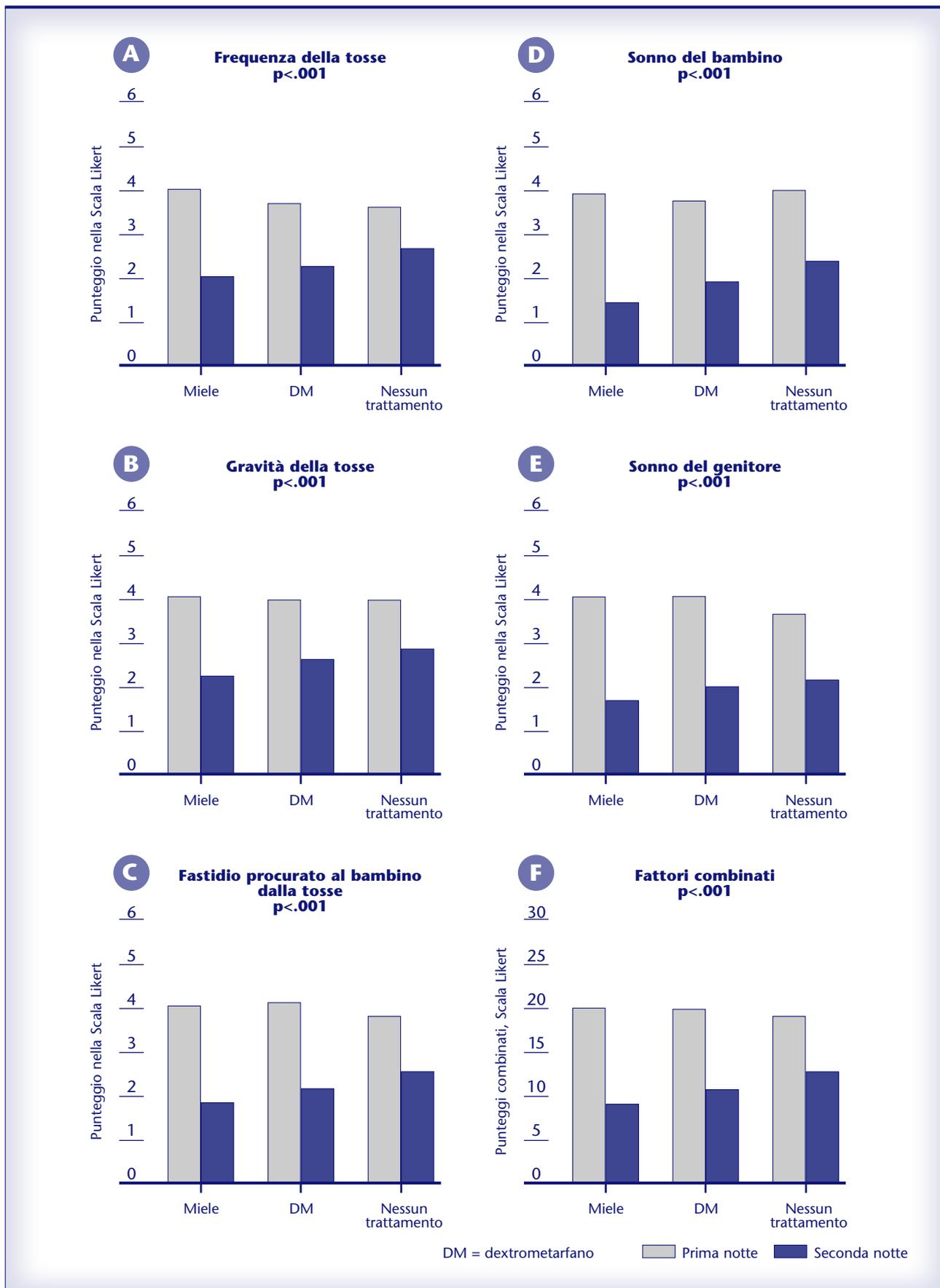
Si sono verificati alcuni effetti avversi. Reazioni lievi quali iperattività, nervosismo e insonnia si sono verificate in 5 pazienti trattati con miele, 2 pazienti trattati con dextrometorfano, e in nessun paziente del gruppo di controllo ($P = 0,04$). Nel gruppo trattato con miele, un genitore ha riscontrato sonnolenza nel bambino e i genitori di altri 2 pazienti hanno riportato mal di stomaco, nausea, o vomito, ma questi eventi avversi non sono risultati statisticamente significativi (sonnolenza, $P = 0,65$; mal di stomaco, nausea, vomito, $P = 0,21$).

Commento

Dai dati dello studio emerge che, nel confronto complessivo tra i 3 gruppi, il miele risulta il trattamento più efficace per tutti gli esiti connessi a tosse e qualità del sonno.

Il miele ha effetti antimicrobici e antiossidanti⁷⁻²⁰, che possono essere responsabili dell'efficacia di questa sostanza nella cicatrizzazione di ferite (anche nei bambini)²¹⁻²⁴ e che possono in parte spiegare la superiorità che è emersa in questo studio. Il miele impiegato in questo trial, derivato dal nettare di fiori di grano saraceno, è una varietà dal colore scuro che, come tale, ha un contenuto maggiore di composti fenolici. A tali composti sono state attribuite proprietà antiossidanti che possono aver contribuito all'effetto benefico^{9,10,20}. Ma una ulteriore spiegazione di questi effetti è stata recentemente descritta in una revisione di Eccles²⁵: l'autore sostiene che la natura zuccherina di preparazioni liquide impiegate per trattare la tosse spiega, in parte, sia l'effetto del trattamento, sia il risultato di studi che hanno mostrato la non superiorità delle preparazioni antitosse contenenti dextrometorfano rispetto ai placebo liquidi dolci. Questa ipotesi si basa sulla considerazione che le sostanze dolci inducano naturalmente il riflesso di salivazione causando la secrezione del muco e l'effetto sedativo ed emolliente sulla faringe e sulla laringe, riducendo pertanto la tosse (in particolare quella secca e non produttiva). Relativamente alla tosse produttiva, Eccles ritiene che queste secrezioni possano migliorare la clearance mucociliare nelle vie respiratorie tramite un meccanismo ad azione espettorante. Inoltre, la revisione sottolinea l'evidenza connessa agli oppioidi endogeni prodotti in seguito a consumo di sostanze dolci, un fenomeno ripetutamente studiato

Figura 1. Confronto dell'effetto del miele, dextrometorfano, e nessun trattamento su frequenza della tosse (A), gravità della tosse (B), fastidio della tosse nel bambino (C), qualità del sonno del bambino (D), qualità del sonno del genitore (E), e tutti i fattori combinati (F).



per le sue proprietà analgesiche. A causa della stretta relazione anatomica tra le fibre nervose sensoriali (che stimolano la tosse) e le fibre nervose gustative (che percepiscono il sapore dolce), Eccles ritiene che un'interazione tra le fibre sensoriali responsive a oppioidi e i nervi gustativi possa essere d'aiuto a produrre gli effetti antitosse di sostanze dolci, tramite un meccanismo che coinvolge il sistema nervoso centrale.

Il dextrometorfano continua ad essere il sedativo per la tosse più usato nonostante i numerosi studi, le revisioni evidence-based e le dichiarazioni ufficiali abbiano da sempre sottolineato la sua mancanza di efficacia rispetto al placebo^{3,4,26-33}. Sebbene sia stato ben tollerato nella coorte di bambini che hanno assunto il farmaco in questo studio, la sua disponibilità come farmaco da banco può favorirne un uso spesso non appropriato; numerose sono, infatti, le segnalazioni di eventi avversi descritte in letteratura: distonia³⁴, anafilassi³⁵, mastocitosi³⁶ con dosi standard del farmaco; e dipendenza^{37,38}, psicosi^{40,41}, mania^{42,43}, allucinazioni⁴³, atassia^{44,45}, sonnolenza⁴⁵, diabete mellito insulino-dipendente⁴⁶, neuropatia periferica⁴⁷, degenerazio-

ne cerebellare⁴⁸, anemia megaloblastica^{47,48} e decesso⁴⁹ con alti dosaggi.

A differenza del dextrometorfano, il miele è generalmente riconosciuto come un prodotto sicuro, tranne per il rischio di botulismo infantile nei bambini di età inferiore a 1 anno⁵⁰⁻⁵³, e il raro rischio di sindrome mediata da graianotossina caratterizzata da salivazione, emesi, parestesia delle estremità e circumorale, ipotensione, bradicardia e, occasionalmente, disturbi ritmici cardiaci⁵⁴. Secondo gli autori dello studio², eventi avversi lievi, quali iperattività, nervosismo e insonnia, sono stati significativamente più comuni nei bambini trattati con miele, e ciò potrebbe influenzare il parere medico.

Data la natura autorisolutiva della sintomatologia dell'infezione del tratto respiratorio superiore e la necessità di ulteriori studi che confermino i dati rilevati in questo trial, i medici, nel consigliare alle famiglie una terapia, dovrebbero tenere presente le evidenze raccolte sul miele e l'assenza di dati pubblicati in favore del dextrometorfano, così come i suoi potenziali eventi avversi e i costi associati al suo impiego. **bif**

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici. BIF 2007; 2: 61-8.
2. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161: 1140-6.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. Pediatrics 1997; 99: 918-20.
4. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129 (Suppl): 260-83.
5. Pfeiffer WF. A multicultural approach to the patient who has a common cold. Pediatr Rev 2005; 26: 170-5.
6. Department of Child and Adolescent Health. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
7. Allen KL, Molan PC, Reid GM. A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. J Pharm Pharmacol 1991; 43: 817-22.
8. Wahdan HA. Causes of the antimicrobial activity of honey. Infection 1998; 26: 26-31.
9. Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. J Agric Food Chem 2002; 50: 5870-7.
10. Schramm DD, Karim M, Schrader HR, Holt RR, Cardetti M, Keen CL. Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subjects. J Agric Food Chem 2003; 51: 1732-5.
11. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. Cytokine 2003; 21: 242-7.
12. Gheldof N, Engeseth NJ. Antioxidant capacity of honeys from various floral sources based on the determination of oxygen radical absorbance capacity and inhibition of in vitro lipoprotein oxidation in human serum samples. J Agric Food Chem 2002; 50: 3050-5.
13. Henriques A, Jackson S, Cooper R, Burton N. Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 773-7.
14. Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. Arch Med Res 2005; 36: 464-7.
15. French VM, Cooper RA, Molan PC. The antibacterial activity of honey against coagulase-negative staphylococci. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 228-31.

16. Cooper RA, Halas E, Molan PC. The efficacy of honey in inhibiting strains of *Pseudomonas aeruginosa* from infected burns. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23: 366-70.
17. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. *J Appl Microbiol* 2002; 93: 857-63.
18. Tonks A, Cooper RA, Price AJ, Molan PC, Jones KP. Stimulation of TNF-alpha release in monocytes by honey. *Cytokine* 2001; 14: 240-2.
19. Adeleye IA, Opiah L. Antimicrobial activity of extracts of local cough mixtures on upper respiratory tract bacterial pathogens. *West Indian Med J* 2003; 52: 188-90.
20. Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Buckwheat honey increases serum antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 1500-5.
21. Subrahmanyam M. Topical application of honey in treatment of burns. *Br J Surg* 1991; 78: 497-8.
22. Efem SE. Recent advances in the management of Fournier's gangrene: preliminary observations. *Surgery* 1993; 113: 200-4.
23. Hamzaoglu I, Saribeyoglu K, Durak H, et al. Protective covering of surgical wounds with honey impedes tumor implantation. *Arch Surg* 2000; 135: 1414-7.
24. Vardi A, Barzilay Z, Linder N, Cohen HA, Paret G, Barzilay A. Local application of honey for treatment of neonatal postoperative wound infection. *Acta Paediatr* 1998; 87: 429-32.
25. Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 152: 340-8.
26. Korppi M, Laurikainen K, Pietikainen M, Silvasti M. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 969-71.
27. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993; 122: 799-802.
28. Kogan MD, Pappas G, Yu SM, Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA* 1994; 272: 1025-30.
29. Lee PCL, Jawad MS, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52: 1137-42.
30. Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001831.
31. Schroeder K, Fahey T. Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. *BMJ* 2002; 324: 329-31.
32. Schroeder K, Fahey T. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2002; 86: 170-5.
33. Yoder KE, Shaffer ML, La Tournous SJ, Paul IM. Child assessment of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo for nocturnal cough due to upper respiratory infection. *Clin Pediatr* 2006; 45: 633-40.
34. Graudins A, Fern RP. Acute dystonia in a child associated with therapeutic ingestion of a dextromethorphan containing cough and cold syrup. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 351-2.
35. Knowles SR, Weber E. Dextromethorphan anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 316-7.
36. Cook J, Stiith M, Sahn EE. Bullous mastocytosis in an infant associated with the use of a nonprescription cough suppressant. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 410-4.
37. Fleming PM. Dependence on dextromethorphan hydrobromide. *BMJ* 1986; 293: 597.
38. Miller SC. Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. *Addict Biol* 2005; 10: 325-7.
39. Dodds A, Revai E. Toxic psychosis due to dextromethorphan hydrobromide. *Med J Aust* 1967; 2: 231.
40. Sharma A, Dewan V, Petty F. Acute psychosis with Coricidin cold medicine. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1577-8.
41. Walker J, Yatham LN. Benlylin (dextromethorphan) abuse and mania. *BMJ* 1993; 306: 896.
42. Polles A, Griffith JL. Dextromethorphan-induced mania. *Psychosomatics* 1996; 37: 71-4.
43. Nairn SJ, Diaz JE. Cold-syrup induced movement disorder. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 191-2.
44. Shaul WL, Wandell M, Robertson WO. Dextromethorphan toxicity: reversal by naloxone. *Pediatrics* 1977; 59: 117-8.
45. Katona B, Wason S. Dextromethorphan danger. *N Engl J Med* 1986; 314: 993.
46. Konrad D, Sobetzko D, Schmitt B, Schoenle EJ. Insulin-dependent diabetes mellitus induced by the antitussive agent dextromethorphan. *Diabetologia* 2000; 43: 261-2.
47. Au WY, Tsang J, Cheng TS, et al. Cough mixture abuse as a novel cause of megaloblastic anaemia and peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 2003; 123: 956-8.
48. Au WY, Cheng TS, Siu TS, Tam S. Cerebellar degeneration and folate deficiency due to cough mixture abuse. *Haematologica* 2005; 90: ECR28.
49. Rammer L, Holmgren P, Sandler H. Fatal intoxication by dextromethorphan: a report on two cases. *Forensic Sci Int* 1988; 37: 233-6.
50. Midura TF, Arnon SS. Infant botulism: identification of *Clostridium botulinum* and its toxins in faeces. *Lancet* 1976; 2: 934-6.
51. Arnon SS, Midura TF, Clay SA, Wood RM, Chin J. Infant botulism: epidemiological, clinical, and laboratory aspects. *JAMA* 1977; 237: 1946-51.
52. Arnon SS, Midura TF, Damus K, Thompson B, Wood RM, Chin J. Honey and other environmental risk factors for infant botulism. *J Pediatr* 1979; 94: 331-6.
53. Midura TF, Snowden S, Wood RM, Arnon SS. Isolation of *Clostridium botulinum* from honey. *J Clin Microbiol* 1979; 9: 282-3.
54. Lampe KF. Rhododendrons, mountain laurel, and mad honey. *JAMA* 1988; 259: 2009.