

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Foeniculum vulgare* Mill.
(FUNCHO)

Organização: Ministério da Saúde e ANVISA

Fonte de Recurso: Ação 20K5 (DAF / SCTIE / MS) / 2013

Brasília

2015

FICHA DE CATALOGAÇÃO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Imagens de <i>Foeniculum vulgare</i> .	11
Figura 2 – Morfologia dos frutos de <i>Foeniculum vulgare</i> .	13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Determinação de umidade em amostras de <i>Foeniculum vulgare</i> a partir das metodologias propostas pela Farmacopéia Brasileira	17
Tabela 2 – Limites para metais pesados dispostos nas diretrizes da OMS para matéria prima vegetal e produtos finais derivados de ervas	19
Tabela 3 – Recomendação da granulometria para obtenção de fitoterápicos a partir do material vegetal	21
Tabela 4 - Compostos químicos de <i>Foeniculum vulgare</i> descritos na literatura científica	27
Tabela 5 - Compostos químicos hidrossolúveis de <i>Foeniculum vulgare</i> descritos na literatura científica	30
Tabela 6 - Formas de utilização e modo de usar do <i>Foeniculum vulgare</i> observados na medicina tradicional e popular no âmbito nacional e internacional.	35
Tabela 7 – Informações sobre formas farmacêuticas constituídas de <i>Foeniculum vulgare</i> encontradas na literatura consultada.	108
Tabela 8 - Produtos registrados na ANVISA que contém <i>Foeniculum vulgare</i> na formulação.	110
Tabela 9 – Informações selecionadas sobre a espécie <i>Foeniculum vulgare</i> em bases nacionais e internacionais de patentes.	111
Tabela 10 – Documentos de registros de patentes da base EPO classificadas quanto ao uso para a saúde humana e animal.	111
Tabela 11 - Documentos de registros de patentes da base WIPO classificadas quanto ao uso para a saúde humana e animal.	117
Tabela 12 – Documentos de registros de patentes da base JPO classificadas quanto ao uso para a saúde humana e animal.	124

LISTA DE ABREVIATURAS

1-PN: 1-Nitropireno	IRF-1: Fator de Regulação do Interferon
2-NF: 2-Nitrofluoreno	IV: Intravenoso
1'-HE: 1'-Hidroxiestragol	Kg: Kilograma
5-LOX: 5-lipoxigenase	LPO: Peroxidação Lipídica
5-MOP: 5-metoxipsoraleno	µL: Microlitro
ABTS: 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico	µg: Micrograma
AChE: Acetilcolinesterase	MDA: Malondialdeído
ADT: Anetol-ditioleona	MAPK: Proteína Kinase Ativada por Mitogeno
AF: Aflatoxinas	MCF-7: Linhagem de Células Humanas do Adenocarcinoma de Mama
AINE: Antiinflamatório não esteroideal	MDR: Multi-droga resistente
Akt: Proteína Kinase B	MMP: Matriz Metaloproteinase
ALP: Fosfatase alcalina	MRSA: <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina
ALT: Alanina aminotransferase	MS: Espectrometria de Massa
AP-1: Activator Protein 1	MYMOP2: Perfil de Resultado de Auto-avaliação Médica 2
AR: Aldose redutase	NF-κB: Fator de transcrição nuclear κB
AST: Aspartato aminotransferase	NIK: Kinase indutora de NFκB
BChE: Butirilcolinesterase	NIR-FT: Espectrometro Infravermelho Near com Transformada de Fourier
BHA: 2 e 3-terc-butil-4-hidroxianisol	NO: Óxido Nítrico
BHT: Hidroxitolueno butilado	OEA: alergia oral típica
BTV: Virus Bluetongue	OEs: Óleos essenciais
CCD: Cromatografia em Camada Delgada	OEF: Óleo essencial de funcho
CIM: Concentração Inibitória Mínima	OFC: Desafio Alimentar Aberto
CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	OHE: 1'-oxoestragol
CUPRAC: Capacidade Antioxidant Redutora do Ion Cuprico	OMS: Organização Mundial da Saúde
CYP: Citocromo P	PAS: Pressão Arterial Sistêmica
CWR22: Câncer de Próstata Humano Sensitivo a Androgenos	PIO: Pressão intraocular
DE ₅₀ : Dose Efetiva 50%	ppb: partes por bilhão
DL ₅₀ : Dose Letal 50%	ppm: partes por milhão
DMSO: Dimetilsulfóxido	p/p: peso por peso
DNFB: 2,4-dinitrofluoro benzeno	p/v: peso por volume
DPPH: 2,2-difenil-1-picril-hidrazil	PC3: Câncer de Prostata

DRSP-Q: Questionario de registro diário de gravidade de problema	RAST: Teste radioalergoabsorvente
EAC: Carcinoma de Ascites de Ehrlich	RBL: Leucemia basofílica de rato
EFV: Extrato etanólico de funcho	RDC: Resolução da Diretoria Colegiada
ERK: Kinases reguladas por Sinal Extracelular	RMN: Ressonância Magnética Nuclear
EMFV: Extrato metanólico de frutos de <i>Foeniculum vulgare</i>	ROS: Reactive Oxygen Species
FFO: Óleo fixo das sementes de funcho	SHR: Rato Espontaneamente hipertenso
FME: Extrato metanólico de <i>F. vulgare</i>	SNC: Sistema Nervoso Central
FRAC: Capacidade antioxidante ferrico redutora	SOD: Superóxido dismutase
FSME: Extrato metanólico de sementes de funcho	TBARS: Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbiturico
FVM: <i>Foeniculum vulgare</i> Miller	TG: Triglicerídeos
FVS: Suspensão aquosa de funcho	TLC: Cromatografia em camada delgada
GI: Gastrointestinais	TCID ₅₀ : Dose infectiva de cultura de tecidos
GSH: Glutathiona reduzida	TGF- β : Fator de crescimento transformante beta
GST: GSH-transferase	TLR 4: Receptor Toll-like
HeLa: Linhagem de células humanas de carcinoma do colo do útero	TNF: Fator de Necrose Tumoral
HepG2: Células de hepatoma humano	TPM: Síndrome pré-menstrual
HIC: Indução de catalepsia com haloperidol	TRAF2: Fator associado ao receptor de TNF 2
HMF: Mistura de ervas egípcias	UDPGT: UDP-glucuroniltransferase
HMGB-1: Box do Grupo de Alta Mobilidade	UFC: Unidades Formadoras de Colônia
HP: <i>Helicobacter pylori</i>	uPA: Ativador do plasminogeno de urokinase
HPTLC: Cromatografia em Camada Delgada de Alto Desempenho	UV: Volume de urina
I κ B α : Fator Nuclear de gene “kappa light polypeptide” potenciador em células B inibitórias, alpha	VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular
IC ₅₀ %: Concentração inibitória	VFC: Vírus da febre catarral
IgE: Imunoglobulina E	VLDL/LDL/HDL: lipoproteínas
	VMA: ácido vanililmandélico
	v/v: volume por volume
	WKY: Rato <i>Wistar-Kyoto</i>

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	11
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA	11
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA	11
1.3 FAMÍLIA	11
1.4 FOTO DA PLANTA	11
1.5 NOMENCLATURA POPULAR	12
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	12
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS	12
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS	13
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL	13
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	13
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	14
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES	15
3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE	15
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL	15
3.1.1 Caracteres organolépticos	15
3.1.2 Requisitos de pureza	16
3.1.2.1 <i>Perfil de contaminantes comuns</i>	16
3.1.2.2 <i>Microbiológico</i>	16
3.1.2.3 <i>Teor de umidade</i>	17
3.1.2.4 <i>Metal pesado</i>	18
3.1.2.5 <i>Resíduos químicos</i>	20
3.1.2.6 <i>Cinzas</i>	20
3.1.3 Granulometria	21
3.1.4 Prospecção fitoquímica	21
3.1.5 Testes físico-químicos	22
3.1.6 Testes de identificação	22
3.1.7 Testes de quantificação	22

<i>3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	23
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade	24
3.2 DERIVADO VEGETAL	25
3.2.1 Descrição	25
3.2.2 Método de obtenção	25
3.2.3 Caracteres organolépticos	26
3.2.4 Requisitos de pureza	26
<i>3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns</i>	26
<i>3.2.4.2 Microbiológico</i>	26
<i>3.2.4.3 Teor de umidade</i>	26
<i>3.2.4.4 Metal pesado</i>	26
<i>3.2.4.5 Resíduos químicos</i>	26
3.2.5 Testes físico-químicos	26
3.2.6 Prospecção fitoquímica	26
3.2.7 Testes de identificação	26
3.2.8 Testes de quantificação	27
<i>3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	27
3.3 PRODUTO FINAL	32
3.3.1 Forma farmacêutica	32
3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica	33
3.3.3 Requisitos de pureza	33
3.3.4 Resíduos químicos	33
3.3.5 Prospecção fitoquímica	33
3.3.6 Testes de identificação	33
3.3.7 Testes de quantificação	33
<i>3.3.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	34
4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA	34
4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS	34
4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS	44
4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS	45

4.3.1 Estudos toxicológicos	45
4.3.1.1 Toxicidade aguda	45
4.3.1.2 Toxicidade subcrônica	47
4.3.1.3 Toxicidade crônica	48
4.3.1.3.1 Toxicologia <i>in vitro</i>	49
4.3.1.3.2 Outros estudos de toxicidade <i>in vitro</i>	50
4.3.1.4 Genotoxicidade	50
4.3.1.5 Sensibilização dérmica	51
4.3.1.6 Irritação cutânea	52
4.3.1.7 Irritação ocular	52
4.3.2 Estudos farmacológicos	52
4.3.2.1 Ensaaios <i>in vitro</i>	52
4.3.2.2 Ensaaios <i>in vivo</i>	70
4.3.2.3 Ensaaios <i>ex vivo</i>	87
4.4 ESTUDOS CLÍNICOS	89
4.4.1 Fase I	90
4.4.2 Fase II	90
4.4.3 Fase III	97
4.4.4 Fase IV	98
4.4.5 Estudos observacionais e de revisão	98
4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO	101
4.5.1 Vias de Administração	102
4.5.2 Dose Diária	102
4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)	104
4.5.4 Período de Utilização	104
4.5.5 Contra Indicações	105
4.5.6 Grupos de Risco	105
4.5.7 Precauções de Uso	106
4.5.8 Efeitos Adversos Relatados	106
4.5.9 Interações Medicamentosas	106
4.5.9.1 Descritas	106
4.5.9.2 Potenciais	106

4.5.10 Informações de Superdosagem	106
<i>4.5.10.1 Descrição do quadro clínico</i>	<i>106</i>
<i>4.5.10.2 Ações a serem tomadas</i>	<i>107</i>
5 INFORMAÇÕES GERAIS	107
5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA	107
5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS	110
5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	110
5.4 ROTULAGEM	110
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS	110
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL	111
REFERÊNCIAS	127

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Foeniculum vulgare Mill. (1, 2)

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Anethum foeniculum L., *Anethum pannorium* Roxb., *Foeniculum foeniculum* (L.) H. Karst., *Foeniculum officinale* All., *Foeniculum pannorium* (Roxb.) DC., *Ligusticum foeniculum* (L.) Crantz, *Meum foeniculum* (L.) Spreng., *Selinum foeniculum* (L.) E.H.L. Krause, *Seseli foeniculum* (L.) Koso-Pol. (2)

1.3 FAMÍLIA

Apiaceae (2)

1.4 FOTO DA PLANTA



Figura 1 – Imagem de *Foeniculum vulgare*. Fonte: Tropicos - www.tropicos.org.

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

No Brasil a planta é popularmente conhecida como funcho (Figura 1) ou erva doce. Em outros países de língua latina os principais nomes utilizados são hinojo, anís, cilantrillo e finocchio. Nos países de língua inglesa os artigos referem-se principalmente a fennel e florence fennel. Existe ainda um grande número de nomes regionais e de nomes em línguas de menor expressão, entre os quais funcho-de-bolonha, funcho-de-florença, funcho-da-itália, funcho-doce, falso-anis, fiolho-doce, funcho-hortense, funcho-romano, finóquio, fiuncho (5).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A espécie *Foeniculum vulgare* Miller é nativa das regiões da Ásia Menor e Europa Mediterrânea e se expalhou pelo mundo acompanhando a ocupação humana. Atualmente é encontrada em todas as regiões do globo, sendo cultivada em regiões de clima ameno e clima tropical. No Brasil é cultivada nos estados do centro-sul e nordeste, ocorrendo espontaneamente nos estados do sul a partir de sementes dispersas após o cultivo (2).

1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

A espécie *F. vulgare* Miller apresenta duas subespécies *F. vulgare* ssp. *vulgare* (Miller) e *F. vulgare* ssp. *piperitum* (Ucria) Coutinho (*F. piperitum* (Ucria) Sweet). A subespécie *vulgare* agrupa todos os funchos cultivados e naturalizados onde predomina o aroma anizado, com ervas anuais ou bianuais, e é subdividida em quatro variedades. O tipo doce (*F. vulgare* Miller ssp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thell. tem frutos pequenos de sabor doce e é a forma de funcho cultivada como flavorizante. A cultivar bronze (funcho doce bronze) é uma variedade cultivada de funcho doce. A variante *azoricum* (*F. vulgare* ssp. *vulgare* var. *azoricum* (Miller Thell.)) possui um grande bulbo, sendo utilizada com finalidade alimentícia. A variedade *vulgare* (*F. vulgare* ssp. *vulgare* var. *vulgare*) reúne os grupos cultivados com gosto amargo. O funcho selvagem (*F. vulgare* Miller ssp. *piperitum* (Ucria) Coutinho) é uma planta silvestre, perene, de frutos com um gosto amargo e que pode ser confundida com o quimiotipo *vulgare*, pois ambos possuem um gosto amargo (1, 3).

2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

Segundo a Farmacopeia Brasileira (4), a droga vegetal é constituída pelos frutos (diaquênios secos) de *Foeniculum vulgare* Miller ssp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thell. e *Foeniculum vulgare* Miller ssp. *vulgare* var. *vulgare* contendo, no mínimo 1,5% de óleo essencial.

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

A descrição contida na Farmacopeia Brasileira 5º Ed. (4) refere-se ao fruto inteiro que corresponde a um diaquênio seco, oblongo, de forma quase cilíndrica, às vezes ovóide, geralmente de 3 mm a 12 mm de comprimento e 3 mm a 4 mm de largura. Coloração de verde pálido a castanho-acinzentado ou castanho-amarelado, com uma base arredondada e ápice estreitado, com um curto estilopódio bifurcado. Os dois aquênios (mericarpo) unem-se tão fragilmente, que na maior parte das vezes, se encontram separados e, quando aparecem justapostos observam-se as bases dos pedicelos prolongados pelos carpóforos filiformes bifendidos. Cada aquênio glabro apresenta cinco arestas carenadas muito proeminentes, das quais as duas marginais são um pouco mais desenvolvidas do que as outras, alternando com quatro valéculas muito estreitas, as quais contêm canais secretores de óleo essencial, que em secção transversal mostram-se elípticos (Figura 2).

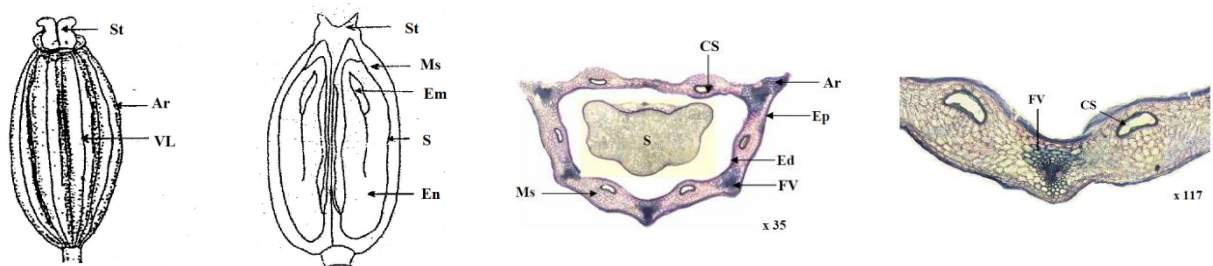


Figura 2 – Morfologia dos frutos de *Foeniculum vulgare*. Cortes contendo: **St**: Estilopódio, **Ar**: Aresta, **VL**: Valécula, **Ms**: Mesocarpo, **Em**: Embrião, **S**: Semente, **En**: Endosperma, **CS**: Canal Secretor, **Ep**: Epicarpo, **Ed**: Endocarpo, **FV**: Feixe Vascular. (5, 6)

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Segundo a Farmacopeia Brasileira 5º Ed. (4), em secção transversal, cada aquênio mostra-se pentagonal, com quatro lados dorsais aproximadamente iguais e um pouco côncavos, e o quinto, também chamado de superfície comissural, muito mais comprido e mais ou menos ondeado. O epicarpo é constituído de uma camada de células poligonais, com cutícula lisa e estômatos anomocíticos ocasionais. O mesocarpo é formado por um parênquima de células irregulares e apresenta, principalmente na vizinhança dos feixes vasculares das arestas, várias células características, isoladas ou em grupos, de paredes espessadas, lignificadas (células reticuladas) e com pontuações; no mesocarpo também se localizam os canais secretores, quatro em nível das valéculas e dois na face comissural, limitados por uma camada de células secretoras poligonais de parede castanho-amarelada. Observam-se também os feixes vasculares em número de seis, correspondentes às cinco arestas à face comissural, formados principalmente por traqueídes e vasos anelados e espiralados, com numerosas fibras. O endocarpo é constituído por uma camada de células poligonais, castanhas, alongadas transversalmente, exceto sobre a região dos feixes, onde estão organizadas em grupos, as quais se estendem em diferentes direções, mostrando, em corte paradérmico, um arranjo de células perpendiculares e/ou oblíquas entre si, arranjo este denominado de aparquetado (disposição em “*parquet*”). Aderida ao endocarpo, encontra-se a camada mais externa da testa, representada por células epidérmicas, um tanto alargadas; abaixo desta camada, na região da rafe, aparecem diversas camadas de células mais ou menos colapsadas, com paredes finas e de dimensões variáveis, com um pequeno feixe vascular anfi-vascular, numa pequena saliência virada para a face comissural. A rafe, numa posição lateral, distingue-se da testa por apenas uma camada de células epidérmicas. O endosperma, constituído de células poligonais, contém grãos de aleurona e gotículas de óleo. Cada grão de aleurona geralmente contém um pequeno cristal em roseta de oxalato de cálcio e um a dois cristais globóides. O embrião localiza-se na região superior da semente.

O pó contém fragmentos das estruturas descritas anteriormente e apresenta cor castanho-amarelada ou castanho-acinzentada, com fragmentos amarelos ou castanhos de canais secretores largos e fragmentos acastanhados do parênquima reticulado do mesocarpo; numerosos cordões de fibras, frequentemente acompanhados por vasos espiralados marrons; células do endocarpo frequentemente aderidas aos fragmentos do mesocarpo ou da testa; numerosos fragmentos do endosperma contendo grãos de aleurona; muitos cristais pequenos de

oxalato de cálcio em roseta e alguns cordões de fibras do carpóforo. O pó não contém tricomas tectores ou seus fragmentos, os quais caracterizam o anis-doce (5).

2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

A semelhança entre os frutos da família *Apiaceae*, o aroma característico do anetol e a consequente nomenclatura popular comum levam a frequentes adulterações de produtos envolvendo as diferentes variedades de *F. vulgare* Mill. e também as espécies *Foeniculum vulgare* Mill. e *Pimpinella anisum* L. denominada de erva-doce (5).

3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

As características organolépticas estão relacionadas com a cor, odor, sabor, superfície, textura e aparência, assim como a integridade e qualidade do material vegetal seguindo as especificações dos métodos gerais de farmacognosia (5.4.1.1) da Farmacopeia Brasileira 5º Ed (4). A espécie *F. vulgare* possui odor forte e agradável, semelhante ao do anetol, com sabor doce e anisado (7).

As flores têm coloração amarela a amarelo-esverdeada e medem entre 2 a 5 mm de diâmetro (Figura 1). O fruto possui cor parda, acastanhada (8), é uma semente seca, fortemente aromática, enquanto que a raiz é rizomatosa, esbranquiçada e muito succulenta, armazenando grande quantidade de água (9). De acordo com a Resolução CNNPA nº12 de 1978 (10), as características organolépticas do Funcho são:

- a) Aspecto: fruto oblongo, dessecado, ou pó homogêneo.
- b) Cor: verde-acinzentada ou verde-pardacenta.
- c) Cheiro: próprio.
- d) Sabor: próprio.

Além disso, o funcho deve ser constituído por frutos maduros, inteiros ou moídos, de espécimes vegetais genuínos, saudáveis, limpos e dessecados para que possa ser consumido.

Desta forma, caso a amostra não seja semelhante em cor, consistência, odor e sabor, a mesma deverá ser descartada, por não apresentar os requisitos mínimos de qualidade especificados em monografia (7).

3.1.2 Requisitos de pureza

A pureza da amostra da planta é verificada pelos mais diversos testes, tais como a verificação da presença de materiais estranhos, teor de umidade, contaminação microbiológica, resíduos de pesticidas, presença de metais pesados, entre outros.

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Para a determinação de matéria estranha, o material vegetal do funcho deve ser submetido aos métodos gerais de farmacognosia (5.4.2.2) contido na Farmacopeia Brasileira 5^o ed. (4). Assim, a droga vegetal deve ser isenta de fungos, insetos e de outras contaminações de origem animal, sendo que a porcentagem de elementos estranhos não deve ser superior a 2 % m/m. No entanto, estudos de avaliação de parâmetros de qualidade encontraram valores de matéria estranha de 6,89 a 10,06% (8) e de 2,26 a 2,34% (11) em amostras de frutos de funcho.

3.1.2.2 Microbiológico

O teste deve ser realizado conforme os métodos gerais (5.5.3) disponibilizados na Farmacopeia Brasileira 5^o ed. (4) e os limites permitidos são os disponibilizados na mesma edição, além das legislações específicas vigentes descritas para droga vegetal. Diretrizes da OMS (12) também fornecem especificações e limites para determinação de contaminantes microbiológicos, uma vez que ervas e materiais à base de plantas normalmente carregam um grande número de bactérias e fungos, muitas vezes originários do solo e da própria planta. Práticas de colheita, produção, transporte e armazenamento podem causar contaminação adicional e crescimento microbiano, indicando má qualidade do material vegetal.

Diferentes estudos foram conduzidos para avaliar a presença de microrganismos no funcho. Foram observadas as espécies *Circinella mucoroides*, *C. muscae* e espécies de *Fusarium* (13) em amostras utilizadas como condimento. A carga microbiana de amostras de funcho foi verificada antes e após a irradiação, e foram demonstrados valores significativos para os mesófilos aeróbios ($6,0 \times 10^5$ UFC/g antes, $1,0 \times 10^1$ UFC/g após), fungos e leveduras ($9,0 \times 10^3$ UFC/g antes, $<10^1$ UFC/g após), enterobactérias ($1,0 \times 10^4$ UFC/g antes, $<10^1$ UFC/g após), sendo que outros patógenos foram ausentes (14).

Outra análise importante refere-se à presença de aflatoxinas (AF) em amostras vegetais. Esta avaliação deve ser efetuada no caso de existir alguma citação em literatura ou monografia específica (15, 16). A OMS em suas diretrizes (12) disponibiliza os métodos a serem seguidos para esta avaliação. Somente um estudo (17) verificou a presença de aflatoxina em amostras de sementes de *Foeniculum vulgare* coletadas no Egito. A análise por TLC desta e outras especiarias revelou valores entre 8-35 µg/ Kg.

Em contrapartida, outro estudo foi realizado para comprovar o efeito do óleo essencial de flores e raízes de *Foeniculum vulgare* sobre o crescimento fúngico e potencial antiaflatoxigênico (18). Este inibiu significativamente o crescimento fúngico (~70%) e a produção de AFs B₁ e G₁ (~99,0%), portanto esta pesquisa forneceu evidências que a planta é um potente inibidor da biossíntese de aflatoxinas por *Aspergillus parasiticus*, bem como um candidato antimicrobiano eficaz para proteger os alimentos e rações de crescimento do fungo toxigênico e subsequente contaminação por AF.

3.1.2.3 Teor de umidade

As amostras vegetais devem ser avaliadas seguindo os métodos gerais de farmacognosia (5.4.2.3) da Farmacopeia Brasileira 5º ed. (7), para a determinação de umidade. Três métodos de determinação da umidade são preconizados: o método gravimétrico, volumétrico e azeotrópico. O limite máximo aceito é de 10% (7). Um estudo com os frutos de *F. vulgare* (19) para determinar a umidade comparou os resultados encontrados através dos três métodos descritos e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Determinação de umidade em amostras de *Foeniculum vulgare* a partir das metodologias propostas pela Farmacopeia Brasileira (19).

Metodologia	Valores obtidos
Determinação de água em drogas vegetais	10,41 ± 0,23%
Determinação de água por destilação azeotrópica	8,2 ± 0,5%
Determinação da perda por dessecação	10,54 ± 0,18%

Outros estudos com os frutos apresentaram resultados entre 6,29 a 13,14% de umidade (8), 8,05±1,35% de umidade em 10 g de material vegetal (20), e perda por secagem de duas amostras de funcho de 2,39 e 2,65% respectivamente.

3.1.2.4 Metal pesado

De acordo com as Diretrizes da OMS (12), o material vegetal também pode estar contaminado com substâncias tóxicas, como o arsênico, o chumbo, entre outros. Esta contaminação pode ser atribuída a muitos fatores, como a poluição ambiental, a composição do solo e fertilizantes, que podem levar a contaminação aos produtos durante o seu processamento. Assim, o teste para detectar metais pesados na amostra vegetal deve ser realizado conforme os métodos gerais (5.3.2.3) disponibilizados na Farmacopeia Brasileira 5º ed. Part.1 (4) e os limites permitidos são os disponibilizados na mesma. O Guia contendo as Diretrizes da OMS (12) para avaliar a qualidade dos medicamentos fitoterápicos com referência a contaminantes e resíduos apresenta os valores limites da legislação de diferentes países para metais, como o arsênio, chumbo, cádmio, cromo, mercúrio e cobre em medicamentos e produtos à base de plantas (Tabela 2).

Tabela 2 - Limites para metais pesados dispostos nas diretrizes da OMS para matéria prima vegetal e produtos finais derivados de ervas (12).

		Arsenico	Chumbo	Cadmio	Cromo	Mercurio	Cobre	Total de metais
		(As)	(Pb)	(Cd)	(Cr)	(Hg)	(Cu)	tóxicos
Para Ervas e Chás								
Canadá	Matéria Prima	5 ppm	10 ppm	0,3 ppm	2 ppm	0,2 ppm		
	Produto Final	0,01 mg/ dia	0,02 mg/ dia	0,006 mg/ dia	0,02 mg/dia	0,02 mg/ dia		
China	Matéria Prima	2 ppm	10 ppm	1 ppm		0,5 ppm		20 ppm
Malasia	Produto Final	5 mg/ Kg	10 mg/ Kg			0,5 mg/ Kg		
República da Coréia	Matéria Prima							30 ppm
Singapura	Produto Final	5 ppm	20 ppm			0,5 ppm	150 ppm	
Tailândia	Matéria Prima,	4 ppm	10 ppm	0,3 ppm				
	Produto Final							
Recomendações da OMS			10 mg/ Kg	0,3 mg/ Kg				
Para outros produtos de ervas								
Proposta da Fundação	Matéria Prima	5 ppm	10 ppm	0,3 ppm	2 ppm			
Nacional de Saneamento para Suplementos Dietéticos	Produto Final	0,01 mg/ dia	0,02 mg/ dia	0,006 mg/ dia	0,02 mg/ dia	0,02 mg/ dia		

Três estudos avaliaram a presença de metais pesados em amostras de funcho. O primeiro estudo foi realizado em amostras comerciais de chá na Jordânia. O cádmio, chumbo, cobre, manganês e zinco não foram detectados nas amostras e o níquel apresentou um valor médio de 10,65 ppb (21). O segundo estudo foi realizado em duas amostras de funcho, e verificou a presença de chumbo (0,93 e 2,65 ppm) e arsênio (0,51 e 0,59 ppm) (22). No último estudo, os valores encontrados corresponderam a 42 µg/ kg de cádmio, 7 mg/ kg de cobre, 63 mg/ kg de ferro, 19 mg/ kg de manganês e 11 mg/ kg de zinco nas amostras de frutos do funcho (23).

3.1.2.5 Resíduos químicos

Com relação aos resíduos químicos, não foram encontradas informações específicas, na Farmacopeia Brasileira. A avaliação toxicológica dos resíduos de pesticidas em material de planta medicinal deve ser baseada na probabilidade de ingestão do material pelos consumidores, a qual deve contabilizar não mais de 1% da ingestão total de todas as fontes, incluindo alimentação e água potável. Apenas um estudo foi encontrado com a avaliação de resíduos químicos de duas amostras de *Foeniculum vulgare*, foram encontrados valores para o dicloro-difenil-tricloroetano de 0,29 ppm, para o γ -benzeno-hexaclorido de 0,62 ppm, e para o malation de 0,34 a 0,88 ppm (22).

3.1.2.6 Cinzas

Para a determinação de cinzas totais, o método inclui cinzas fisiológicas e cinzas não fisiológicas e deve seguir as recomendações gerais de farmacognosia (5.4.2.4) da Farmacopeia Brasileira 5º ed. (2010, p.198). Deste modo, o limite estipulado pela monografia é de no máximo 10%. Alguns estudos de determinação de cinzas foram realizados com o funcho. Os resultados encontrados foram variáveis pelo fato de serem realizados com partes diferentes da planta. Para os frutos de funcho foram obtidos resultados de 5,0 a 8,4% (8), para as folhas de 3,43 ± 0,04% e para as inflorescências: 3,23 ± 0,02% (24). Outras duas amostras de funcho foram avaliadas (pó fino e grosso) com os seguintes resultados: Cinzas Totais: 9,39 a 9,56%; Cinzas Insolúveis: 1,51 a 1,89%; Cinzas Solúveis: 3,35 a 4,23% (22).

De acordo com a Resolução - CNNPA nº 12 de 1978, sobre as Normas Técnicas Especiais (10), as características físicas e químicas de sementes de funcho são descritas a seguir:

Resíduo mineral fixo: máximo 9% p/p;

Resíduo mineral fixo insolúvel em ácido clorídrico a 10% v/v: máximo 2% p/p;

Extrato alcoólico: mínimo 15% p/p.

3.1.3 Granulometria

A granulometria do material a ser utilizado vai depender do tipo de extração que será empregada. Para chás medicinais, as partículas devem ter dimensões maiores, enquanto que para a extração alcoólica, o material deve ser constituído, preferencialmente, de pó fino. A Tabela 3 apresenta a granulometria recomendada para a obtenção de medicamentos fitoterápicos (chás medicinais e pós para a preparação de extratos), a partir de cada parte das plantas medicinais.

Tabela 3 - Recomendação da granulometria para obtenção de fitoterápicos a partir do material vegetal (25).

Chás Medicinais	Granulometria (µm)
Flores, Folhas e Ervas	500
Flores, Folhas e Ervas com Vasos e Nervuras Menores que 300 µm	3.150
Frutos, Sementes, Madeiras, Cascas, Rizomas e Raízes	3.150
Pós para Obtenção de Extratos	
Flores, Folhas e Ervas	4.000
Madeiras, Cascas e Raízes	2.800
Frutos e Sementes	2.000
Drogas Contendo Alcalóides	710

Segundo Borges e col. (19), para viabilizar a obtenção da granulometria sugerida pela Organização Mundial da Saúde (710 µm) o material vegetal do funcho foi triturado em moinho de facas (Maqmont) e tamisado, enquanto que em outro estudo utilizou-se 50 g do pó moído de *Foeniculum vulgare* Mill a uma granulometria de 20 a 120 mesh para a análise dos compostos voláteis, onde foi investigada a influencia de diferentes parâmetros, inclusive o tamanho de partícula da amostra, sobre o teor dos óleos essenciais (26).

3.1.4 Prospecção fitoquímica

Três estudos foram desenvolvidos sobre prospecção fitoquímica de *Foeniculum vulgare*. Foi demonstrada a presença de catequinas nos frutos da planta (27) e o *screening* fitoquímico foi positivo para alcaloides, flavonoides, taninos e saponinas (28). Além disso,

testes histoquímicos nas folhas foram positivos para amido, compostos fenólicos e substâncias lipofílicas (29).

3.1.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.6 Testes de identificação

Para realizar a identificação da planta, são utilizadas as orientações da Farmacopeia Brasileira 4^o ed. (7) conforme descrito em cromatografia em camada delgada (CCD). A metodologia descreve a utilização de cromatoplaça de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm como fase estacionária e tolueno como fase móvel. Um estudo com CCD seguindo este método foi adaptado para detecção de *trans*-anetol, sendo a Fase Estacionária: sílica-gel GF₂₅₄ Merk, Fase Móvel: tolueno-acetato de etila (93:7) e Revelador: vanilina sulfúrica (14). A solução de referência para o estudo foi o *trans*-anetol e fenchona (3 µL e 2 µL em 1 mL de tolueno, respectivamente). A mancha correspondente ao *trans*-anetol apresentou coloração violácea e a mancha da fenchona apresentou coloração amarela.

Outro estudo para a identificação do *trans*-anetol por CCD utilizou Fase Estacionária: sílica-gel G₆₀ de 250 µm de espessura, Fase Móvel: clorofórmio-acetato de etila-álcool (93:5:2) e Revelador: ácido fosfomolíbídico a 10% em álcool etílico (8). Outros estudos para a identificação dos constituintes majoritários também foram realizados por CCD (28), microscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (30, 31), espectroscopia Raman (32), espectroscopia em Espectrometro Infravermelho Near com Transformada de Fourier (NIR-FT) Raman (33, 34) e Cromatografia em Camada Delgada de Alto Desempenho (HPTLC) (35).

3.1.7 Testes de quantificação

Para realizar o doseamento deve-se proceder conforme procedimento descrito na Farmacopeia Brasileira 4^o ed. (7) na determinação de óleos essenciais e o método de determinação do teor de fenchona, *trans*-anetol e estragol no óleo utilizando cromatografia a gás (CG). O teor de *trans*-anetol não deve ser inferior a 80,0% na variedade doce e 60,0% na variedade amarga. A variedade amarga contém, no mínimo, 15,0% de fenchona e o teor de estragol não é superior a 5,0%.

3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não.

Os componentes químicos de *Foeniculum vulgare* estão descritos em diferentes estudos, sendo encontrados: polifenóis (27, 36); ácidos graxos, esteróis e furanocumarinas (37); flavonoides (36, 37), tocoferóis (36); e óleos essenciais (38) com a presença de fenilpropanoides como o *trans*-anetol (8), estragol (39) e apiol (38), monoterpenos oxigenados como fenchona e timol, e hidrocarbonetos monoterpenicos, entre os quais o α -pineno, mirceno, α -felandreno, limoneno, p -cimeno e γ -terpineno (38, 40).

Outros estudos descrevem a presença dos seguintes compostos: alcaloides, taninos e saponinas (41), poliacetilenos (42), cumarinas (43). Além disso, uma série de estudos demonstra a presença de glicosídeos: monoterpenos (44-50), terpenos (51-53) e fenilpropanoides glicosilados (54).

a) Ácidos Graxos

Foram encontrados na composição química do funcho (37), ácidos graxos de dois tipos: os insaturados que compreendem os compostos: ácido petroselinico, oleico, linoleico e linolênico e os saturados: ácido mirístico, palmítico, estearico e araquídico (55).

b) Compostos Fenólicos

Os compostos fenólicos (36) também estão presentes na composição fitoquímica do funcho, dentre eles: compostos fenólicos glicosilados (56); ácidos fenólicos: ácidos cafeico, ferulico, *p*-cumárico, cinâmico, gálico; 3,4-di-hidroxibenzóico e vanílico (57-59). Outros fenóis encontrados são os ácidos rosmarinico (60) e tânico (59). Também são encontrados diferentes derivados cafeoilquínicos. Os compostos monocateoilquínicos presentes são o ácidos 3-*O*-cateoilquínico, 4-*O*-cateoilquínico e 5-*O*-cateoilquínico. Dentre os compostos dicaféoilquínicos encontrados na planta estão os ácidos 1,3-*O*-dicaféoilquínico, 1,4-*O*-dicaféoilquínico, e 1,5-*O*-dicaféoilquínico (57-62).

c) Flavonoides

Os flavonoides mais citados na planta são a rutina (57, 60, 61, 63, 64) e a quercetina (57, 58, 64). Também são encontrados a apigenina, hesperidina, quercetina-7-*O*-glicosídeo (58), eriocitrina e miqueliana (60, 61) e luteolina (57). Foram ainda identificados diferentes compostos das famílias dos ácidos hidroxicinâmicos, derivados de ácido *p*-hidroxibenzoico e glicosídeos de flavonoides (65), bem como terpenos hidrocarbonetos e oxigenados (66). É

citada a presença de glicosídeos: quercetina-3-*O*- β -D-glucuronideo (62, 64), quercetina 3-arabinosideo (63), kaempferol-3-arabinosideo e kaempferol-3-glucuronideo (67).

d) Fração Volátil

Os principais compostos presentes no funcho e descritos na literatura são os óleos essenciais. Estes compostos foram muito descritos na literatura consultada (3, 8, 32, 33, 38, 39, 58, 62, 68-92). A fração volátil de *Foeniculum vulgare*, será apresentada com maior detalhamento nas informações sobre derivado vegetal.

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Além dos compostos descritos anteriormente destacam-se os elementos nutricionais presentes no funcho. Apesar de existirem diferentes valores nutricionais nas várias partes da planta, os frutos maduros e secos do funcho são as partes que mais se utilizam para fins terapêuticos e culinários (24). A composição nutricional da planta foi estudada (20), a mesma apresenta: gordura [0,18 \pm 0,12%], fibra alimentar [2,97 \pm 0,4%], proteína bruta [1,21 \pm 0,06%], sódio [0,050 \pm 0,008%], potássio [0,408 \pm 0,12%] e cálcio [0,045 \pm 0,007%]. Valores de vitaminas (36, 93) e minerais (94-96) são descritos detalhadamente no funcho.

Os elementos minerais contidos no funcho foram pesquisados tanto na planta *in natura* como na infusão. Assim, a concentração dos elementos (ppm) na planta foi: Ag [0,02]; Al [48,8]; As [5,2]; B [2,9]; Ba [2,17]; Ca [5.118,2]; Cd [0,11]; Co [0,72]; Cr [3,03]; Cu [3,74]; Fe [66,0]; In [1,96]; K [17.500]; Li [1,10]; Mg [2.432,6]; Mn [13,61]; Na [675,84]; Ni [3,05]; P [10.145,48]; Pb [0,56]; Se [2,87]; Sr [25,44]; Ti [1,29]; V [0,14] e Zn [10,87] (95).

A concentração dos elementos nas folhas (ppm) foi de: Al [708,48]; B [47,67]; Ca [16.452,88]; Cd [0,55]; Cr [11,33]; Cu [3,91]; Fe [328,68]; K [23.988,87]; Li [2,04]; Mg [2.496,72]; Mn [46,86]; Na [6684,39]; Ni [6,10]; P [9367,80]; Pb [0,43]; Sr [23,26]; V [32,31] e Zn [34,53]. Enquanto que a concentração dos elementos nos frutos (ppm) foi: Al [163,35]; B [14,51]; Ca [10894,48]; Cd [0,79]; Cr [6,79]; Cu [3,44]; Fe [72,04]; K [10.692,61]; Li [1,46]; Mg [2.097,63]; Mn [30,13]; Na [2.733,95]; Ni [3,44]; P [5.746,82]; Pb [0,43]; Sr [10,53]; V [31,81]; Zn [21,07], além do Nitrato mg/ kg: [38,75 \pm 1,49] e Nitrito mg/ kg: [22,53 \pm 0,60] (96), mostrando os diferentes valores encontrados para minerais em partes distintas da planta.

Na infusão foram encontrados os elementos (mg/kg): Ca [1.694]; Mg [1.532]; Fe [4,9]; Al [6,2]; Mn [4,3]; Zn [18]; Cu [8,1]; Sr [2,75]; Ba [2,15]; Ni [2,9]; Cr [ND]; Co [0,15]; Pb

[ND] e Cd [ND] (94). Outro estudo (95) demonstrou a presença dos seguintes minerais em mg/100 ml: Ag [0,0011]; Al [0,009]; As [0,0079]; B [0,178]; Ba [0,0023]; Ca [18,426]; Cd [0,00001]; Co [0,003]; Cr [0,011]; Cu [0,001]; Fe [0,671]; In [0,007]; K [120,697]; Li [0,004]; Mg [12,459]; Mn [0,019]; Na [0,031]; Ni [0,009]; P [4,672]; Pb [0,0014]; Se [0,0022]; Sr [0,065]; Ti [0,0001]; V [0,001] e Zn [0,04].

As seguintes vitaminas foram descritas no funcho: Vitamina C [28,54 mg/ 100 g] (93) e Vit. E total [4,36±0,96 mg/ 100 g]: α -tocoferol [3,25±0,96]; β -tocoferol [0,59±0,19]; γ -tocoferol [0,52±0,29] (36).

3.2 DERIVADO VEGETAL

3.2.1 Descrição

Os métodos e especificações estabelecidos para a droga vegetal disponíveis na Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (4) trazem informações sobre os derivados vegetais. No caso do funcho o derivado mais estudado é o óleo essencial, sendo encontrado em 49 artigos, os quais foram obtidos por diferentes formas de extração.

3.2.2 Método de obtenção

Os métodos de obtenção mais citados para obtenção dos óleos essenciais incluem a hidrodestilação em Aparelho Clevenger, hidrodestilação, maceração aquosa seguida de destilação. Diferentes trabalhos comparam estes processos convencionais de obtenção do óleo essencial com metodologias não convencionais como, por exemplo, extração com CO₂ supercrítico, extração com solventes por meio de partição líquido-líquido, microextração e microdestilação.

Também foi possível avaliar trabalhos que utilizaram diferentes partes da planta para extrair o óleo essencial. As partes do funcho mais utilizadas para obtenção do óleo essencial foram os frutos e partes aéreas. As partes menos utilizadas incluíram misturas das partes aéreas e frutos; folhas; mistura de caules, folhas e flores; mistura de caules, folhas, flores, umbelas de flores e frutos; partes aéreas e folhas; semente e folha; além das folhas e frutos.

Também foram utilizados diferentes solventes para a preparação de extratos: etanol, *n*-hexano, metanol, diclorometano e acetato de etila, além do clorofórmio, tetraclorometano, *n*-

butanol, água e óleo-resina, sendo que os extratos foram obtidos de diferentes partes da planta com a utilização de diferentes métodos extrativos.

3.2.3 Caracteres organolépticos

O óleo essencial de *Foeniculum vulgare* exibe cor amarelo claro e odor típico do anetol (97).

3.2.4 Requisitos de pureza

3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.2 Microbiológico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.3 Teor de umidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.6 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.7 Testes de identificação

A identificação de compostos no óleo essencial de funcho (OEF) é realizada por meio de métodos cromatográficos como a Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), com a utilização de padrões; ou então por

meio de métodos espectrométricos como a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Espectrometria de Massa (MS) (24).

3.2.8 Testes de quantificação

A quantificação de compostos no óleo essencial de funcho (OEF) é realizada através de métodos cromatográficos (CCD, CLAE, HPTLC) com a utilização de padrões (91).

3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

A composição química da fração volátil pode variar de acordo com fatores genéticos (variedade, cultivares), fatores ambientais e tecnológicos. Os principais compostos descritos no óleo essencial do funcho são o *trans*-anetol, estragol, fenchona e limoneno. A variedade dulce (*F. vulgare* Miller var. *dulce*) apresenta a quantidade média de 84,6% de *trans*-anetol; 2,7% de fenchona e 5,1% de limoneno. A variedade vulgare (*F. vulgare* Miller var. *vulgare*) apresenta valor médio de 32,3% de *trans*-anetol, 8,9% de fenchona e 25,6% de limoneno. O estragol está presente na concentração de 5-20% e o teor é maior na variedade vulgare (98). Além disso, são descritos na literatura outros compostos, os quais estão dispostos nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Compostos químicos de *Foeniculum vulgare* descritos na literatura científica.

Composto	Referencias
<i>Fenilpropanóides</i>	
<i>trans</i> -anetol	(3, 8, 33, 58, 62, 73, 75-79, 81, 83-85, 87, 90, 91)
<i>cis</i> -anetol	(75, 85)
aniscetona	(70, 75)
apiol	(80, 82, 91, 99-101)
Dillapiol	(38)
Estragol	(38, 39, 75, 91)
Eugenol	(38, 91)
metil-eugenol	(38, 71)
Miristicina	(38)
<i>Monoterpenos hidrocarbonetos</i>	
α -pineno e β -pineno	(3, 75, 81-85, 87, 90, 91)
canfeno	(38, 75, 82)
limoneno	(3, 38, 58, 75-78, 81-83, 85, 87, 90-92)

<i>p</i> -cimeno	(38, 75, 91)
α -felandreno e β -felandreno	(3, 75, 84, 85, 90, 91)
β -ocimeno	(82, 85)
β -mirceno	(75, 82, 84, 85, 91)
sabineno	(3, 91, 102)
γ -terpineno	(38, 75, 82, 91)
Terpinoleno	(38, 71, 103, 104)
<i>p</i> -menta-7,8-dieno	(38)
tuja-2,4(10)-dieno	(38)
α -tujeno	(38, 70, 92, 97, 105)
δ -3-careno	(26, 69, 85, 106, 107)
<hr/>	
<i>Monoterpenos oxigenados</i>	
α -fenchona	(38, 83, 105, 107-114)
1,8-cineol	(70, 91, 103, 104, 107, 112, 115, 116)
Eucaliptol	(26, 99, 108)
piperitenona e piperitenona oxido	(38, 71, 111)
α -tujona	(87, 117)
Linalool	(38, 70, 92, 111, 118-120)
<i>endo</i> -fenchol e <i>exo</i> -fenchol	(26, 38, 70, 120, 121)
canfora	(69, 82, 85, 91, 103-105, 107, 109-112, 114, 115, 120, 122)
Canfolenal	(38)
Pinocarveol	(38)
<i>trans</i> -sabinol	(38)
Pinocarvona	(38)
<i>trans</i> -pinocarveol	(38)
Borneol	(38)
terpinen-4-ol	(38, 69, 70, 92, 107, 116, 120)
<i>epi</i> - α -cadinol	(92)
pulegona	(115)
ρ -menta-1,5-dien-8-ol	(26, 38, 121)
α -terpineol	(38, 70, 103, 115)
Verbenona	(38)

ρ -cimen-8-ol	(38)
<i>trans</i> -carveol	(38, 69)
Timol	(38, 70, 107, 120)
Carvacrol	(38, 116, 120)
fenchil acetate	(26, 38, 70, 82, 92, 108, 121)
Carvotanacetona	(38)
Carvona	(38, 69, 70, 115, 117, 120)
Cuminal	(38, 107)
<hr/>	
<i>Sesquiterpenos</i>	
α -copaeno e β -copaeno	(106, 107, 116, 120)
β -cubebeno	(100, 116, 120)
β -cariofileno	(100, 105-107, 116, 120)
germacreno D	(38, 85, 112, 116, 119, 120)
δ -cadineno	(116, 120)
β -bourboneno	(38)
felandreno	(38)
β -bisaboleno	(82)
α -bergamoteno	(38)
α -humuleno	(38)
(E)- β -farneseno	(85)
<hr/>	
<i>Outros compostos</i>	
<i>p</i> -anisaldeido	(62, 75, 82, 83, 85, 91)
falcarinol, falcarindiol	(42, 101)
1- <i>p</i> -menteno-3,6-diol	(123)
3-metilbutanol e 3-metilbutanal	(107)
fenchil valerato	(102)

Tabela 5. Compostos químicos hidrossolúveis de *Foeniculum vulgare* descritos na literatura científica.

<i>Terpenos glicosilados e outros compostos</i>	
(1R, 4R, 5S)-5-hidroxifenchona β -D-glucopiranosídeo;	(44)

(1R, 4S, 6R)-6-hidroxifenchona β -D-glucopiranosideo;
 (1R, 3S, 4S, 6R)-6,9-dihidroxifenchona 6-O- β -D-glucopiranosideo;
 (1S, 4R)-10-hidroxifenchona β -D-glucopiranosideo;
 (1S, 3S, 4R)-9,10-dihidroxifenchona 10-O- β -D-glucopiranosideo;
 (1S, 3R, 4R)-8,10-dihidroxifenchona 10-O- β -D-glucopiranosideo;
 (1R, 2R, 4S, 6R)-2,6-dihidroxifenchona 2-O- β -D-glucopiranosideo;
 (1R, 2S, 4R, 5S)-2,5-dihidroxifenchona 2-O- β -D-glucopiranosideo;
 (1S, 2S, 4S, 6R, 7S)-2,6,7-trihidroxifenchona 2-O- β -D-glucopiranosideo.

(1S, 2R, 4R)-2-hidroxi-1,8,-cineol β -D-glucopiranosideo;
 (1R, 2S, 4S)-2-hidroxi-1,8,-cineol β -D-glucopiranosideo;
 (1S, 2S, 4R)-2-hidroxi-1,8,-cineol β -D-glucopiranosideo;
 (1R, 2R, 4S)-2-hidroxi-1,8,-cineol β -D-glucopiranosideo;
 (1S, 2S, 4S)-2,4-dihidroxi-1,8,-cineol 2-O- β -D-glucopiranosideo; (46)
 (1R, 2S, 4S, 6R)-2,6-dihidroxi-1,8,-cineol 2-O- β -D-glucopiranosideo;
 (1S, 2S, 4S, 5R)-2,5-dihidroxi-1,8,-cineol 2-O- β -D-glucopiranosideo;
 (1S, 2S, 4S)-2,7-dihidroxi-1,8,-cineol 2-O- β -D-glucopiranosideo;
 4-hidroxi-1,8,-cineol β -D-glucopiranosideo.

10-hidroxi-trans-linalil oxido 7-O- β -D-glucopiranosideo;
 10-hidroxi-cis-linalil oxido 7-O- β -D-glucopiranosideo;
 3,7-dimetiloct-3(10)-eno-1,2,6,7-tetrol, 3,7-dimetiloct-3(10)-eno-1,2,6,7-
 tetrol 7-O- β -D-glucopiranosideo; (47)
 3,7-dimetiloct-3(10)-eno-1,2,6,7-tetrol 2-O- β -D-glucopiranosideo;
 3,7-dimetiloct-1-eno-3,8-diol 8-O- β -D-glucopiranosideo;
 1, 2, 10-trihidroxidihidro-trans-linalil oxido 7-O- β -D-glucopiranosideo;
 Betulalbusideo A.

(1S, 4R, 6R)-6-hidroxicanfor β -D-glucopiranosideo;
 3,7-dimetiloct-3(10)-eno-1,6,7-triol;
 (6E)-3,7-dimetiloct-6-eno-1,2,3,8-tetrol;
 (1S, 3S, 4R)-9,10-dihidroxifenchona; (48)
 10-hidroxi-8-norfenchona β -D-glucopiranosideo;
trans-tujano-2 β ,4 α ,7-triol 4-O- β -D-glucopiranosideo;
trans-tujano-2 β ,4 α -diol 4-O- β -D-glucopiranosideo.

(4R)-*p*-ment-1-ene-7,8-diol 8-O- β -D-glucopiranosideo; (45)

cis-p-mentano-1,7,8-triol;

cis-p-mentano-1,7,8-triol 8-O- β -D-glucopiranosideo;

trans-p-mentano-1,7,8-triol;

trans-p-mentano-1,7,8-triol 8-O- β -D-glucopiranosideo;

trans-p-mentano-7,8-diol 7-O- β -D-glucopiranosideo;

trans-p-mentano-7,8-diol 8-O- β -D-glucopiranosideo.

etil β -D-glucopiranosideo;

isopropil β -D-glucopiranosideo;

propano-1,2-diol 1-O- β -D-glucopiranosideo;

butano-2,3-diol 2-O- β -D-glucopiranosideo;

3-metilbutan-1-ol β -D-glucopiranosideo; (49)

(2S)-2-metilbutan-1-ol β -D-glucopiranosideo;

(2E)-2-metil-2-buten-1-ol β -D-glucopiranosideo;

3-metil-2-buten-1-ol β -D-glucopiranosideo;

butano-2,3-diol 2-O- β -D-apiofuranosil-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopiranosideo.

(1'S,2'R)-eritro-anetol glicol 1'-O- β -D-glucopiranosideo;

(1'R,2'S)-eritro-anetol glicol 1'-O- β -D-glucopiranosideo;

(1'S,2'R)-eritro-anetol glicol 2'-O- β -D-glucopiranosideo;

(1'R,2'S)-eritro-anetol glicol 2'-O- β -D-glucopiranosideo; (50)

treo-1'-(4-hidroxifenil)propano-1',2'-diol 4-O- β -D-glucopiranosideo;

1'-(4-hidroxifenil)propano-2',3'-diol 4-O- β -D-glucopiranosideo.

Cnidiosideo A; stigmasteril β -D-glucopiranosideo; ácido *p*-anisico;

β -sitosterol; stigmasterol; ácido oleanolico;

β -sitosteril β -D-glucopiranosideo;

6-carboxietil-7-hidroxi-2,2-dimetilcromanona 7-O- β -D-glucopiranosideo; (51)

(1'R)-1'-(3,4-dimetoxifenil)etano-1',2'-diol 1'-O- β -D-glucopiranosideo; (1'R)-

1'-(3,4-dimetoxifenil)etano-1',2'-diol 2'-O- β -D-glucopiranosideo; *treo*-epoxianetol.

Glicerol; eritritol; D-treitol; manitol; D-glicose; D-frutose; sacarose;

(3R)-2-hidroximetilbutano-1,2,3,4-tetrol; 1-deoxitreitol;

(2R)-butano-1,2,4-triol; 1-deoxi-D-ribitol; 1-deoxi-D-xilitol; (52)

2-deoxi-D-ribitol; 3-deoxiarabinitol; 2-deoxi-D-ribono-1,4-lactona;

1-deoxi-D-glucitol; 2'-deoxiadenosina; timidina; uridina; uracila.

Adenosina	(52, 53)
Sinapil álcool 4,3'-di-O- β -D-glucopiranosídeo; icarísídeo F; β -D-glucopiranosídeo; isosalicíca; metilsiringina; 3,5-dihidroxiestragol; 3,5-dihidroxiestragol 3-O- β -D-glucopiranosídeo; 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzil álcool 4-O- β -D-glucopiranosídeo; 3'-O-metil- <i>p</i> -hidroxicinamil álcool 4-O- β -D-glucopiranosídeo; 1'-(4-hidroxifenil)-2'-propanol 4-O- β -D-glucopiranosídeo; <i>p</i> -anisil β -D-glucopiranosídeo; <i>p</i> -anisil 2-O-sódio sulfo- β -D-glucopiranosídeo; <i>p</i> -metoxifenilpropil 2-O-sódio sulfo- β -D-glucopiranosídeo; (1'R)-1'-(3-hidroxí-4-metoxifenil)etano-1',2'-diol; (1'R)-1'-(3-hidroxí-4-metoxifenil)etano-1',2'-diol 3-O- β -D-glucopiranosídeo; fenetil β -D-glucopiranosídeo.	(54)
<i>eritro</i> -anetol glicol, <i>treo</i> -anetol glicol.	(51, 53)
Foeniculosídeo V, VI, VII, VIII e IX; icavísídeo A; sinapil álcool 1,3'-di-O- β -D-glucopiranosídeo.	(53)

Além disso, *F. vulgare* var. *dulce* apresenta a presença de cumarinas como psoraleno (tr); isopimpineline (tr); 5-metilpsoraleno (5,24 $\mu\text{g/g}$), imperatorina (2,80 $\mu\text{g/g}$), enquanto que *F. vulgare* var. *vulgare*, apresenta compostos como: psoraleno (tr); isopimpineline (tr); 5-metilpsoraleno (tr); imperatorina (tr) (43).

3.3 PRODUTO FINAL

3.3.1 Forma farmacêutica

Os métodos gerais da Farmacopeia Brasileira 5 ed. (4) para formas farmacêuticas podem ser aplicados ao produto final obtido a partir de partes de *Foeniculum vulgare*. Ainda, na literatura consultada, foram encontrados dois estudos com produtos finais obtidos da planta, sendo duas formas farmacêuticas distintas. O primeiro foi realizado com uma formulação de infusão composta por raízes de alcaçuz, funcho doce e tomilho (124). No segundo estudo, foi realizada a padronização do extrato concentrado de funcho a uma concentração de 4% incorporado na fase oleosa do creme e retido na fase aquosa interna da emulsão (125).

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

A formulação de infusão composta por raízes de alcaçuz, funcho doce e tomilho foi submetida a métodos de identificação e de doseamento das substâncias ativas. A pureza da formulação foi verificada pela perda por dessecação, cinzas totais, contaminação microbiana, contaminação com radionuclídeos, metais pesados, pesticidas e substâncias estranhas (124). Para a formulação de emulsão-creme (água/óleo) contendo extrato concentrado de funcho a 4% foi avaliada a estabilidade (8°C, 25°C, 40°C e 40°C + 75% UR) e as características organolépticas (cor, liquefação e separação de fases), condutividade elétrica e pH no período de 56 dias (125).

3.3.3 Requisitos de pureza

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.4 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.5 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.6 Testes de identificação

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.7 Testes de quantificação

Não constam testes de quantificação em produtos finais nos estudos analisados, porém para que a qualidade e eficácia seja assegurada, estas análises devem seguir os métodos gerais para droga vegetal, estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 5º ed. (4).

3.3.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Os componentes presentes nas formulações referem-se ao teor de extrato e do óleo essencial das sementes de funcho. As formulações de uso externo referem-se à concentração de 1 a 4% do extrato e 0,1% do óleo essencial. No óleo essencial, os principais compostos são o

trans-anetol, estragol, fenchona e limoneno. No extrato estão presentes cumarinas, compostos fenólicos e flavonoides (125).

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

O *Foeniculum vulgare* é mais popularmente conhecido como funcho ou finochio em países de língua latina e *fennel* na língua inglesa. É uma planta tradicional da Europa e Regiões Mediterrâneas, conhecido desde a era medieval, onde seu uso medicinal já era citado nos manuscritos em vernáculo, como o Chilandar Medical Codex, considerado como a primeira Farmacopeia Eslova e Sérvia que remonta aos séculos XV e XVI d.C. (126). De acordo com Livarda e Van Der Veen (127), a expansão comercial de ervas e especiarias no período medieval (cerca de 100 a.C. a 1.500 d.C.) foi realizada a partir do surgimento de novas rotas comerciais que facilitaram a introdução destes produtos na Europa e, além disso, esta planta obteve destaque no período Romano quando seu cultivo foi generalizado. No Irã, Avicena escreveu em seu trabalho intitulado "*Canone da Medicina*", informações abrangentes do uso desta planta medicinal para curar doenças inflamatórias (128).

O uso de ervas como medicamentos tem desempenhado um papel importante na maioria das culturas tradicionais do mundo, por isso elas são amplamente utilizadas para curar doenças conhecidas (129). A forma de preparo para utilização do *Foeniculum vulgare* é muito variada, dependendo das tradições locais, da parte da planta utilizada e da patologia apresentada. A sua aplicação pode ser tanto de uso interno quanto externo. Na Tabela 6 estão descritas as diferentes formas de utilização tradicional do funcho obtidas a partir dos estudos etnofarmacológicos.

Tabela 6 - Formas de utilização e modo de usar do *Foeniculum vulgare* observados na medicina tradicional e popular no âmbito nacional e internacional.

Formas de Utilização do Funcho	Modo de usar
--------------------------------	--------------

Chá, infusão, decocção, maceração, mix de vegetais, xarope, inalação, gotas, suplemento alimentar, fitoterápico (fitossanitários), cápsulas ou pílulas, pó dissolvido em água, óleo essencial, Água de funcho, emulsão do óleo essencial, bálsamo, extrato de funcho e garrafadas.	Uso Interno (Oral)
Cataplasma, creme, gel, pomada, pó e banhos.	Uso Externo (Tópico)
Condimento, tempero, especiaria, suplemento alimentar, planta <i>in natura</i> (cru), suco, chimarrão, leite cozido com as sementes.	Uso Alimentício

O *Foeniculum vulgare* tem muitas utilidades e contribui com importantes benefícios para a saúde, sendo objeto de estudo em diversos países, e sua utilização disseminada contribui para o uso tradicional em diferentes regiões do planeta. Os usos tradicionais serão apresentados a partir de levantamentos etnofarmacológicos realizados que citam esta espécie.

Cicatrizante de feridas

Na Itália, muitas plantas são consumidas com objetivo medicinal, sendo que, entre outras, o *Foeniculum vulgare* foi relacionado com a atividade cicatrizante ou de cura de feridas (130). Curandeiros em tribos indianas indicam a combinação desta planta com outras para obter efeitos positivos na pele com feridas (131), o mesmo acontece na Malásia, onde se faz uso de uma mistura de pó de plantas contendo o funcho, em água quente que é administrado para estimular a cura das feridas (132).

Aparelho reprodutor

Na Malásia, o funcho é utilizado na medicina tradicional em mulheres com problemas associados ao aparelho reprodutivo, para estimular a contração do útero, prática esta realizada por parteiras locais durante e após o parto (132). Em Minas Gerais (Brasil), o funcho também é utilizado, entre outros sintomas, para infecções no útero (133). Além disso, esta planta é indicada para a redução do sangramento e como contraceptiva (132), e o pó dos frutos de *Foeniculum vulgare* dados com água após a menstruação induz a esterilidade em mulheres (134), servindo como um anticoncepcional natural. Desta forma, tradicionalmente, o funcho é

utilizado por mulheres tribais e rurais de áreas do norte do Paquistão para controle de natalidade, usado como contraceptivo ou como um indutor de aborto (134), sendo que este último uso também tem sido relatado em levantamentos no Uruguai (Montevidéu), onde a ingestão de infusões de ervas é praticada com esta intenção (135).

Outros dois usos tradicionais do funcho sobre o aparelho reprodutor se referem à dismenorreia e a atividade emenagoga. Na Itália, um estudo realizado sobre o uso tradicional de plantas por mulheres constatou que o funcho é frequentemente usado em misturas de chás e ervas ou como óleo essencial para controlar a dismenorreia (136), isto é, ele atua devido a sua atividade relaxante, estrogênica, analgésica e anti-inflamatória (137). Na medicina tradicional iraniana o funcho possui uso como emenagogo (138), ou seja, é indicado para mulheres a fim de facilitar ou aumentar o fluxo menstrual.

Sistema Nervoso Central

Alguns transtornos neurológicos como a ansiedade, distúrbios de sono e dores de cabeça são tradicionalmente tratados com o funcho. Na cidade de Ipameri em Goiás (Brasil), 5% das famílias entrevistadas utilizam esta planta para tratar sintomas como dores de cabeça e transtornos neurológicos (139). Por ter efeito calmante é tradicionalmente usada para combater a ansiedade (133), sendo que este último uso também foi encontrado na Itália. Além de tratar a ansiedade, seu uso está relacionado ao tratamento dos distúrbios relacionados ao sono (140). Em Londres, comunidades Sikh de imigrantes indianos utilizam ervas para tratar sintomas leves como a dor de cabeça, sendo o funcho uma opção de tratamento (141). Estas atividades descritas para o funcho conferem com as encontradas na literatura científica, onde se menciona a planta para acalmar a excitação nervosa e combater a insônia (142).

Na Índia, o funcho preparado em combinação com outras espécies vegetais é administrado para tratar problemas de nervos (131), enquanto que a planta utilizada sozinha pode obter o efeito calmante. Este mesmo uso foi verificado em três regiões distintas do Brasil: Rio Grande do Sul (143), Paraná (144) e Minas Gerais (133). Nos Emirados Árabes Unidos, a planta é muito utilizada pelas mães para acalmar seus bebês evitando o choro excessivo (145).

Antiinflamatório

No Irã e na Turquia, o funcho também é utilizado popularmente no combate ao câncer, tanto na prevenção, quanto no tratamento durante ou pós-quimioterapia (128, 129). A planta é de suma importância na prática médica iraniana, pois pode suprimir as respostas imunológicas

e da inflamação resultante, uma vez que os mecanismos de danos nestas doenças são mediados por respostas imunitárias (128). Na Turquia, há relatos populares de que os componentes ativos presentes são tão poderosos que podem ser eficazes para promover aumento da saúde humana e prevenção do câncer, considerado, assim, como um remédio natural. Desta forma, o funcho é uma boa fonte de antioxidantes e compostos anti-inflamatórios que podem agir, segundo os relatos de uso popular, através de vários mecanismos para fornecer proteção contra o câncer, até mesmo na indução de fase I e fase II de enzimas metabólicas responsáveis pelos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (129). No Sul do Brasil, o funcho foi uma das mais citadas em oito diferentes regiões estudadas, sendo usado popularmente para tratar a “inflamação com cheiro ruim” (143).

Tradicionalmente, na Europa e em regiões mediterrâneas, o funcho é usado como anti-inflamatório (146). Assim, pode-se dizer que a eficácia dos tratamentos tradicionais com esta planta é obtida em muitos casos, inclusive para as enfermidades inflamatórias e artrite crônica (137), bem como no reumatismo. Estes usos tradicionais foram reportados na Malásia (132) e em localidades na Turquia (147).

Depurativo

Em culturas asiáticas o funcho é ingerido para acelerar a eliminação de toxinas, pois acreditam ser uma das nove ervas sagradas dos antigos saxões (146). Além disso, no Paquistão, *Foeniculum vulgare* Miller é usado para purificar o sangue, de acordo com o uso popular e cultura tradicional local (148).

Afecções Oculares

O funcho possui uma ampla variedade de indicações tradicionais, ele pode ser utilizado como colírio (129), prática muito observada na medicina tradicional na Europa e regiões mediterrâneas (146). A mistura de funcho em pó com outras plantas em água é aplicada sobre a testa para ajudar a melhorar a acuidade visual (132). A ingestão de sementes cruas, também é usada no subcontinente indiano para a mesma finalidade (137). No Paquistão, as folhas jovens e o caule são aproveitados para melhorar a visão do olho (148), enquanto que na medicina iraniana, o extrato aquoso da folha, além de melhorar a acuidade visual é útil para a catarata (138).

Aparelho Respiratório

O funcho também é empregado para curar sintomas gastrointestinais, respiratórios ou problemas cardiovasculares (149). Tradicionalmente, na Europa e regiões mediterrâneas o funcho é usado como um secretomotor e secretolítico (146). A decocção do fruto possui propriedades mucolíticas e é benéfico contra o catarro, eliminando a obstrução do trato respiratório (138), enquanto que a decocção das sementes é usada para a tosse (150). O óleo essencial de *Foeniculum vulgare* também é eficaz na mucosa brônquica, atuando como expectorante e amenizando as perturbações do trato respiratório (151), sendo que o funcho também pode ser usado como remédio em conjunto com outras ervas para tratar doenças respiratórias (137).

Na cidade de Londres as pessoas entrevistadas da comunidade Sikh relataram usar esta planta para o tratamento de dor na garganta, infecções no peito (141). Na Itália, foram pesquisados os usos populares de diferentes plantas, sendo que os produtos contendo o funcho têm como um dos principais objetivos o tratamento de sintomas de origem respiratória (149), enquanto que na Turquia é usado como um agente para limpar os pulmões (129). No México a parte aérea do funcho é utilizada na medicina tradicional como infusão para tratar a tosse (152) e também na Índia onde os problemas respiratórios são os mais reportados (131).

No Brasil, entre as doenças mais tratadas com o funcho estão as gripes e resfriados (133, 139). Na literatura nacional o funcho tem sido apresentado por sua atividade expectorante (142, 144). Em Centros de Saúde da cidade de São Paulo, onde se utiliza a fitoterapia para os cuidados de saúde, avaliou-se que o funcho é muito utilizado pelas mães quando seus filhos apresentam sintomas de gripe (153). No Rio Grande do Sul o uso popular da planta é para “despeitorar”, “gripe”, “resfriado”, “sair catarro”, “tosse” (143). Em Cascavel no Paraná, o funcho é usado como antigripal na forma de chá das folhas ou dos frutos (154). Por isso, *Foeniculum vulgare* é uma planta aromática bem conhecida e medicinalmente importante no tratamento de desordens respiratórias (155).

Aparelho Circulatório

No Sul do Brasil, o funcho tem indicação tradicional para doenças do sistema circulatório (156), ao mesmo tempo em que nas zonas rurais da Índia, as populações tribais fazem uso de uma mistura de ervas contendo *Foeniculum vulgare* para tratar de problemas circulatórios (131). Na medicina tradicional da Malásia, o funcho administrado quando misturado à água quente proporciona a melhora da circulação sanguínea (132).

Aparelho Urinário

O funcho é tradicionalmente utilizado como diurético, sendo um potencial remédio para o tratamento da hipertensão (155). No Líbano, as sementes do funcho são fervidas em água e bebidas para o tratamento de desordens urinárias (157). Tradicionalmente, na Europa e áreas mediterrâneas esta planta vem sendo usada como diurético (146), sendo útil em doenças renais e da bexiga (138). Problemas renais, também são tratados com funcho pela medicina tradicional na Índia e pela medicina complementar alternativa de comunidades Sikh em Londres (131, 141). Na Turquia o funcho é considerado, tradicionalmente, como um remédio natural, pois promove o funcionamento dos rins (129). Nos séculos XV-XVI, o funcho era descrito como fitoterápico com propriedades diuréticas na medicina medieval sérvia, de acordo com o *Chilandar Medical Codex* (126). Desta forma, pode-se dizer que diferentes literaturas descrevem que o funcho possui atividade tradicional como diurético (142).

No Brasil, o funcho é uma das plantas mais utilizadas para tratamento de problemas renais na medicina popular (133, 139). No Rio Grande do Sul o uso popular desta planta também foi mencionado pela propriedade diurética (143) e também sobre o sistema geniturinário (156).

Lactação

Na Colômbia, as gestantes indicam a infusão com funcho no preparo dos seios, durante a gestação, para auxiliar na hora da amamentação, além disso, a erva é utilizada para aumentar a produção e para auxiliar o “leite descer”. No entanto, ele também pode ser administrado juntamente com outras ervas para suprimir a lactância devido ao seu efeito estrogênico (158). No Brasil, baseado na tradicionalidade, o funcho também é indicado como galactagogo, ou seja, empregado rotineiramente para aumentar a lactação (159) ou o fluxo de leite em mães que amamentam (137). Na literatura, *F. vulgare* é citado como galactagogo, devido à similaridade estrutural de seu principal constituinte, o *trans*-anetol com a dopamina, a qual parece ser responsável pela atividade galactogênica. Isto significa que o *trans*-anetol irá competir com a dopamina para se ligar ao sítio ativo do receptor promovendo a secreção do leite e impedindo a atuação da dopamina, a qual exerce um efeito inverso inibindo a secreção do hormônio prolactina, produtor de leite, inibindo assim a ação antissecretória (138).

Um fato curioso encontrado nos estudos etnofarmacológicos é a utilização de um fitoterápico vendido comercialmente contendo um composto de ervas, nas quais o funcho se faz presente e que serve para o aumento dos seios. Neste caso pode estar relacionado ao efeito

estrogênico da planta, (160), sugere-se que a presença de fitoestrogênios no funcho é que promove o crescimento de tecido da mama (155).

Os extratos de sementes de funcho têm sido utilizados na Índia como um galactagogo para melhorar o fornecimento de leite da mãe que amamenta (155), o mesmo uso tradicional acontece nos países mediterrâneos (146), e na Malásia é utilizado o pó da planta em mistura com água quente para obter este efeito (132). Nos estados do Brasil onde se registrou a utilização do funcho como galactogogo, no Rio Grande do Sul (143) e no Paraná (154) é administrado na forma de chá, feitos com folhas ou sementes.

Aparelho Digestivo

Os sintomas de náusea e vômitos também podem ser tratados com preparados de funcho. Na Itália, gestantes fazem a utilização do funcho durante a gravidez para combater os sintomas citados anteriormente (140). Na medicina complementar e alternativa de comunidades indianas Sikhs em Londres é citado para combater as náuseas (141), enquanto que na medicina tradicional iraniana, o funcho consumido com água fria, alivia tanto as náuseas como os vômitos (138). O funcho também possui usos referenciados com relação a sua atividade digestiva, o que pode ser observado na medicina medieval sérvia do século XV-XVI no *Chilandar Medical Codex* (126). Os frutos de funcho são comumente empregados como uma erva culinária e como um remédio para melhorar a digestão em sistemas tradicionais de medicina. Eles têm sido usados desde a antiguidade romana e tempos egípcios como um valioso digestivo, usado para a dispepsia e distensão abdominal (161). O óleo essencial de *Foeniculum vulgare* é eficaz tanto contra o desconforto quanto a dispepsia (151). Por atuar como tônico estomacal é utilizado para dor de estômago (138) e para aliviar o desconforto da barriga inchada (162). No Brasil, os médicos da rede pública de saúde tem solicitado o uso do funcho como um substituto mais seguro à metoclopramida (159).

Dentre as enfermidades que mais ocasionam o uso de plantas medicinais estão os transtornos digestivos (131, 133, 139), em muitos casos, isto é refletido na população pelos hábitos alimentares pouco saudáveis (156). No Brasil, o infuso das sementes é comumente utilizado para facilitar a digestão (142, 154). Utilizado como chá e também no chimarrão, o funcho é conveniente no uso popular para tratar a “má digestão”, “dor de estômago” e para o “estômago” (143), e ainda, o funcho é empregado no tratamento de úlcera e gastrite (144) e útil para o “ácido do estômago” (129).

F. vulgare é utilizado como um estimulante digestivo no Líbano (157), na Índia (155) e na Itália, onde o seu consumo se faz regular. É tomado de maneira geral para tratar os problemas digestivos (140), sendo que a parte aérea jovem e os frutos são empregados no preparo de licores (130) e os frutos também são usados na forma de decocto, para obter o efeito digestivo (163). As folhas jovens e caules da planta também são consumidos medicinalmente no Paquistão para este fim (148). Nas comunidades de imigrantes indianos em Londres a maioria das pessoas relata o uso terapêutico contra queixas digestivas, incluindo a indigestão (141), e na Turquia, os levantamentos revelaram que o funcho é usado pela população para quaisquer distúrbios do estômago (164).

No Brasil, o emprego das ervas medicinais é uma prática comum na população, que somado a outras práticas trazidas por escravos africanos e pelos portugueses, geraram uma rica cultura popular. Usuários de Centros de Saúde na cidade de São Paulo utilizam a fitoterapia para o cuidado de seus filhos, e usam o funcho na cólica intestinal e para tranquilizar os mesmos (153). Esta prática é realidade também em Maringá no Paraná, onde em função do perfil epidemiológico, das necessidades específicas da Secretaria de Saúde e das plantas disponíveis no mercado nacional, decidiu-se pela utilização do funcho como um fitoterápico carminativo (159). No Rio Grande do Sul é muito prescrita por usuários da rede pública para reduzir gases e cólicas em bebês (143, 162). Também foram registrados usos populares para esta mesma finalidade em Cascavel e Umuarama onde o funcho é administrado em adultos e crianças para cólicas pela atividade antiespasmódica (144).

Nos países árabes, o uso de chá de ervas é muito comum e as razões que levam 64% das mães a utilizarem o funcho são para reduzir os gases em bebês, choro excessivo e para acalmá-los (145). Em diferentes localidades de outros países o funcho tem sido um dos tratamentos mais utilizados para cólicas infantis, sendo um substituto do leite de vaca que causa este sintoma (165, 166), além disso, os chás de ervas que contêm funcho demonstraram possuir efeitos semelhantes sobre a redução do choro associado com cólicas em bebês (167). Aliás, a água de funcho tem propriedades quando misturada com bicarbonato de sódio e xarope que corrigem a flatulência dos bebês (137), este sintoma também é sanado com uso de funcho na área central da Turquia (164). Uma alternativa encontrada na medicina tradicional iraniana é o uso externo (tópico), no qual se esfrega o pó dos frutos na região abdominal para sanar a cólica infantil (138).

No *Codex* da medicina medieval sérvia, são descritas as propriedades carminativas e também que o chá de funcho relaxa espasmos (126). Além disso, há informações tradicionais

de que os frutos do funcho têm sido usados desde a antiguidade romana e tempos egípcios como carminativo e para amenizar a flatulência (161). Na Europa a utilização na enfermagem, do infuso ou decocto de funcho é clássica para bebês, para evitar flatulência, cólicas e espasmos (146). Em algumas bibliografias são encontradas as atividades carminativas do funcho na medicina popular como um dos principais efeitos benéficos, podendo agir principalmente contra cólica de recém-nascidos (142).

Em cidades do Líbano esta erva também é utilizada como um relaxante muscular, sendo que existem estudos experimentais, fundamentados na prática médica tradicional, e estudos em humanos que demonstraram que o óleo essencial de funcho tem efeitos antiespasmódicos e de relaxamento dos músculos lisos (157), o mesmo uso tradicional também foi verificado na Turquia. Na Índia, o chá de funcho, feito por derramamento de água fervente sobre uma colher de chá de sementes moídas, é empregado como um carminativo (137, 155). Na cultura popular do Paquistão, são empregadas as folhas jovens e os caules do funcho com finalidade de purificar e amenizar os problemas dos gases intestinais (148), enquanto que na Malásia, o funcho é utilizado juntamente com uma mistura de outras ervas para obter o efeito de “expelir o vento” (132).

Por conta de suas propriedades carminativas, o funcho é utilizado para eliminar os efeitos secundários de compostos purgativos, e para este fim constitui um dos ingredientes do conhecido composto alcaçuz em pó (137, 155). No período medieval, o chá era usado para a constipação (126), e este uso também é citado em diferentes tradições, como no Líbano, onde o funcho é conhecido por suas propriedades laxativas (157), na Malásia onde a mistura do pó da planta e água quente é indicada como um laxante (132), e no Brasil onde o funcho é usado pela atividade contra a prisão de ventre (144), principalmente na região sul (143).

No Líbano, o funcho é conhecido como '*shumar*' e é usado por seus efeitos terapêuticos sobre o sistema gastrointestinal como um “apaziguador de dor” (157) e de acordo com a medicina tradicional iraniana, elimina obstruções dos órgãos internos, especialmente do intestino (138). Na Itália, foram pesquisados os usos populares de plantas, e produtos à base de funcho têm como objetivo tratar distúrbios gastrointestinais (149) usados na forma da decocção das sementes (168). Na Índia (155) e na Turquia, são usados para promover o alívio da dor abdominal, distúrbios do cólon, gases e espasmos (129) e outras doenças gastrointestinais (147). Um estudo com pacientes portadores de síndrome do intestino irritável mostrou que o extrato de sementes de *F. vulgare* tem um efeito antiespasmódico, melhorando a qualidade de vida destas pessoas (169). No Sul do Brasil, além do chá, o funcho é consumido, no uso popular,

misturado ao chimarrão para “cólica” “dor de barriga”, “gases”, “gases intestinais” (143), além disso, é usado para o alívio da flatulência e cólicas intestinais (142).

Na medicina tradicional iraniana a decocção de frutos do funcho é empregada para a diarreia crônica (138). Em Londres, também foi reportado o uso do funcho por imigrantes de origem indiana, onde a população pesquisada relatou que fazia o uso contra diarreia (141). O mesmo tem sido verificado na região Sul do Brasil, onde esta planta é tradicionalmente usada para o tratamento de diarreia pela população indígena Mbyá-Guarani e também por pescadores sulinos (143, 169). Também foi observada esta utilização na Turquia, onde a decocção das sementes é usada para dor abdominal (150) e na medicina tradicional da Malásia o funcho é usado para o alívio da diarreia (132).

Um estudo realizado no Sul do Brasil mostra que os indígenas da tribo Mbyá-Guarani fazem o emprego tradicional do funcho no tratamento de infecções parasitárias, geralmente, *F. vulgare* é usado quando as formas de helmintos são eliminadas nas fezes (169). Outras doenças relacionadas ao tratamento com o uso medicinal do funcho são descritas a seguir: problemas na boca (131), para picada de serpente (146) e para febre crônica (138).

É importante ressaltar que o funcho também foi citado como fonte nutricional em seis artigos. Esta planta é utilizada como alimento e tempero desde o período medieval, com diferentes técnicas de preparação e preferências culinárias culturais, que refletiram na introdução e dispersão desta planta condimentar (127) e que são aplicadas ainda hoje na culinária para aromatizar os alimentos. O funcho se faz presente também nas dietas para perder peso, devido a sua capacidade de reduzir o apetite (127, 129), no entanto, outros estudos descrevem o contrário, que esta planta pode ser útil contra a falta de apetite (133, 141, 161).

O uso do funcho na culinária é extenso e seu uso como aromático se confunde com sua ação digestiva. A planta pode ser utilizada *in natura* ou não, por inteiro ou então em partes (127, 170-172), no sul da Croácia é utilizada numa mistura de vegetais, ou ainda sozinha no preparo de batatas e feijão ou consumida com presunto (173). Na Índia, as sementes são fervidas juntamente com o leite para alimentar as crianças e facilitar a digestão (170). Na Espanha, para o preparo de chá e bebidas ou ainda como tempero e condimento usam-se as folhas tenras, o bulbo e caules servem como matéria-prima em saladas. A parte aérea, para temperar azeitonas, para fabricar licores, e como salada cozida, enquanto que os seus rebentos podem ser sugados como um doce (171, 174). Em alguns países, como a Espanha, a variedade selvagem também é utilizada muitas vezes por necessidade em tempos de escassez e apresentam importância na segurança alimentar destas populações (172).

Não existem medidas padronizadas no uso tradicional desta planta o que reflete na grande variação da posologia utilizada, que são resultado do uso em diferentes regiões do planeta e a partir de diferentes partes da planta. Sementes de funcho são usadas em quantidades de colher de sopa (157) e geralmente, o funcho é consumido na forma de chá na quantia de uma xícara três vezes ao dia ou xaropes, uma colher de sopa ou meio copo, também três vezes ao dia, até apresentação da melhora dos sintomas da doença (133). Porém em algumas localidades a dosagem não é estipulada, nem mesmo o tempo de consumo (144). Importante ressaltar que a falta de padronização ou desconhecimento da dosagem correta para o uso do funcho em preparações com fins terapêuticos pode reduzir a sua eficácia ou até mesmo produzir reações adversas em consequência do uso incorreto (133).

Além disso, os efeitos adversos mais citados no uso tradicional foram: reações alérgicas, dermatites, sintomas gastrointestinais, prisão de ventre e hepatotoxicidade. O uso do funcho durante a gravidez e a administração em lactentes é controverso. Por fim, pode-se dizer que o funcho tem sido usado por um longo tempo para vários sintomas sem resultar em reações adversas o que ressalta sua relativa segurança na utilização tradicional (137).

4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 10/2010, já revogada, não incluía a espécie *Foeniculum vulgare* Mill. como droga vegetal sujeita à notificação. Também não consta na Instrução Normativa Nº 02 de 13 de maio de 2014, não se enquadrando nas espécies que podem ter notificação como droga vegetal, medicamento fitoterápico de registro simplificado ou produto tradicional fitoterápico de registro simplificado.

4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

4.3.1 Estudos toxicológicos

4.3.1.1 Toxicidade aguda

Foram encontrados seis estudos com resultados de pesquisa sobre toxicologia aguda e determinação da DL₅₀ (Dose Letal 50%). Os estudos realizados por diferentes grupos de

pesquisa apresentaram diferentes metodologias e resultados, uma vez que vários protocolos foram utilizados. Além disso, foram utilizados nos ensaios diferentes apresentações da planta, bem como formas de administração e de doses, as quais puderam ser analisadas e comparadas. Evidenciaram-se também divergências em alguns dados que serão apresentados a seguir.

Um estudo com camundongos, utilizando as partes aéreas e frutos de *Foeniculum vulgare* Mill. subsp. *piperitum* preparado com diferentes solventes (*n*-hexano, cloreto de metileno, acetato de etila e metanol) e doses distintas (4 a 13 g/ kg), administradas por via subcutânea, mostrou que após 24 horas de observação os diferentes extratos analisados não apresentaram toxicidade com doses até 5,5 g/ kg. A DL₅₀ variou de acordo com o solvente utilizado, sendo a DL₅₀ = 6,75 g/ kg para extrato *n*-hexano; 11,0 g/ kg para cloreto de metileno, 6,92 g/ kg para acetato de etila e 15 g/ kg para metanol (37).

Outra pesquisa foi realizada na Turquia usando o óleo essencial de funcho (OEF), o qual foi administrado por via intraperitoneal em camundongos, obtendo a DL₅₀ de 1,038 mL/ kg (175). O mesmo autor encontrou resultados diferentes para o óleo fixo das sementes de funcho (FFO), nas mesmas condições, com DL₅₀ observada de 5,519 mL/ kg até 72 horas da aplicação. Além disso, observou-se que para a avaliação da toxicidade hepática aguda no modelo de tetracloreto de carbono, o FFO não teve um efeito hepatoprotetor potente contra lesão hepática induzida (176). Desta forma, ao serem comparados os dois trabalhos, pode-se perceber que a DL₅₀ modificou dependendo do tipo de óleo administrado, ou seja, há diferenças na composição que podem explicar menor toxicidade dos óleos fixos em comparação com os óleos voláteis de *Foeniculum vulgare* (177).

Os efeitos toxicológicos da planta em questão também foram motivo de estudo para pesquisadores iranianos. Estes estudos foram realizados com o OEF em ratos usando um protocolo de administração por via oral. Os efeitos observados do OEF em alguns animais foram prostração, sedação, dificuldade respiratória, distúrbios do movimento, e ausência de resposta à estimulação externa, fraqueza dos membros posteriores, tremores e fasciculação nos músculos dorsais durante as primeiras 24 h após a ingestão de OEF. Em todos os grupos de animais foi constatado o aumento de urina, o qual está relacionado com a elevação da dose de OEF. O valor da DL₅₀ foi determinada em 1,326 mg/ kg, porém não foram observadas alterações histológicas nos diferentes tecidos de animais mortos, ou seja, não mostraram nenhum dano tecidual significativo, o que pode indicar que a morte pode ter sido causada devido aos efeitos metabólicos, ao desequilíbrio metabólico ou algum tipo de toxicidade nervosa. As alterações comportamentais em animais intoxicados pode confirmar esta

conclusão. Assim, os resultados dos testes de toxicidade aguda do OEF mostraram que este poderia ser classificado no grupo de substâncias levemente tóxicas, com base na classificação de substâncias químicas (178).

Estudos de toxicidade do extrato etanólico de frutos de *Foeniculum vulgare* foram realizados também na Arábia Saudita, sendo que os resultados obtidos a partir da administração oral do extrato em camundongos resultaram em mortalidade de 1 macho e 1 fêmea no período de 0-30 dias, 1 fêmea no período de 31-60 dias, enquanto que em 61-90 dias nenhuma morte foi constatada. No teste de toxicidade aguda, *F. vulgare* não apresentou sinais de toxicidade e nenhuma mortalidade foi observada até 3 g/ kg. Todas as informações como alterações morfológicas externas, alterações hematológicas e na espermatogênese, além do peso do corpo e dos órgãos vitais, foram registados. Na avaliação espermatotóxica do extrato, o funcho não demonstrou qualquer efeito negativo (179).

Outra pesquisa realizada mostrou que em 24 horas após a administração via oral em ratos, houve apenas sinais de atividade locomotora reduzida e piloereção em doses de 3 g/ kg. Todos os outros parâmetros foram negativos. Nas doses testadas, o extrato da planta pode ser considerado seguro uma vez que com um aumento de 6 vezes a dose terapêutica, a partir de 0,5 g/ kg de dose eficaz a 3,0 g/ kg de dose máxima de ensaio, não foi observada letalidade ou sinais de toxicidade aguda (180).

Pesquisadores do Sul do Brasil utilizaram um fitoterápico na forma de chá, composto por uma mistura de funcho e outras plantas para investigar os potenciais efeitos tóxicos em doses repetidas quando administrado por via oral em ratos e coelhos. As doses aplicadas diariamente foram 10 vezes superiores àquelas preconizadas para fins terapêuticos em seres humanos, porém não se determinou a DL₅₀. O resultado mostrou que não houve interferência significativa sobre a gestação e não houve alteração no desenvolvimento ponderal dos filhotes após nascimento. Nenhuma alteração foi verificada na análise anátomo-patológica em órgãos, no hemograma e bioquímica sanguínea. No entanto, obteve-se um efeito laxante discreto em alguns coelhos, mas que não prejudicaram os parâmetros avaliados. Considerando que o índice terapêutico é a relação entre DL₅₀ e DE₅₀, pode-se concluir pelos experimentos em ratos e coelhos que a formulação fitoterápica testada apresentou um valor acima de 10 para este índice, sendo considerado um medicamento relativamente inócuo (181).

Um estudo *in vitro* realizado na Coreia testou o óleo essencial de frutos de *F. vulgare*, para a atividade tóxica em dois tipos de ácaros *D. farinae* ou *D. pteronyssinus*. Foi observada a atividade acaricida com o contato direto com o óleo em várias doses, obtendo ainda o valor de

DL₅₀ de 119 mg/ m² contra *D. farinae* e 103 mg/ m² contra *D. pteronyssinus* e a toxicidade relativa para ambos foi de 0,8 e 0,7, respectivamente (188). Logo, a utilização prática dos frutos de *F. vulgare* como agente acaricida pode ser útil no desenvolvimento de novos produtos, sem contar que mais pesquisas devem ser feitas em questões de segurança destes compostos para a saúde humana.

Desta forma, é possível afirmar que a toxicidade de *Foeniculum vulgare* pode ser variável dependendo do tipo de extrato, da via de administração e a dose empregada. Contudo, a composição química geral, as atividades farmacológicas e estudos de toxicidade desta planta tendem a apoiar o uso seguro como medicamento de uso tradicional (179). Pode-se dizer que nas doses recomendadas o funcho não apresenta potencial de toxicidade em humanos e cautela deve existir quanto a possíveis efeitos alergênicos cruzados e quanto ao efeito sobre o SNC em pacientes predispostos à epilepsia, conforme informações detalhadas nos estudos observacionais.

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Na avaliação da toxicidade sub-crônica foi encontrado um estudo realizado na Índia, referente ao uso do funcho em experimentos com animais de laboratório e avaliação do efeito sobre a reprodução. Neste caso, foram empregadas as sementes de *Foeniculum vulgare* extraídas com acetona e o extrato administrado repetidamente por via oral durante 15 dias. Os resultados obtidos nesta pesquisa mostram que em doses elevadas, tanto para os ratos machos, quanto para as fêmeas, ocorreram alterações evidentes. Em machos, o extrato afetou a integridade dos testículos e acessórios dos órgãos reprodutivos devido a sua provável, propriedade estrogênica e, provavelmente, também atua como um antagonista para os androgênios. Nas fêmeas levou à cornificação vaginal e ciclo estro, além de aumentar significativamente o peso da glândula mamária em todas as doses administradas, apesar disso, apenas a dose mais elevada foi eficaz no aumento dos pesos do oviduto e miométrio. Os pesos do endométrio, colo do útero e a vagina foram aumentados com doses médias e altas. Deste modo, os resultados confirmam a atividade estrogênica do extrato acetônico das sementes do funcho (189).

4.3.1.3 Toxicidade crônica

Foram encontrados três artigos científicos contendo estudos de toxicidade crônica, sendo que dois deles foram experimentados em animais e o outro em seres humanos. A

administração do funcho foi dada por via oral nos três casos, porém as formas de preparo da planta, as doses, a frequência e o período de utilização foram distintos.

Em um estudo na Arábia Saudita com a administração de extrato etanólico de *F. vulgare* em camundongos, verificou-se que no período de 40 dias de tratamento crônico foram encontrados três casos de alopecia em animais machos e após 60 dias um deles apresentou extensão da alopecia ao focinho e testículos ligeiramente inchados, enquanto os outros dois exibiram ereção peniana. Todavia, o extrato não produziu qualquer efeito espermatotóxico e nem mostrou sintomas de toxicidade nos camundongos tratados do sexo feminino, sendo que a taxa de mortalidade não foi significativa ao ser comparada com o grupo controle (179).

Pesquisa realizada no Sul do Brasil demonstrou que uma mistura comercial de plantas (Chá de Espécies Laxativas®) contendo frutos de funcho (2 g), não causou efeitos tóxicos em doses repetidas durante 44 dias, inclusive em casos de gestação e lactação em ratos e também em coelhos. Os animais foram submetidos a uma dose 10 vezes maior que a preconizada para fins terapêuticos em seres humanos, o que permite considerar a formulação fitoterápica relativamente inócua (181).

Pesquisa feita na Turquia avaliou o caso de quatro crianças de até 5 anos de idade com sintomas de telarca prematura, na qual há um desenvolvimento mamário isolado, sem evidência clínica de maturação sexual ou outros caracteres sexuais, nem aceleração de velocidade de crescimento ou idade óssea. Notou-se que os níveis de estradiol nos exames destas crianças foram 15 a 20 vezes maiores do que os valores normais para a sua idade, o que possibilitou associar esta condição ao estradiol. Como as crianças não tinham histórico de uso de drogas, esta condição foi associada ao uso prolongado de chá de funcho, empregado para eliminar os gases e cólicas. Esta teoria foi comprovada pelos pesquisadores, pois ao cessar o consumo do chá, a telarca precoce foi resolvida dentro de 3 a 6 meses, e os níveis de hormônio diminuíram para dentro da faixa normal (190). Portanto, a utilização prolongada de tais preparações deve ser limitada em crianças. Finalmente, é aceitável alegar que os resultados dos estudos de toxicidade permitem fazer o uso seguro de medicamentos à base desta planta, porém deve ser efetuado de modo cautelar em pacientes infantis.

4.3.1.3.1 Toxicologia *in vitro*

A ação alergênica de *Foeniculum vulgare* também foi determinada em um estudo *in vitro* com soro de pacientes com histórico de hipersensibilidade após ingestão de especiarias ou

alimentos condimentados. Estes soros foram testados para transferência de IgE usando o funcho como antígeno. Assim, foi observado que podem existir alérgenos com reação cruzada entre especiarias da família Apiaceae. Alérgenos Bet v1 e alérgenos relacionados com profilina, além de moléculas de maior peso molecular, podem ser responsáveis pela alergia Tipo I para o funcho e outras plantas da família Apiaceae (194).

Um modelo *in vitro* foi realizado para avaliar o efeito de estragol contido no óleo essencial de funcho em linha de células de hepatoma humano HepG2. Foi avaliado no estudo o potencial citotóxico, atividades genotóxica e apoptótica deste composto. Assim, descobriu-se que a via metabólica que conduz à formação do metabólito hepatocarcinogênico 1'-sulfooxyestragol é potencialmente ativa. No entanto, o tratamento de células HepG2 com o estragol não induziu qualquer efeito citotóxico ou danos no DNA em todas as concentrações testadas. Em termos de potenciais efeitos genotóxicos, o ensaio cometa indicou que o estragol não foi capaz de induzir danos ao DNA nem apoptose nas condições experimentais utilizadas (195). Outro estudo também foi desenvolvido para verificar os efeitos do estragol e seu metabólito 1'-hidroxiestragol (1'-HE) como agentes hepatocarcinogênicos e encontrou resultados que sugerem que a ingestão crônica concomitante de drogas terapêuticas e outros componentes da dieta podem interferir com o metabolismo do estragol. Os resultados obtidos durante a pesquisa também têm um significado toxicogênico, pois podem existir diferenças genéticas na glucuronidação do 1'-HE e, conseqüentemente na toxicidade do estragol (196).

A atividade mutagênica de folhas de funcho também foi avaliada num estudo abordado na toxicologia *in vitro* contra estirpes de *S. typhimurium*. A mutagenicidade induzida com 2-NF e 1-PN em *S. typhimurium* aumentou na presença do extrato, a % de atividade mutagênica em 500 µL foi de 156% para presença de 6 µg de 2-NF e 161% para 2 µg de 1-NP, o que mostra que o efeito de mutagenicidade não foi causado somente pela presença de fatores de promoção de crescimento. Desta forma, pode-se afirmar que as folhas possuem atividade co-mutagênica (197). A avaliação dos efeitos tóxico, citotóxico, genotóxico e danos causados pelos compostos da planta são de importância crucial para compreender os possíveis riscos decorrentes da exposição a esses agentes, especialmente quando eles são parte do tratamento em longo prazo ou exposição através da alimentação (195).

4.3.1.3.2 Outros estudos de toxicidade *in vitro*

A atividade larvicida do OEF foi pesquisada contra larvas de mosquito *Aedes aegypti*. Os resultados obtidos deste estudo mostraram que o óleo essencial tem um efeito tóxico

significativo contra larvas de quarto estágio inicial com um valor de CL₅₀ de 41,23 ppm (191). Outro estudo também foi realizado com larvas do mosquito *Aedes albopictus* - Culicidae, comprovando a tese de que o funcho possui atividade larvicida. Mesmo dosagens menores apresentaram mortalidade significativa, sendo gradativa à medida que a dose foi elevada, ou seja, a mortalidade larval foi dose dependente. Na dose mais elevada (300 ppm), o OE de *F. vulgare* causou taxas de mortalidade de 98,3% a 100% (192). Estes estudos demonstram a capacidade do óleo essencial das folhas de *F. vulgare* de atuarem como inseticida natural mesmo em quantidades diminutas, pois possui uma considerável atividade *in vitro* (191). O uso de derivados botânicos no controle do mosquito em substituição aos inseticidas sintéticos poderia reduzir os custos e os impactos ambientais (192).

4.3.1.4 Genotoxicidade

Estes ensaios são amplamente explorados para monitorar os efeitos tóxicos de diversos produtos naturais à base de plantas medicinais sobre células, verificando a sua capacidade de causar dano celular e até mutagenicidade. Os ensaios de genotoxicidade são preconizados, conforme a RE 90/2004 (198) para plantas ou fitoterápicos que possuam indicação de uso contínuo ou prolongado em humanos. Assim, durante a revisão foram encontrados três artigos científicos que avaliaram efeitos genotóxicos e mutagênicos *in vitro*. No Japão avaliou-se a genotoxicidade de produtos químicos relacionados com o safrol em testes de sistemas microbianos (199). Na Itália foi verificado o efeito do estragol isolado do funcho sobre células hepáticas (200) e na Malásia observou-se o uso do funcho como tempero alimentar avaliando-se o efeito protetor contra danos induzidos por peróxido de hidrogênio em DNA e inibição da migração celular de câncer induzido por nicotina (201).

Para o primeiro estudo verificou-se o comportamento do óleo de funcho doce sobre cepas de *Salmonella*, *S. typhimurium* e *Escherichia coli*. A frequência de mutação de células *S. typhimurium* TA100 induzidas com anetol revelaram um claro aumento dose-dependente. Os resultados obtidos com DMSO como solvente não apresentaram diferenças significativas e os testes de reparação do DNA, com S9 não foram bem sucedidos (199).

No segundo estudo foram avaliadas as atividades citotóxicas, genotóxicas e apoptóticas do estragol presente em óleo essencial de *Foeniculum vulgare* em linhagens de células de hepatoma humano HepG2. Os resultados mostraram que estragol não foi capaz de induzir danos ao DNA nem apoptose nas condições experimentais utilizadas. Deste modo, a

conclusão que se chegou foi de que o estragol não é citotóxico, genotóxico e nem promove apoptose em células humanas hepáticas, o que afirma a tese de que a decocção dos frutos do funcho como alimento, não aumenta risco de câncer no fígado (200).

O funcho também foi estudado quanto ao seu potencial efeito protetor de DNA e na inibição de migração celular em câncer induzido por nicotina. Ao final dos procedimentos, foi possível verificar que o pré-tratamento com esta especiaria reduziu a migração celular, isto significa que se adequada à dieta, podem inibir as fases iniciais da carcinogênese. Ainda no mesmo estudo foram obtidos efeitos positivos com relação à proteção do DNA frente aos radicais hidroxilas de nicotina. Assim, especiarias podem ser consideradas como agentes anticancerígenos promissores que podem prevenir doenças induzidas pelos radicais livres e nicotina, vindo a beneficiar a população em geral e principalmente os fumantes e aqueles expostos à fumaça (201). Por fim, pode-se dizer que estes ensaios são de extrema importância no que se refere à segurança de utilização do funcho, bem como para o desenvolvimento de produtos que poderão ser aproveitados para a saúde humana, uma vez que essas alterações citogenéticas estão relacionadas com o surgimento e desenvolvimento de doenças crônicas.

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

A avaliação toxicológica de medicamentos fitoterápicos de uso tópico sugere que os testes de sensibilização dérmica, irritação cutânea e irritação ocular sejam realizadas (198), porém, não foram encontrados estudos de avaliação da sensibilidade dérmica na literatura consultada, indo ao encontro da prática médica popular e tradicional brasileira, onde a utilização tópica de *Foeniculum vulgare* é pequena. Existem relatos do uso desta planta na Itália como cicatrizante (130), na Índia para obtenção de efeitos benéficos sobre a pele ferida (131), e na Malásia como estimulador da cura de feridas (132).

4.3.1.6 Irritação cutânea

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.7 Irritação ocular

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.2 Estudos farmacológicos

4.3.2.1 Ensaaios *in vitro*

As plantas medicinais são cada vez mais empregadas nos mais diversos tipos de tratamentos para diferentes tipos de enfermidades ou problemas de saúde. Os estudos pré-clínicos são de grande importância para avaliar a eficácia e os mecanismos envolvidos na atividade das plantas e de seus derivados. Assim, para que *Foeniculum vulgare* possa ser utilizado como medicamento, ensaios pré-clínicos foram realizados para descobrir seus efeitos, dentre eles estão os estudos *in vitro*. Estes estudos foram utilizados na identificação das propriedades farmacológicas do funcho, sendo que seus constituintes fitoquímicos serviram como marcadores de padronização dos extratos preparados, e estas propriedades serão descritas a seguir.

As pesquisas encontradas abrangem diversos efeitos farmacológicos atribuídos ao funcho, sendo que a maioria deles foi sobre a atividade antioxidante e antimicrobiana (antibacteriana e antifúngica). No entanto, outros efeitos farmacológicos *in vitro* também foram estudados como a ação anti-inflamatória, anticancerígena (abrangendo atividades antitumorais e antimutagênica) e hepatoprotetora. Além das atividades de citotoxicidade, inibição e estimulação de enzimas, inibição do citocromo p450 e reguladora do óxido nítrico, bem como sua ação sobre patologias como a tuberculose, diabetes, sintomas vasculares, alergia e parâmetros bioquímicos, como glicemia e plaquetas.

Antioxidante

Os primeiros estudos apresentam a avaliação sobre a atividade antioxidante da planta, utilizando-se diferentes modos de preparação e metodologias. Verificou-se que o óleo essencial de funcho, composto pelo *trans*-anetol apresentou atividade dose dependente para a inibição da peroxidação lipídica (202) e para a atividade captadora de radicais livres de DPPH (76, 203, 204), ou seja, quanto maior a concentração, maior a atividade antioxidante. Logo, pode-se dizer que o *F. vulgare* é uma potencial fonte de antioxidante natural através da atividade captadora de radicais (205). Além disso, os óleos demonstraram capacidade antioxidante comparável, em alguns casos, ao α -Tocoferol e BHT, utilizados como antioxidantes de referência (102). Alguns estudos (86, 206) mostraram que o óleo essencial do funcho possui efeito protetor contra a peroxidação de lipídios mais forte do que o BHA, Vit. E e Trolox.

O extrato de *Foeniculum vulgare* apresentou melhor atividade de inibição contra a peroxidação do ácido linoleico do que vários outros extratos utilizados, porém não foi melhor que o padrão BHT (207). Muitas amostras na forma de extratos, também foram pesquisadas e apresentaram atividade antioxidante como um eliminador de radical usando o DPPH (208-210). A capacidade de eliminação destes radicais pelo extrato aquoso também foi comparada em relação ao ácido ascórbico, mesmo com valor menor que o padrão, obteve-se 48,72% de eliminação (211), enquanto que outro estudo (212) mostrou que a atividade do extrato foi superior ao antioxidante padrão.

Outro trabalho demonstrou 48,65% de atividade anti-radical do funcho, sugerindo que este óleo essencial possui compostos que podem ser usados como antioxidantes naturais em aplicações alimentares (115). No ensaio de DPPH os óleos essenciais obtidos por extração com CO₂ supercrítico mostraram atividade antioxidante maior do que os obtidos por destilação a vapor (100). No trabalho de Viuda-Martos (213) o óleo essencial de *F. vulgare* obteve maior inibição da produção de radicais livres nos métodos do DPPH e FRAC. O material da planta *Foeniculum vulgare* também foi testado na forma de destilado e não destilado nos ensaios de DPPH e ânion superóxido, sendo que o material destilado contém uma maior quantidade de substâncias fenólicas do que o material não destilado (86, 214).

O óleo essencial de funcho mostrou uma atividade pró-oxidante pelo método TBARS, porém, em concentrações mais elevadas, não mostrou uma capacidade de eliminação dos radicais hidroxila maior que 50%, mas sim, uma capacidade de inibir a 5-lipoxigenase (209). Em outro estudo com o mesmo método TBARS, o OEF apresentou efeito inibitório mais elevado em menores concentrações, entretanto, menor que o BHT e nas outras concentrações apresentou efeito pró-oxidante. Além disso, o óleo essencial de funcho demonstrou fraca capacidade para eliminação do cátion radical ABTS (215).

O método CUPRAC provou ser mais eficaz na transferência de elétrons entre base, uma vez que os ensaios de capacidade antioxidante total respondem para uma ampla variedade de antioxidantes hidrófilos e lipófilos (216). Na atividade de redução de Ferro (III) a Ferro (II), nenhuma diferença significativa foi encontrada para o funcho, pois como inibidores da peroxidação lipídica, não obteve a melhor atividade, ficando como um intermediário nesta função, porém houve efeito significativo para a quelação do ferro (II) (217).

É importante ressaltar que diferentes quantidades de compostos fenólicos totais e de sua atividade antioxidante, dependem também da espécie da planta, tempo da colheita, método de secagem utilizado (57), bem como da parte da planta utilizada, habitat, tipo de solvente (218)

e tempo de extração, além do funcho ser utilizado sozinho ou em mistura juntamente com outras plantas medicinais. Neste sentido, a atividade antioxidante foi confrontada frente a diferentes variáveis. A análise discriminante linear confirmou que a duração do período de armazenamento tem uma influência significativa sobre a atividade antioxidante e conteúdo dos compostos antioxidantes (219). Quanto ao tempo de extração, os óleos essenciais extraídos durante 2 h foram tão eficazes, do ponto de vista de atividade biológica, tal como os extraídos durante 3 h. Quanto a variedades analisadas, os óleos essenciais das cultivares *azoricum* e *dulce* foram antioxidantes mais eficazes do que a da cultivar *vulgare* (108). Também foi avaliada experimentalmente a atividade de plantas de funcho produzidas em dois ambientes, sendo que as plantas selvagens apresentaram maior atividade na eliminação de radicais do que as plantas cultivadas (1). O funcho selvagem possui atividade de eliminação de radicais, assim como um teor de flavonóides e fenólicos totais maiores do que o funcho medicinal e alimentar (60, 89, 155). Além disso, os extratos também exibiram capacidade antioxidante significativa no sistema de testes de ácido linoleico e β -caroteno (1, 220), onde o extrato etanólico de *F. vulgare* apresentou as maiores atividades.

O habitat de uma planta específica desempenha um papel importante na qualidade do produto e na manutenção de suas propriedades antioxidantes. Observou-se também que as infusões deram melhores resultados que decocções (219), sendo que as infusões de ervas frescas apresentaram a maior atividade com 87,83% no ensaio de DPPH (221). Em outra pesquisa, a decocção aquosa apresentou maior atividade de eliminação de radicais e a melhor capacidade de inibição da 5-lipoxigenase do que os óleos essenciais (222). Combinações do funcho com diferentes ervas apresentaram atividade antioxidante mais potente, sugerindo efeitos sinérgicos (223, 224). As preparações comerciais hidroalcoólicas do funcho inibiram a oxidação de lipídios microsossomais e de tióis e impediram as alterações oxidativas de diversas atividades de enzimas microsossomais de biotransformação, todos os fenômenos induzidos por Fe^{3+} / ascorbato (225).

A ativação do fator de transcrição nuclear κB tem sido associada com uma variedade de doenças, por isso foi motivo de pesquisa extensiva nos últimos anos. A produção de radicais livres também é regulada pela ativação de NF- κB , ou seja, diversos agentes causam o estresse oxidativo induzindo a atividade do NF- κB . Desta forma, os resultados têm demonstrado que a via que ativa este fator de transcrição pode ser interrompida por fitoquímicos derivados de especiarias, uma delas é o funcho, o qual possui o composto *trans*-anetol responsável pelo efeito antioxidante (226).

Em geral, a avaliação dos compostos puros isolados do funcho demonstrou maior atividade antioxidante do que dos extratos brutos, mesmo que estejam fracionados (56, 155, 227). Anetol e o seu derivado, anetol-ditioleona (ADT), agem como antioxidantes inibindo a peroxidação lipídica e agem como varredores de radicais hidroxilas (228). Porém, extratos brutos como o aquoso e etanólico, demonstraram uma ação mais fraca, em particular com a atividade de eliminação de radicais (56, 229) se comparada ao óleo essencial (89). O mesmo foi averiguado em estudos (20, 220) para a atividade antioxidante do extrato aquoso, a qual foi moderada em comparação com a do extrato etanólico. No entanto, estes resultados divergem de outros trabalhos (155, 230), os quais mostraram que os extratos aquosos e etanólicos têm poder efetivos de redução, eliminação de radicais livres, eliminação de radicais ânions superóxido, peróxido de hidrogênio e de eliminação de atividade quelante de metais, uma vez que toda a planta foi extraída, o que pode explicar os resultados opostos. Assim, para redução da potencia, efeito do quelato e método conjugado o extrato deu resultado maior do que o óleo essencial, sendo que este foi ainda maior em dose mais elevada (231). Outro estudo mostrou que os resultados obtidos para o extrato aquoso têm efeitos inibitórios sobre a peroxidação da lecitina LPO ou proteína oxidativa modificada por cobre (232). O conteúdo elevado de fenólicos e a atividade de eliminação de radicais foi encontrado para os extratos de acetato de etila e diclorometano (214).

Contudo, a atividade sequestradora de radicais livres para *F. vulgare* não foi tão eficiente em alguns estudos, onde se demonstrou que possuíam a menor capacidade de limpeza deste radical, apresentando maior valor de IC₅₀, o que pode ser explicado pelo baixo teor de fenóis e pela extração com diferentes solventes, como clorofórmio, que também foram menos eficientes para atividade captadora de ânion superóxido (233).

Os extratos de petróleo, acetona e óleos essenciais da *F. vulgare* foram relatados por apresentar forte atividade antioxidante em comparação com BHA e BHT (89, 107, 155). O extrato de *n*-BuOH de frutos de *F. vulgare* mostrou uma atividade moderada no ensaio de peroxidação lipídica, mas uma forte atividade na concentração mais elevada testada (155). O extrato metanólico preparado com as sementes de funcho mostrou forte atividade anti-radical livre, chegando a 100% de eliminação, podendo reduzir o estresse oxidativo e proteger as células de danos causados por espécies reativas ao oxigênio (234), comprovou-se também que o extrato metanólico é superior ao de outros solventes (58). Neste sentido o OEF é um forte candidato para ser utilizado como uma fonte segura, eficaz, e facilmente acessível de

antioxidante natural para melhorar a estabilidade oxidativa dos alimentos gordos durante a armazenagem (234).

Uma das experiências encontradas para a atividade antioxidante utilizou diferentes amostras de OEF submetidas a γ -irradiação e microondas, a atividade não sofreu qualquer alteração, pelo contrário, exibiram uma atividade antioxidante superior. No entanto, os óleos essenciais extraídos a partir dos frutos γ -irradiados foram mais eficazes como antioxidantes do que os submetidos ao microondas (235). Por fim, para alguns autores (224) a utilização de especiarias e ervas aromáticas como antioxidantes é uma alternativa promissora ao uso de antioxidantes sintéticos.

Antimicrobiana

Para a atividade antimicrobiana, foram testados vírus, fungos e bactérias frente a diferentes formas de preparo e partes variáveis do funcho, no entanto, a maioria dos estudos foi realizada com o óleo essencial. Uma revisão sobre os efeitos do funcho abrangeu estudos com o óleo essencial, extratos aquoso e etanólico, e a partir de solventes orgânicos. Extratos e óleos essenciais de sementes de funcho têm demonstrado atividade antimicobacteriana, todavia, o óleo essencial de funcho mostrou efeito antibacteriano contra patógenos de origem alimentar (41). O extrato CHCl_3 dos ramos de *F. vulgare* apresentou atividade antimicrobiana significativa contra bactérias e fungos (236), sendo que vários outros extratos, particularmente, possuem ação contra bactérias Gram-positivas (58). A atividade antibacteriana foi descrita em uma revisão mostrando os efeitos benéficos que podem ser obtidos através das diferentes formas de extratos preparados com o funcho (155).

Dois flavonoides extraídos de sementes de funcho (quercetina e isoquercetina) foram avaliados quanto à eficácia virostática contra o vírus da febre catarral (VFC). A dose eficaz para produzir toxicidade dos compostos em 50% no crescimento celular foi de 125 μM para quercetina e 62.5 μM para isoquercetina. Nesta concentração nenhum efeito sobre a viabilidade celular e o crescimento foi observado, porém uma concentração fixa de $2,6 \times 10^5$ TCID₅₀ fez com que ocorresse a inibição do vírus, ou seja, provocou alterações citopáticas eficazes contra o mesmo. Logo quando BTV infecta células de mamíferos ocorre a indução de apoptose e uma variedade de mudanças citopáticas caracterizadas por encolhimento celular, aparecimento de vesículas em membrana e fragmentação do DNA. A quercetina e isoquercetina mostraram ter eficácia virostática significativa inibindo estas mudanças em linhas de células, desta forma,

estes compostos podem ser uma alternativa para atender à necessidade de agentes antivirais (193).

O óleo essencial dos frutos verdes e folhas de funcho tem efeito positivo contra *S. aureus* (108, 237, 238), devido ao elevado teor de *trans*-anetol, o qual é ativo contra este microrganismo. Além disso, o óleo essencial quando utilizado em concentrações sub-inibitórias, dose-dependente, pode vir a diminuir a expressão de exotoxina de *S. aureus*, incluindo α -toxina, as enterotoxinas estafilocócicas e síndrome do choque tóxico da Toxina 1 (99). Um efeito bacteriostático também foi observado para este microrganismo (87). O óleo essencial extraído do fruto do funcho teve ainda, efeito inibitório sobre *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (108, 237), obtendo um efeito bacteriostático (87), bem como efeito positivo sobre *Bacillus subtilis* (108) e *Bacillus megaterium* (89).

O óleo das sementes apresentou efeito positivo sobre *S. saprophyticus* (239), *E. coli* (76, 239, 240) e *Bacillus subtilis* (76), também foi positivo para *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* (241), *H. pylori* e *C. jejuni* (242), além de *Acinetobacter baumannii* (243), *L. monocytogenes* e *S. enteritidis* (244), *S. typhimurium* e mais potente ainda quando o metilparabeno foi adicionado ao extrato (117). A atividade do óleo essencial do funcho é menor quando comparada com outras espécies, mas de fato esta atividade antibacteriana existe e precisa ser explorada como fonte alternativa de agentes antibacterianos naturais contra os microrganismos citados e também contra *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus haemolyticus*, *Klebsiella spp.* e *Proteus vulgaris* (245).

Estudo *in vitro* utilizando o óleo extraído das sementes verificou que a sensibilidade foi diferente para cepas gram⁺ e gram⁻, a bactéria *S. dysenteriae* foi a mais sensível e também, foi mais significativo o efeito sobre a taxa de crescimento de sobreviventes. Este fato pode estar relacionado ao mecanismo de ação do óleo, o qual age na integridade da membrana, provocando o vazamento de eletrólitos e a perda de conteúdo, como proteínas, açúcares redutores entre outros (85). A atividade contra a maioria das bactérias patogênicas estudadas mostrou que as bactérias gram⁺ foram as mais sensíveis ao óleo essencial do que as bactérias gram⁻, cepas de *Listeria monocytogenes* se encontram entre as mais sensíveis, enquanto que *Pseudomonas spp.* foram as mais resistentes (86).

Segundo estudos (246), a concentração mais baixa de óleo essencial, desenvolveu uma zona de inibição de 70% no caso de *Listeria monocytogenes*. Além disso, neste estudo, uma das bactérias mais sensíveis pareciam ser *Bacillus subtilis*, mas o tamanho da zona de inibição foi relativamente pequeno. A atividade antibacteriana dos óleos essenciais foi avaliada em isolados

clínicos multi-droga resistente (MDR) de bactérias Gram⁺ e Gram⁻ mostrando que o óleo testado apresentou efeitos inibitórios moderados para as cepas testadas, exceto para *Acinetobacter sp*, *Pseudomonas aeruginosa* e três cepas distintas de *Staphylococcus aureus* (1, 2, e MRSA) (247).

Estudos apresentaram valores de atividade de moderada a baixa para o óleo essencial da semente do funcho frente a diferentes microrganismos em duas doses diferentes (6 e 10 µl), sendo que na dose mais elevada obteve-se uma maior zona de inibição. No método da contagem de placas, o óleo essencial obteve 100% de efeito em duas doses para *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. cereus* e *B. subtilis* e 100% para *Salmonella typhi* na dose maior. Contudo, foi pouco ativo para *S. aureus* nas duas doses e *Salmonella typhi* na dose menor (231).

A atividade antimicrobiana de uma associação de óleos essenciais de diferentes espécies de plantas também foi objetivo de estudo, nele o sinergismo foi mais óbvio no caso da associação de *Salvia officinalis* e *Foeniculum vulgare*. Enquanto que a tintura de *Foeniculum vulgare* tem efeito bacteriostático apenas no caso de *Bacillus subtilis* (246). Sementes de funcho preparadas com tampão de acetato de sódio foram eficientes contra *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *P. vulgaris* (248).

As partes aéreas do funcho são fonte de constituintes para a obtenção de óleo essencial, e foram testadas em estirpes isoladas de *K. pneumoniae*, mostrando uma notável atividade semelhante a alguns antibióticos de referência (249), também manifesta uma atividade significativa contra *Brevibacterium linens*, *Clostridium perfringens*, *Leuconostoc cremoris* e *Staphylococcus aureus* (102). O óleo também foi eficiente contra o bacilo *B. amyloliquefaciens* (250) e estirpes de *E. coli F'Lac* e *S. epidermidis* (251).

O óleo preparado a partir das folhas de *F. vulgare* também foi utilizado em experimentos para verificar a atividade antimicrobiana, porém não foram encontrados valores satisfatórios, pois foi menos ativo contra bactérias Gram⁺ e Gram⁻. Somente o organismo *K. rhizophila* foi mais sensível (252). O óleo extraído da planta inteira (caules, folhas e flores) obtido de uma plantação orgânica também foi avaliado quanto a sua atividade antibacteriana, apresentando zona de inibição para *Petroselinum crispum* na dose de 40 µL, todavia, para outras cepas bacterianas não foi ativo (213). Os menores valores de CIM de óleo essencial foram obtidos contra *Pseudomonas putida* e *E. coli*, mostrando maior eficiência em comparação com extratos metanólico e etanólico de sementes (253). O pó da planta utilizado para extrair o óleo essencial de funcho foi eficiente somente para cepas de *S. epidermidis*, onde se determinou o diâmetro da zona de inibição e a concentração inibitória mínima (CIM) (254).

Os extratos de hexano e clorofórmio do funcho foram os mais ativos contra *Mycobacterium tuberculosis*, enquanto que o extrato aquoso não teve atividade contra estas cepas (255). As frações de hexano, preparados com folhas e ramos de *Foeniculum vulgare*, que apresentaram atividade contra esta estirpe foram o ácido linoleico, ácido oleico, 1,3-benzenodiol, undecanal, e 2,4-undecadienal, o último composto mais ativo (256). Além disso, o extrato de hexano foi eficiente também contra *E. nigrium*, *B. brevicaulis*, *E. coli* e *S. aureus*, pois obteve uma zona de inibição significativa (257).

Para os extratos aquosos de sementes de funcho preparados a diferentes temperaturas, observou-se que o extrato de água quente obteve melhor zona de inibição em comparação ao extrato preparado à temperatura ambiente, ou seja, o extrato aquoso quente foi efetivo para inibir *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* 2, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium* 1, *S. typhimurium* 2, *Shigella flexneri*, porém tanto o extrato aquoso quanto o de acetona não mostraram efeito contra duas estirpes de *Klebsiella pneumoniae* e uma de *Pseudomonas aeruginosa* (28). No ensaio de difusão em ágar, o extrato vegetal aquoso de *F. vulgare* demonstrou ação inibitória considerável sobre todas as bactérias estudadas, pois a incubação de diferentes bactérias com o extrato durante um período de tempo resultou em um declínio constante do número de células viáveis (258). O extrato ainda produziu morte celular em até 14 h e nenhum novo crescimento pôde ser observado até 24 h. *F. vulgare* exibiu amplo espectro de atividade antibacteriana também para *S. flexneri*. Porém, a solução coloidal aquosa, isto é, os hidrosóis, não apresentaram atividade contra quaisquer bactérias testadas (259).

O extrato seco preparado com água sobre a cultura de bactérias, como as Gram⁺, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *E. coli* e *S. typhimurium* foi pouco efetivo (210). O mesmo foi observado com o extrato aquoso de *Foeniculum vulgare*, o qual não apresentou efeito antimicrobiano sobre os microrganismos estudados: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus subtilis* (246). Para *Yersinia enterocolitica*, 70 mg/mL de extrato aquoso de funcho inibiu totalmente o crescimento das bactérias e o aumento dos períodos de interação da especiaria com as bactérias resultou em reduções nas concentrações inibitórias mínimas (260). Assim, pode-se dizer que a maior zona de inibição foi encontrada em extratos aquosos, seguido de extratos em etanol e metanol, com maior atividade contra as bactérias testadas, logo, os extratos aquosos de sementes têm potencialidades para atividade antibacteriana (261).

Observou-se que o extrato etanólico das sementes de funcho foi satisfatório para inibir o crescimento de *Micrococcus spp.* (262), porém teve pouca atividade sobre *Campylobacter jejuni* (263), outro estudo obteve um resultado divergente, mostrou atividade positiva sobre *C. jejuni* e *H. pylori* (242). A atividade bacteriostática *in vitro* contra *H. pylori* foi comprovada com o uso de extrato etanólico bruto avaliado por difusão em gel e análise por citometria de fluxo, podendo ser utilizado como suplemento alimentar para complementar e acelerar os tratamentos atuais (264). O extrato etanólico bruto de *F. vulgare* foi menos ativo para a atividade antimicrobiana contra bactérias Gram⁺ e Gram⁻, sendo o organismo mais sensível ao extrato a *K. rhizophila* (265). Também foi demonstrada a efetividade do extrato etanólico dos frutos secos e maduros da planta contra *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* (180).

O extrato metanólico preparado com o pó da planta também foi eficiente contra 15 cepas de *Helicobacter pylori* (HP). Este resultado demonstra que a planta utilizada tradicionalmente para o tratamento de distúrbios gastrointestinais pode inibir o crescimento *in vitro* de HP, e têm um MIC melhor do que o metronidazol. O HP é o agente etiológico associado à dispepsia, gastrite, úlcera péptica e câncer gástrico, por isso, estes dados fornecem um mecanismo plausível de ação para estes medicamentos tradicionais (266). Em outro estudo observou-se que a utilização do extrato metanólico para a avaliação *in vitro*, só foi eficaz formando a zona de inibição para *S. aureus* e *Enterobacter spp.* (257).

O dillapional, um derivado fenilpropanoide é um princípio antimicrobiano do caule de *Foeniculum vulgare* que inibiu cepas de *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger* e *Cladosporium cladosporioides* (267). Enquanto isso, a fração solúvel em clorofórmio (caules de funcho) apresentou uma atividade antimicrobiana potente contra estas bactérias (89). As bactérias mais sensíveis ao extrato bruto de acetona foram *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Mycobacterium smegmatis* e *Klebsiella pneumoniae*, porém foi inativo contra ambas as bactérias patogênicas e bactérias ácido-láticas (268). No método de difusão em disco, o extrato de acetona teve ação antibacteriana moderada para *E. coli*, além disso obteve 100% de efeito para *Bacillus cereus* nas doses de 6 e 10 µL e *Bacillus subtilis* na dose de 10 µL (231). Pesquisadores avaliaram comparativamente diferentes extratos de *F. vulgare* e mostraram que os extratos mais ativos foram o de metanol e acetato de etila em todas as bactérias testadas em comparação ao hexano e extrato aquoso (269).

Um estudo antimicrobiano foi realizado para avaliar o extrato de *Foeniculum vulgare* sobre os microrganismos *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus vulgaris*, além da atividade antifúngica contra *Candida*

albicans. Os resultados encontrados para esta pesquisa foram promissores, uma vez que o extrato de planta impediu o crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*, indicando a presença de um agente antibacteriano, sendo que a concentração inibitória mínima (CIM) encontrada foi semelhante para ambos os microorganismos (1 mg/ mL). Entretanto, os outros microorganismos testados não foram afetados em qualquer das concentrações usadas (180).

Alguns estudos não obtiveram efeitos positivos para a atividade antimicrobiana ou ela foi muito baixa. Isto aconteceu em diversos preparados, tanto em extratos quanto para os óleos essenciais. As partes utilizadas da planta, por sua vez, podem estar relacionadas ao maior ou menor efeito, isto se deve à presença dos constituintes fitoquímicos que podem modificar de acordo com a parte utilizada. Assim, o óleo essencial preparado a partir das partes aéreas da planta mostrou uma atividade antimicrobiana muito baixa (209). Outros estudos mostraram que o óleo essencial de *Foeniculum vulgare* foi menos ativo contra alguns microorganismos (270-272), principalmente frente a lactobacilos ou bifidobactérias, os quais são potencialmente patogênicos (270). Além disso, apresentou pouca atividade sobre três estirpes de *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, duas estirpes de *Bacillus cereus*, duas estirpes de *E. coli*, *Salmonella enterica* sorotipo *Enteritidis* (273) e ainda foi pouco eficiente ou não foram afetadas as cepas de *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens* (102). O óleo essencial de *Foeniculum vulgare* também não apresentou qualquer efeito bacteriostático sobre *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (246). Outro estudo também encontrou pouca atividade do óleo de funcho sobre cepas Gram⁻ como *Pseudomonas*, *Erwinia*, *Agrobacterium*, *Burkholderia*, *Xanthomonas* e cepas Gram⁺, *Clavibacter*, *Curtobacterium* e *Rhodococcus* (274). Além disso, extratos hexânico e metanol de *F. vulgare* não mostraram qualquer atividade antibacteriana e extratos alcoólicos se mostraram com menor potencial para esta atividade (28).

Na revisão realizada por Rather e col. (155) podem ser observados experimentos *in vitro* que evidenciaram a atividade fungicida do funcho em diferentes modos de preparo da planta. O extrato hexânico e aquoso de funcho mostrou atividade antifúngica, sendo que a maior atividade foi determinada contra *B. brevicaulis*, no entanto, o extrato aquoso obteve zona de inibição somente para o fungo *C. coccodes* (257). A avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de frutos verdes e folhas de funcho resultou em uma ação positiva sobre *Saccharomyces spp.* (238) e também para *Candida albicans* (108, 241, 270), demonstrando o potencial de uso destes produtos como adjuvantes baratos e convenientes para produtos

farmacêuticos antifúngicos (275). Contudo, Grigore e col. (87) demonstraram que a atividade antimicrobiana contra *Cândida* é fraca.

Alguns trabalhos são contraditórios nos resultados quanto à atividade antimicrobiana. O efeito antifúngico foi eficiente para duas estirpes de *S. cerevisiae* (251), *Aspergillus niger* (108) o que não foi confirmado por Grigore e col. (87), que demonstraram que o funcho não possui atividade para este último microrganismo. Também não foi encontrado efeito significativo do óleo preparado das folhas de *F. vulgare* para fungos, isto é, foi menos ativo para atividade antimicrobiana contra *C. albicans* (252). Outro trabalho demonstrou que o óleo essencial de funcho preparado com os frutos da planta exibiu uma atividade mais forte, inibindo completamente o crescimento micelial dos fungos em infecções de unha por *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Scytalidium dimidiatum*. O óleo essencial também mostrou um amplo espectro fungicida, inibindo o crescimento micelial de outros fungos que causam infecções em unhas, tais como, *Aspergillus flavus* viz., *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. ustus*, *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microporum audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*, *M. nanum*, *Rhizopus nigricans*, *Trichophyton tonsurans* e *T. violaceum* (276).

O óleo essencial extraído das sementes do funcho foi efetivo contra *C. cladosporioides*, *P. helianthi* e *T. mentagrophytes*, enquanto que *P. ochrochloron*, *P. funiculosum* e *T. viride* foram as espécies mais resistentes (277). Resultados apresentados por Tullio e col. (278) indicaram que a atividade antifúngica do óleo essencial depende do ensaio experimental realizado, pois os efeitos inibidores do OE em fase de vapor eram geralmente mais elevados do que aqueles em estado líquido e que mesmo assim a atividade foi fraca contra as cepas de dermatófitos, *Zygomycetos*, *Penicillium* e fungos *Dematiácea* e *Trichophyton mentagrophytes*.

O óleo essencial mostrou atividade antimicrobiana significativa contra as estirpes selecionadas dos fungos patogênicos *Aspergillus niger*, *Fusarium solani*, *Rhizopus solani* (76) e *Candida* (279), sendo esta última avaliada também para um teste de fumigação em que os resultados apontaram uma inibição completa do crescimento (280). Além disso, foi demonstrado (246) que a concentração mais baixa de óleo essencial inibiu em 65% o crescimento de *C. albicans*. Outro estudo concluiu que o extrato aquoso não apresentou efeito antimicrobiano, além disso, os menores valores de CIM foram obtidos com o óleo essencial sobre este microrganismo (253).

Segundo os estudos realizados por Alinezhad e col. (18), os óleos essenciais de flores, caules e raízes de *Foeniculum vulgare* inibiram significativamente 70% do crescimento de

fungos e possui potencial antiaflatoxigênico, com inibição de 99% da produção ou biossíntese de aflatoxinas (AFs B1 e G1) de *A. parasiticus*, além disso, promove um retardo acentuado do crescimento de fungos de 65,66%.

Os efeitos inibidores do óleo essencial em fase de vapor foram mais evidentes do que os resultados obtidos em estado líquido. Assim, atividade antifúngica marcada foi observada contra *Sclerotinia sclerotiorum* (86), agindo como fungicida para reduzir também a germinação de *Alternaria alternata*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani* e *Phytophthora infestans* (41, 86).

Outro estudo indicou que o OE obtido da planta utilizada na medicina herbal iraniana mostrou atividade anti-dermatófitos para os seguintes microrganismos: *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *E. floccosum*, *M. gypseum* e *M. canis* (281). Além disso, a atividade antifúngica contra cepas de *C. neoformans* também passou pela análise pré-clínica, onde foi possível observar um efeito promissor, pois a micromorfologia das cepas não foi alterada. Foi constatada uma diminuição na contagem de formas viáveis com aumento das concentrações dos óleos essenciais (282). Óleos essenciais mostraram atividade antifúngica contra *C. cladosporioides*, *Penicillium helianthi* e *Trichophyton mentagrophytes*, em comparação com o padrão micotóxico bifonazol e *Penicillium ochrochloron*, *Penicillium funiculosum* e *Trichoderma viride* foram as espécies mais resistentes (89).

A parte aérea do funcho utilizada na forma de extrato bruto de CH₂Cl₂-MeOH foi positiva contra os microrganismos *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus fumigates* e *Penicillium camemberti* (239). Os resultados da atividade antimicrobiana do extrato aquoso foram mais convincentes que outros extratos orgânicos quando usado em *Candida albicans* (269). Em outro estudo comparativo com duas formas diferentes de preparados de funcho para a atividade antifúngica, verificou-se que também foi eficiente, sendo que o óleo volátil mostrou zona de inibição completa contra *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium graminearum* e *Fusarium moniliforme* em doses de 6 µL e para *A. niger*, foi eficaz mesmo em doses de 4 µL. Além disso, utilizando a técnica de “envenenar alimento”, o óleo volátil e o extrato de acetona mostraram zona moderada de inibição (107). Enquanto que o extrato diclorometano mostrou atividade antifúngica contra *Candida albicans* (89), o extrato de etanol bruto de *F. vulgare* foi menos ativo para este microrganismo (265).

O óleo essencial de funcho, além de apresentar atividades antibacterianas e antifúngicas também possui efeitos antivirais (89). Testes antiparasitários também foram realizados para avaliar as propriedades do funcho. Desta forma, um estudo foi realizado para

avaliar a citotoxicidade *in vitro*, contra trofozoítos de *Giardia lamblia*, de extratos aquosos produzidos das partes aéreas de *Foeniculum vulgare* Miller. Os resultados obtidos nesta pesquisa foram desanimadores, pois *F. vulgare* não apresentou efeito citotóxico contra *G. lamblia* (169).

Antiinflamatória

As atividades citoprotetora e anti-inflamatória de *Foeniculum vulgare* também foram estudadas *in vitro*. Os resultados demonstraram significativa supressão da produção de *Reactive Oxygen Species* (ROS) de células infectadas com *Helicobacter pylori*, revelando ainda que os efeitos promovidos pela planta poderiam validar parcialmente o seu uso tradicional em distúrbios GI particularmente associados com este microrganismo. Os dados também não revelaram uma indução significativa de fragmentação de DNA pelos extratos avaliados de FVM, quando comparado com células não tratadas, portanto, o extrato não foi citotóxico. Além disso, os resultados obtidos podem levar a possíveis candidatos futuros de quimio-prevenção contra úlcera péptica ou câncer gástrico. Os resultados não revelaram qualquer efeito significativo do extrato sobre a viabilidade de *Helicobacter pylori* na concentração utilizada (283).

Com relação à ação anti-inflamatória pôde-se perceber que o anetol presente no funcho foi muito potente, pois demonstrou bloquear este efeito e também a carcinogênese (226, 228). Assim, este composto tem sido capaz de suprimir a ativação de NF- κ B, através da inibição da degradação da I κ B α (226). Outro estudo também confirma este efeito, pois em geral, os resultados demonstraram que o anetol inibiu respostas celulares induzidas pelo TNF que podem explicar seu papel na supressão da inflamação (284).

Sendo assim, alguns dos experimentos realizados para investigar a avaliação anti-inflamatória do funcho, mostraram que esta atividade está ligada ao TNF. Babish e col. (285) analisaram o efeito de 21 produtos a base de plantas, incluindo o funcho, sobre o fator de necrose tumoral (TNF- α) estimulado por adipócitos maduros 3T3-L1. Eles verificaram que a liberação do TNF- α foi inibida pelos ácidos graxos livres e atenuou a inibição da secreção de adiponectina TNF- α .

Outro mecanismo envolvido na ação anti-inflamatória do funcho está relacionado à COX e a 5-lipoxigenase. Deste modo, observou-se em um ensaio de célula-transfecção, utilizando células endoteliais arteriais bovinas, que o óleo essencial suprimiu a atividade promotora da COX-2 em 22% (286). A atividade foi também avaliada por inibição de 5-

lipoxigenase, onde o extrato clorofórmico desodorizado de *F. vulgare* apresentou alta capacidade de inibição da lipoxigenase, ou seja, mostrou boa atividade anti-inflamatória (222, 233).

Os extratos aquoso e etanólico de *Foeniculum vulgare* foram avaliados *in vitro* para o efeito regulador sobre o óxido nítrico (NO). O óxido nítrico é reconhecido como um mediador e regulador de reações patológicas, especialmente em respostas inflamatórias agudas. Sendo assim, o extrato etanólico mostrou elevada inibição da produção de óxido nítrico, com uma atividade comparável a uma droga de referência, como a indometacina (287). Os resultados com o uso de extrato aquoso mostraram um efeito de limpeza do NO de 79,75% em comparação com o controle. Para a atividade de limpeza de NO realizada com solução aquosa e extratos de diclorometano:metanol observou-se que o primeiro foi melhor do que o último, onde a menor concentração de extrato aquoso eliminou 76,33% de NO gerado, e maior limpeza de 79,75% foi observada à concentração mais elevada. A atividade eliminadora de 62,5 mg/ml do extrato aquoso de *F. vulgare* foi comparada a concentração de *Gingko biloba*, sendo o funcho 2,2 vezes maior. Além disso, o extrato aquoso apresentou atividade muito alta quando comparada com o extrato não-polar, onde o NO eliminado foi quase ausente em alta dosagem, quando comparado ao extrato aquoso (288). O efeito de derivados de nitrito na função vascular também foi observado *in vitro*. Os resultados encontrados confirmaram os efeitos funcionais destes derivados quando o funcho foi usado, uma vez que os modelos descreveram a promoção de angiogênese, a migração de células, e a relaxação de vasos, por isso, o estudo indica o papel potencial dos derivados de nitritos de funcho no sistema vascular (289).

Citotóxica

Além da sua propriedade anti-inflamatória, anetol e seus análogos exibem atividades quimio-preventivas, indicado por meio da supressão da incidência e da multiplicidade de adenocarcinomas invasivos e não invasivos (228). O anetol presente na composição química do funcho, é um potente inibidor do NF- κ B e, ainda, demonstrou suprimir o processo de ativação da proteína AP-1 (290). Além de inibir a ativação induzida por TNF de NF- κ B, ainda possui este efeito sobre I κ B α e degradação, e a expressão do gene repórter de NF- κ B. Supressão de fosforilação de I κ B α e expressão do gene repórter NF- κ B induzido por TRAF2 e NIK sugere que anetol atua sobre a enzima I κ B α quinase, bem como bloqueia a ativação de NF- κ B induzida por uma variedade de outros agentes inflamatórios. Anetol e análogos como o eugenol e isoeugenol também bloqueiam a sinalização de TNF (228). Em geral, os resultados demonstram

que o anetol inibe respostas celulares induzidas pelo TNF, o que pode explicar seu papel na supressão da carcinogênese (228, 284). Foram avaliados os efeitos destes derivados sobre o fator de necrose tumoral (TNF- α) estimulado por adipócitos maduros 3T3-L1, o que provocou a inibição da liberação de TNF- α estimulada de ácidos graxos livres e atenuou a inibição da secreção de adiponectina TNF- α (285).

Estudos mais aprofundados sobre células de câncer de mama (MCF7) e de câncer de fígado (HepG-2), mostraram que o extrato metanólico de sementes de funcho tem um grande potencial contra estas doenças, uma vez que exibiram efeito anti-tumor através da modulação da peroxidação lipídica e aumentando o sistema de defesa antioxidante em animais portadores de carcinoma (EAC) com ou sem exposição a radiação (234). A revisão de Rhatier e col. (155) demonstra que o extrato metanólico mostrou boa atividade antitumoral a uma concentração de 200 $\mu\text{g/ml}$.

A atividade antimetastática sobre as células tumorais de fibrossarcoma humano HT-1080 foram avaliadas utilizando o composto anetol presente no funcho. Assim, observou-se que este composto inibiu a adesão de células tumorais e invasão, enzima proteolítica regulada negativamente a MMP-9, MMP 2 e uPA, e suprimiu vias de sinalização ERK / MAPK p38 / AKT / NF- κ B. Logo, os dados adquiridos no experimento, sugerem fortemente que o anetol é um fármaco anti-cancer potente, que exerce a sua atividade anti-metastática através da inibição da atividade de MMP-2 / -9 e afetando o status de ativação de transdutores de sinal AKT / MAPK / NF- κ B (291). Outro estudo também forneceu evidências moleculares que as atividades anti-tumorais ou citotóxicas de *Foeniculum vulgare* podem agir através da inibição da via NF κ B (292) e ainda, mostrou efeito citotóxico em células HT-29, porém foi menor que 20% (263).

Para a atividade antimutagênica foram encontrados resultados moderados para o funcho (293). Além disso, a inibição de enzimas recombinantes humanas foi bastante potente para a CYP2D6 e 3A4 com respectivas constantes de IC₅₀ de 23 \pm 2 e 40 \pm 4 mg/ml. Desta forma, baseando-se na dose recomendada de diferentes produtos comerciais à base de plantas, inibições CYP sistêmicas poderiam ser possíveis para o funcho (294).

A avaliação do extrato etanólico de frutos de funcho quanto à atividade apoptótica sobre células mostrou que houve um maior efeito em células leucêmicas da linha 1301 (23% de células viáveis), enquanto que a linha celular de leucemia C8166 mostrou a sensibilidade mais elevada para os extratos (100% de mortalidade). Pelo fato de obter uma resposta *in vitro* bastante positiva, representa uma fonte potencial de novos agentes apoptóticos (295). Em outra pesquisa foram utilizadas células selecionadas para avaliar a citotoxicidade *in vitro* contra uma

linha celular de rim de macaco africano verde (Vero) não canceroso e um câncer com linha de células do adenocarcinoma de colo do útero (HeLa), mostrando um efeito intermediário sobre a morte celular com a aplicação do extrato de acetona preparado com as partes aéreas de *Foeniculum vulgare* (203). Além disso, um efeito citotóxico significativo também foi mostrado para as sementes de *F. vulgare* subsp. *piperitum* (287).

Um estudo foi desenhado para avaliar a ação hepatoprotetora do extrato metanólico a 80% preparados com funcho selvagem (*Foeniculum vulgare* subsp. *piperitum*) e funcho cultivado (*F. vulgare* var. *azoricum*). Assim, os mesmos foram testados sobre a monocamada de hepatócitos de rato contra o efeito tóxico do paracetamol, o que permitiu verificar que ambos os extratos são hepatoprotetores, bem como mostraram uma margem de segurança, uma vez que a dose hepatotóxica é de 80 vezes a dose de hepatoproteção (205). Todavia, um estudo sobre a toxicidade do funcho (296) demonstrou um aumento significativo do acúmulo de gotículas lipídicas que sugerem que o extrato etanólico do funcho pode causar doença de fígado, diminuindo β -oxidação dos ácidos graxos e aumento da lipogênese.

A atividade antialérgica associada aos compostos presentes no funcho foi pesquisada (297) e verificou-se que os derivados de terpenos δ -terpineno e fenchona, e o fenilpropanóide *trans*-anetol possuem ação inibitória considerável sobre 5-LOX. O extrato de etanol 70% inibiu a produção induzida de leucotrienos 5-LOX catalisada por célula A23187 de leucemia basofílica de rato. O material vegetal e os compostos isolados não mostraram atividade inibitória considerável na reação de granulação de lançamento da β -hexosaminidase a partir de células RBL-2H3 tratadas com antígenos. Porém o material vegetal e seus constituintes principais são inibidores da 5-LOX e podem ter potencial para tratamento de desordens relacionadas.

A inibição da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) também pôde ser observada mediante o tratamento com o óleo essencial do funcho (OEF), que por sua vez foi bastante elevada (acima de 80%) contra ambas as enzimas, ao passo que os componentes individuais não foram tão ativos (298). Enquanto que em outros estudos (220) a capacidade de inibição da AChE foi na ordem: óleo essencial > extrato etanólico > extrato aquoso. O funcho também foi motivo de pesquisa para verificar os efeitos sobre enzimas do trato gástrico. Assim, foi constatado que o mesmo aumentou a atividade da lipase pancreática e de amilase digestiva, logo, infere-se que essa influência positiva sobre a atividade das enzimas pode ter um papel complementar na ação estimulante digestiva total, além de causar um aumento dos níveis de enzimas digestivas no tecido pancreático (299).

Substâncias como os alquilbenzenos podem ser transformadas pelo Citocromo p450 em intermediários tóxicos. Safrol e estragol são os principais compostos deste grupo. Estragol é encontrado em pequenas quantidades em especiarias medicinais comuns, incluindo variedades de *Foeniculum vulgare*. Este composto pode ser metabolizado por várias enzimas CYP450, mais notadamente incluindo CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1 em metabolitos 1'-hidroxi carcinogênicos. A presença de 1'-hydroxysafrol se correlaciona com algum grau de desenvolvimento de câncer de esôfago, no entanto, não existem informações sobre o mecanismo do estragol (300). Outro fato interessante é que o funcho inibiu totalmente a atividade CYP2E1 *in vitro* dentro das concentrações investigadas (301).

O extrato metanólico preparado com as sementes do funcho foi testado para visualização dos efeitos sobre o Citocromo p450. Os resultados mostraram um aumento de mais de 30% de inibição do CYP3A4, porém revelaram uma inibição dependente da NADPH. Sendo assim, pôde-se concluir que a inibição ocorre baseada em um mecanismo CYP (302). Outro estudo apontou a inibição pelo 5-metoxipsoraleno (5-MOP) e que este foi dependente do tempo de pré-incubação, sendo observada uma diminuição na concentração inibitória (IC₅₀%). Outras investigações sobre o 5-MOP mostraram as características de inibição dependente do tempo, a necessidade de NADPH, a falta de efeito protetor de nucleófilos, e recuperação da atividade do CYP3A4 pelo inibidor competitivo. Este resultado sugere que a atividade inibidora de CYP3A4 por 5-MOP também foi uma inativação baseada em mecanismo (303).

A atividade antiplaquetária e inibição da retração do coágulo atribuída ao funcho também foi motivo de pesquisa (304). A relação entre os componentes e a capacidade de afetar a hemostasia foi evidenciada com o óleo essencial de *F. vulgare*, o qual mostrou atividade antiplaquetária mais elevada frente ao ADP, o ácido araquidônico e U46619 de tromboxano A2 agonista e uma boa capacidade de desestabilizar a retração do coágulo. Para este óleo uma correlação significativa entre a potência anti-plaquetária e conteúdo de fenilpropanóides (54-86%) foi evidenciada sugerindo assim um papel chave para esta fração na prevenção da formação de coágulos. Em outro estudo, os constituintes do óleo essencial de funcho, anetol e estragol, provaram ser bons inibidores contra a agregação plaquetária, tão eficaz quanto a aspirina, além disso, obteve ação com três tipos de indutores, enquanto *p*-anisidina foi eficaz em dois tipos. Logo, pode-se dizer que o principal componente, neste caso, foi o anetol, sendo ele o principal inibidor do óleo essencial de funcho contra a agregação plaquetária (305). Em análise pré-clínica (204), o óleo de funcho foi testado para inibição da enzima de conversão da angiotensina (ECA), que aponta para um potente candidato na gestão da hipertensão.

O efeito lipogênico do funcho foi avaliado e verificou-se o aumento na adipogênese em relação ao padrão. O tratamento também inibiu a liberação de glicerol de adipócitos 3T3-L1 TNF α estimulados e atenuou a inibição da secreção de adiponectina, mas não houve diferença quanto à secreção de IL-6. Além disso, o funcho aumentou o nível de glicose e diminuiu a insulina no soro (285).

Outras atividades também foram testadas *in vitro* para verificar a ação dos compostos presentes no funcho como a inibição da aldose-redutase, ação antidiabética e anti-catarata. Deste modo, os estudos mostraram que o *trans*-anetol foi efetivo na atividade anti-catarata através do aumento da proteína solúvel na lente, glutathiona reduzida, catalase e SOD em incubação *in vitro* da lente do olho, bem como demonstrou opacificação, observada na periferia por 8-10 h e opacificação completa por 72 h. Com uma concentração mais elevada de *trans*-anetol também foi possível observar um aumento na inibição da enzima aldose redutase (AR). Assim, sugere-se que o *trans*-anetol não compete com o substrato para ligação ao sítio ativo, em vez disso faz a ligação de inibidor(es) para um local diferente do local ativo na enzima, para retardar a conversão do substrato em produto (306). O extrato aquoso de funcho também mostrou este efeito de inibição da aldose redutase, bem como obteve uma excelente seletividade em relação a esta enzima (307).

Todos os resultados dos trabalhos apresentados devem ser considerados como preliminares e interpretados com cautela. Mesmo quando as propriedades do extrato vegetal parecem ser inquestionáveis para os experimentos *in vitro*, os resultados têm de ser verificados nos modelos animais *in vivo*, uma vez que compostos bioativos, como terpenos, polifenóis e outros fitoquímicos podem ter biodisponibilidade limitada e também serem extensivamente metabolizados (287).

4.3.2.2 Ensaio *in vivo*

Durante muito tempo a população fez uso de plantas para produzir medicamentos e tratar seus processos patológicos. Desde então, muitas foram as descobertas do meio científico para desvendar os efeitos de substâncias sobre o organismo humano. Neste sentido os testes de farmacologia *in vivo* fornecem a comprovação de efeitos sobre mecanismos relacionados às doenças. Assim, esta revisão buscou avaliar a atividade do funcho em experimentos utilizando animais, mostrando os efeitos promovidos pela planta.

O funcho pode apresentar diversas formas de preparo para o seu consumo ou utilização, e estas diferentes formas foram utilizadas nos testes *in vivo*. Logo, o preparo do funcho dependeu da atividade a ser analisada, da parte da planta utilizada ou mesmo outros fatores que influenciam no preparo. Nos estudos selecionados a maioria dos experimentos foram realizados com óleos essenciais e extrato aquoso, mas também foram utilizados os extratos: seco, metanólico e etanólico, hidroetanólico, hexânico, acetato de etila, butanólico, acetônico, cloreto de metileno e éter de petróleo, além do óleo fixo, da fração *n*-hexano, do pó triturado da planta, bem como compostos de ervas e suplementos contendo funcho. Para que estes extratos fossem obtidos, foram utilizadas diferentes partes da planta, sendo as mais aproveitadas as sementes, partes aéreas e frutos, outras partes incluem as folhas secas, a planta inteira, raiz *in natura* e seca, brotos e caules.

Foram avaliados 53 estudos sobre diversas atividades relacionadas ao *Foeniculum vulgare*, sendo elas: antipirética, analgésica ou antinociceptiva, anti-inflamatória, antitumoral, radioprotetora, antioxidante, ansiolítica, antidepressiva, antiestresse e aumento da memória - nootrópico e anticolinesterase, antiespasmódica ou espasmolítica, manutenção das bactérias no intestino, tempo de transito intestinal, hepatoprotetora, antiúlcera, efeito sobre secreção biliar, antidiabética, hipoglicêmica, antidislipidêmica e efeito sobre o metabolismo lipídico, hipocolesterolêmica, antiobesidade, nefroprotetora, diurética, anti-hipertensiva / hipotensora, hipotensora ocular, antitrombolítica, antimicrobiana, osteoclastogênese e inibidor da reabsorção óssea, prevenção da osteoporose, estrogênica, interação medicamentosa com ciprofloxacino, metabolismo de estragol e infertilidade. Os estudos encontrados para a avaliação *in vivo* de *Foeniculum vulgare* são apresentados a seguir.

Atividade Antioxidante

Na literatura foram descritas as atividades contra úlcera gástrica e antioxidante determinando que o pré-tratamento com funcho possibilitou uma diminuição significativa da lesão gástrica induzida, e o possível mecanismo para esse efeito está relacionado com sua capacidade antioxidante (308). Outros estudos *in vivo* também comprovam estas duas atividades (309), o extrato etanólico de funcho (EFV) diminuiu significativamente a lesão gástrica e na concentração de 300 mg/kg foi ainda mais elevada, sugerindo também que isto se deve ao envolvimento das propriedades antioxidantes da planta. O extrato aquoso feito de frutos de *F. vulgare* (138), o óleo essencial e o composto anetol (310) também apresentaram claramente um efeito protetor contra a lesão da mucosa gástrica. O mesmo também foi

observado para a suspensão aquosa de funcho (FVS) que mostrou efeitos protetores contra a depleção de muco da parede gástrica induzida por etanol (311). Além disso, verificou-se resposta positiva quanto a redução da concentração de sulfidrilo não proteicos e malondialdeído modulado no tecido gástrico. Outro ponto interessante neste estudo foi a reversão que o pré-tratamento com a suspensão FVS promoveu sobre a hemorragia e edema da mucosa induzida por etanol. Todos estes estudos supõem que o mecanismo envolvido se deve às propriedades antioxidantes da planta, atenuando mecanismos ofensivos e melhorando o fator defensivo.

Com relação à atividade antioxidante no tecido gástrico, Birdane e col. (309) avaliaram o tratamento com EFV como uma nova alternativa para a terapêutica clínica de doenças, isto porque o extrato da planta reduziu significativamente os níveis de malondialdeído (MDA), enquanto aumentou significativamente os níveis de glutathiona reduzida (GSH), nitrito, nitrato, ácido ascórbico, retinol e β -caroteno, se mostrando um ótimo antioxidante contra o estresse oxidativo. Outros resultados positivos (312) mostraram o efeito da infusão sobre o nível de enzimas marcadoras do soro, sistemas de defesa antioxidantes, e nível de peroxidação lipídica (Malondialdeído = MDA) em diferentes tecidos. A diminuição da atividade das enzimas pôde ser observada após a administração da infusão de planta, acompanhadas ainda por uma redução significativa na concentração de MDA nos tecidos. Para o extrato metanólico de sementes de funcho, foram observados efeitos positivos sobre a atividade de enzimas anti-peroxidativas e antirradical livre. Assim, esta pode ser uma estratégia para reduzir o estresse oxidativo e proteger as células de danos causados por espécies reativas ao oxigênio. Além disso, ele pode ser utilizado como uma fonte segura, eficaz, e facilmente acessível de antioxidante natural para melhorar a estabilidade oxidativa dos alimentos gordos durante a armazenagem (234).

Atividade Antidiabética

O óleo essencial de *Foeniculum vulgare* Mill administrado em ratos com diabetes induzida, corrigiu a hiperglicemia e alterações patológicas que podem ser, em parte, atribuídas ao seu efeito antioxidante e de restabelecer a homeostase redox (313). Ratos diabéticos induzidos tratados com funcho mostraram um ganho de peso significativo em comparação com o grupo controle diabético, além de terem diminuído significativamente os níveis de glicose no sangue a uma concentração de 10 mg/ kg. Também verificou-se em outro estudo que a concentração da glicose plasmática foi significativamente menor nos grupos tratados com a planta (314). Os valores de hemoglobina glicada diminuíram em ratos diabéticos tratados com

F. vulgare em relação ao controle (306). Outros estudos realizados, utilizando o óleo essencial da planta, também revelaram redução de glicose no sangue em ratos diabéticos, além de corrigir significativamente a redução dos níveis de glutathione peroxidase no soro, tendo, portanto, um efeito protetor contra diabetes (155, 313).

As alterações dos níveis séricos de glicose e insulina também foram melhoradas pela administração de uma mistura de ervas contendo funcho (315) e pelo extrato metanólico da planta (316). Em outro estudo, porém, não foram verificados efeitos positivos de ação hipoglicêmica em camundongos, visto que para os experimentos foram utilizados o óleo fixo preparado das sementes de funcho (176). Neste caso, pode-se concluir que o tipo de preparação realizada com a planta influenciou nos efeitos obtidos, uma vez que em estudos utilizando outras preparações observou-se claramente o benefício desta planta.

Atividade Anticolesterolêmica

Vários outros estudos também foram realizados, um deles utilizou uma formulação de mistura de ervas (HMF) contendo funcho, a qual foi testada para atividade antiobesidade e hipocolesterolêmica. Verificou-se que o peso corporal de ratos tratados com HMF reduziu significativamente durante o período em que foram tratados, sendo que as alterações de consumo de alimentos neste grupo também foram melhoradas neste período, ou seja, HMF melhora a obesidade e seus problemas metabólicos associados em diferentes graus (315). Outro estudo comprovou os mesmos efeitos (314), onde a razão do ganho de peso corporal (g) para a quantidade de alimentos ingeridos (g) foi menor em animais do grupo de dieta do funcho. O extrato metanólico, aquoso e óleo essencial de funcho também tiveram um efeito positivo sobre a obesidade, mostrando além dos apresentados anteriormente, efeitos sobre parâmetros antropométricos como a circunferência torácica e abdominal (316). Deste modo, pode-se dizer que estes produtos naturais podem auxiliar na modulação da obesidade.

Estudos sobre a atividade hipocolesterolêmica atribuída ao funcho mostraram que tanto a utilização de uma mistura de ervas ou do pó triturado de sementes de funcho na forma de extratos aquosos e metanólicos e também o óleo essencial, produziram efeitos positivos sobre esta atividade. O funcho foi capaz de reduzir significativamente os níveis plasmáticos de colesterol total e também melhorou o HDL (317). Além disso, uma formulação de ervas egípcias (HMF) contendo funcho reparou significativamente as mudanças de TG, VLDL/LDL séricos e gordura perirrenal e mesentérica (315), enquanto que o extrato aquoso, óleo essencial, mas principalmente o extrato metanólico mostrou efeito sobre o perfil lipídico diminuindo

significativamente os níveis de colesterol, LDL e triglicérides e aumentou significativamente o HDL (316). Assim, pode-se dizer que grupos de dieta com funcho tiveram, significativamente, menores níveis de colesterol total nas concentrações plasmáticas e ainda houve uma redução significativa nos níveis de triglicérides no fígado com o uso de funcho (314), além de aumentar o nível de HDL no período de tratamento (306). O funcho também aumentou significativamente as atividades específicas das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase, contudo diminuiu significativamente o nível de colesterol, lipoproteína de alta densidade, diminuindo, assim, os danos peroxidativos (89).

Atividade Hepatoprotetora

Na literatura também são encontrados potenciais efeitos do funcho sobre a atividade hepatoprotetora (138), como é o caso do óleo essencial que inibe hepatotoxicidade induzida pela administração aguda de CCl₄ com evidência de diminuição dos níveis de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP) e a bilirrubina (155). Os experimentos *in vivo*, também demonstraram estes efeitos. Utilizando uma mistura de ervas contendo o funcho citada anteriormente (HMF), foram observados que os níveis séricos de MDA hepático e catalase foram melhorados (315).

Para avaliar o efeito hepatoprotetor do funcho, alguns estudos induziram lesão hepática por tetracloreto de carbono (CCl₄) (176, 317, 318) e paracetamol (319). Deste modo, pesquisando a resposta do óleo essencial da planta frente à lesão induzida, verificou-se que este possui um efeito protetor contra a toxicidade e melhoraram os níveis séricos de AST, ALT, ALP e bilirrubina (318), onde D-limoneno e β -mirceno do óleo podem ser potenciais candidatos responsáveis pelo efeito (89). Além disso, o óleo essencial foi capaz de influenciar a atividade da fosfatase alcalina (317), geralmente utilizada para o diagnóstico de doenças hepáticas por indicar lesão com o aumento de seus níveis. Com relação ao extrato metanólico, as pesquisas mostraram que uma diminuição significativa nos marcadores séricos TGO, TGP, FA e bilirrubina foram estimadas e encontraram-se aumentadas durante a toxicidade do paracetamol e as enzimas marcadoras hepáticas, como AST e ALT foram consideradas reduzidas nesta situação (319). Assim, em outra pesquisa, os resultados sugerem que o efeito hepatoprotetor do anetol, um dos compostos principais de *Foeniculum vulgare*, são claramente visíveis, uma vez que protegem o fígado contra as alterações. Este efeito pode ser devido ao mecanismo molecular envolvido durante a isquemia/reperfusão (I/R), ou seja, pode ser atribuído à supressão da libertação de HMGB-1 mediada por IRF-1 e subsequente ativação de TLR 4 (320).

Özbek e col. (176) não obtiveram resultados positivos com o óleo fixo do funcho (FFO), pois não teve efeito hepatoprotetor contra lesão hepática induzida por CCl₄. Também não foram promissores os resultados encontrados por Rabelo (317), pois os estudos revelaram que o funcho não foi capaz de interferir na atividade das transaminases, enzimas responsáveis pela avaliação da função hepática.

Os dados de revisão recolhidos por Wright (9) mostram que tanto o extrato de raiz produzido com álcool hidrolisado e soro fisiológico, quanto o extrato dos frutos administrado a cobaias produzem efeitos diuréticos. Porém os resultados obtidos nos experimentos foram variáveis, sendo que estas diferenças podem ser explicadas pela fonte do extrato, o modelo animal utilizado e o método de medição da diurese, bem como a via de administração do extrato e a duração do tratamento. Deste modo, com a administração de doses mais elevadas de extrato de raiz, obteve-se aumento de volume de urina (UV) e esta alteração foi acompanhada por um aumento significativo na secreção de sódio urinário (UNa⁺) após 8 h, enquanto que em doses mais baixas isto não foi observado (9), além disso, o pH manteve-se inalterado em qualquer uma das doses de FV (321). Por outro lado, o extrato feito com os frutos de funcho, teve efeito diurético sobre ratos SHR, aumentando o volume de urina no 3º dia e sódio urinário no 5º dia (9). Outro estudo verificou um efeito diurético altamente significativo evidente tanto após 5h quanto 24 h de sua administração (180). Logo, a literatura apresenta o *Foeniculum vulgare* como um diurético e natriurético, porém, estes resultados não foram visíveis quando utilizado o extrato em pó da planta inteira (9). Por fim, o efeito diurético de FV pode ser comparado com o efeito da hidroclorotiazida, mas com uma atividade um pouco mais baixa (321).

Um estudo de interação medicamentosa entre o medicamento ciprofloxacino e a droga vegetal funcho foi realizado. Os resultados mostraram que a concentração plasmática máxima, área sob a curva de recuperação urinária do ciprofloxacino são inferiores quando as duas drogas são administradas concomitantemente. Isto é, a absorção, distribuição e eliminação de ciprofloxacino são parâmetros afetados. A interação fármaco-fármaco observada entre o ciprofloxacino e funcho é caracterizado pela redução da absorção do antibiótico após a administração oral. Essa interação também afeta o perfil farmacocinético geral do ciprofloxacino, aumentando a sua distribuição nos tecidos e impedindo sua eliminação terminal. Estas alterações podem ser devido à formação de um quelato de ciprofloxacino mais lipofílico, na presença de quantidades relativamente grandes de cátions metálicos, ou seja, é provável que os compostos da planta (fenólicos e terpenos) são suficientemente reativos para provocar essas alterações. Se, portanto, os dois agentes terapêuticos são usados simultaneamente, é necessário

um intervalo de dosagem adequada para garantir a eficácia de ciprofloxacino e reduzir a possibilidade de interação indesejada (322).

Atividade Antihipertensiva

O extrato aquoso de funcho fervido reduziu significativamente e dose-dependente a pressão arterial, sem afetar a frequência cardíaca ou respiratória, no entanto, este efeito hipotensor não parece ser mediado via receptores adrenérgicos, receptores muscarínicos, receptores serotoninérgicos ou ganglionares (323). O mesmo resultado também pode ser visto em ratos anestesiados normais, visto que a administração de extrato aquoso fervido (6 mg/kg IV) produziu uma quase imediata e significativa diminuição da pressão arterial média de aproximadamente 20 mmHg e redução igual foi obtida com a pressão arterial sistólica e diastólica. Em contrapartida, o extrato aquoso não fervido mostrou atividade hipotensora diminuta (138, 323). O objetivo principal de outro estudo foi determinar o efeito de um tratamento com extrato preparado com os frutos de *Foeniculum vulgare* durante 5 dias, sobre a pressão arterial de ratos SHR e WKY. Assim, verificou-se que em SHR, a pressão arterial sistêmica (PAS) começou a diminuir após 2 dias de tratamento e atingiu um máximo no dia 5 (-12 mmHg), enquanto que em WKY, a pressão arterial máxima diminuiu no dia 2 (-4 mmHg), mas, em seguida, retornou aos valores normais, encontrados com placebo (9), o mesmo foi confirmado em outro estudo, mas após 3 dias de tratamento, a PAS não era significativamente diferente em ratos tratados e não tratados (324). Os autores mostraram também que *Foeniculum vulgare* teve pouco efeito sobre as respostas contráteis de noradrenalina em anéis de aorta, sugerindo, assim, que tem pouco efeito sobre o tônus vascular arterial (9). A atividade hipotensora também foi descrita em ratos espontaneamente hipertensos, através do uso de extrato aquoso de *F. vulgare*. O tratamento com esta planta demonstrou que esta atividade é visível em ratos hipertensos, mas não em normotensos. Houve o aumento de excreção de água, de sódio e potássio, portanto, este efeito hipotensor parece ser mediado através da atividade diurética e natriurética (138).

A diversidade de efeitos benéficos produzidos pelo *Foeniculum vulgare* vão além das atividades mencionadas até aqui. Os extratos de sementes de funcho demonstraram um grande potencial no tratamento de glaucoma em estudos com animais (155). Foram encontrados estudos relacionados à atividade anti-hipertensiva e hipotensora ocular, além do efeito antitrombótico da planta sobre o organismo. Com relação à atividade hipotensora ocular, foi encontrado um estudo referente ao uso do funcho para tratar este sintoma. O extrato aquoso de

sementes de *Foeniculum vulgare* utilizado em tratamentos com cobaias mostrou resultados promissores na diminuição da pressão intraocular (PIO), uma vez que exibiu 17,49; 21,16 e 22,03% de redução de PIO em coelhos normotensos em concentrações de 0,3%, 0,6% e 1,2% (m/v), respectivamente. A concentração de 0,6% foi ainda avaliada em modelos agudos e crônicos do glaucoma, sendo observada uma diferença média máxima de 31,2% entre olhos tratados com veículo e tratados com extrato no modelo de carregamento de água, enquanto a máxima redução média da PIO de 31,29% foi observada em modelo de glaucoma esteróide induzido. Assim, o extrato aquoso de *Foeniculum vulgare* possui atividade hipotensiva ocular significativa e comparável à do timolol, no entanto, o início da ação do extrato é mais lento e a duração de ação é mais curta do que a deste fármaco. O mecanismo de ação de redução de PIO do funcho pode estar relacionado com a sua atividade anticolinesterase (325).

Atividade Antitrombótica

Na revisão realizada por Rather e col. (155) verificou-se que o óleo essencial de funcho também possui uma atividade antitrombótica que origina segurança devido ao seu largo espectro antiplaquetário, efeito desestabilizador de coágulo e vasorelaxante. Neste contexto o *trans*-anetol foi tão potente como o óleo em inibir o ácido araquidônico, o colágeno ADP e agregação induzida por U46619, além do *trans*-anetol também impedir a reação de coágulo de trombina induzida em concentrações semelhantes ao óleo de funcho. *In vivo*, tanto o óleo essencial de *F. vulgare* e *trans*-anetol administrado por via oral em um tratamento subagudo em ratos (30 mg/kg/dia, durante 5 dias) apresentaram atividade antitrombótica significativa por impedir a paralisia induzida por injeção intravenosa de colageno-adrenalina (70% e proteção de 83%, respectivamente). Na dose antitrombótica eles estavam livres de efeito colateral pró-hemorrágico em contraposição ao ácido acetilsalicílico usado como medicamento de referência. Portanto, estes resultados demonstram que o óleo essencial de *F. vulgare* e o seu principal componente o *trans*-anetol, possuem uma atividade antitrombótica que parece ser segura (310).

Atividade Diurética

O funcho possui atividade nefroprotetora, atuando sobre o aumento de creatina sérica e de ureia no sangue, induzidos pela administração de gentamicina, isto é, o extrato aquoso de funcho e a mistura com outra planta têm o poder de atenuar estes níveis no organismo (326). Em doses mais elevadas (500 mg/kg), a mistura de sementes de *Foeniculum vulgare* e frutos de *Solanum nigrum*, exibem efeito nefroprotetor positivo, além dos relatados, mostra valores mais

baixos de albumina, enquanto que o extrato vegetal de funcho sozinho em doses mais elevadas também exibiu considerável diminuição da concentração de albumina. Assim, pode-se dizer que a planta previne significativamente o dano renal através da normalização do aumento dos níveis de marcadores renais. Outro fato importante do estudo foi que as alterações histopatológicas induzidas foram melhoradas com os extratos o que coincidiu com a correção de biomarcadores de estresse oxidativo, sugerindo que o efeito benéfico do extrato aquoso de *Foeniculum vulgare* e sua mistura, contra danos renais induzidos por gentamicina podem ser atribuídos às suas propriedades antioxidantes. Em outro estudo, o rim de ratos diabéticos tratados com óleo essencial de *F. vulgare* mostrou efeitos protetores sob a forma de diminuição da infiltração celular, hemorragia no tecido intersticial, degeneração glomerular e os detritos celulares em lúmens tubulares, enquanto que a degeneração vacuolar em algumas células epiteliais tubulares foi ainda notada (313).

Atividade Ansiolítica

Para determinar a atividade ansiolítica do extrato etanólico preparado com os frutos de *Foeniculum vulgare* sobre cobaias, foram realizados diferentes testes com animais. Neste estudo, ao comparar a resposta produzida pelo extrato com o medicamento ansiolítico diazepam, foi observado que no grupo extrato os animais apresentaram comportamento exploratório em todos os testes e semelhantes ao diazepam, isto é, a eficácia do extrato em uma concentração de 100-200 mg/kg foi comparado a 1 mg/Kg de diazepam. O extrato etanólico de *Foeniculum vulgare* possui atividade ansiolítica, nesse nível de dose que é comparável com o padrão. Porém mais estudos são necessários para saber o exato mecanismo de ação desta planta como ansiolítico. No total, estes resultados sugerem que o extrato etanólico de *Foeniculum vulgare* pode possuir atividade ansiolítica e fornecer uma evidência científica para sua reivindicação tradicional (327).

A depressão é uma doença que dá origem a um distúrbio grave do humor afetando a vida social de muitas pessoas no mundo inteiro, por isso também foi avaliada em dois trabalhos. Estes trabalhos foram realizados com *Foeniculum vulgare*, visto a necessidade de antidepressivos eficazes e bem tolerados, e de que a planta tem sido utilizada tradicionalmente para este fim, além de ser considerada como um tônico para o sistema nervoso. No primeiro estudo, foi avaliado o efeito do extrato etanólico de sementes da planta sobre cobaias, comparando aos efeitos produzidos pelo antidepressivo fluoxetina. Verificou-se que tanto a fluoxetina a 10 mg/kg, quanto o extrato de *Foeniculum vulgare* a 200 mg/kg produziram efeitos

benéficos e significativos no combate a depressão quando observados a redução no período de imobilidade em relação ao controle. Contudo, as observações sugerem que a fluoxetina foi mais eficaz do que o funcho isoladamente, mesmo assim, o extrato da planta tem grande potencial como um adjuvante na depressão (328). No segundo estudo *in vivo*, foram investigados os efeitos do extrato metanólico de frutos de *Foeniculum vulgare* (EMFV). Assim, para o teste de natação forçada, a dose de 250 mg/kg e 500 mg/kg de extrato reduziram de forma significativa os tempos de imobilidade no rato, além de que a dose de 500 mg/kg mostrou um efeito mais potente do que a imipramina (30 mg/kg). Para o modelo de potenciação de toxicidade de norepinefrina em camundongos observou-se que o EMFV não é bom componente adrenérgico. Para os testes de indução de catalepsia com haloperidol (HIC) em camundongos, uma redução significativa na duração de catalepsia foi observada no grupo tratado com fluoxetina e grupo MEFV, em comparação com o grupo tratado haloperidol. Assim, conclui-se que o extrato de *Foeniculum vulgare* pode ter um efeito antidepressivo. O presente estudo demonstrou, portanto, que o extrato metanólico de *Foeniculum vulgare* possui atividade antidepressiva significativa devido à sua redução do período de imobilidade no FST e redução na duração de catalepsia induzida por haloperidol. O estudo sustenta a afirmação tradicional, porém mais estudos são necessários para identificar os componentes químicos que são responsáveis pelo efeito antidepressivo (329).

Atividade Nootropica

A fitoterapia também é uma alternativa para corrigir desequilíbrios do organismo, como é o caso do estresse e perda da memória. Por isso estudos *in vivo* foram realizados com o extrato aquoso de *F. vulgare*, a fim de avaliar as propriedades anti-estresse e no aumento da memória. Desta forma, a indução do estresse, em ratos, por natação forçada mostrou que os grupos tratados com extrato da planta não produziram alterações significativas na excreção de ácido vanililmandélico (VMA) e ácido ascórbico em condições normais, porém foram dependentes da dose para inibir a redução dos níveis urinários de ácido ascórbico. A respeito da atividade de promoção da memória induzida por escopolamina, pode-se dizer que também foi dose dependente e que o extrato atenua a sua ação, ou seja, a amnésia foi menor nos grupos tratados com a planta, uma vez que a recuperação da amnésia induzida foi mais rápida, de 3-5 dias, do que no grupo controle (330). Outro estudo comprova estes resultados, pois também mostrou que *F. vulgare* (200 mg/kg), administrado por via oral durante 8 dias, reverteu de forma significativa a amnésia induzida pela escopolamina e envelhecimento natural (331). Assim, *F.*

vulgare pode ser útil no tratamento de estresse e transtornos relacionados a ele por conta de suas várias ações, tais como anti-estresse e reforço de memória (330).

Na literatura também foram descritas evidências em favor do uso de *F. vulgare* para melhorar o efeito amnésico, mas que podem ser utilizadas também para o tratamento de outros distúrbios cognitivos tais como demência e doença de Alzheimer (138). Verificou-se a capacidade do extrato metanólico de funcho, preparado com a planta inteira, como um potencial agente nootrópico e anticolinesterase, pois o mesmo administrado durante oito dias sucessivos melhora o efeito amnésico da escopolamina (0,4 mg/kg) e défices de memória induzidos por envelhecimento em camundongos (89, 331), bem como aumento da latência *step-down* e inibição da acetilcolinesterase de forma significativa, provando que o *F. vulgare* pode ser empregado no tratamento dos distúrbios cognitivos citados anteriormente (331).

Atividade Analgésica

A planta medicinal pode se tornar uma terapia complementar importante para o cuidado na saúde da população, inclusive no tratamento da dor, sintoma que gera sofrimento, principalmente quando crônico. Desta forma, as atividades analgésica, anti-inflamatória e antipirética também foram tema de pesquisas de diversos autores, os quais avaliaram o potencial terapêutico do funcho para amenizar estes sintomas. O extrato etanólico preparado com a semente (137, 262) e o óleo essencial de frutos de funcho (175) foram testados *in vivo* para a atividade analgésica. Os resultados obtidos com a administração prévia do extrato etanólico de *F. vulgare* Mill, demonstraram que a dosagem de 298 mg/Kg quando comparado com o padrão indometacina conseguiu uma redução significativa no número de contorções abdominais induzidas por ácido acético nos animais (262).

A dosagem de 200 mg/kg de extrato inibiu 76,92% das contorções, podendo ser comparada a droga padrão diclofenaco de sódio com 79,5% de inibição. Para o teste de indução de lambe a pata, provocado por formalina observou-se que o extrato também foi eficiente, pois houve uma redução no ato de lambe a pata, mostrando que o efeito analgésico de *Foeniculum vulgare* 100 mg/kg foi comparável com as drogas padrão diclofenaco sódico e pentazocin. O extrato na concentração de 200 mg/kg é para ser mais eficaz quando comparado com os medicamentos convencionais. Logo, o mecanismo da atividade analgésica de *Foeniculum vulgare* poderia ser, provavelmente, devido ao bloqueio do efeito ou a liberação de substâncias endógenas, as quais excitam as terminações nervosas da dor, sendo similares ao diclofenaco ou AINE. Assim, a redução do número de contorções indica que o funcho poderia exercer a

atividade antinociceptiva pela inibição da síntese de prostaglandinas ou a ação da mesma no organismo (137).

O extrato etanólico de frutos secos de *Foeniculum vulgare* demonstrou que além da atividade analgésica também possui efeito antipirético (180). Como um agente analgésico, a planta apresentou atividade moderada, que foi estatisticamente significativa após 90 e 150 min de sua administração, sendo em maior magnitude neste último período. Enquanto isso, o extrato da planta mostrou uma semelhança na atividade antipirética que ficou evidente aos 30 e 90 min, mas não em 150 min. Os testes realizados com o OEF comprovaram que aos 150 min do estudo os grupos de cobaias tratados apresentaram efeito analgésico significativo, e nos primeiro 30 a 60 minutos o mesmo não foi observado, ao contrário da morfina que nesse tempo mostrou-se eficaz e em 150 min não promoveu qualquer efeito analgésico. Deste modo, os testes apontaram que OEF apresentou o mesmo efeito analgésico que a aspirina e que o início das ações de ambos começaram mais tarde que a morfina (175). Efeitos semelhantes foram averiguados com os compostos analgésicos *alfa*-pineno e fenchona, onde a ação durou 150 minutos após a administração da droga. Os efeitos analgésicos de ambos compostos também se mostraram menos potentes em comparação com a morfina, nos períodos de 30 e 90 min após a administração da droga. Embora o efeito da morfina desaparecesse 150 min depois, a injeção de *alfa*-pineno e fenchona ainda eram eficazes neste tempo. Além disso, a coordenação motora dos camundongos, tratados com estas substâncias, não foi prejudicada nos períodos estudados após a administração do medicamento em comparação com a latência da linha base (332).

A avaliação dos estudos com extrato aquoso de FV sobre a nocicepção em doses de 50, 100 e 200 mg/ kg foram significativos, uma vez que até mesmo a menor dose induziu uma redução na resposta à dor quando comparados ao grupo controle. A dose que produziu 50% de antinocicepção (ED₅₀) para FV foi de 87,6 mg/kg. Extrato de FV em doses de 400 - 6.400 mg/kg, IP para os ratos não apresentou efeitos sobre as respostas comportamentais e não houve mortalidade durante o período de acompanhamento de 72 h após a administração. Portanto, pode-se supor que o extrato de FV tem um perfil de baixa toxicidade. Os resultados sugerem que os efeitos antinociceptivos de *F. vulgare* são parcialmente mediados por receptores de histamina H1 e H2, também é possível que outros mecanismos influenciem os efeitos antinociceptivos (333). Outros extratos também foram utilizados para comprovar a atividade antinociceptiva de *F. vulgare*, como os extratos *n*-hexano, cloreto de metileno, acetato de etila e metanólico. Os resultados obtidos com estes extratos foram positivos, porém cada um teve uma dosagem diferente e específica para promover os efeitos esperados. A menor dosagem em

que foi visualizado o efeito foi para o extrato de cloreto de metileno (400 e 500 mg/ kg) e a maior dosagem foi para o extrato metanólico (1.500 e 2.000 mg/ kg). Além da atividade antinociceptiva todos estes extratos também apresentaram ação anti-inflamatória (37).

Atividade Anti-inflamatória

A atividade anti-inflamatória também foi revisada para o funcho, o extrato metanólico dos frutos da planta foi reportado em tratamentos com ratos e camundongos apresentando efeitos inibitórios contra doenças inflamatórias agudas e subagudas, e contra reações alérgicas do tipo IV (138, 155). O uso de outros extratos de funcho preparados com diferentes solventes como *n*-hexano, cloreto de metileno, acetato de etila e metanol em tratamento de edemas, também mostraram a proteção e diminuição dos sintomas, no entanto, as doses foram diferenciadas para cada caso, mas mesmo assim foram evidentes (37). No caso do uso do extrato etanólico preparado com as sementes de funcho, os resultados também foram satisfatórios, uma vez que diminuiu o edema de pata e se assemelhou com o fármaco padrão diclofenaco de sódio, ou seja, a dose de 100 mg/kg de extrato foi comparável com o fármaco padrão e ainda a dose de 200 mg/kg de extrato foi superior por ser mais eficaz do que a droga de referência. Os efeitos antiinflamatórios podem ser ligados à presença dos flavonóides existentes na planta, pois exibem potente ação ao inibir a síntese de prostaglandinas (137).

O extrato metanólico de *F. vulgare* (FME) foi bem eficiente para a inflamação aguda, causando uma inibição significativa do edema de pata (69%) após 3 h da injeção de carragenina e também inibiu em cerca de 70% o edema da orelha induzido por ácido araquidônico em camundongos em comparação com o grupo controle. A atividade da alanina aminotransferase (ALT) plasmática do grupo tratado com *F. vulgare* (FME) foi significativamente menor do que a do grupo controle, enquanto a atividade da aspartato aminotransferase (AST) não foi afetada significativamente em inflamação induzida por formaldeído. Além disso, este mesmo extrato ainda foi capaz de apresentar um efeito inibidor sobre a hipersensibilidade retardada (alergia tipo IV) induzida por 2,4-dinitrofluoro benzeno (DNFB). Por fim, pode-se dizer que o FME pode reduzir o risco de doenças relacionadas à inflamação (334). Os efeitos da dieta suplementada com funcho ou sua mistura com outras plantas sobre os níveis séricos inflamatórios foi destaque em outro estudo (335). Estes pesquisadores mostraram que a dieta realizada com o suplemento contendo as sementes de funcho ou sua mistura influenciaram os níveis séricos dos biomarcadores inflamatórios como o TNF- α e TGF- β , revelando uma redução significativa se comparados a grupos tratados com ciclosporina.

Atividade sobre o Trânsito Intestinal

O óleo essencial de funcho foi apontado como uma importante droga vegetal para auxiliar a manutenção das colônias de bactérias úteis no intestino de ratos, uma vez que age como um promotor de crescimento, principalmente de *Bacillus bifidus* e impede o crescimento de agentes patogênicos oportunistas, como é o caso de *Enterococcus* e *Clostridium perfringens* (106). Pode-se dizer que os experimentos sobre os benefícios das terapias probióticas sugerem uma série de usos medicinais potencialmente benéficos para o organismo. Além disso, um estudo mostrou outro efeito importante sobre o tempo de trânsito intestinal, com o uso de funcho na forma de pó. A dieta alimentar contendo funcho produziu um decréscimo significativo de 14% no tempo de trânsito (336). Uma mistura de plantas contendo os frutos de funcho também demonstrou efeito sobre o trânsito gastrointestinal (337). Em virtude de provocar esta redução, esta especiaria pode desempenhar um papel na prevenção do cancer do cólon além de auxiliar no combate à constipação (336).

Atividade Antiespasmódica

A atividade antiespasmódica também foi testada em experimentos *in vivo*, visto que o funcho vem sendo utilizado tradicionalmente para este benefício. Uma formulação de ervas composta por várias plantas e inclusive extrato de frutos de *F. vulgare* também foi examinada para atividade antiespasmódica. Por se tratar de um agente que produz efeito estimulador sobre o trânsito intestinal, pode-se explicar, pelo menos em parte, a eficácia clínica desta formulação à base de plantas para o tratamento de bebês amamentados que sofrem de cólicas (337). O efeito espasmolítico em cólicas menstruais foi testado utilizando o óleo essencial de funcho. Os resultados mostram que a planta tem capacidade de reduzir a gravidade das cólicas nestes períodos, principalmente no 2º e 3º dia da menstruação (338). Porém em outro estudo, verificou-se que o óleo não causou nenhum efeito fiável na contração uterina em dose de 25 µg/ml, esta informação é muito relevante, pois a dismenorreia parece ser uma irregularidade no movimento peristáltico no músculo uterino. Em casos de estimulação uterina por prostaglandina E2, o funcho produziu efeitos positivos, diminuindo a frequência e intensidade da contração uterina, enquanto que nos experimentos onde a indução foi realizada com oxitocina, apenas a intensidade foi atenuada (178).

Atividade Estrogênica

Na literatura também foram encontradas aplicações com preparações de *Foeniculum vulgare* para a atividade estrogênica. Em um estudo a cisplatina foi utilizada para tratar tumores sólidos, e os fitoestrogênios presentes na composição do OEF foram utilizados em conjunto para reduzir os efeitos colaterais da cisplatina, principalmente a nefrotoxicidade. Não foram encontrados dados positivos, ou seja, o óleo essencial similar ao estrogênio não se mostrou um agente nefroprotetor, porém, os fitoestrogênios desta planta não induziram danos nos rins. Além disso, os dados obtidos mostraram que OEF não reduziu os níveis de uréia, de creatinina sérica, valor dos danos teciduais renais, peso do rim e alterações no peso corporal, e os níveis séricos e teciduais de nitrito não alteraram significativamente (340).

Experimentos realizados com ratos machos demonstraram que o extrato de acetona preparado com os frutos de funcho, diminuiu significativamente a concentração total de proteína em testículos e vasos deferentes, porém aumentou a dosagem em vesículas seminais e glândulas da próstata. Enquanto isso, nas fêmeas, a administração oral do extrato conduziu a cornificação vaginal e ciclo estro. Um fato interessante foi observado com relação às dosagens do extrato, uma vez que em doses moderadas causaram aumento no peso das glândulas mamárias e em doses mais altas aumentaram o peso do oviduto, endométrio, miométrio, colo do útero e também da vagina.

Além disso, sua eficácia na redução ou o alívio da dor de dismenorreia é comparável ao ácido mefenâmico. A administração de doses diferentes do óleo essencial para ratos reduziu significativamente a intensidade da ocitocina e prostaglandina E2, bem como reduziu a frequência das contrações induzidas por ela, mas não com ocitocina (138). Outro estudo de revisão referiu-se ao funcho como promotor da atividade estrogênica para aumentar a secreção de leite, promover a menstruação, facilitar o nascimento, aliviar os sintomas do climatério masculino e aumentar a libido (155).

Tradicionalmente, o funcho também é utilizado para o tratamento da infertilidade feminina, sendo investigado, portanto, os efeitos do extrato sobre a foliculogênese em camundongos. De acordo com Khazaei e col. (341), os componentes estrogênicos do funcho, como a diosgenina são capazes de aumentar o número de folículos ovarianos em crescimento. Deste modo, o fato do extrato de funcho ter um efeito na foliculogênese *in vivo* é condizente com a sua utilização na medicina tradicional como um agente de reforço da fertilidade, porém estudos são sugeridos para a compreensão dos mecanismos exatos subjacentes a estas ações e prováveis mudanças nos níveis hormonais.

Estudo foi realizado (342) a respeito dos benefícios de *Foeniculum vulgare* sobre a osteoclastogênese, inibidora da reabsorção óssea e preventiva da osteoporose. Sendo assim, foi demonstrado que o extrato aquoso do preparado com as sementes do funcho suprime a diferenciação dos osteoclastos e da reabsorção óssea dos osteoclastos maduros. Além disso, impede a diminuição de massa óssea induzida por ovariectomia, especialmente no osso trabecular, e aumenta a resistência do osso. Portanto, *Foeniculum vulgare* Miller pode ser um recurso natural benéfico para a prevenção ou tratamento de perda de massa óssea induzida por deficiência de estrogênios.

Atividade Colecinética

O fruto do funcho na forma de extrato bruto também exerce um efeito positivo sobre a secreção biliar, fazendo com que o fluxo aumente em 33% do volume em dose de 500 mg/kg, sendo altamente e estatisticamente significativo. Além disso, a concentração de bilirrubina biliar foi usada como um marcador de diluição biliar, como o teor desta permaneceu inalterado, indicou que o aumento no volume de bÍlis foi um reflexo do aumento da secreção hepática em vez de um resultado de um processo de diluição (180).

Atividade Citotóxica

A atividade citotóxica do funcho foi avaliada em alguns estudos. No primeiro experimento a citotoxicidade da droga vegetal foi realizada através da avaliação do índice mitótico, o qual é um indicador desta característica tóxica. Os resultados obtidos mostraram que houve uma diminuição no índice mitótico altamente significativa, indicando atividade mitodepressiva marcada, além disso, o extrato etanólico de frutos da planta, em doses de 0,5, 1 e 3 g/kg administradas via oral, não causaram quaisquer mortes (180). No segundo experimento foi utilizado o extrato metanólico de sementes de funcho, o qual não provocou mortes, no entanto, alguns efeitos colaterais ocorreram como a perda de apetite e piloereção em doses de até 500 mg/ kg. Em geral, os efeitos secundários foram observados às 24 horas após a injeção de 1.000 mg/ kg, sendo eles a sedação, distúrbios do movimento, a ausência de resposta a um estímulo externo, fraqueza dos membros traseiros e hiperatividade transitória, sendo que para os ratos sobreviventes ao tratamento, estes sintomas desapareceram em uma semana após a injeção (234).

Foi observado em experimentos utilizando suplementos de ervas contendo funcho que houve a inibição do crescimento em tumores de cancer da próstata - PC3 (independente de

androgênicos) e CWR22 (dependente de androgênio) tratados com cinco diferentes suplementos de ervas contendo extrato de semente de funcho a 22,5 mg (339). Um suplemento (FBL101) demonstrou ser superior quanto ao efeito inibitório sobre o crescimento do tumor em relação aos outros quatro suplementos na prevenção, mas o mesmo não foi verificado no estudo de intervenção. Com relação à tendência a diminuir os níveis de VEGF no plasma de ratos portadores de tumor PC3 tratados com os suplementos, foi observado que um dos suplementos (PP) obteve redução significativa do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Enquanto que em camundongos CWR22 portadores de tumor, os níveis de VEGF no plasma foram significativamente diminuídos a níveis indetectáveis pelo suplemento FBL101. Portanto, através destes dados, pode-se dizer que os suplementos à base de plantas contendo extrato de funcho possuem atividade antitumoral, tanto hormônio-dependente e hormônio-independente no câncer de próstata. O estudo de Mohamad e col. (234) também avaliou a atividade antitumoral, porém utilizou as sementes de funcho na forma de extrato metanólico (FSME) para a sua pesquisa. Eles avaliaram que os grupos onde foi inoculado o Carcinoma de Ascite de Ehrlich (EAC) e posteriormente tratados com 100 mg/kg de extrato houve redução significativa, obtendo uma resposta mais efetiva do que os outros grupos com uma percentagem de inibição do crescimento de tumor de 94,46%, portanto, bem significativa. Outro ponto importante deste estudo foi a avaliação da capacidade do extrato de funcho servir como um radioprotetor não tóxico em camundongos. Assim, em todos os grupos tratados com FSME, a taxa de sobrevivência foi melhorada, visto que nos outros grupos a mortalidade foi de 100%. Logo, FSME não provocou mortes, e nenhuma diferença significativa no peso corporal foram observados até uma dose de 100 mg/kg. No entanto, alguns efeitos colaterais ocorreram, como perda de apetite e piloereção, em doses de FSME até 500 mg/kg. Em geral, os efeitos secundários foram observados às 24 horas após a injeção, onde percebeu-se a sedação, distúrbios do movimento, ausência de resposta a um estímulo externo, fraqueza dos membros traseiros, e hiperatividade transitória. Nos ratos que sobreviveram ao tratamento, estes sintomas desapareceram em uma semana após a injeção.

Metabolismo do estragol

Um estudo foi realizado para avaliar a dinâmica dos metabólitos existentes no chá preparado com os frutos de *Foeniculum vulgare*. O metabolismo do estragol, potente cancerígeno, foi examinado por análises dos seus metabólitos no plasma sanguíneo e na urina. Cerca de 20% da dose de estragol foram detectados como os dois metabólitos urinários. Os

80% restantes da dose pode ser atribuído ao produto de oxidação de 1'-hidroxiestragol, denominado de 1'-oxoestragol (OHE), e seus adutos de glutathiona, que tem sido modelados como metabólitos principais (343). Curiosamente, os metabólitos específicos de estragol ainda eram detectáveis ao consumir uma mistura de fragrâncias diferentes presentes no chá de funcho. Portanto, é possível concluir que um excesso de *trans*-anetol, o principal componente olfativo do funcho, não interfere com o metabolismo do estragol, ao passo que as influências sobre a composição quantitativa dos metabólitos não podem ser excluídas. Quanto às conclusões sobre o risco tóxico devido ao consumo de funcho, deve-se enfatizar que estragol é rapidamente metabolizado e OHE é rapidamente excretado como ácido glicurônico conjugado. A presença de um conjugado de ácido sulfúrico não pôde ser confirmada, possivelmente devido à sua elevada reatividade e instabilidade.

4.3.2.3 Ensaaios *ex vivo*

A fim de avaliar a atividade farmacológica que o funcho exerce sobre o organismo, foram realizadas também análises *ex vivo*, sendo que foram encontrados seis experimentos, os quais avaliaram a atividade antioxidante, hepatoprotetora, sobre a osteoclastogênese e relaxante. No Chile foi realizado um estudo para avaliar a capacidade antioxidante de preparações comerciais de plantas medicinais contendo o funcho sobre microssomas de fígado de ratos e verificar os efeitos sobre as enzimas de biotransformação. O resultado encontrado para estes compostos medicinais hidroalcoólicos foi positivo, uma vez que inibiram a atividade das enzimas microssomais e tióis e impediram as alterações oxidativas de biotransformação, fenômenos estes, induzidos por Fe^{3+} /ascorbato. Eles também inibiram a UDP-glucuroniltransferase (UDPGT), GSH-transferase (GST), e N-desmetilação, e as atividades do citocromo P450 monooxigenase, em menor escala, na ausência de estresse oxidativo. Este último fenômeno pode ser devido à presença de substratos lipofílicos nas preparações à base de plantas. Assim, microssomas poderiam ser um bom sistema biológico para avaliar ambas as propriedades antioxidante e as possíveis interações de preparações à base de plantas com as enzimas envolvidas na biotransformação de xenobióticos (225).

Pesquisadores egípcios também avaliaram as atividades antioxidante e hepatoprotetora de extrato metanólico a 80% (MeOH), bem como frações de acetato de etila (AcOEt) e butanol (BuOH) do funcho selvagem (*Foeniculum vulgare* (subsp. *piperitum*)) e funcho cultivado (*F. vulgare* var. *azoricum*). Eles mostraram que MeOH foi capaz de proteger as células do efeito hepatotóxico do paracetamol, isto é, a concentração de 12,5 $\mu\text{g/ml}$ produziu efeito 100%

hepatoprotetor contra o efeito tóxico de 25 mM de paracetamol, portanto sendo considerada uma planta hepatoprotetora. A atividade antioxidante foi medida pela eliminação de radicais livres (DPPH). As frações AcOEt e BuOH do funcho selvagem exibiram uma atividade de eliminação de radicais superiores ao do funcho cultivado. Ao mesmo tempo em que os compostos 3,4-dihidroxi-fenetilalcool-6-O-cafeoil- β -d-glucopiranosídeo, apresentaram uma atividade muito alta de eliminação de radicais em comparação com a de Trolox, enquanto o composto 3',8'-binaringenina proporcionou uma atividade moderada. Logo, pode-se dizer que as plantas são uma potencial fonte de antioxidante natural (205).

Outro estudo encontrado para o funcho foi a atividade sobre a osteoclastogênese. Para localizar compostos naturais que possam inibir este efeito, foram analisados extratos vegetais sobre culturas de medula óssea, sendo que um extrato aquoso preparado com as sementes de *Foeniculum vulgare* Miller (FVM), a baixa concentração, como as utilizadas tradicionalmente para tratamento de uma variedade de doenças, inibe a atividade de diferenciação de osteoclastos e reabsorção óssea dos osteoclastos maduros, assegurando que estes efeitos inibitórios não se aplicam a citotoxicidade, sendo um potencial para aliviar doenças relacionadas com a osteoporose. Além disso, a administração de FVM impede a diminuição de massa óssea induzida por ovariectomia, especialmente no osso trabecular, e aumenta a resistência do osso. Por conseguinte, *Foeniculum vulgare* Miller pode ser um recurso natural benéfico para a prevenção ou tratamento de perda de massa óssea induzida por deficiência de estrogênios (342).

Para o efeito relaxante foram encontrados três estudos, o primeiro foi realizado na Colômbia e avaliou o efeito das infusões de folhas secas de *F. vulgare* a 10% e uma infusão com mistura 1:1 com outra planta (*Ocimum basilicum*), sobre o tônus de íleo contraído pela indução de KCl. Estes estudos buscaram evidência científica para sustentar o uso popular da planta para minimizar os sintomas espasmódicos em algumas enfermidades gastrointestinais. Assim, para o funcho, a uma dose máxima de 3 ml, foi visualizada a diminuição do tônus de íleo contraído, obtendo uma média do percentual de relaxamento de 68,40% enquanto que a mistura foi de 67,20%. Sobre a mistura, pode-se dizer ainda, que não foram encontrados efeitos aditivos, mesmo se tratando de duas plantas com efeitos semelhantes. Além disso, o efeito relaxante das infusões dependeu claramente das doses utilizadas em ambas as análises, sendo mais efetiva na dose descrita acima, ou seja, o efeito relaxante das infusões possui uma relação dependente da dose (344).

Mais um estudo avaliou o efeito relaxante em traquéia isolada, onde se verificou o efeito inibitório de extrato aquoso, etanólico e óleo essencial de *Foeniculum vulgare* sobre

traqueia isolada de cobaias pré-contraída com 10 mM de metacolina. O extrato de etanol e o óleo essencial de *Foeniculum vulgare* demonstraram um significativo efeito relaxante na contração de traquéais induzida por metacolina em comparação com o controle negativo. Além disso, o efeito do extrato de etanol comparado ao grupo medicado com diltiazem foi significativamente maior. Estes resultados confirmam os efeitos broncodilatadores de extrato etanólico e óleo essencial de *Foeniculum vulgare*. No entanto, no que se refere ao efeito de KCl nos canais de cálcio, os resultados indicaram que o efeito inibitório do extrato de etanol e óleo essencial da planta sobre os canais de cálcio não contribui para a seu efeito relaxante (broncodilatador) sobre as cadeias traqueais. Os resultados sugerem que o efeito da planta está na abertura de canais de potássio, que podem contribuir em seu efeito relaxante sobre as cadeias de traqueia de cobaia (345). Contudo, o extrato aquoso não apresentou efeito relaxante, o que pode estar associado a um nível menor de substância ou pela presença de uma maior quantidade de anetol no extrato aquoso do que em óleo essencial e extrato etanólico, isto porque o anetol tem um efeito contrátil no músculo liso (345).

A última investigação foi a respeito do efeito relaxante sobre o sistema cardiovascular, onde o extrato aquoso de funcho foi estudado quanto ao seu efeito hipotensor em cobaias hipertensas (SHR) e normotensas (WKY). Os resultados obtidos mostraram que o funcho é eficiente para baixar a pressão arterial sistólica de SHR, promovendo a excreção de água, de sódio e de potássio, o mesmo efeito não pôde ser observado em WKY. Além disso, os efeitos vasculares do extrato de funcho foram menos pronunciados e foram bloqueados por N-nitro-L-arginina, indicando que a atividade hipotensiva do extrato parece ser mediada por diferentes vias, através das atividades diurética e natriurética. Outro ponto importante a ser ressaltado neste estudo *ex vivo* são os efeitos do extrato sobre a resposta contrátil da aorta mediante uma solução de 100 mM de KCl. Assim, a resposta contrátil de anéis de aorta não foi afetada após o tratamento com *Foeniculum*, ou seja, não houve efeito significativo *ex vivo* nas respostas contráteis para KCl do tratamento com extrato vegetal, principalmente em aorta de WKY, bem como o tratamento de plantas não teve efeito em contração Nad evocadas de aorta de WKY. Deste modo, os resultados apresentados mostram que o extrato aquoso da planta age por mecanismos diferentes e pode ser complementar a outros tratamentos, apoiando o uso da decocção aquosa de *Foeniculum vulgare* como tratamento anti-hipertensivo na medicina tradicional (324).

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

Foram encontrados na literatura vinte e um trabalhos relacionados a estudos em humanos e foram classificados como estudos clínicos com a utilização do *Foeniculum vulgare*. Um trabalho relacionado a ensaio clínico Fase I, quinze artigos relacionados a ensaios clínicos Fase II, três artigos relacionados a ensaios clínicos Fase III, um trabalho de revisão sistemática e um estudo observacional.

4.4.1 Fase I

O efeito de um creme tópico (emulsão) contendo 4% de extrato de funcho (*Foeniculum vulgare*) foi avaliado em relação a parâmetros funcionais da pele como o conteúdo de sebo, a melanina da pele, e eritema cutâneo, usando a base sem extrato como controle (346). O estudo foi desenhado simples cego, de comparação entre dois cremes aplicados em 11 voluntários saudáveis do sexo masculino com idade média de 45 anos. As aplicações dos cremes foram realizadas nas faces dos voluntários. Os voluntários foram convidados a usar uma quantidade que pode ser facilmente absorvida na pele. Cada voluntário aplicou creme à noite no rosto, pelo período de 12 semanas e a medição ocorreu na 2^o, 4^o, 6^o, 8^o, 10^o e 12^o semana de manhã, às 10:00. A base não mostrou aumento significativo ($p > 0.05$) ao passo que a formulação ativa mostrou diminuição significativa ($p \leq 0.05$) de melanina da pele e do conteúdo de sebo, o que pode ser atribuído à presença de ácido linoleico e oleico no funcho. Análise estatística mostrou que a formulação exerceu uma diminuição significativa, indicando que possuía efeito anti-eritema. Segundo os autores, a formulação pode, portanto, ser utilizada com segurança para o tratamento de acne e como um agente de branqueamento da pele em indivíduos do sexo masculino.

4.4.2 Fase II

Entre os quinze trabalhos encontrados na literatura pesquisada e avaliados, verificaram-se estudos realizados em humanos para uso tópico e oral do funcho. Em relação ao uso tópico, o funcho foi avaliado sobre o hirsutismo e o linfedema. Os efeitos emenagogo, antiespasmódico e laxativo foram testados com preparações de uso oral.

Efeito anti hirsutismo

O efeito do gel de uso tópico contendo 3% de extrato de funcho (*Foeniculum vulgare*) sobre o hirsutismo idiopático leve a moderado foi avaliado (347). O gel foi preparado com extrato hidroalcoólico de sementes de funcho, previamente concentrado e incorporado à base na porcentagem descrita acima. O ensaio clínico foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Pacientes com hirsutismo idiopático leve a moderado limitado a face (lábio superior, e queixo) e com idade entre 15 e 45 anos foram incluídos no estudo. Foram avaliadas 22 mulheres para cada grupo, observadas durante 24 semanas. O estudo indicou que o gel de funcho 3% foi eficaz na diminuição de espessura de pelos em mulheres com hirsutismo idiopático leve a moderado, porém o estudo apresenta algumas limitações como a falta de padronização do extrato na formulação. Em outro estudo, duplo cego, trinta e oito pacientes foram distribuídas aleatoriamente em três grupos (Grupo 2%, Grupo 1% e Grupo Placebo) e foram avaliadas com objetivos semelhantes (348), neste estudo o extrato foi determinado quanto ao teor de anetol. Quarenta e cinco pacientes do sexo feminino com idade entre 16-53 anos (idade média de 29 anos) com formas leve a moderada de hirsutismo idiopático localizada na face foram incluídas no estudo, sendo divididas nos três grupos de tratamento. O estudo foi realizado durante doze semanas, e a cada 4 semanas foi avaliado o diâmetro do pelo, e a satisfação subjetiva da paciente foi registrada. A eficácia do tratamento com o creme contendo 2% de extrato foi melhor do que o creme que contém 1% de extrato de funcho e ambos foram mais potentes do que o placebo (nível de significância: $\alpha \leq 0.01$).

Outro estudo foi conduzido para verificar o efeito da massagem com creme contendo OEF na aromaterapia sobre o linfedema (349). O artigo descreve um estudo randomizado de auto-massagem e cuidados com a pele usando um creme contendo óleos de aromaterapia contra auto-massagem e cuidados com a pele usando um creme sem óleos de aromaterapia sobre as medições objetivas de volume de membros e alívio dos sintomas medidos pelo “*Measure Yourself Medical Outcome Profile 2*” (MYMOP2) em uma amostra de pessoas com linfedema. Os resultados indicam que a auto-massagem e cuidados da pele melhoraram significativamente o alívio dos sintomas identificados pelo paciente e o bem-estar para esta amostra. Ela também reduziu ligeiramente, mas não significativamente, o volume do membro. No entanto, óleos de aromaterapia, cuidadosamente escolhidos com base no que eles devem trazer de benefícios para este grupo, não pareceram influenciar a melhora nessas medidas.

Efeito emenagogo

Uma sequencia de trabalhos foram publicados com o objetivo de demonstrar o efeito do funcho nos sintomas relacionados à dismenorreia, a partir do uso na medicina tradicional Iraniana (138, 350). Estudo conduzido por Amjadi e col. (351) objetivou determinar a eficácia de extrato de *Foeniculum vulgare* Mill. na gravidade e duração do sangramento menstrual em alunas da Universidade Shahid Beheshti (Teerã) no ano de 2005. Este trabalho foi realizado como um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Noventa mulheres completaram o estudo, divididas em grupo de tratamento (n=46) e grupo placebo (n=44). A gravidade e duração do sangramento foram avaliadas no início e ao longo de dois ciclos menstruais da investigação por meio de questionários validados. A análise de dados com medições repetidas mostrou que após o tratamento, não houve aumento em nenhum dos grupos, quanto à gravidade média e duração do sangramento menstrual em comparação com antes do tratamento, e não houve diferença significativa entre os dois grupos. Este estudo demonstra que o extrato de *Foeniculum vulgare* e placebo não aumentam a gravidade e duração do sangramento menstrual, sugerindo que o extrato não tem nenhum efeito sobre o sangramento menstrual.

Em um segundo estudo, comparou-se o efeito do OEF (*Foeniculum vulgare* var. *dulce*) ao ácido mefenâmico para o tratamento da dismenorréia primária num coorte de setenta mulheres, de 15-24 anos de idade (361) e ao final trinta casos foram avaliados por três ciclos. O tratamento consistiu num produto comercial contendo 2% de OEF e a intensidade da dor foi relatada utilizando uma escala de 10 pontos, linear analógica. No primeiro ciclo nenhuma medicação foi dada (ciclo de controle). No segundo ciclo, os casos foram tratados com ácido mefenâmico (250 mg / 6h oralmente) e no terceiro ciclo, a essência do fruto de funcho com 2% de concentração (25 gts / 4h oralmente). Concluiu-se que a essência de funcho pode ser usada como um medicamento seguro e eficaz de ervas para a dismenorreia primária, no entanto, pode ter uma potência menor do que o ácido mefenâmico nas doses utilizadas no estudo.

Trabalhos também foram desenvolvidos para avaliar o uso concomitante do funcho com outras substâncias que contribuem na melhora dos sinais e sintomas da TPM. Um estudo comparou o efeito do extrato de funcho com a vitamina E sobre a intensidade dos sintomas da dismenorréia primária. Um estudo simples cego, randomizado, controlado por placebo foi realizado em alunas que sofriam de dismenorreia primária (n=75). Elas foram divididas em três grupos que receberam extrato de funcho, vitamina E, e placebo (362). Os grupos receberam tratamento em dois períodos menstruais consecutivos, utilizando as drogas, quatro vezes por dia a partir do início do sangramento até três dias. A intensidade da dor diminuiu nos grupos

extrato de funcho e vitamina E. Houve diferença significativa da intensidade da dor durante o segundo ciclo e a redução foi maior no grupo que recebeu o extrato de funcho. Os sedativos foram usados em menor quantidade quando comparado com o início do tratamento em grupos de extrato de funcho e vitamina E, no entanto, esta diferença não foi significativa em comparação com o grupo placebo.

O uso de extrato de funcho somado à vitamina E foi comparado com o ibuprofeno em um estudo cruzado, duplo cego, randomizado com estudantes universitárias (n=68) que sofriam de dismenorréia primária. Os grupos usaram combinação de Extrato de Funcho / Vit. E ou ibuprofeno em dois meses de avaliação. Intensidade da dor foi mensurada pela "*Visual Analog Scale* (VAS), com uso de uma linha de 10 cm indicando intensidade da dor. Concluiu-se que a combinação de extrato de funcho / vitamina E é eficaz em diminuir a intensidade da dor da dismenorréia primária (363). O extrato encapsulado de funcho (30 mg de extrato de funcho) foi testado com o mesmo objetivo num estudo clínico duplo-cego controlado com placebo em pacientes com dismenorreia primária (n=50) (364). Também foi usada uma escala visual para a mensuração da dor. Ambos os grupos tiveram os sintomas aliviados, mas houve diferença significativa entre o grupo estudo e o grupo placebo. O grupo estudo mostrou resultados mais eficazes do que o placebo no alívio da dor. Todos estes trabalhos demonstram que o extrato de funcho, que tem poucos efeitos secundários pode ser utilizado para tratar a dismenorreia primária.

Outro estudo de comparação de intensidade de dor de estudantes entre os grupos funcho e ácido mefenâmico mostrou que não houve diferença significativa no alívio da dor entre ambos os grupos (360) de estudantes com sintomas de dismenorreia primária (n=60). A intensidade da dor foi mensurada pela *Visual Analog Scale* (VAS), com uso de uma linha de 10 cm indicando intensidade da dor. A comparação da gravidade do sangramento no grupo estudo antes e após a intervenção foi demonstrada desde o primeiro dia até o quinto dia. Parece que funcho pode ser eficaz na redução da gravidade da dismenorreia, mas com aspecto negativo relatado pela maior parte das voluntárias de que tem um sabor desagradável.

Efeito antiespasmódico

Outra linha de trabalhos buscou avaliar os efeitos do funcho nas cólicas infantis devido à atividade antiespasmódica. Foi realizado um estudo controlado por placebo, duplo-cego, randomizado, para determinar o efeito terapêutico da preparação do óleo de semente de funcho em bebês com cólica (352). As crianças (n=125) na faixa etária de 2 a 12 semanas, com

diagnóstico de cólica foram incluídas no estudo, se satisfeitos os critérios que definem as cólicas como um período de irritabilidade inexplicável; agitação; e choro, com duração superior a 3 horas por dia e pelo menos 3 dias por semana, e continuando por mais de 3 semanas em casos severos. Foram excluídos do estudo prematuros; crianças com doenças crônicas ou doenças agudas; lactentes ganhando menos do que 30 gramas por dia durante um período de 1 semana antes do estudo; crianças que receberam medicação; e as crianças com um tempo de choro acumulado estimado em menos de 9 horas por semana. Os bebês incluídos no estudo não foram testados para a alergia ao leite, e continuaram com suas dietas. Nem o pediatra nem os pais estavam cientes do conteúdo das embalagens com medicamento. Os pais foram instruídos a anotar os episódios de cólica, número de despertares noturnos, quantidade de emulsão consumida ou placebo, e frequência de administração. Todos os episódios de choro que duraram mais de 15 minutos foram registrados, e o choro cumulativo por uma semana foi calculado. Os registros foram inscritos por 21 dias: 7 dias antes da avaliação, durante a avaliação de sete dias e sete dias após a avaliação. A eliminação da cólica com o uso de emulsão de óleo essencial de funcho foi significativamente maior do que nas crianças do grupo controle ($p < 0.01$). Houve uma melhora significativa da cólica no grupo de tratamento em comparação com o grupo controle [redução do risco absoluto (RRA) = 41% (IC 95% 25 a 57), número necessário para tratar (NNT) = 2 (95% CI 2 a 4)]. Os efeitos colaterais não foram relatados para crianças em ambos os grupos durante o julgamento. Este estudo sugeriu que emulsão de óleo de semente de funcho é superior ao placebo na redução da intensidade da cólica infantil.

Outro estudo também foi conduzido para verificar o efeito do óleo essencial de funcho (OEF) sobre cólicas infantis e consequente choro excessivo de crianças, sendo o controle um xarope de água (353). Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que abrangeu 81 crianças de até 4 meses de idade. O grupo experimental recebeu essência de funcho com doses de uma colher de chá e uma colher de sobremesa que foram prescritos para pacientes com menos de um mês de idade e pacientes de 1-4 meses de idade, respectivamente, durante o período de uma semana. O grupo controle recebeu xarope de água, com as mesmas doses para os grupos de idade semelhante, durante uma semana. Foi avaliada a duração do choro antes e depois do tratamento para o grupo funcho e o grupo placebo. O tempo de choro nas últimas 24 horas foi classificado em 3 grupos, a saber: com menos de 60 minutos, 60-120 minutos e mais de 120 minutos e foi avaliado antes e nos dias 3 e 7 de tratamento. Os valores pré e pós-tratamento para a duração do choro no grupo funcho e grupo placebo mostraram uma diferença significativa. Diferentemente do estudo anterior, nenhuma diferença

estaticamente significativa foi observada entre os dois grupos após o tratamento, demonstrando que tanto a essência de funcho quanto o xarope de água são eficazes no alívio da cólica infantil. Neste sentido, os dois estudos relatados apresentaram resultados contraditórios.

Também foi verificado o efeito antiespasmódico de uma composição fitoterápica contendo *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* e *Melissa officinalis* (354). Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em crianças amamentadas (n=93) com sintomas de cólicas severas, recrutadas entre pacientes atendidos no Departamento de Pediatria do Hospital Infantil Rainha Margherita da Universidade de Turim (Italia). Cólica severa foi definida como história persistente de chorar sem motivo aparente várias vezes ao dia, por um período total ≥ 4 h/dia, por mais de 4 dias por semana, sem resposta aos procedimentos de consolação comuns. Os pais escreveram um diário estruturado, registrando o início do tempo de chorar, quando o medicamento foi administrado, o fim do tempo de chorar e quaisquer efeitos secundários que observaram para os 7 dias de terapia. O placebo consistiu de uma formulação com aroma e sabor característicos da composição fitoterápica. Nenhum efeito colateral foi relatado. O estudo mostrou que a cólica no lactente melhora, pois houve diminuição significativa ($p < 0.005$) no tempo de choro dentro de uma semana de tratamento com o extrato baseado em *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* e *Melissa officinalis*. A redução do tempo de choro foi superior no grupo tratado com a formulação.

A eficácia e tolerância de um composto com extratos de frutos de *Carum carvi* (caraway), frutos de *Foeniculum vulgare* (fennel), folhas de *Mentha piperita* (peppermint) e partes aéreas de *Artemisia absinthium* (wormwood) no tratamento de queixas abdominais superiores foi comparada com a eficácia e tolerância de gotas de cloridrato de metoclopramida em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado (n=60, 18 a 85 anos). Durante as duas semanas de tratamento e observação do uso do fitoterápico, foram demonstrados resultados estatisticamente significativos ($\alpha \leq 0.05$), em comparação à preparação sintética no alívio de todos os sintomas. Os pacientes foram questionados após uma semana de tratamento e no final avaliaram a sua condição em uma escala analógica (0 = indisposição mais grave, 100 = estado muito bom). Estes resultados foram confirmados por uma avaliação subjetiva da condição geral do paciente. Além disso, o fitoterápico causou menos reações adversas do que a metoclopramida e foi melhor tolerado ($p < 0.001$). Assim, esta combinação de plantas pode ser recomendada para queixas abdominais superiores, sem quaisquer restrições. O mesmo também

é verdadeiro para o fitoterápico composto semelhante na forma de comprimidos revestidos (365).

Efeito laxativo

Um trabalho foi conduzido para avaliar o efeito de uma composição fitoterápica contendo funcho no tratamento da constipação (355). Desenvolveu-se um estudo cruzado, controlado por placebo, randomizado, duplo-cego e que incluiu pacientes (n=20) que apresentavam constipação crônica. Dois períodos de 5 dias de tratamento e placebo foram separados por um período de intervalo de 9 dias seguindo-se o tratamento inverso. O desfecho primário foi o "*colonic transit time*" (CTT), medido através de uma técnica radiológica no qual os pacientes receberam cápsulas contendo 20 marcadores radiopacos, por três dias consecutivos. Quarenta e oito horas após a ingestão da última cápsula (dia 5 e dia 19), um raio X abdominal foi realizado e o número de marcadores presentes no cólon foi contado. Os desfechos secundários foram os sintomas diários conforme informado no questionário constipação, qualidade de vida e incidência de eventos adversos. Quaisquer novos sintomas ou anormalidades físicas/laboratoriais potencialmente relacionados com o uso do produto foram considerados como efeitos adversos por parte do médico assistente. O uso de outros laxantes durante o período de *washout* também foi medido como resultado secundário. A média de CTT avaliada por raios X foi de 15,7 horas (95%CI 11,1-20,2) no período de tratamento ativo e 42,3 horas (95%CI 33,5-51,1) durante o tratamento com placebo (p <0.001). O número de evacuações por dia aumentou durante a utilização ativa do chá; foram observadas diferenças significativas a partir do segundo dia de tratamento (p <0.001). A percepção do paciente da função intestinal foi melhorada (p <0.01), mas a qualidade de vida não apresentou diferenças significativas entre os períodos de estudo. Os resultados deste ensaio clínico randomizado permitiram concluir que o composto fitoterápico tem eficácia avaliada como laxante e é uma alternativa segura para o tratamento da constipação. Outro trabalho por sua vez (356) envolveu um estudo que examinou uma variedade de tratamentos de aromaterapia oferecidos a pacientes (n=25) que sofriam de sintomas de náuseas em um programa de cuidados paliativos de um hospital. Verificou-se o efeito paliativo sobre náusea em paciente de um hospital com a utilização de óleos essenciais, entre os quais o óleo essencial de *Foeniculum vulgare* var. *dulce* (OEF). A maioria dos pacientes que usaram o tratamento de aromaterapia relatou alívio, no entanto, os pacientes deste estudo também usaram uma variedade de outros tratamentos para os seus sintomas. Neste sentido foi impossível estabelecer uma ligação científica clara entre os

tratamentos de aromaterapia e alívio das náuseas, este estudo sugere que os óleos utilizados neste tratamento foram complementos bem-sucedidos para o alívio do sintoma. Em outra situação, uma combinação de ervas que contém *Foeniculum vulgare* reduziu a dor intestinal em 96% de 24 pacientes em um estudo controlado envolvendo pacientes com colite crônica, sendo que a defecação foi normalizada em pacientes com síndrome diarreica (161).

4.4.3 Fase III

Entre os três trabalhos selecionados de estudos clínicos na Fase III, destacam-se os trabalhos desenvolvidos com o objetivo de demonstrar o efeito nos sintomas relacionados à dismenorrea, a partir do uso na medicina tradicional Iraniana. Um estudo foi desenvolvido para avaliar o efeito benéfico do funcho (*Foeniculum vulgare*), em mulheres que sofrem de síndrome pré-menstrual (TPM) com sintomatologia de moderada a grave (357). O estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. A medicação do estudo consistiu do ativo (30 gotas de extrato de funcho a cada 8 horas, durante 3 dias) durante três menstruações. 250 mulheres foram submetidas a uma triagem inicial através do Questionário Registro Diário de Gravidade do Problema (DRSP-Q). Mulheres com TPM moderada ou severa foram selecionadas. Ao final, 60 mulheres foram incluídas no estudo. A amostra foi distribuída aleatoriamente no grupo ativo (n=30) ou no grupo placebo (n=30). A avaliação ocorreu em três ciclos reprodutivos consecutivos. Um questionário incluiu 21 itens com descrições dos efeitos físicos e emocionais da TPM "Daily Record of Severity of Problem Questionnaire (DRSP-Q)". Foi demonstrada melhora significativamente maior de todos os sintomas com o uso de extrato de funcho em comparação ao placebo ($p < 0.05$), exceto o inchaço que não foi afetado pelo tratamento. Concluiu-se neste trabalho que o funcho (*Foeniculum vulgare*) é um remédio herbal eficaz e bem tolerado para o alívio dos sintomas de mulheres com TPM moderada a grave.

Um segundo estudo foi conduzido pela mesma equipe de pesquisadores (358) para comparar os efeitos de extratos de *Echinophora platyloba* e do funcho em relação aos efeitos da TPM com uso de placebo em estudantes da Universidade Shahrekord de Ciências Médicas. Ensaio clínico randomizado simples-cego, com estudantes entre 18-25 anos divididas em três grupos (n=90) com TPM moderada a severa. Descrições dos efeitos físicos e emocionais da TPM foram realizadas através do "Daily Record of Severity of Problem Questionnaire (DRSP-Q)". Esta forma determina a gravidade da TPM usando cinco itens, incluindo: os sintomas de ansiedade, sintomas depressivos, sintomas emocionais, os sintomas de retenção de fluidos e eletrólitos e sintomas somáticos. Com base na forma de DRSP, pontuação de 0 a 4 foram

atribuídas para avaliar a gravidade dos sintomas. Foram avaliados três ciclos reprodutivos consecutivos, e a gravidade da TPM foi medida no final do primeiro e segundo ciclos menstruais antes da intervenção e os resultados foram comparados com eles após a intervenção. Os seguintes resultados foram obtidos: as diferenças foram significativas após a intervenção no grupo *Echinophora-platyloba*, no grupo funcho e no grupo placebo; não foram observadas diferenças significativas entre os grupos *Echinophora-platyloba* e funcho; os extratos de *Echinophora-platyloba* e funcho podem reduzir a gravidade da TPM; os efeitos de *Echinophora-platyloba* e funcho foram semelhantes e maiores do que o placebo. Também concluiu-se neste estudo que a administração dos extratos destas ervas foi positivo para alívio dos sinais e sintomas da TPM.

O funcho também foi comparado ao ácido mefenâmico no alívio da dor em dismenorréia primária em escolares (idade média de 13 anos) que sofriam deste sintoma. O tratamento consistiu de 30 gotas de extrato de funcho para ser utilizado no início da menstruação e depois continuamente a cada 6 horas durante os primeiros 3 dias de menstruação. 120 alunas consentiram em participar e foram divididas aleatoriamente em dois grupos de 60 alunas. Os tratamentos foram realizados em dois ciclos menstruais consecutivos e os sujeitos avaliaram a eficácia dos tratamentos no final de cada ciclo menstrual. A intensidade da dor foi relatada por indivíduos de acordo com um sistema de pontuação multidimensional verbal tendo em conta as três dimensões (necessidade de analgésicos, limitação das atividades e necessidade de descanso). A dor foi classificada em severa, moderada e leve. No grupo funcho e no grupo ácido mefenâmico, 80% e 73% das meninas, respectivamente apresentaram completo alívio da dor ou diminuição da dor, 80% do grupo de funcho e 62% do grupo ácido mefenâmico não demonstraram necessidade de descansar para aliviar seus sintomas. Não houve diferença significativa entre os dois grupos no nível de alívio da dor (359).

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.5 Estudos observacionais e de revisão

Os estudos de revisão e estudos observacionais foram considerados conjuntamente. Um estudo de revisão foi conduzido para avaliar a eficácia de produtos usados tradicionalmente como galactogogos (366). O funcho (*Foeniculum vulgare*) é bastante conhecido por seu uso no

tratamento de distúrbios de cólica e dispepsia infantis. Foi verificada uma percepção positiva de uso de funcho como um galactagogo entre quatro mulheres que relataram o seu uso. Apesar do funcho ser tradicionalmente usado como estimulante do leite, este tem propriedades estrogênicas, o que implica a supressão teórica da lactação. Durante a lactação, não foram identificadas contra-indicações para o uso do funcho, no entanto, algumas fontes sugerem que o uso deve ser limitado a longo prazo (ou seja, menos de algumas semanas de cada vez). Um breve relato de caso descreve letargia, hipotonia e vômitos nos recém-nascidos de duas mulheres que amamentaram e que consumiram grandes volumes de chá de ervas contendo alcaçuz, funcho, anis, arruda, embora não seja claro quais componentes do chá foram os responsáveis. Os sintomas desapareceram com a interrupção do chá de ervas e uma curta interrupção em efeitos adversos da amamentação (366).

Outras duas revisões foram elaboradas sobre intervenções da medicina complementar e suplementos nutricionais no choro excessivo nos cuidados primários em saúde (367, 368). Quanto às intervenções orais, demonstrou-se que o choro excessivo é significativamente reduzido por um extrato padronizado do funcho, melissa e camomila ou por uma emulsão de óleo de semente de funcho. O estado da investigação sobre a eficácia de intervenções para choro de bebês tem lacunas consideráveis. Mas há provas suficientes para a eficácia do tratamento de cólica infantil pela intervenção oral com o uso do funcho (367).

Em outra vertente, quinze ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos numa revisão sistemática. Treze estudos foram controlados com placebo. Oito eram de boa qualidade metodológica. Onze ensaios indicaram um resultado significativo em favor de medicinas complementares e alternativas. No entanto, nenhum destes ensaios clínicos randomizados foi desenvolvido sem falhas. Repetições independentes estavam faltando para a maioria das modalidades. Alguns resultados encorajadores existem para o extrato de funcho, chá de ervas mistas, e soluções de açúcar, embora tenha de se ressaltar que todos os estudos têm grandes limitações. Três estudos sobre os suplementos à base de plantas foram revisados, e todos os três relataram resultados significativos e apresentam o funcho na composição do produto utilizado. Assim, a noção de que qualquer forma de medicina complementar e alternativa é eficaz para cólica infantil atualmente não é suportada pela evidência dos ensaios clínicos randomizados incluídos. Repetições adicionais serão necessárias antes que conclusões possam ser tiradas (368).

Foram realizadas diferentes avaliações observacionais para verificar o possível efeito alergênico do funcho. Por se tratar de um estudo com humanos não foi determinada a DL₅₀. O

primeiro estudo, realizado na França, consistiu em avaliar histórias clínicas sugestivas do aparecimento de alergia alimentar imediata em 142 crianças. Extratos de alimentos comerciais diluídos 1:10 (p/v) foram utilizados, e aplicados no lábio inferior. A dose inicial foi de 1 mg e doses crescentes foram administradas em intervalos de 20 minutos até atingir a dose diária para a idade do indivíduo, somente um caso de alergia ao funcho foi observado (182). Um estudo de caso foi realizado para avaliar se a alergia alimentar vegetal seguindo de outros tipos de polinose primária pode ser tratada com sucesso com a imunoterapia específica do pólen de diferentes espécies (369). Avaliou-se o caso de uma mulher de 34 anos de idade, com polinose de longa data e síndrome de alergia oral típica (OEA) com a ingestão de funcho e pepino, e cuja OEA foi associada a edema de laringe imediato após a ingestão de melão. Foi administrado por via oral dois produtos comerciais de extrato hidróxido adsorvido de pólen de gramíneas e pólen de artemísia 50% + pólen de ervas 50%. Após 36 meses de imunoterapia específica, a paciente foi capaz de tolerar funcho e pepino no teste de provocação oral aberta, e após 43 meses o melão. Ela reintroduziu estes vegetais em sua dieta normal. Testes tópicos não mostraram reatividade a funcho fresco, houve uma redução da pápula induzida por pepino fresco. Concluiu-se que a alergia alimentar vegetal seguida de sensibilização primária aos pólenes, também pode ser efetivamente reduzida pela imunoterapia com injeção pólen-específica.

Na Espanha foram estudados alérgenos através de testes cutâneos para determinação de IgE específica, os quais mostraram resultados positivos para funcho (183). Os dados do teste cutâneo imediato resultaram em uma extensão de 41 mm² de pele afetada pelo alérgeno e não foram observadas respostas tardias (após 24 horas). Para o teste radioalergoabsorvente (RAST) foi obtido nível de IgE total de 2,1 kU/L. Neste estudo demonstrou-se a presença de alérgenos de plantas anisadas em um caso de rinoconjuntivite ocupacional e alergia alimentar. Outro estudo também mostrou que os testes cutâneos foram positivos para extrato de funcho em paciente com sensibilização ocupacional a especiarias (184). Isto indica que o funcho pode ter um potencial alergênico em pessoas com histórico de hipersensibilidade.

A capacidade alergênica também foi motivo de estudos na Itália, onde sintomas foram confirmados em pacientes alérgicos a pêssigo através do método *open food challenge* (OFC) utilizando funcho fresco para verificar sintomas cruzados. Observou-se que alguns dos pacientes não foram capazes de avançar além da dose cumulativa de 7,5 g de funcho, sem provocar sintomas, sendo que em uma paciente, a mucosa oral ficou fortemente edematosa a uma velocidade tal que a epinefrina precisou ser aplicada rapidamente. Em três casos, após 3 minutos da administração oral da planta foram observados sintomas graves, um caso de

rinorreia intensa e dispneia, um caso de eritema, e um caso de pápulas e vesículas na mucosa oral provocado por doses que variaram de 0,5 a 4 g (185).

No Marrocos, um estudo de caso com paciente epilético mostrou que o óleo essencial de funcho tem potencial para desencadear convulsão do tipo tônico-clônica generalizada, ou seja, doses elevadas possuem efeito narcótico e podem resultar em convulsões, alucinações e desequilíbrio mental. Após 2 horas da ingestão de óleo essencial de funcho, o paciente permaneceu inconsciente por 45 minutos, mesmo estando em tratamento com antiepilético, e o ataque foi acompanhado por diarreia involuntária. Pode-se dizer que o óleo essencial de funcho é rapidamente absorvido e demonstra neurotoxicidade primária, sendo assim, pacientes com epilepsia ou história de epilepsia são de alto risco e devem evitar o consumo de tal óleo (186).

Pesquisadores na Suíça também verificaram casos de epilepsia relacionados ao uso de óleos essenciais. Dois adultos que sofriam de convulsões tônico-clônicas e uma criança com status tônico generalizado, quando submetidos ao consumo de vários óleos essenciais para fins terapêuticos, sendo que nenhuma outra causa de epilepsia foi encontrada. Os resultados das avaliações mostraram que os ataques epiléticos são um efeito secundário de certos OEs e o perigo parece ser maior em crianças e em pacientes com antecedentes de síndromes epiléticas (187). Portanto, uma primeira apreensão de origem desconhecida ou agravamento de uma inexplicável epilepsia estável deve sugerir a possibilidade do uso recente de OE.

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

Os estudos pré-clínicos *in vitro* de extratos, óleo essencial e substâncias majoritárias comprovaram atividade antioxidante, antimicrobiana, antiinflamatória, citotóxica, entre outras. Os ensaios pré-clínicos *in vivo* demonstraram as atividades antioxidante, antidiabética, anticolesterolêmica, hepatoprotetora, anti-hipertensiva, antitrombótica, diurética, ansiolítica, nootrópica, analgésica, antiinflamatória, laxativa, antiespasmódica, estrogênica, colecínica e citotóxica.

Por fim os estudos clínicos indicam efeitos tópicos anti-eritema e anti-hirsutismo baseados nas atividades antiinflamatória e anti-androgênica. Os estudos sobre os efeitos sistêmicos com a utilização de formulações por via oral comprovam atividade antiespasmódica em formulações simples ou compostas nas cólicas e dispepsias infantis e também no tratamento

de adultos acometidos de colite crônica. Os estudos clínicos também evidenciam o efeito do funcho sobre os sintomas da dismenorreia demonstrando uma melhora no quadro clínico das pacientes.

Em resumo, a aplicação tópica de emulsão ou gel contendo 0,1% do OEF e 3% do EFV, respectivamente, é utilizada nos usos em afecções da pele e anexos, sendo o óleo essencial ou o extrato incorporados nas formulações semi-sólidas. A via oral é a via de utilização mais descrita a partir de formulações líquidas com o extrato ou o óleo essencial do funcho na concentração de 2%, sendo que cada gota de 1 mL da formulação contém 15,5 mg de anetol. Esta formulação mostrou-se útil no tratamento sintomático de dismenorreia primária. A atividade antiespasmódica também foi fundamentada em estudos clínicos, principalmente no alívio da cólica infantil a partir do uso de emulsões em aplicação local de 0,1% de óleo de semente de funcho e 0,4% de polisorbato-80 (agente emulsificante) em água.

4.5.1 Vias de Administração

Via oral e tópica.

4.5.2 Dose Diária

As informações sobre dose diária dependem da indicação avaliada. As recomendações citadas na literatura seguem descritas abaixo:

a. *Efeitos tópicos anti-eritema e anti-hirsutismo baseados nas atividades antiinflamatória e anti-androgênica.* Creme a 4% com extrato etanólico.

Gel a 3% de funcho

b. *Atividade antiinflamatória no alívio dos sintomas de linfedema.*

Óleo de germe de trigo com óleos essenciais de funcho, sálvia, gerânio, pimenta do reino e zimbro em um creme base.

c. *Efeitos sistêmicos pela atividade antiespasmódica em formulações simples ou compostas nas cólicas e dispepsias infantis.* Emulsão estável de 0,1% de óleo de semente de funcho e 0,4% de polisorbato-80 (agente emulsificante) em água.

Óleo essencial de semente de funcho. Doses de uma colher de chá e uma colher de sobremesa para pacientes com menos de um mês de idade e pacientes de 1-4 meses de idade, respectivamente.

Extrato composto em que cada dose consistia de um frasco com tampa contendo: *Foeniculum vulgare* Mill. var. dulce P. E. tit. em O.E. 0,05% -0,1% (164,29 mg), *Matricariae recutita* L. PE tit. em apigenina 0,3% (177,69 mg), *Melissa officinalis* L. OE tit. em ácido rosmarínico 2% (96,89 mg), vitamina B1 (0,85 mg), pantotenato de cálcio (3,24 mg), vitamina B6 (1,20 mg), maltodextrina, Syloid 244 FP. Na dose administrada, PA fornece: *Matricariae recutita* L. 71,10 mg/kg/dia, *Foeniculum vulgare* M. var. doce 65,71 mg/kg/dia e *Melissa officinalis* L. 38,75 mg/kg/dia

Produto da aromaterapia constituído de O.E. de *Foeniculum vulgare* var. dulce, *Pimpinella anisum*, *Mentha x piperita* e *Anthemis nobilis*. mistura de O.E. para uso paliativo, não especifica a dose.

Extrato hidroalcoólico de funcho, hortelã, cominho e artemisia. 25 gotas em água morna

d. *Tratamento de adultos acometidos de colite crônica.*

150 mL de chá activo (equivalente a 1 g do produto fitoterapico) constituído de 2,0 g de *Pimpinella anisum* frutos (anis verde), 2,0 g de *Foeniculum vulgare* frutos (erva-doce), 5,0 g de flor *Sambucus nigra* (sabugueiro), e 6,0 g de *Cassia augustifolia* flor (sena) para cada 15 g de mistura.

e. *Efeito sobre os sintomas da dismenorreia primária demonstrando uma melhora no quadro clínico. Via oral a partir de formulações líquidas com o extrato ou o óleo essencial do funcho na concentração de 2%, sendo que cada gota de 1 mL da formulação contém 15,5 mg de anetol.*

Extrato comercial de funcho a 2% onde cada 1 ml contém 15,5 mg de Anetol.

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

As informações sobre posologia dependem da indicação avaliada. As recomendações citadas na literatura seguem descritas abaixo:

1. *Efeitos tópicos anti-eritema e anti-hirsutismo*

- a. Aplicação tópica do creme no rosto, uma aplicação noturna ou duas vezes ao dia.
- b. Aplicação tópica do creme no rosto, uma aplicação noturna ou duas vezes ao dia.

2. *Atividade antiinflamatória no alívio dos sintomas de linfedema.*

- a. Massagem diária, juntamente com drenagem linfática.

3. *Atividade antiespasmódica em formulações simples ou compostas nas cólicas e dispepsias infantis*

- a. Mínimo de 5 mL e um máximo de 20 mL de emulsão de óleo de semente de funcho, até 4 vezes por dia, por via oral antes das refeições, e ao aparecimento de episódios de cólica. Limitar o consumo de cerca de 12 mL/kg/dia, o que proporcionaria cerca de 12 mg/kg/dia de óleo de semente de funcho.
- b. Doses de uma colher de chá e uma colher de sobremesa para pacientes com menos de um mês de idade e pacientes de 1-4 meses de idade, respectivamente.
- c. Duas vezes por dia, às 5 da tarde e 8 da manhã, alguns minutos antes de alimentação numa dosagem de 2 mL/kg/dia.
- d. SEM POSOLOGIA.
- e. 25 gotas em água morna, a 20 minutos antes das refeições, três vezes ao dia.

4. *Tratamento de adultos acometidos de colite crônica.*

- a. Três vezes por dia

5. *Sintomas da dismenorreia primária*

- a. 25 – 30 gotas da formulação contendo extrato a 2% de concentração a cada 6 - 8h, via oral.

4.5.4 Período de Utilização

As informações sobre período de utilização dependem da indicação avaliada. As recomendações citadas na literatura seguem descritas abaixo:

1. Efeitos tópicos anti-eritema e anti-hirsutismo

- a. Pelo período mínimo de 12 semanas
- b. Pelo período mínimo de 12 semanas

2. Atividade antiinflamatória no alívio dos sintomas de linfedema.

- a. Enquanto persistirem os sintomas

3. Atividade antiespasmódica em formulações simples ou compostas nas cólicas e dispepsias infantis

- a. Enquanto persistirem os sintomas.
- b. Período de uma semana.
- c. Enquanto persistirem os sintomas.
- d. Enquanto persistirem os sintomas.
- e. Enquanto persistirem os sintomas.

4. Tratamento de adultos acometidos de colite crônica.

- a. Durante 5 dias.

5. Sintomas da dismenorreia primária

- a. Iniciar a medicação no início da dor, ou utilizar no início da menstruação e depois continuamente, durante 3 dias. Ou então 3 dias antes até 3 dias após o início da menstruação.

4.5.5 Contra Indicações

Possíveis efeitos alergênicos em indivíduos sensíveis (182). Utilização em indivíduos com uso concomitante de medicamentos sedativos (186).

4.5.6 Grupos de Risco

Uso prolongado em crianças, gestantes e pacientes com antecedentes de síndromes epiléticas (187).

4.5.7 Precauções de Uso

Pode-se dizer que nas doses recomendadas, o funcho não apresenta potencial de toxicidade em humanos. Cautela deve existir quanto a possíveis efeitos alergênicos cruzados (182) e quanto ao efeito sobre o SNC em pacientes predispostos à epilepsia (187). A utilização prolongada de preparações a base de funcho deve ser limitada em crianças devido ao efeito estrogênico. Outro fator que desaconselha o uso prolongado de preparação com funcho é a presença do estragol no óleo essencial (146).

4.5.8 Efeitos Adversos Relatados

Efeito estrogênico relacionado ao uso contínuo em crianças (190).

4.5.9 Interações Medicamentosas

4.5.9.1 Descritas

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.9.2 Potenciais

Efeito estrogênico deve ser considerado em possíveis interações (155).

4.5.10 Informações de Superdosagem

4.5.10.1 Descrição do quadro clínico

Sintomas de telarca prematura em crianças, na qual há um desenvolvimento mamário isolado, sem evidência clínica de maturação sexual ou outros caracteres sexuais, nem aceleração de velocidade de crescimento ou idade óssea. Níveis de estradiol maiores do que os valores

normais. Condição associada ao uso prolongado de chá de funcho, empregado para eliminar os gases e cólicas (190).

4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Interromper a utilização do produto.

5 INFORMAÇÕES GERAIS

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

As formas farmacêuticas encontradas nos trabalhos avaliados estão descritas na Tabela 7 com as informações sobre a formulação final, o produto intermediário e a atividade pesquisada. Foram encontrados estudos para onze formulações. Outras considerações relacionadas ao controle de qualidade referem-se à embalagem e armazenamento. O produto deve ser armazenado em recipiente de vidro ou metal, bem-fechado, ao abrigo do calor e da luz. O produto pode ser utilizado durante um ano, ou seja, não deve ultrapassar este período por não ser mais seguro ou eficaz.

Tabela 7 – Informações sobre formas farmacêuticas constituídas de *Foeniculum vulgare* encontradas na literatura consultada.

N	Formulação	Extrato	Atividade	Ref
1	Creme a 4% com extrato etanolico.	Extrato Etanólico das sementes de <i>F. vulgare</i> preparado por maceração. 200 g das sementes: 1,0 L de etanol 95% por 48 h. O extrato filtrado foi evaporado em pressão reduzida a temperatura de 40°C em rotaevaporador e incorporado.	Parâmetros funcionais da pele, como sebo da pele, melanina da pele, e eritema da pele.	(346)
2	Gel a 3% com extrato etanólico de funcho.	As sementes trituradas a 0,5 mm, maceradas em etanol (80%), filtrado e evaporado sob pressão reduzida. Adicionou-se o polímero e agitou-se. Carbopol foi adicionado nesta solução durante a noite. O sistema foi homogeneizado e neutralizado pela trietanolamina.	Hirsutismo idiopático leve e moderado.	(347)
3	Cápsulas de medicamento contendo 46 mg de Extrato de <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Extrato de <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Sangramento menstrual.	(351)
4	Emulsão aquosa de 0,1% de óleo de semente de funcho e 0,4% de polisorbato-80 (agente emulsificante) em água.	Óleo essencial de semente de funcho.	Cólica infantil.	(352)
5	Óleo de germe de trigo com óleos essenciais de funcho, sálvia, gerânio, pimenta do reino e zimbro em um creme base.	Óleo essencial de semente de funcho.	Tratamento sintomático do linfedema	(349)
6	Creme contendo 1% ou 2% de extrato de funcho.	Sementes foram esmagadas e foram extraídos com etanol num aparelho soxhlet durante 5 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida (rendimento - 8%). O conteúdo de anetol do extrato foi determinado por cromatografia em fase gasosa. Creme contendo ácido esteárico, álcool cetílico, parafina, glicerina, hidróxido de potássio, metil e propil parabeno.	Hirsutismo.	(348)

7	Chá composto de ervas aromáticas: <i>Pimpinella anisum</i> , <i>Foeniculum vulgare</i> , <i>Sambucus nigra</i> e <i>Cassia augustifolia</i>	Composição contendo 2,0 g de <i>Pimpinella anisum</i> frutos (anis verde), 2,0 g de <i>Foeniculum vulgare</i> frutos (erva-doce), 5,0 g de flor <i>Sambucus nigra</i> (sabugueiro), e 6,0 g de <i>Cassia augustifolia</i> flor (sena) para cada 15 g de mistura.	Constipação crônica.	(355)
8	Tintura composta contendo: <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. dulce, <i>Matricariae recutita</i> L., <i>Melissa officinalis</i> L.	Extrato pulverizado de <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. dulce P.E. tit. em O.E. 0,05% -0,1% (164,29 mg), <i>Matricariae recutita</i> L. P.E. tit. em apigenina 0,3% (177,69 mg), <i>Melissa officinalis</i> L. O.E. tit. em ácido rosmarínico 2% (96,89 mg), vitamina B1 (0,85 mg), pantotenato de cálcio (3,24 mg), vitamina B6 (1,20 mg), maltodextrina, Syloid 244 FP. Na dose administrada, PA fornece: <i>Matricariae recutita</i> L. 71,10 mg/kg/dia, <i>Foeniculum vulgare</i> M. var. doce 65,71 mg/kg/dia e <i>Melissa officinalis</i> L. 38,75 mg/kg/dia.	Cólica infantil.	(354)
9	Produto da aromaterapia constituído de O.E. de <i>Foeniculum vulgare</i> var. dulce, <i>Pimpinella anisum</i> , <i>Mentha x piperita</i> e <i>Anthemis nobilis</i> .	Óleo Essencial de <i>Foeniculum vulgare</i> var. dulce.	Tratamento paliativo de náuseas.	(356)
10	Extrato comercial de funcho.	Extrato de Funcho Concentração: Cada gota de 1 mL contém 15,5 mg de anetol.	Síndrome pré menstrual.	(357, 359-362, 364)
11	Extrato hidroalcoólico de funcho, hortelã, cominho e artemisia.	Extrato hidroetanólico (45% etanol/água) de folhas de hortelã-pimenta (9,26 g), funcho (8,13 g), cominho (3,78 g) e artemisia (1,92 g).	Tratamento de queixas abdominais superiores.	(365)

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Foram encontrados três produtos registrados na ANVISA a partir da utilização do termo genérico *Foeniculum*. Os produtos descritos na Tabela 8 encontram-se registrados na ANVISA, seguem as informações sobre os produtos.

Tabela 8 - Produtos registrados na ANVISA que contém *Foeniculum vulgare* na formulação.

Forma Farmacêutica	Composição	Categoria	Situação
Rasura	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. / <i>Foeniculum vulgare</i> Gaertn. / <i>Senna alexandrina</i> Mill. / Catuaba / <i>Ilex sorbilis</i> / <i>Peumus boldus</i> / <i>Persea gratissima</i> Gaertn	Digestivos	Inativa
Pó Seco	<i>Pimpinella anisum</i> L. / <i>Foeniculum foeniculum</i> , Karst / Tartarato Ácido de Potássio / <i>Sambucus australis</i> , Cham & Schlecht / <i>Cassia angustifolia</i> , Vahl	Laxantes	Inativa
Pó Seco	<i>Pimpinella anisum</i> L. / <i>Sambucus nigra</i> L. / <i>Cassia angustifolia</i> L. / <i>Foeniculum vulgare</i> Gaertn.	Laxantes	Ativa

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5.4 ROTULAGEM

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

Não foram obtidas informações nos compêndios oficiais

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

As patentes referentes à espécie *Foeniculum vulgare* foram encontradas nas seguintes bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO), Gabinete Europeu de Patentes (EPO) e Gabinete de Patentes do Japão (JPO). Os resultados encontrados estão sistematizados na Tabela 9. A seleção das patentes para este trabalho baseou-se na classificação internacional: A – Necessidades Humanas; A61 - Ciência Médica ou Veterinária; Higiene.

Tabela 9 – Informações selecionadas sobre a espécie *Foeniculum vulgare* em bases nacionais e internacionais de patentes.

Base de dados	Estratégia de busca	Data	Resultados	Patentes selecionadas
INPI	Funcho	31/04/2015	4	-
EPO	Fennel AND <i>Foeniculum vulgare</i>	05/05/2015	267	82
WIPO	Fennel AND <i>Foeniculum vulgare</i>	07/05/2015	133	133
JPO	Fennel AND <i>Foeniculum vulgare</i>	08/05/2015	56	56

As patentes registradas no INPI não têm relação com o objetivo deste levantamento ou estavam com *status* de não aceitação pelo respectivo serviço de registro. Na base de dados EPO foram encontrados 267 resultados, após a seleção pela data de vigência das patentes e código internacional de classificação obteve-se 82 resultados de patentes em vigência e com utilização para a área de saúde humana e/ou animal. Na Tabela 10 estão descritas as informações básicas referentes às patentes depositadas na base EPO.

Tabela 10 – Documentos de registros de patentes da base EPO classificadas quanto ao uso para a saúde humana.

Nº do documento	Data	Título do documento
MY138305 (A)	2009-05-29	Composição para higiene oral contra o mau odor

US7955627 (B1)	2011-06-07	Composições orgânicas e métodos de utilização
WO2013150044 (A2); WO2013150044 (A3)	2013-10-10	Composição cosmética compreendendo um óleo essencial específico e um éster de um aminoácido e de um álcool graxo
MY153114 (A)	2014-12-31	Composição de alimentos para lactantes
WO2008094873 (A1)	2008-08-07	Composição terapêutica para BPH (<i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>)
US2003082245 (A1)	2003-05-01	Agente anti-inflamatório e alimentos e bebidas que contêm o mesmo
EP0799579 (B1); EP0799579 (A1)	1997-10-08	Suplemento nutricional
US2002192266 (A1)	2002-12-19	Composição nutritiva dietética e terapêutica e modo de utilização
FR2839618 (B1); FR2839618 (A1)	2003-11-21	Composição de planta medicinal para perda de peso e redução da celulite contém a mistura de várias plantas para beber como uma infusão
CN103610080 (A)	2014-03-05	Líquido oral apropriado para mulheres grávidas e usado para o tratamento de ozostomia e respectiva tecnologia de produção
FR2748936 (A1)	1997-11-28	Composição para diminuir o álcool passando para a corrente sanguínea
FR2748935 (A1)	1997-11-28	Composição para diminuir o álcool passando para a corrente sanguínea
DE19522606 (A1)	1997-01-23	Manequim para uso infantil
US2005058732 (A1)	2005-03-17	Composição farmacêutica à base de plantas para tratamento de siriásis e seu processo
NL1018637 (C2)	2003-01-28	Composição útil para, por exemplo, promover o crescimento da mama ou prevenção do câncer da mama ou de próstata, compreende lúpulo, colina e/ou cistina
NL1026972 (C1)	2006-03-07	Emulsão anti-onicogribose para tratar as unhas dos pés, contém óleo de sésamo, óleo de gérmen de trigo, azeite, óleo de semente de uva, benjoim e sal
DE202005010477 (U1)	2006-03-23	Mistura útil para aliviar a dor durante a menstruação, é composto por funcho doce, sementes de cominho, alcaravia, cereja de inverno, <i>Valeriana officinalis</i> , camomila romana, anis estrelado, <i>pill-wood</i> , salvia, <i>Heracleum persicum</i> e urtiga

US8722109 (B1)	2014-05-13	Composição composta por extratos vegetais e óleos essenciais
FR2880541 (B1); FR2880541 (A1)	2006-07-14	Composição, para uso como um complemento fitoterapico para a alimentação, compreende um extrato específico de plantas (ex: fruto de groselha, acerola, ginseng, Guaraná e <i>wrack</i>) e xilitol
US2004258775 (A1)	2004-12-23	Composição para dor de cabeça, constipação de sangue, tência, hemorróidas, constipação e alívio de acidez do estômago e método de uso da mesma
GB2333450 (A)	1999-07-28	Composições anti-ronco
US2003082246 (A1); US6884442 (B2)	2003-05-01	Agente anti-inflamatório e alimentos e bebidas que contêm o mesmo
GB2355931 (A)	2001-05-09	Tratamento anti-ronco
CN1158740 (A)	1997-09-10	Medicamento para dissolução de pedra
US2003039707 (A1); US6645533 (B2)	2003-02-27	Ativador da síntese de ATP
DE19533220 (A1); DE19533220 (C2)	1997-03-13	Composição tópica para o tratamento de flatulência e cólicas
WO2005070440 (A1)	2005-08-04	Fórmula de ervas para o tratamento de asma alérgica (asma brônquica crônica)
DE10065832 (A1)	2002-06-27	Composição redutora do peso, barato, livre de efeito colateral, composta por mistura de óleos essenciais de hortelã, bálsamo de hortelã e plantas de erva-doce em, por exemplo, solução alcoólica
US7964221 (B2); US2008166435 (A1)	2008-07-10	Composição e métodos de utilização de um imunomodulador
DE19716660 (C2); DE19716660 (A1)	1998-10-29	Preparação de ervas para o tratamento de infecções de <i>Helicobacter pylori</i>
DE202006010905 (U1)	2006-10-12	Preparação de forragens (complementar), comida (complementar) e/ou um medicamento, útil para tratar ou prevenir a diarreia, é composto por componentes de plantas/vegetal, por exemplo, folhas e frutos e materiais de condimento opcionalmente contendo dextrose
DE202006001275 (U1)	2006-06-08	Combinação de ervas, útil contra a intolerância à lactose, é composto por ervas em pó de absinto, anis, alcaravia, coentro, cúrcuma, erva-doce, erva-de-sangue, <i>burnet root</i> , zimbro e bagaço de lima

US2009274722 (A1)	2009-11-05	Composição terapêutica para o tratamento da BPH (<i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>) e ED (<i>erectile dysfunction</i>)
US2003129260 (A1); US6613362 (B2)	2003-07-10	Formulação herbal
US6200594 (B1)	2001-03-13	Composição de plantas medicinais de aumento de mama, e métodos de usar a mesma
US2013177597 (A1)	2013-07-11	Remédios herbal de semente de manga
MX2012000492 (A)	2012-04-02	Composição antifúngica de uso tópico.
DE102005053317 (B4); DE102005053317 (A1)	2007-07-12	Uso de uma composição que inclui uma mistura de extrato vegetal de funcho, tomilho e eucalipto, por exemplo, para a prevenção ou tratamento da rinite, inflamação da membrana mucosa nasal, doenças do seio frontal e bronquial
DE102007021403 (B4); DE102007021403 (A1)	2008-11-06	Fabricação de prepara do de ovos integrais para uso em formulação farmacêutica de medicamento para tratamento de lipoproteínaemia e fornecimento controlado de ingrediente de óleo de erva-doce para o sistema de transporte do paciente, envolve mistura de ovo inteiro com óleo de erva-doce
WO2014167552 (A1)	2014-10-16	Óleo essencial e aloe para o tratamento e profilaxia de inflamações causadas por demodex, especialmente blefarite marginal, uma composição farmacêutica contendo óleo essencial e/ou aloe e o uso do óleo essencial e aloe e suas composições para a produção de uma preparação, usada no tratamento e profilaxia das inflamações mencionados
CA2208236 (A1)	1998-12-18	Loção de massagem
TW200301705 (A)	2003-07-16	Uma composição farmacêutica e alimentos funcional para prevenção e tratamento de diabetes millitus
WO2004045632 (A1)	2004-06-03	Peroxissoma proliferador-ativado por receptor de ligante
US2011165275 (A1)	2011-07-07	Preparação para o tratamento do transtorno erétil
US2012231031 (A1)	2012-09-13	Composição para melhorar a lactação

US2012244179 (A1)	2012-09-27	Método natural de saúde veterinária para melhorar a lactação
WO2012130351 (A1)	2012-10-04	Composição para uso para problemas digestivos
US2009226550 (A1)	2009-09-10	Composições orgânicas e métodos de utilização
CN102307583 (A)	2012-01-04	Composições à base de plantas para o controle de parasitas hematófagos
CN101028363 (A)	2007-09-05	Uso da planta ou erva e seu óleo volátil na preparação de medicamento para tratamento da diabetes
US2007003638 (A1); US7976890 (B2)	2007-01-04	Processo para a produção de alho sem cheiro no corpo
US2013084342 (A1); US8597690 (B2)	2013-04-04	Composição farmacêutica
CN104027753 (A)	2014-09-10	Patente de produto da medicina chinesa apropriada para controle global do tabaco e seu método de preparação e uso
US2008069862 (A1); US8703174 (B2)	2008-03-20	Conjunto suplemento nutricional preservando vitaminas, minerais e ervas para animais de estimação
US2008260708 (A1)	2008-10-23	Métodos e sistemas relacionados e formulações para normalizar e melhorar química do corpo humano e capacidade de cura
WO03053377 (A1)	2003-07-03	Composição capilar
EP1310262 (A1)	2003-05-14	Composição tópica tendo células indiferenciadas de sementes de vegetais e método para usar a mesma
KR20060015597 (A)	2006-02-17	Produto cosmético contendo água mineral para remineralizante e rejuvenescer a pele
US5422100 (A)	1995-06-06	Método e produto para o tratamento de doenças de pele
US5407677 (A)	1995-04-18	Gel herbal revigorante para pele macia
US6203782 (B1)	2001-03-20	Método e produto para promover o crescimento de cabelo e tratamento de doenças da pele

DE20311290 (U1)	2003-09-18	Cosméticos contendo, por exemplo, gordura de lã, gordura de leite, rum, mel, vinho tinto, gelatina, extracto de camomila, glicerol, extrato de hortelã-pimenta e extrato de limão são ativos contra uma variedade de doenças
US6531115 (B1)	2003-03-11	Composição de ervas refrescantes e analgésica e e um processo para preparar a mesma
DE19723319 (A1)	1998-12-10	Preparações de cuidados do cabelo
US2005003976 (A1)	2005-01-06	Composições de fragrancias que estimulam os nervos simpáticos
US2003044475 (A1)	2003-03-06	Uso cosmético do lúpulo e ornitina
TW201029676 (A)	2010-08-16	Formulação para o tratamento de hipóxia e distúrbios relacionados
WO2008047153 (A1)	2008-04-24	Composições de perfumes
CH688985 (A5)	1998-07-15	Posibilidades de óleo etéreo solúvel em água.
FR2972926 (B1); FR2972926 (A1)	2012-09-28	Composição cosmética, útil para o tratamento de materiais de queratina, fibras de queratina de preferência humano, tais como o cabelo, é composta por óleo de erva-doce e tensoativo não iônico
FR2929849 (A1)	2009-10-16	Fabricação de um óleo de massagem, útil, por exemplo, na preparação de uma composição para relaxar e para agir contra o stress, é composto por três etapas sucessivas para extração realizada por cozimento lento e suave
US2012164085 (A1)	2012-06-28	Composições flavorisante
WO0195900 (A1)	2001-12-20	Desinfetantes farmacêuticos compreendendo <i>usnic</i> e óleos essenciais
WO2008044046 (A1)	2008-04-17	Composições de perfume
RU2281782 (C2)	2006-08-20	Uso de lúpulo e ornitina em cosméticos
US6673366 (B1)	2004-01-06	Sistema de valorização de mama
WO2014060792 (A1)	2014-04-24	Patch de pele para absorver as toxinas do corpo

EP2702984 (A1)	2014-03-05	Patch contendo fármaco para tratar sintomas locais
CN1090033 (C); CN1142977 (A)	1997-02-19	Almofada de pé medicinal
US2013046264 (A1)	2013-02-21	Patch de pele para absorver as toxinas do corpo
WO2008074080 (A1)	2008-06-26	Composição e método para o tratamento da IBS (<i>Irritable Bowel Syndrome</i>)
WO2014110613 (A1)	2014-07-24	Preparação de cuidados do couro cabeludo

Na base de dados WIPO foram encontrados 133 resultados com utilização para a área de saúde humana e/ou animal após a seleção pela data de vigência das patentes e código internacional de classificação de patentes em vigência. Na Tabela 11 estão descritas as informações básicas referentes às patentes depositadas na base WIPO.

Tabela 11 - Documentos de registros de patentes da base WIPO classificadas quanto ao uso para a saúde humana.

Nº do documento	Data	Título do documento
WO/2014/200449	18.12.2014	Suplemento alimentar para o tratamento e profilaxia de doenças cardiovasculares
2014084277	12.05.2014	Agentes anti-inflamatórios
2459013	25.03.2014	Composição de alimentos para mulheres lactantes
20130177597	11.07.2013	Remédio herbal de sementes de manga
2011133881	20.02.2013	Pomada para o tratamento tópico de hemorróidas
2013500028	07.01.2013	Composição nutricional para mulheres lactantes
102813884	12.12.2012	Método de preparação de loção pela Medicina Tradicional Chinesa para o tratamento de corpo frio e fraturas fechadas de tipo extremidades
102631596	15.08.2012	Composição medicinal com funções de tonificação do baço e nutrição do estômago
102614439	01.08.2012	Método de preparação de loção da Medicina Tradicional Chinesa para o tratamento de ectima de tipo húmido
1020120084975	31.07.2012	Composição cosmética contendo extrato bruto de drogas contendo a <i>Quercus dentata</i>

102600415	25.07.2012	Composição de medicamentos para o tratamento de problemas de estômago e dor de estômago e métodos de preparação respectivos
102552620	11.07.2012	Produto da Medicina Tradicional Chinesa aplicado externamente no tratamento de dismenorréia
2459013	06.06.2012	Composição nutricional para mulheres lactantes
177753	29.03.2012	Composição nutricional para mulheres lactantes
WO/2012/036446	22.03.2012	Composição para o tratamento da dermatite atópica, usando materiais naturais
1020120012744	10.02.2012	Composição cosmética contendo extratos de planta para prevenir o círculo escuro sob os olhos e clareamento
2393366	14.12.2011	Composições à base de plantas para o controle de parasitas hematófagos
101094157	14.12.2011	Alimento complementar de saúde no tratamento da diabetes usando ervas medicinais e um método de produzir o mesmo
20110300108	08.12.2011	Composições à base de plantas para o controle de parasitas hematófagos
1020110132001	07.12.2011	Composição cosmética para alívio da dermatite atópica usando extratos de ervas
1020110114360	19.10.2011	Composição contendo droga do extrato bruto de material de fermentação para prevenção ou tratamento de doenças neurodegenerativas
20110217395	08.09.2011	Composição terapêutica, bio-afetando e tratamento do corpo
1020110085622	27.07.2011	Produto de erva usando ervas medicinais naturais e um método para a fabricação do mesmo
WO/2011/080723	07.07.2011	Composição à base de plantas para distúrbios gastrointestinais
102008524	13.04.2011	Aplicação do óleo essencial de <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. para preparação de medicamento para a prevenção de aderência abdominal pós-operatória
2011042622	03.03.2011	Produto de fermentação de vegetais pertencentes ao gênero <i>Foeniculum</i>
2011037907	24.02.2011	Inibidor do metabolismo do ácido araquidônico
WO/2011/012568	03.02.2011	Composição nutricional para mulheres lactantes
2768813	03.02.2011	Composição nutricional para mulheres lactantes
101822466	08.09.2010	Colchão de saúde

WO/2010/089567	12.08.2010	Composições à base de plantas para o controle de parasitas hematófagos
2182963	12.05.2010	Composição à base de plantas com base em extratos de <i>Foeniculum vulgare</i> , <i>Murraya koenigii</i> e <i>Triphala</i>
2009298723	24.12.2009	Promotor da produção de colagénio tipo IV
101474387	08.07.2009	Preparação da Medicina Chinesa para o tratamento de doenças da próstata, micção frequente, inchaço e dor de músculo, impotência, ejaculação precoce e outras doenças
101376013	04.03.2009	Formulação para o tratamento de dismenorréia e menstruação irregular e seu método de preparação
2009040757	26.02.2009	Agente para promover a produção de laminina 5, agente normalizante dérmico da membrana basal e agente para promover a recuperação da lesão de pele
WO/2009/010835	22.01.2009	Composição à base de plantas com base em extratos de <i>Foeniculum vulgare</i> , <i>Murraya koenigii</i> e <i>Triphala</i>
2008308507	25.12.2008	Inibidor de methioninase e composição oral e produtos de comida e bebida contendo o mesmo
1020080094455	23.10.2008	Composição cosmética para clareamento com segurança da pele por compreender um extrato fermentado de pelo menos um material de medicamento com atividade inibitória da melanogênese
1020080056370	23.06.2008	Composição cosmética para a remoção de queratina, alívio da coceira, melhora da dermatite atópica, suavização, clareamento e hidratação da pele, compreendendo um extrato de ginseng ou ginseng vermelho, um extrato de <i>Acanthopanax senticosus</i> e água do mar profundo
101176552	14.05.2008	Alimento de aveia com chás medicinais estomacais com efeito antidiarréico
101143169	19.03.2008	Preparação da Medicina Tradicional Chinesa para curar inflamação peritoneal ou inflamação pleural e seu método de preparação
101143172	19.03.2008	Medicina Tradicional Chinesa no tratamento de obesidade em crianças
2008031095	14.02.2008	Inibidor de ligante de SCF (<i>stem cell factor</i>)
2007319124	13.12.2007	Alimento saudável
2007314475	06.12.2007	Agente para suprimir a síntese de triacilglicerol
2007291028	08.11.2007	Inibidor da atividade da catalase
7179479	20.02.2007	Repelente de mosquitos isolado dos frutos de <i>Foeniculum vulgare</i>

1020060135238	29.12.2006	Detergente em pó para banho, composto por materiais orientais tradicionais capazes de diminuição da poluição de água e recuperação de fadiga sem irritação ao corpo humano e o método para a preparação do mesmo
2006348053	28.12.2006	Composição para reforçar a glutatona
2006348052	28.12.2006	Composição para reforçar a glutatona
1020060118201	23.11.2006	Composição cosmética compreendendo extrato de <i>Foeniculum vulgare</i> , extrato de <i>Humulus lupulus</i> e extrato de <i>Melissa officinalis</i> (balm mint) para minimizar os poros da pele sem irritações na pele
2006182732	13.07.2006	Inibidor de tripsina
2006069948	16.03.2006	Composição cosmética e anti-envelhecimento, alimentos e bebidas que contenham o mesmo
2006063038	09.03.2006	Composição anti-envelhecimento, cosmético, alimentos e bebidas que contenham o mesmo
2006062984	09.03.2006	Composição anti-envelhecimento, cosmético, alimentos e bebidas que contenham o mesmo
1741807	01.03.2006	Composição de ervas antiúlceras
2006052143	23.02.2006	Apaziguador do stresse
20050287235	29.12.2005	Método para tratamento de úlceras de estômago com composição de extratos de ervas
2005343872	15.12.2005	Ativador da aromatase
2005298450	27.10.2005	Composição de agente profilático ou terapêutico para a síndrome da menopausa
1575604	21.09.2005	Composição (ões) herbal antiúlceras
2005179334	07.07.2005	Composição cosmética contendo extrato de <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer
2005162697	23.06.2005	Inibidor de methioninase e composição para cavidade oral, comida e bebida que contenha o mesmo
2005120003	12.05.2005	Agente <i>anticampylobacter</i> para aves
1020050030791	31.03.2005	Produtos de higiene oral contendo óleo essencial de sementes de funcho os quais libertam perfume de hortelã fresca, e conferem frescura ampliado a taxa residual dentro da boca
20050053643	10.03.2005	Medicamento externamente aplicado para hérnia do bebê
1020040097589	18.11.2004	Composição cosmética contendo extratos de esvas medicinais consistindo de <i>Punica granatum</i> Linne, <i>Trichosantes kirilowii</i> Maxim, <i>Cnidium officinale</i> , <i>Foeniculum vulgare</i> Gaertner e Angélica chinesa para

		dar excelente efeito anti-envelhecimento e de clareamento
2004238299	26.08.2004	Composição cosmética contendo água destilada a vapor proveniente de planta
WO/2004/056381	08.07.2004	Composição(s) de ervas antiúlceras
2510786	08.07.2004	Composição(s) de ervas antiúlceras
20040121029	24.06.2004	Composição(s) de ervas antiúlceras
1020040051255	18.06.2004	Composições cosméticas
1020040047588	05.06.2004	Composição medicamentosa que melhora a adesão do paciente através da mistura de componente medicinal como substância fisiologicamente ativa que causa desconforto durante a ingestão de medicamentos e componente estomáquico à base de plantas
1020040040984	13.05.2004	Método de fabricar composição relativa dos comprimidos para desistir de fumar usando ervas medicinais
1488396	14.04.2004	Medicina chinesa para o tratamento de asinodia
1020040028481	03.04.2004	Composição para controlar <i>Pediculus humanus capitis</i>
2004067634	04.03.2004	Material para crescimento de cabelo e preparação externa para a pele contendo o mesmo
2003342122	03.12.2003	Preparação de cuidados de pele
1454077	05.11.2003	Repelente de insetos isolado de frutos de <i>Foeniculum vulgare</i>
2003277226	02.10.2003	Preparação externa para a pele
WO/2003/079796	02.10.2003	Formulação sinérgica de ervas eficaz contra larvas de mosquito e o uso no controle do vetor da malária
1020030075998	26.09.2003	Composição de ervas para o banho
6623766	23.09.2003	Processo para formulação inseticida eficaz no controle do mosquito vetor da malária
1020030074057	19.09.2003	Composição anti-pityrosporum ovale contendo extratos de plantas
2003261417	16.09.2003	Preparação para cuidados da pele
2003238432	27.08.2003	Agente para acelerar acumulação do ácido hialurônico
2003201246	18.07.2003	Agente antiinflamatório e alimentos e bebidas que contenham o mesmo
WO/2003/057232	17.07.2003	Uma composição farmacêutica e de alimentos funcionais para a prevenção e tratamento de diabetes millitus

2003176208	24.06.2003	Promotor de encolhimento de gel de colágeno
1020030036269	09.05.2003	Composição fungicida contendo extratos derivados de plantas
1020030035851	09.05.2003	Composição fungicida contendo extratos derivados de plantas
1020030036268	09.05.2003	Composição fungicida contendo extratos derivados de plantas
WO/2003/035093	01.05.2003	Composição antibacteriana que abrange extrato da planta
1296637	02.04.2003	Repelente de inseto isolado dos frutos de <i>Foeniculum vulgare</i>
1294373	26.03.2003	Desinfetantes farmacêuticos compostos por ácido usnico e óleos essenciais
1020030019049	06.03.2003	Composição farmacêutica e de alimentos funcionais para a prevenção e tratamento da diabetes mellitus, contendo extrato de <i>Illicium verum</i> Hook ou <i>Foeniculum vulgare</i> Mill
2182708	01.03.2003	Vinho diurético dissolvendo a gordura acumulada consiste de videira, tomilho, alecrim e zimbro com aditivos e suco de <i>citrus</i>
1020030008710	29.01.2003	Composição cosmética
20020160065	31.10.2002	Composições à base de plantas e métodos de tratamento
2002275079	25.09.2002	Composição para melhorar glutaciona
1020020025152	03.04.2002	Composição contendo extrato derivado de produtos naturais com inibição do crescimento atividade contra caspa causada por microorganismo
2002012550	15.01.2002	Preparação de cuidados de pele
2002012537	15.01.2002	Preparação de cuidados de pele
2002012516	15.01.2002	Preparação de cuidados de pele
WO/2002/002065	10.01.2002	Um repelente de inseto isolado de frutos de <i>Foeniculum vulgare</i>
2001354539	25.12.2001	Preparação de cuidados de pele
2001354538	25.12.2001	Preparação de cuidados de pele
2001354537	25.12.2001	Preparação de cuidados de pele
WO/2001/095900	20.12.2001	Desinfetantes farmacêuticos compreendendo ácido usnico e óleos essenciais
2001335494	04.12.2001	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
2001302438	31.10.2001	Preparação para cuidados da pele

1020010070921	27.07.2001	Produção de composto para ajudar a proibição de fumar e sua composição
2000229877	22.08.2000	Formulação galênica
2000191525	11.07.2000	Composição medicinal para pele de uso externo
2000119155	25.04.2000	Loção
2000119156	25.04.2000	Loção
6042834	28.03.2000	Composição de ervas para diabetes e método de tratamento
2000063260	29.02.2000	Acelerador da decomposição lipídica e preparação dérmica para uso externo para redução de peso
2000063259	29.02.2000	Agente de aceleração da lipólise e preparação dérmica para uso externo para redução de peso
2000044439	15.02.2000	Composição para tratamento de cabelos e couro cabeludo
2000044419	15.02.2000	Extrato antimicrobiano de planta e preparação dérmica para uso externo contendo o mesmo
WO/1998/017291	30.04.1998	Um medicamento litolítico
10072336	17.03.1998	Acelerador de contração de gel de colágeno
1078154	10.11.1993	Pacote de ervas medicinais chinesas para aquecer o jiao médio e reforçar a origem
0568001	03.11.1993	Agente antiviral contendo extrato bruto.
1075649	01.09.1993	Medicina chinesa para o fígado e o estômago e o seu processo de preparação
000003931147	28.03.1991	Novo tônico de nervos contendo extrato de <i>Avena sativa</i> , usado para tratar a frigidez e aumentar a libido em mulheres
000003511862	09.10.1986	Composição farmacêutica

Na base de dados JPO foram encontrados 56 resultados com utilização para a área de saúde humana e/ou animal após a seleção pela data de vigência das patentes e código internacional de classificação de patentes em vigência. Na Tabela 12 estão descritas as informações básicas referentes às patentes depositadas na base JPO.

Tabela 12 – Documentos de registros de patentes da base JPO classificadas quanto ao uso para a saúde humana.

Nº do documento	Data	Título do documento
221739	2014	Promotor de expressão do colágeno Tipo VII
084277	2014	Agente anti-inflamatório
051944	2012	Promotor de encolhimento de gel de colágeno
042622	2011	Produto de fermentação de vegetais pertencentes ao gênero <i>Foeniculum</i>
037907	2011	Inibidor de metabolismo do ácido araquidônico
298723	2009	Promotor de produção de colágeno Tipo IV
235049	2009	Composição para controlar pragas de plantas
040757	2009	Agente para promover a produção de laminina 5, agente normalizante dérmico da membrana basal e agente para promover a recuperação da lesão de pele
308507	2008	Inibidor de methioninase e composição oral e produtos de comida e bebida contendo o mesmo
031095	2008	Inibidor de ligante de SCF (<i>stem cell factor</i>)
319124	2007	Alimento saudável
314475	2007	Agente para suprimir a síntese de triacilglicerol
291028	2007	Inibidor da atividade da catalase
348053	2006	Composição para reforço de glutathione
348052	2006	Composição para reforço de glutathione
182732	2006	Inibidor de tripsina
069948	2006	Composição cosmética antienvelhecimento, e bebidas e alimentos que contêm o mesmo
063038	2006	Composição antienvelhecimento, cosméticos que contenham o mesmo, comida e bebida que contenha o mesmo
062984	2006	Composição antienvelhecimento, cosméticos que contenham o mesmo, comida e bebida que contenha o mesmo
052143	2006	Apaziguador do <i>stress</i>
343872	2005	Ativador de aromatase

298450	2005	Composição de agente profilático ou terapêutico para a síndrome da menopausa
179334	2005	Composição de cosméticos contendo <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer extrato
162697	2005	Inibidor de methioninase e composição para cavidade oral, comida e bebida que contenha o mesmo
120003	2005	Agente <i>anticampylobacter</i> para aves
238299	2004	Composição de cosmética contendo água destilada a vapor proveniente de planta
067634	2004	Material para crescer cabelo, e preparação externa para a pele contendo o mesmo
342122	2003	Preparação de cuidados com a pele
277226	2003	Preparação externa para a pele
261417	2003	Preparação de cuidados com a pele
238432	2003	Agente acelerador da acumulação do ácido hialurônico
201246	2003	Agente antiinflamatório e alimentos e bebidas que contenham o mesmo
176208	2003	Promotor de encolhimento de gel de colágeno
275079	2002	Composição para reforçar glutathiona
012550	2002	Preparação de cuidados com a pele
012537	2002	Preparação de cuidados com a pele
012516	2002	Preparação de cuidados com a pele
354539	2001	Preparação de cuidados com a pele
354538	2001	Preparação de cuidados com a pele
354537	2001	Preparação de cuidados com a pele
335494	2001	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
302438	2001	Preparação de cuidados com a pele
236838	2000	Comida preparada usando <i>koto-sugi</i> como principal matéria-prima e a sua preparação
229877	2000	Fomento galênico
191525	2000	Composição de medicina para a pele de uso externo
119156	2000	Loção de pele
119155	2000	Loção de pele
063260	2000	Acelerador de decomposição de lipídios e preparação dérmica para uso externo para redução de peso

063259	2000	Agente acelerador da lipólise, e preparação para pele de uso externo para redução de peso
044439	2000	Composição para o tratamento de cabelos e couro cabeludo
044419	2000	Extrato da planta antimicrobiano e preparação dérmica para uso externo que contenha o mesmo
10 - 072336	1998	Acelerador de contração de gel de colágeno
08 - 301774	1996	Desinfetante de garganta
08 - 277210	1996	Composição desodorizante para <i>perming</i>
07 - 316062	1995	Composição de medicamento
07 - 025740	1995	Preparação externa para a pele

REFERÊNCIAS

1. Conforti F, Statti G, Uzunov D, Menichini F. Comparative chemical composition and antioxidant activities of wild and cultivated *Laurus nobilis* L. leaves and *Foeniculum vulgare* subsp. *piperitum* (Ucria) coutinho seeds. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(10):2056-64.
2. Tropicos. Tropicos, botanical information system at the Missouri Botanical Garden - www.tropicos.org Saint Louis: Missouri Botanical Garden; 2015 [cited 2015 15/05/2015].
3. Muckensturm B, Foechterlen D, Reduron JP, Danton P, Hildenbrand M. Phytochemical and chemotaxonomic studies of *Foeniculum vulgare*. *Biochemical Systematics and Ecology.* 1997;25(4):353-8.
4. Brasil. Farmacopeia Brasileira. In: ANVISA, editor. 5 ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010. p. 546.
5. Oliveira F, Akisue G, Akisue MK. Farmacognosia. São Paulo 1991. 412 p.
6. Bercu R, Broască L. Comparative histoanatomical aspects of the fruit of some Apiaceae LINDL. fruit used for therapeutic purposes. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology.* 2012;17(1):265-70.
7. Brasil. Farmacopeia Brasileira. In: ANVISA, editor. 4 ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2000 p. 93-4.
8. Sánchez E, García D, Carballo C, Crespo M. Estudio farmacognóstico de *Foeniculum vulgare* mill. (hinojo). *Revista Cubana de Plantas Medicinales.* 1997;2(1):19-24.
9. Wright CI, Van-Buren L, Kroner CI, Koning MM. Herbal medicines as diuretics: a review of the scientific evidence. *J Ethnopharmacol.* 2007;114(1):1-31.
10. Resolução - CNNPA nº 12, de 1978. Dispõem sobre as Normas Técnicas Especiais, revistas pela CNNPA, relativas a alimentos e bebidas. , (1978).
11. Garg VK, Singh PK, Katiyar RS. Yield, mineral composition and quality of coriander (*Coriandrum sativum*) and fennel (*Foeniculum vulgare*) grown in sodic soil. *Indian Journal of Agricultural Sciences.* 2004;74(4):221-3.
12. WHO. World Health Organization guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. In: DEDMP, editor. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 72.
13. Lal CB, Raizada BBS. Report of some fungi from some of the condiments of daily use in storage. *Defence Science Journal.* 1975;25(4):159-61.

14. Dall'Agnol L. Avaliação dos efeitos da radiação gama (Co60) sobre princípios ativos e carga microbiana de plantas medicinais. *Rev Bras Plantas Med.* 2001;3(2):45-51.
15. Brasil. RDC 10 de 09 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. In: MS/ANVISA, editor. Brasília, DF.: Diário Oficial da União; 2010.
16. Brasil. RDC 14 de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. In: MS/ANVISA, editor. Brasília, DF.: Diário Oficial da União; 2010.
17. El-Kady IA, El-Maraghy SS, Eman Mostafa M. Natural occurrence of mycotoxins in different spices in Egypt. *Folia Microbiol (Praha).* 1995;40(3):297-300.
18. Alinezhad S, Kamalzadeh A, Shams-Ghahfarokhi M, Rezaee MB, Jaimand K, Kawachi M, et al. Search for novel antifungals from 49 indigenous medicinal plants: *Foeniculum vulgare* and *Platycladus orientalis* as strong inhibitors of aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus*. *Annals of Microbiology.* 2011;61(3):673-81.
19. Borges DB, Farias MR, Simões CMO, Schenkel EP. Comparação das metodologias da Farmacopéia Brasileira para determinação de água em matérias-primas vegetais, e validação da determinação de água em analisador de umidade para *Calendula officinalis* L., *Foeniculum vulgare* Miller, *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek e *Passiflora alata* Curtis. *Rev Bras Farmacogn.* 2005;15(3):229-36.
20. Saeed MK, Ejaz N, Ahmed I, Ashraf M, Imran Ul H, Iqbal I, et al., editors. Nutritional evaluation and DPPH assay of Pakistani variety of Fennel (*Foeniculum vulgare*). 2009 ICME International Conference on Complex Medical Engineering, CME 2009; 2009.
21. Al-Dalain SYA, Abu-Darwish MS, Al-Fraihat AH, Al-Dabbas FM, Al-Dalin HK, Al-Hamaidah KD. Comparative studies of the trace elements content of some herbal tea consumed in Jordan. *Pakistan Journal of Nutrition.* 2012;11(10):818-20.
22. Garg C, Khan SA, Ansari SH, Garg M. Efficacy and safety studies of *Foeniculum vulgare* through evaluation of toxicological and standardisation parameters. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2010;2(2):43-5.
23. Ozkutlu F. Determination of cadmium and trace elements in some spices cultivated in Turkey. *Asian Journal of Chemistry.* 2008;20(2):1081-8.
24. Barros L, Carvalho AM, Ferreira ICFR. The nutritional composition of fennel (*Foeniculum vulgare*): Shoots, leaves, stems and inflorescences. *LWT - Food Science and Technology.* 2010;43(5):814-8.

25. Brandão MGL. Dossiê Técnico - Produção de chás e extratos de plantas medicinais. In: FCTMG, editor. Belo Horizonte: Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas; 2007. p. 24.
26. Fang L, Qi M, Li T, Shao Q, Fu R. Headspace solvent microextraction-gas chromatography-mass spectrometry for the analysis of volatile compounds from *Foeniculum vulgare* Mill. *J Pharm Biomed Anal.* 2006;41(3):791-7.
27. Nakamura T, Silva FS, Silva DXd, Souza MWd, Moya HD. Determinação da atividade antioxidante e do teor total de polifenol em amostras de chá de ervas comercializadas em sachets. *ABCS Health Sci.* 2013;38(1).
28. Kaur GJ, Arora DS. Antibacterial and phytochemical screening of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi*. *BMC Complement Altern Med.* 2009;9:30.
29. Sousa LA, Albuquerque JCR, Leite MN, Stefanini MB. Sazonalidade dos ductos secretores e óleo essencial de *Foeniculum vulgare* var. *vulgare* Mill. (Apiaceae). *Rev Bras Farmacogn.* 2005;15(2):155-61.
30. Pope JM, Rumpel H, Kuhn W, Walker R, Leach D, Sarafis V. Applications of chemical-shift-selective NMR microscopy to the non-invasive histochemistry of plant materials. *Magn Reson Imaging.* 1991;9(3):357-63.
31. Rumpel H, Pope JM. The application of 3D chemical shift microscopy to noninvasive histochemistry. *Magn Reson Imaging.* 1992;10(2):187-94.
32. Strehle MA, Rösch P, Baranska M, Schulz H, Popp J. On the way to a quality control of the essential oil of fennel by means of Raman spectroscopy. *Biopolymers.* 2005;77(1):44-52.
33. Baranska M, Schulz H, Rosch P, Strehle MA, Popp J. Identification of secondary metabolites in medicinal and spice plants by NIR-FT-Raman microspectroscopic mapping. *Analyst.* 2004;129(10):926-30.
34. Steuer B, Schulz H. Near-infrared analysis of fennel (*Foeniculum vulgare* Miller) on different spectrometers - Basic considerations for a reliable network. *Phytochemical Analysis.* 2003;14(5):285-9.
35. Dhalwal K, Shinde VM, Mahadik KR, Namdeo AG. Rapid densitometric method for simultaneous analysis of umbelliferone, psoralen, and eugenol in herbal raw materials using HPTLC. *J Sep Sci.* 2007;30(13):2053-8.
36. Morales P, Carvalho AM, Sánchez-Mata MC, Cámara M, Molina M, Ferreira ICFR. Tocopherol composition and antioxidant activity of Spanish wild vegetables. *Genetic Resources and Crop Evolution.* 2012;59(5):851-63.

37. Nassar MI, Aboutabl E-sA, Makled YA, El-Khrisy E-DINA, Osman AF. Secondary metabolites and pharmacology of *Foeniculum vulgare* Mill. Subsp. *Piperitum*. *Rev Latinoam Quím.*38(2):103-12.
38. Napoli EM, Curcuruto G, Ruberto G. Screening the essential oil composition of wild Sicilian fennel. *Biochemical Systematics and Ecology.* 2010;38(2):213-23.
39. Raffo A, Nicoli S, Leclercq C. Quantification of estragole in fennel herbal teas: implications on the assessment of dietary exposure to estragole. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(2):370-5.
40. Zellagui A, Gherraf N, Elkhateeb A, Hegazy MEF, Mohamed TA, Touil A, et al. Chemical constituents from algerian *foeniculum vulgare* aerial parts and evaluation of antimicrobial activity. *Journal of the Chilean Chemical Society.* 2011;56(3):759-63.
41. Kaur GJ, Arora DS. Bioactive potential of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi* belonging to the family Umbelliferae - Current status. *Journal of Medicinal Plants Research.* 2010;4(2):087-94.
42. Zidorn C, Jöhrer K, Ganzera M, Schubert B, Sigmund EM, Mader J, et al. Polyacetylenes from the Apiaceae vegetables carrot, celery, fennel, parsley, and parsnip and their cytotoxic activities. *J Agric Food Chem.* 2005;53(7):2518-23.
43. Ceska O, Chaudhary SK, Warrington PJ, Ashwood-Smith MJ. Photoactive furocoumarins in fruits of some umbellifers. *Phytochemistry.* 1986;26(1):165-9.
44. Ishikawa T, Kitajima J, Tanaka Y. Water-soluble constituents of fennel. III. Fenchane-type monoterpenoid glycosides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1998;46(10):1599-602.
45. Ishikawa T, Kitajima J, Tanaka Y. Water-soluble constituents of fennel. IV. Methane-type monoterpenoids and their glycosides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1998;46(10):1603-6.
46. Ishikawa T, Kitajima J, Tanaka Y, Ono M, Ito Y, Nohara T. Water-soluble constituents of fennel. VI. 1,8-Cineole type glycosides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1998;46(11):1738-42.
47. Ishikawa T, Tanaka Y, Kitajima J. Water-soluble constituents of fennel. VII. Acyclic monoterpenoid glycosides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1998;46(11):1748-51.
48. Ishikawa T, Tanaka Y, Kitajima J, Ida Y. Water-soluble constituents of fennel. VIII. Monoterpenoid alcohols and thujane-, camphane-, norfenchane-type monoterpenoid glycosides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1999;47(6):805-8.

49. Kitajima J, Ishikawa T, Tanaka Y. Water-soluble constituents of fennel. I. Alkyl glycosides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1998;46(10):1643-6.
50. Kitajima J, Ishikawa T, Tanaka Y. Water-soluble constituents of fennel. II. Four erythro-anethole glycol glycosides and two p-hydroxyphenylpropylene glycol glycosides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1998;46(10):1591-4.
51. Kitajima J, Ishikawa T, Tanaka Y, Ida Y. Constituents of fennel. X. New chromanone and phenylethanoid glycosides, and threo-epoxyanethole. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1999;47(10):1448-50.
52. Kitajima J, Ishikawa T, Tanaka Y, Ida Y. Water-soluble constituents of fennel. IX. Glucides and nucleosides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1999;47(7):988-92.
53. Ono M, Ito Y, Ishikawa T, Kitajima J, Tanaka Y, Niiho Y, et al. Five new monoterpene glycosides and other compounds from *Foeniculi Fructus* (fruit of *Foeniculum vulgare* MILLER). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1996;44(2):337-42.
54. Kitajima J, Ishikawa T, Tanaka Y, Ono M, Ito Y, Nohara T. Water-soluble constituents of fennel. V. Glycosides of aromatic compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1998;46(10):1587-90.
55. Coşge B, Kiralan M, Gürbüz B. Characteristics of fatty acids and essential oil from sweet fennel (*Foeniculum vulgare* Mill. var. dulce) and bitter fennel fruits (*F. vulgare* Mill. var. vulgare) growing in Turkey. *Nat Prod Res*. 2008;22(12):1011-6.
56. De Marino S, Gala F, Borbone N, Zollo F, Vitalini S, Visioli F, et al. Phenolic glycosides from *Foeniculum vulgare* fruit and evaluation of antioxidative activity. *Phytochemistry*. 2007;68(13):1805-12.
57. Papageorgiou V, Mallouchos A, Komaitis M. Investigation of the antioxidant behavior of air- and freeze-dried aromatic plant materials in relation to their phenolic content and vegetative cycle. *J Agric Food Chem*. 2008;56(14):5743-52.
58. Roby MHH, Sarhan MA, Selim KAH, Khalel KI. Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* L.) and chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Industrial Crops and Products*. 2013;44:437-45.
59. Singh UP, Singh DP, Maurya S, Maheshwari R, Singh M, Dubey RS, et al. Investigation on the phenolics of some spices having pharmacotherapeutic properties. *J Herb Pharmacother*. 2004;4(4):27-42.

60. 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(6):1912-20.
61. Krizman M, Baricevic D, Prosek M. Determination of phenolic compounds in fennel by HPLC and HPLC-MS using a monolithic reversed-phase column. *J Pharm Biomed Anal.* 2007;43(2):481-5.
62. Bilia AR, Fumarola M, Gallori S, Mazzi G, Vincieri FF. Identification by HPLC-DAD and HPLC-MS analyses and quantification of constituents of fennel teas and decoctions. *J Agric Food Chem.* 2000;48(10):4734-8.
63. Kunzemann J, Herrmann K. [Isolation and identification of flavon(ol)-O-glycosides in caraway (*Carum carvi* L.), fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.), anise (*Pimpinella anisum* L.), and coriander (*Coriandrum sativum* L.), and of flavon-C-glycosides in anise. I. Phenolics of spices (author's transl)]. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1977;164(3):194-200.
64. Soliman FM, Shehata AH, Khaleel AE, Ezzat SM. An acylated kaempferol glycoside from flowers of *Foeniculum vulgare* and *F. dulce*. *Molecules.* 2002;7(2):245-51.
65. Parejo I, Jauregui O, Sánchez-Rabaneda F, Viladomat F, Bastida J, Codina C. Separation and characterization of phenolic compounds in fennel (*Foeniculum vulgare*) using liquid chromatography-negative electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem.* 2004;52(12):3679-87.
66. Guillén MD, Manzanos MJ. A study of several parts of the plant *Foeniculum vulgare* as a source of compounds with industrial interest. *Food Research International.* 1996;29(1):85-8.
67. Harborne JB, Saleh NAM. Flavonol glycoside variation in fennel, *Foeniculum vulgare*. *Phytochemistry.* 1971;10(2):399-400.
68. Cosge B, Kiralan M, Gurbuz B. Characteristics of fatty acids and essential oil from sweet fennel (*Foeniculum vulgare* Mill. var. *dulce*) and bitter fennel fruits (*F. vulgare* Mill. var. *vulgare*) growing in Turkey. *Nat Prod Res.* 2008;22(12):1011-6.
69. Piccaglia R, Marotti M. Characterization of some Italian types of wild fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.). *J Agric Food Chem.* 2001;49(1):239-44.
70. Raal A, Orav A, Arak E. Essential oil composition of *Foeniculum vulgare* Mill. fruits from pharmacies in different countries. *Nat Prod Res.* 2012;26(13):1173-8.
71. Schulz H, Kraehmer A, Krueger H, Gudi G, Hennig L. Discrimination of fennel chemotypes applying IR and Raman spectroscopy - discovery of a new gamma-asarone chemotype. *J Agric Food Chem.* 2014.

72. Steuer B, Schulz H. Near-infrared analysis of fennel (*Foeniculum vulgare* Miller) on different spectrometers--basic considerations for a reliable network. *Phytochem Anal.* 2003;14(5):285-9.
73. Tschiggerl C, Bucar F. Volatile fraction of lavender and bitter fennel infusion extracts. *Nat Prod Commun.* 2010;5(9):1431-6.
74. van den Berg SJ, Alhusainy W, Restani P, Rietjens IM. Chemical analysis of estragole in fennel based teas and associated safety assessment using the Margin of Exposure (MOE) approach. *Food Chem Toxicol.* 2014;65:147-54.
75. Akgül A, Bayrak A. Comparative volatile oil composition of various parts from Turkish bitter fennel (*Foeniculum vulgare* var. *vulgare*). *Food Chemistry.* 1988;30(4):319-23.
76. Anwar F, Ali M, Hussain AI, Shahid M. Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) seeds from Pakistan. *Flavour and Fragrance Journal.* 2009;24(4):170-6.
77. Aprotosoia AC, Şpac A, Hăncianu M, Miron A, Tănăsescu VF, Dorneanu V, et al. The chemical profile of essential oils obtained from fennel fruits (*Foeniculum vulgare* Mill.). *Farmacia.* 2010;58(1):46-53.
78. Barazani O, Cohen Y, Fait A, Diminshtein S, Dudai N, Ravid U, et al. Chemotypic differentiation in indigenous populations of *Foeniculum vulgare* var. *vulgare* in Israel. *Biochemical Systematics and Ecology.* 2002;30(8):721-31.
79. Bishr MM, Haggag EG, Moawed MM, Salama OM. Characterization of fennel fruits: Types and quality (I). *Life Science Journal.* 2012;9(2):611-6.
80. Bowes KM, Zheljzakov VD. Essential oil yields and quality of fennel grown in Nova Scotia. *HortScience.* 2004;39(7):1640-3.
81. Cho HJ, Yoo DC, Cho HN, Fan LA, Kim HJ, Khang KW, et al. Analysis of phytochemicals in popular medicinal herbs by HPLC and GC-MS. *Korean Journal of Food Science and Technology.* 2008;40(3):277-82.
82. Chowdhury JU, Mobarok MH, Bhuiyan MNI, Nandi NC. Constituents of essential oils from leaves and seeds of *foeniculum vulgare* mill. Cultivated in Bangladesh. *Bangladesh Journal of Botany.* 2009;38(2):181-3.
83. Cosge B, Gürbüz B, Kendir H, Ipek A. Composition of essential oil in sweet fennel (*Foeniculum vulgare* Mill. var. *dulce*) lines originated from Turkey. *Asian Journal of Chemistry.* 2008;20(2):1137-42.

84. Cosge B, Ipek A, Gurbuz B. Gas chromatography/mass spectrometry analysis of essential oil from different vegetative organs and fruits of *foeniculum vulgare* mill. var. *vulgare* growing in Turkey. *Asian Journal of Chemistry*. 2009;21(5):4081-7.
85. Diao WR, Hu QP, Zhang H, Xu JG. Chemical composition, antibacterial activity and mechanism of action of essential oil from seeds of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.). *Food Control*. 2014;35(1):109-16.
86. Garg C, Khan SA, Ansari SH, Suman A, Garg M. Chemical composition, therapeutic potential and perspectives of *Foeniculum vulgare*. *Pharmacognosy Reviews*. 2009;3(6):346-52.
87. Grigore A, Colceru-Mihul S, Paraschiv I, Nita S, Christof R, Iuksel R, et al. Chemical analysis and antimicrobial activity of indigenous medicinal species volatile oils. *Romanian Biotechnological Letters*. 2012;17(5):7620-7.
88. Guillén MD, Manzanos MJ. A study of several parts of the plant *Foeniculum vulgare* as a source of compounds with industrial interest. *Food Research International*. 1996;29(1):85-8.
89. He W, Huang B. A review of chemistry and bioactivities of a medicinal spice: *Foeniculum vulgare*. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(16):3595-600.
90. Križman M, Baričević D, Prošek M. Fast quantitative determination of volatile constituents in fennel by headspace-gas chromatography. *Analytica Chimica Acta*. 2006;557(1-2):267-71.
91. Miraldi E. Comparison of the essential oils from ten *Foeniculum vulgare* Miller samples of fruits of different origin. *Flavour and Fragrance Journal*. 1999;14(6):379-82.
92. Özcan MM, Chalchat JC. Comparison Of Chemical Composition Of Essential Oil Obtained From Different Parts Of *Foeniculum Vulgare* Ssp. *Piperitum* Used As Condiment. *Journal of Food Biochemistry*. 2010;34(6):1268-74.
93. Hussain I, Khan L, Marwat GA, Ahmed N, Saleem M. Comparative study of vitamin C contents in fruits and medicinal plants. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*. 2008;30(3):406-9.
94. Başgel S, Erdemoğlu SB. Determination of mineral and trace elements in some medicinal herbs and their infusions consumed in Turkey. *Sci Total Environ*. 2006;359(1-3):82-9.
95. Musa Özcan M, Ünver A, Uçar T, Arslan D. Mineral content of some herbs and herbal teas by infusion and decoction. *Food Chemistry*. 2008;106(3):1120-7.

96. Özcan MM, Akbulut M. Estimation of minerals, nitrate and nitrite contents of medicinal and aromatic plants used as spices, condiments and herbal tea. *Food Chemistry*. 2008;106(2):852-8.
97. Özcan MM, Chalchat JC, Arslan D, Ateş A, Ünver A. Comparative essential oil composition and antifungal effect of bitter fennel (*Foeniculum vulgare* ssp. *piperitum*) fruit oils obtained during different vegetation. *Journal of Medicinal Food*. 2006;9(4):552-61.
98. De Vincenzi M, Silano M, Maialetti F, Scazzocchio B. Constituents of aromatic plants: II. Estragole. *Fitoterapia*. 2000;71(6):725-9.
99. Qiu J, Li H, Su H, Dong J, Luo M, Wang J, et al. Chemical composition of fennel essential oil and its impact on *Staphylococcus aureus* exotoxin production. *World J Microbiol Biotechnol*. 2012;28(4):1399-405.
100. Topal U, Sasaki M, Goto M, Otles S. Chemical compositions and antioxidant properties of essential oils from nine species of Turkish plants obtained by supercritical carbon dioxide extraction and steam distillation. *Int J Food Sci Nutr*. 2008;59(7-8):619-34.
101. Al-Mazroa SA, Al-Wahaibi LH, Mousa AA, Alkathlan HZ. Essential oils of some seasonal flowering plants grown in Saudi Arabia. *Arabian Journal of Chemistry*.
102. Ruberto G, Baratta MT, Deans SG, Dorman HJ. Antioxidant and antimicrobial activity of *Foeniculum vulgare* and *Crithmum maritimum* essential oils. *Planta Med*. 2000;66(8):687-93.
103. Diaz-Maroto MC, Diaz-Maroto Hidalgo IJ, Sanchez-Palomo E, Perez-Coello MS. Volatile components and key odorants of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.) oil extracts obtained by simultaneous distillation-extraction and supercritical fluid extraction. *J Agric Food Chem*. 2005;53(13):5385-9.
104. Poynter SDH, Shellie RA. High-speed, low-pressure gas chromatography-mass spectrometry for essential oil analysis. *Journal of Chromatography A*. 2008;1200(1):28-33.
105. Yu C, Yang J, Wang Y, Wei H, Zhang H, Shi Y. Ultrasonic nebulisation extraction: extraction column coupled with liquid phase microextraction for analysis of the volatile organic compounds in *Foeniculum vulgare* Mill. as a model. *Phytochem Anal*. 2013;24(4):296-302.
106. Renjie L, Zhenhong L, Shidi S. GC-MS analysis of fennel essential oil and its effect on microbiology growth in rats' intestine. *African Journal of Microbiology Research*. 2010;4(12):1319-23.

107. Singh G, Maurya S, de Lampasona MP, Catalan C. Chemical constituents, antifungal and antioxidative potential of *Foeniculum vulgare* volatile oil and its acetone extract. *Food Control*. 2006;17(9):745-52.
108. Shahat AA, Ibrahim AY, Hendawy SF, Omer EA, Hammouda FM, Abdel-Rahman FH, et al. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of essential oils from organically cultivated fennel cultivars. *Molecules*. 2011;16(2):1366-77.
109. Simandi B, Deak A, Ronyai E, Yanxiang G, Veress T, Lemberkovics E, et al. Supercritical carbon dioxide extraction and fractionation of fennel oil. *J Agric Food Chem*. 1999;47(4):1635-40.
110. Zheljzakov VD, Horgan T, Astatkie T, Schlegel V. Distillation time modifies essential oil yield, composition, and antioxidant capacity of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill). *J Oleo Sci*. 2013;62(9):665-72.
111. Coelho JAP, Pereira AP, Mendes RL, Palavra AMF. Supercritical carbon dioxide extraction of *Foeniculum vulgare* volatile oil. *Flavour and Fragrance Journal*. 2003;18(4):316-9.
112. Damjanović B, Lepojević Ž, Živković V, Tolić A. Extraction of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) seeds with supercritical CO₂: Comparison with hydrodistillation. *Food Chemistry*. 2005;92(1):143-9.
113. Kurkcuoglu M, Sargin N, Baser KHC. Composition of volatiles obtained from spices by microdistillation. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*. 2003;2003(4):286-8.
114. Ravid U, Putievsky E, Snir N. The volatile components of oleoresins and the essential oils of *Foeniculum vulgare* in Israel. *Journal of Natural Products*. 1983;46(6):848-51.
115. Kiralan M, Bayrak A, Abdulaziz OF, Ozbucak T. Essential oil composition and antiradical activity of the oil of Iraq plants. *Nat Prod Res*. 2012;26(2):132-9.
116. Özcan MM, Claude Chalchat J. Effect of collection time on chemical composition of the essential oil of *Foeniculum vulgare* subsp. *piperitum* growing wild in Turkey. *European Food Research and Technology*. 2006;224(2):279-81.
117. Dadalioglu I, Evrendilek GA. Chemical compositions and antibacterial effects of essential oils of Turkish oregano (*Origanum minutiflorum*), bay laurel (*Laurus nobilis*), Spanish lavender (*Lavandula stoechas* L.), and fennel (*Foeniculum vulgare*) on common foodborne pathogens. *J Agric Food Chem*. 2004;52(26):8255-60.
118. Díaz-Maroto MC, Díaz-Maroto Hidalgo IJ, Sánchez-Palomo E, Pérez-Coello MS. Volatile components and key odorants of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) and thyme

- (*Thymus vulgaris* L.) oil extracts obtained by simultaneous distillation-extraction and supercritical fluid extraction. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005;53(13):5385-9.
119. Poynter SD, Shellie RA. High-speed, low-pressure gas chromatography-mass spectrometry for essential oil analysis. *J Chromatogr A*. 2008;1200(1):28-33.
120. Figueredo G, Özcan MM, Chalchat JC. Effect of harvest years on chemical composition of essential oils of bitter fennel (*foeniculum vulgare* mill. subsp. *piperitum*) fruits. *Journal of Food Biochemistry*. 2011;35(4):1223-30.
121. Ozcan MM, Chalchat JC, Arslan D, Ates A, Unver A. Comparative essential oil composition and antifungal effect of bitter fennel (*Foeniculum vulgare* ssp. *piperitum*) fruit oils obtained during different vegetation. *J Med Food*. 2006;9(4):552-61.
122. Zoubiri S, Baaliouamer A, Seba N, Chamouni N. Chemical composition and larvicidal activity of Algerian *Foeniculum vulgare* seed essential oil. *Arabian Journal of Chemistry*.
123. Boussetla A, Konuklugil B, Bouacida S, Zellagui A, Rhouati S, Akkal S. Phytochemical study of algerian *foeniculum vulgare* mill (*Apiaceae*). *Der Pharmacia Lettre*. 2013;5(6):9-11.
124. Puodziuniene G, Janulis V, Milasius A, Budnikas M. [Development of throat clearing herbal teas]. *Medicina (Kaunas)*. 2004;40(8):762-7.
125. Rasul A, Akhtar N, Khan BA, Mahmood T, Uz Zaman S, Khan HM. Formulation development of a cream containing fennel extract: in vivo evaluation for anti-aging effects. *Pharmazie*. 2012;67(1):54-8.
126. Jaric S, Mitrovic M, Djurdjevic L, Kostic O, Gajic G, Pavlovic D, et al. Phytotherapy in medieval Serbian medicine according to the pharmacological manuscripts of the Chilandar Medical Codex (15-16th centuries). *J Ethnopharmacol*. 2011;137(1):601-19.
127. Livarda A, Van Der Veen M. Social access and dispersal of condiments in North-West Europe from the Roman to the medieval period. *Vegetation History and Archaeobotany*. 2008;17(SUPPL. 1):S201-S9.
128. Amirghofran Z. Medicinal plants as immunosuppressive agents in traditional Iranian medicine. *Iran J Immunol*. 2010;7(2):65-73.
129. Esiyok D, Otles S, Akcicek E. Herbs as a food source in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2004;5(3):334-9.
130. Ghirardini MP, Carli M, del Vecchio N, Rovati A, Cova O, Valigi F, et al. The importance of a taste. A comparative study on wild food plant consumption in twenty-one local communities in Italy. *J Ethnobiol Ethnomed*. 2007;3:22.

131. Singh A, Singh PK. An ethnobotanical study of medicinal plants in Chandauli District of Uttar Pradesh, India. *J Ethnopharmacol.* 2009;121(2):324-9.
132. Jamal JA, Ghafar ZA, Husain K. Medicinal plants used for postnatal care in Malay traditional medicine in the Peninsular Malaysia. *Pharmacognosy Journal.* 2011;3(24):15-24.
133. Oliveira ER, Menini Neto L. Ethnobotanical survey of the medicinal plants used by dwellers of Manejo Village, Lima Duarte-Minas Gerais State, Brazil. *Rev Bras Plantas Med.* 2012;14(2):311-20.
134. Shah GM, Khan MA, Ahmad M, Zafar M, Khan AA. Observations on antifertility and abortifacient herbal drugs. *African Journal of Biotechnology.* 2009;8(9):1959-64.
135. Ciganda C, Laborde A. Herbal infusions used for induced abortion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(3):235-9.
136. Zaffani S, Cuzzolin L, Benoni G. Herbal products: behaviors and beliefs among Italian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(5):354-9.
137. Elizabeth AA, Josephine G, Muthiah NS, Muniappan M. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory effect of *Foeniculum vulgare*. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2014;5(2):658-68.
138. Rahimi R, Ardekani MR. Medicinal properties of *Foeniculum vulgare* Mill. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy. *Chin J Integr Med.* 2013;19(1):73-9.
139. Zucchi MR, Oliveira Júnior VF, Gussoni MA, Silva MB, Silva FC, Marques NE. Ethnobotanical survey of medicinal plants in Ipameri City - Goiás State. *Rev Bras Plantas Med.* 2013;15(2):273-9.
140. Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlato G, Joppi M, Baldelli P, Benoni G. Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(11):1151-8.
141. Sandhu DS, Heinrich M. The use of health foods, spices and other botanicals in the Sikh community in London. *Phytother Res.* 2005;19(7):633-42.
142. Macedo AF, Oshiiwa M, Guarido CF. The use of herbal medicine by inhabitants of a part of the city of Marília (SP, Brazil). *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2007;28(1):123-8.
143. Vendruscolo GS, Mentz LA. Study of use citations agreement and importance of medicinal used species and families to the community of Ponta Grossa neighborhood, Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Acta Bot Bras.* 2006;20(2):367-82.
144. Sevigiani A, Jacomassi E. Levantamento de plantas medicinais e suas aplicações na vila rural Serra dos Dourados - Umuarama/Pr. *Arq Ciências Saúde UNIPAR.* 2003;7(1):27-31.

145. Abdulrazzaq YM, Al Kendi A, Nagelkerke N. Soothing methods used to calm a baby in an Arab country. *Acta Paediatr.* 2009;98(2):392-6.
146. 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. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:860542.
147. Sargin SA, Akcicek E, Selvi S. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alasehir (Manisa) in Turkey. *J Ethnopharmacol.* 2013;150(3):860-74.
148. Hussain W, Hussain J, Hussain S, Shinwari Zk, Ali R, Basir A. Ethno medicinal study of Parachinar, kurrum valley (FATA) KPK, Pakistan. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2013;3(11):85-8.
149. Cuzzolin L, Zaffani S, Benoni G. Safety implications regarding use of phytomedicines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(1):37-42.
150. Uysal I, Gücel S, Tütenocaklı T, Öztürk M. Studies on the medicinal plants of Ayvacık-Çanakkale in Turkey. *Pakistan Journal of Botany.* 2012;44(SPL.ISS.1):239-44.
151. Süzgeç-Selçuk S, Eyisan S. Herbal medicines in the pharmacies in Turkey. *Türkiye'deki eczanelerde bulunan bitkisel ilaçlar.* 2012;16(3):164-80.
152. Andrade-Cetto A. Ethnobotanical study of the medicinal plants from Tlanchinol, Hidalgo, Mexico. *J Ethnopharmacol.* 2009;122(1):163-71.
153. Alves AR, da Silva MJ. Use of phytotherapy in children up to 5 years of age in a central and peripheral area of the city of Sao Paulo. *Rev Esc Enferm USP.* 2003;37(4):85-91.
154. Negrelle RRB, Tomazzoni MI, Ceccon MF, Valente TP. Ethnobotanical study near by the Family Health Care Unit of Nossa Senhora dos Navegantes: Subsidies for the establishment of the program of phytotherapies in the Public Health System of the municipality Cascavel, Parana State, Brazil. *Rev Bras Plantas Med.* 2007;9(3):6-22.
155. Rather MA, Dar BA, Sofi SN, Bhat BA, Qurishi MA. *Foeniculum vulgare*: A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety. *Arabian Journal of Chemistry.* 2012.
156. Baptista MM, Ramos MA, de Albuquerque UP, Coelho-de-Souza G, Ritter MR. Traditional botanical knowledge of artisanal fishers in southern Brazil. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2013;9:54.
157. Jeambey Z, Johns T, Talhouk S, Batal M. Perceived health and medicinal properties of six species of wild edible plants in north-east Lebanon. *Public Health Nutr.* 2009;12(10):1902-11.

158. Pulido Acuña GP, Vásquez Sepúlveda PdIM, Villamizar Gómez L. The use of herbal medicine among pregnant and lactating women attending a university hospital in Bogota, Colombia. *Index Enferm.* 2012;21(4):199-203.
159. Ogava SEN, Pinto MTC, Kikuchi T, Meneguetti VAF, Martins DBC, Coelho SAD, et al. Implantação do programa de fitoterapia "Verde Vida" na secretaria de saúde de Maringá (2000-2003). *Rev Bras Farmacogn.* 2003;13(supl.1):58-62.
160. Fugh-Berman A. "Bust enhancing" herbal products. *Obstet Gynecol.* 2003;101(6):1345-9.
161. Valussi M. Functional foods with digestion-enhancing properties. *Int J Food Sci Nutr.* 2012;63 Suppl 1:82-9.
162. Souza ADZ, Ceolin T, Vargas NRC, Heck RM, Vasconcellos CL, Borges AM, et al. Plantas medicinales utilizadas en la salud infantil. *Enferm Glob.* 2011;24(1):46-51.
163. Guarrera PM, Salerno G, Caneva G. Folk phytotherapeutical plants from Maratea area (Basilicata, Italy). *J Ethnopharmacol.* 2005;99(3):367-78.
164. Zerrin Saltan F, Ozaydin O. Ethnobotany of Eskisehir and its environs. *Pakistan Journal of Botany.* 2013;45(SPL.ISS):207-14.
165. Bruyas-Bertholon V, Lachaux A, Dubois JP, Fourmeret P, Letrilliart L. Which treatments for infantile colics? *Presse Med.* 2012;41(7-8):e404-10.
166. Crotteau CA, Wright ST, Eglash A. Clinical inquiries. What is the best treatment for infants with colic? *J Fam Pract.* 2006;55(7):634-6.
167. Kheir AE. Infantile colic, facts and fiction. *Ital J Pediatr.* 2012;38:34.
168. Motti R, Antignani V, Idolo M. Traditional plant use in the Phlegraean Fields Regional Park (Campania, Southern Italy). *Human Ecology.* 2009;37(6):775-82.
169. Brandelli CL, Giordani RB, De Carli GA, Tasca T. Indigenous traditional medicine: in vitro anti-giardial activity of plants used in the treatment of diarrhea. *Parasitol Res.* 2009;104(6):1345-9.
170. Mayuri M, Garg V, Mukherji C, Aggarwal D, Ganguly S. Bovine milk usage and feeding practices for infants in India. *Indian J Public Health.* 2012;56(1):75-81.
171. González JA, García-Barriuso M, Amich F. The consumption of wild and semi-domesticated edible plants in the Arribes del Duero (Salamanca-Zamora, Spain): An analysis of traditional knowledge. *Genetic Resources and Crop Evolution.* 2011;58(7):991-1006.

172. Mallor C, Carravedo M, Montaner C. Field collection and conservation of non-cultivated edible species in the germplasm bank of Zaragoza (Spain). *Acta Horticulturae* 2011. p. 59-64.
173. Luczaj L, Zovkokoncic M, Milicevic T, Dolina K, Pandza M. Wild vegetable mixes sold in the markets of Dalmatia (southern Croatia). *J Ethnobiol Ethnomed*. 2013;9:2.
174. Łuczaj Ł, Zovkokončić M, Miličević T, Dolina K, Pandža M. Wild vegetable mixes sold in the markets of Dalmatia (southern Croatia). *J Ethnobiol Ethnomed*. 2013;9:2.
175. Özbek H, Taş A, Özgökçe F, Selçuk N, Alp Ş, Karagöz S. Evaluation of median lethal dose and analgesic activity of *Foeniculum vulgare* miller essential oil. *International Journal of Pharmacology*. 2006;2(2):181-3.
176. Özbek H, Öztürk M, Bayram I, Uğraş S, Çitoğlu GS. Hypoglycemic and Hepatoprotective Effects of *Foeniculum vulgare* Miller Seed Fixed Oil Extract in Mice and Rats. *Eastern Journal of Medicine*. 2003;8(2):35-40.
177. Özbek H, Öztürk M, Öztürk A, Ceylati E, Yener Z. Determination of lethal doses of volatile and fixed oils of several plants. *Eastern Journal of Medicine*. 2004;9(1):4-6.
178. Ostad SN, Soodi M, Shariffzadeh M, Khorshidi N, Marzban H. The effect of fennel essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhea, pharmacology and toxicology study. *J Ethnopharmacol*. 2001;76(3):299-304.
179. Shah AH, Qureshi S, Ageel AM. Toxicity studies in mice of ethanol extracts of *Foeniculum vulgare* fruit and *Ruta chalepensis* aerial parts. *J Ethnopharmacol*. 1991;34(2-3):167-72.
180. Tanira MOM, Shah AH, Mohsin A, Ageel AM, Qureshi S. Pharmacological and toxicological investigations on *Foeniculum vulgare* dried fruit extract in experimental animals. *Phytotherapy Research*. 1996;10(1):33-6.
181. De Mello FB, Langeloh A, De Mello JRB. Pre-clinic toxicological study of a phytoterapic containing *Pimpinella anisum*, *Foeniculum foeniculum*, *Sambucus australis* and *Cassia angustifolia*. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2007;26(2):230-7.
182. Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(1):41-4.
183. Garcia-Gonzalez JJ, Bartolome-Zavala B, Fernandez-Melendez S, Barcelo-Munoz JM, Miranda Paez A, Carmona-Bueno MJ, et al. Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(5):518-22.

184. Moreno-Ancillo A, Gil-Adrados AC, Domínguez-Noche C, Cosmes PM, Pineda F. Occupational asthma due to carrot in a cook. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(5):288-90.
185. Pastorello EA, Farioli L, Stafylaraki C, Scibilia J, Giuffrida MG, Mascheri A, et al. Fennel allergy is a lipid-transfer protein (LTP)-related food hypersensitivity associated with peach allergy. *J Agric Food Chem*. 2013;61(3):740-6.
186. Skalli S, Bencheikh RS. Epileptic seizure induced by fennel essential oil. *Epileptic Disorders*. 2011;13(3):345-7.
187. Burkhard PR, Burkhardt K, Haenggeli CA, Landis T. Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. *J Neurol*. 1999;246(8):667-70.
188. Lee HS. Acaricidal activity of constituents identified in *Foeniculum vulgare* fruit oil against *Dermatophagoides* spp. (Acari: Pyroglyphidae). *J Agric Food Chem*. 2004;52(10):2887-9.
189. Malini T, Vanithakumari G, Megala N, Anusya S, Devi K, Elango V. Effect of *Foeniculum vulgare* Mill. seed extract on the genital organs of male and female rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1985;29(1):21-6.
190. Turkyilmaz Z, Karabulut R, Sonmez K, Can Basaklar A. A striking and frequent cause of premature thelarche in children: *Foeniculum vulgare*. *J Pediatr Surg*. 2008;43(11):2109-11.
191. Chung IM, Ro HM, Moon HI. Major essential oils composition and immunotoxicity activity from leaves of *Foeniculum vulgare* against *Aedes aegypti* L. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2011;33(3):450-3.
192. Conti B, Canale A, Bertoli A, Gozzini F, Pistelli L. Essential oil composition and larvicidal activity of six Mediterranean aromatic plants against the mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res*. 2010;107(6):1455-61.
193. Tharanath V, Peddanna K, Kotaiah, Gopal DVS. Flavonoids isolated from *Foeniculum vulgare* (fennel) have virostatic efficiency against Bluetongue virus. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2013;23(1):237-42.
194. Jensen-Jarolim E, Leitner A, Hirschwehr R, Kraft D, Wüthrich B, Scheiner O, et al. Characterization of allergens in Apiaceae spices: anise, fennel, coriander and cumin. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(11):1299-306.
195. Villarini M, Pagiotti R, Dominici L, Fatigoni C, Vannini S, Levorato S, et al. Investigation of the Cytotoxic, Genotoxic, and Apoptosis-Inducing Effects of Estragole Isolated from Fennel (*Foeniculum vulgare*). *J Nat Prod*. 2014.

196. Iyer LV, Ho MN, Shinn WM, Bradford WW, Tanga MJ, Nath SS, et al. Glucuronidation of 1'-hydroxyestragole (1'-HE) by human UDP-glucuronosyltransferases UGT2B7 and UGT1A9. *Toxicol Sci.* 2003;73(1):36-43.
197. Tang X, Edenharter R. Inhibition of the mutagenicity of 2-nitrofluorene, 3-nitrofluoranthene and 1-nitropyrene by vitamins, porphyrins and related compounds, and vegetable and fruit juices and solvent extracts. *Food Chem Toxicol.* 1997;35(3-4):373-8.
198. Brasil. Resolução nº 90 de 16 de março de 2004. Guia para a Realização de Estudos de Toxicidade Pré-Clínica de Fitoterápicos. In: MS/ANVISA, editor. Brasília, DF.: Diário Oficial da União; 2004.
199. Sekizawa J, Shibamoto T. Genotoxicity of safrole-related chemicals in microbial test systems. *Mutat Res.* 1982;101(2):127-40.
200. Villarini M, Pagiotti R, Dominici L, Fatigoni C, Vannini S, Levorato S, et al. Investigation of the Cytotoxic, Genotoxic, and Apoptosis-Inducing Effects of Estragole Isolated from Fennel (*Foeniculum vulgare*). *J Nat Prod.* 2014;77(4):773-8
201. Jayakumar R, Kanthimathi MS. Dietary spices protect against hydrogen peroxide-induced DNA damage and inhibit nicotine-induced cancer cell migration. *Food Chemistry.* 2012;134(3):1580-4.
202. Aazza S, Lyoussi B, Miguel MG. Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of some commercial essential oils and their major compounds. *Molecules.* 2011;16(9):7672-90.
203. Berrington D, Lall N. Anticancer Activity of Certain Herbs and Spices on the Cervical Epithelial Carcinoma (HeLa) Cell Line. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:564927.
204. Chaudhary SK, Maity N, Nema NK, Bhadra S, Saha BP, Mukherjee PK. Angiotensin converting enzyme inhibition activity of fennel and coriander oils from India. *Natural Product Communications.* 2013;8(5):671-2.
205. Ghanem MT, Radwan HM, Mahdy el SM, Elkholy YM, Hassanein HD, Shahat AA. Phenolic compounds from *Foeniculum vulgare* (Subsp. *Piperitum*) (Apiaceae) herb and evaluation of hepatoprotective antioxidant activity. *Pharmacognosy Res.* 2012;4(2):104-8.
206. Stashenko EE, Puertas MA, Martínez JR. SPME determination of volatile aldehydes for evaluation of in-vitro antioxidant activity. *Anal Bioanal Chem.* 2002;373(1-2):70-4.
207. Motamed SM, Naghibi F. Antioxidant activity of some edible plants of the Turkmen Sahra region in northern Iran. *Food Chemistry.* 2010;119(4):1637-42.

208. Nehir El S, Karakaya S. Radical scavenging and iron-chelating activities of some greens used as traditional dishes in Mediterranean diet. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2004;55(1):67-74.
209. Miguel MG, Cruz C, Faleiro L, Simões MT, Figueiredo AC, Barroso JG, et al. *Foeniculum vulgare* essential oils: chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities. *Nat Prod Commun*. 2010;5(2):319-28.
210. Aliakbarlu J, Mohammadi S, Khalili S. A Study on antioxidant potency and antibacterial activity of water extracts of some spices widely consumed in iranian diet. *Journal of Food Biochemistry*. 2013.
211. Kim IS, Yang MR, Lee OH, Kang SN. Antioxidant activities of hot water extracts from various spices. *Int J Mol Sci*. 2011;12(6):4120-31.
212. Satyanarayana S, Sushruta K, Sarma GS, Srinivas N, Subba Raju GV. Antioxidant activity of the aqueous extracts of spicy food additives--evaluation and comparison with ascorbic acid in in-vitro systems. *J Herb Pharmacother*. 2004;4(2):1-10.
213. Viuda-Martos M, Mohamady MA, Fernández-López J, Abd ElRazik KA, Omer EA, Pérez-Alvarez JA, et al. In vitro antioxidant and antibacterial activities of essentials oils obtained from Egyptian aromatic plants. *Food Control*. 2011;22(11):1715-22.
214. Parejo I, Viladomat F, Bastida J, Rosas-Romero A, Flerlage N, Burillo J, et al. Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and nondistilled mediterranean herbs and aromatic plants. *J Agric Food Chem*. 2002;50(23):6882-90.
215. Puertas-Mejía M, Hillebrand S, Stashenko E, Winterhalter P. In vitro radical scavenging activity of essential oils from Columbian plants and fractions from oregano (*Origanum vulgare* L.) essential oil. *Flavour and Fragrance Journal*. 2002;17(5):380-4.
216. Alpınar K, Özyürek M, Kolak U, Güçlü K, Aras Ç, Altun M, et al. Antioxidant capacities of some food plants wildy grown in ayvalik of Turkey. *Food Science and Technology Research*. 2009;15(1):59-64.
217. Hinneburg I, Damien Dorman HJ, Hiltunen R. Antioxidant activities of extracts from selected culinary herbs and spices. *Food Chemistry*. 2006;97(1):122-9.
218. Albayrak S, Aksoy A, Sagdic O. Antioxidant and antimicrobial activities of different extracts of some medicinal herbs consumed as tea and spices in turkey. *Journal of Food Biochemistry*. 2012;36(5):547-54.

219. Guimaraes R, Barreira JC, Barros L, Carvalho AM, Ferreira IC. Effects of oral dosage form and storage period on the antioxidant properties of four species used in traditional herbal medicine. *Phytother Res.* 2011;25(4):484-92.
220. Mata AT, Proença C, Ferreira AR, Serralheiro MLM, Nogueira JMF, Araújo MEM. Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of five plants used as Portuguese food spices. *Food Chemistry.* 2007;103(3):778-86.
221. Moraes-de-Souza RA, Oldoni TLC, Regitano-D'Arce MAB, Alencar SM. Antioxidant activity and phenolic composition of herbal infusions consumed in Brazil. *Ciencia y Tecnologia Alimentaria.* 2008;6(1):41-7.
222. Albano SM, Sofia Lima A, Graça Miguel M, Pedro LG, Barroso JG, Figueiredo AC. Antioxidant, anti-5-lipoxygenase and antiacetylcholinesterase activities of essential oils and decoction waters of some aromatic plants. *Records of Natural Products.* 2012;6(1):35-48.
223. Guimaraes R, Barros L, Carvalho AM, Ferreira IC. Infusions and decoctions of mixed herbs used in folk medicine: synergism in antioxidant potential. *Phytother Res.* 2011;25(8):1209-14.
224. Yanishlieva NV, Marinova E, Pokorný J. Natural antioxidants from herbs and spices. *European Journal of Lipid Science and Technology.* 2006;108(9):776-93.
225. Letelier ME, Cortes JF, Lepe AM, Jara JA, Molina-Berríos A, Rodriguez C, et al. Evaluation of the antioxidant properties and effects on the biotransformation of commercial herbal preparations using rat liver endoplasmic reticulum. Evaluación de la actividad antioxidante y los efectos sobre biotransformación de productos herbales comerciales en retículo endoplásmico hepático de rata. 2009;8(2):110-20.
226. Aggarwal BB, Shishodia S. Suppression of the nuclear factor-kappaB activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1030:434-41.
227. Parejo I, Viladomat F, Bastida J, Schmeda-Hirschmann G, Burillo J, Codina C. Bioguided isolation and identification of the nonvolatile antioxidant compounds from fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) waste. *J Agric Food Chem.* 2004;52(7):1890-7.
228. Aggarwal BB, Kunnumakkara AB, Harikumar KB, Tharakan ST, Sung B, Anand P. Potential of spice-derived phytochemicals for cancer prevention. *Planta Med.* 2008;74(13):1560-9.
229. Nickavar B, Abolhasani FA. Screening of antioxidant properties of seven Umbelliferae fruits from Iran. *Pak J Pharm Sci.* 2009;22(1):30-5.

230. Oktay M, Gülçin I, Küfrevioğlu ÖI. Determination of in vitro antioxidant activity of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed extracts. *LWT - Food Science and Technology*. 2003;36(2):263-71.
231. Singh G, Maurya S, Marimuthu P, Murali HS, Bawa AS. Antioxidant and antibacterial investigations on essential oils and acetone extracts of some spices. *Natural Product Radiance*. 2007;6(2):114-21.
232. Toda S. Inhibitory effects of aromatic herbs on lipid peroxidation and protein oxidative modification by copper. *Phytother Res*. 2003;17(5):546-8.
233. Albano SM, Miguel MG. Biological activities of extracts of plants grown in Portugal. *Industrial Crops and Products*. 2011;33(2):338-43.
234. Mohamad RH, El-Bastawesy AM, Abdel-Monem MG, Noor AM, Al-Mehdar HA, Sharawy SM, et al. Antioxidant and anticarcinogenic effects of methanolic extract and volatile oil of fennel seeds (*Foeniculum vulgare*). *J Med Food*. 2011;14(9):986-1001.
235. Farag RS, el-Khawas KH. Influence of gamma-irradiation and microwaves on the antioxidant property of some essential oils. *Int J Food Sci Nutr*. 1998;49(2):109-15.
236. Yong SK, Won GC, Won JK, Woo KK, Myong JK, Won HK, et al. Antimicrobial constituents of *Foeniculum vulgare*. *Archives of Pharmacal Research*. 2002;25(2):154-7.
237. Aridogan BC, Baydar H, Kaya S, Demirci M, Ozbasar D, Mumcu E. Antimicrobial activity and chemical composition of some essential oils. *Arch Pharm Res*. 2002;25(6):860-4.
238. Tinoco MT, Martins MR, Cruz-Morais J. Antimicrobial activity of *Foeniculum vulgare* Miller essential oil. *Rev de Ciências Agrárias*. 2007;30(1):448-54.
239. Zellagui A, Gherraf N, Elkhateeb A, Hegazy MEF, Mohamed TA, Touil A, et al. Chemical constituents from algerian *Foeniculum vulgare* aerial parts and evaluation of antimicrobial activity. *J Chilean Chem Soc*. 2011;56(3):759-63.
240. Stefanini MB, Figueiredo RO, Ming LC, Junior AF. Antimicrobial activity of the essential oils of some spice herbs. *Acta Horticulturae*2003. p. 215-6.
241. Aprotosoiaie AC, Hăncianu M, Poiată A, Tuchiluş C, Spac A, Cioană O, et al. In vitro antimicrobial activity and chemical composition of the essential oil of *Foeniculum vulgare* Mill. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2008;112(3):832-6.
242. Cwikla C, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, Tiralongo E. Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytother Res*. 2010;24(5):649-56.

243. Jazani NH, Zartoshti M, Babazadeh H, Ali-daiee N, Zarrin S, Hosseini S. Antibacterial effects of Iranian fennel essential oil on isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Pak J Biol Sci.* 2009;12(9):738-41.
244. Fyfe L, Armstrong F, Stewart J. Inhibition of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enteritidis* by combinations of plant oils and derivatives of benzoic acid: the development of synergistic antimicrobial combinations. *Int J Antimicrob Agents.* 1997;9(3):195-9.
245. Singh G, Kapoor IP, Pandey SK, Singh UK, Singh RK. Studies on essential oils: part 10; antibacterial activity of volatile oils of some spices. *Phytother Res.* 2002;16(7):680-2.
246. György É. Study of the antimicrobial activity and synergistic effect of some plant extracts and essential oils. *Studiul activității antimicrobiene și efectul sinergic al unor extracte de plante și uleiuri esențiale.* 2010;18(1-4):49-56.
247. Purkayastha S, Narain R, Dahiya P. Evaluation of antimicrobial and phytochemical screening of Fennel, Juniper and Kalonji essential oils against multi drug resistant clinical isolates. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 2012;2(3 SUPPL.):S1625-S9.
248. Al Akeel R, Al-Sheikh Y, Mateen A, Syed R, Janardhan K, Gupta VC. Evaluation of antibacterial activity of crude protein extracts from seeds of six different medical plants against standard bacterial strains. *Saudi J Biol Sci.* 2014;21(2):147-51.
249. Orhan IE, Ozcelik B, Kan Y, Kartal M. Inhibitory effects of various essential oils and individual components against extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) produced by *Klebsiella pneumoniae* and their chemical compositions. *J Food Sci.* 2011;76(8):M538-46.
250. Ozcan MM, Sağdıç O, Ozkan G. Inhibitory effects of spice essential oils on the growth of *Bacillus* species. *J Med Food.* 2006;9(3):418-21.
251. Schelz Z, Molnar J, Hohmann J. Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils. *Fitoterapia.* 2006;77(4):279-85.
252. Kazemi M, Rostami H, Shafiei S. Antibacterial and antifungal activity of some medicinal plants from Iran. *Journal of Plant Sciences.* 2012;7(2):55-66.
253. Gulfraz M, Mehmood S, Minhas N, Jabeen N, Kausar R, Jabeen K, et al. Composition and antimicrobial properties of essential oil of *Foeniculum vulgare*. *African Journal of Biotechnology.* 2008;7(24):4364-8.
254. Bharti P, Bai S, Seasotiya L, Malik A, Dalal S. Antibacterial activity and chemical composition of essential oils of ten aromatic plants against selected bacteria. *International Journal of Drug Development and Research.* 2012;4(4):342-51.

255. Camacho-Corona Mdel R, Ramirez-Cabrera MA, Santiago OG, Garza-Gonzalez E, Palacios Ide P, Luna-Herrera J. Activity against drug resistant-tuberculosis strains of plants used in Mexican traditional medicine to treat tuberculosis and other respiratory diseases. *Phytother Res.* 2008;22(1):82-5.
256. Esquivel-Ferrino PC, Favela-Hernandez JM, Garza-Gonzalez E, Waksman N, Rios MY, del Rayo Camacho-Corona M. Antimycobacterial activity of constituents from *Foeniculum vulgare* var. dulce grown in Mexico. *Molecules.* 2012;17(7):8471-82.
257. Yildirim N, Matpan Bekler F, Cिकcikoglu Yildirim N, Dikici A. In vitro antimicrobial evaluation of commercial tea extracts against some pathogen fungi and bacteria. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures.* 2010;5(4):821-7.
258. Arora DS, Kaur GJ. Antibacterial activity of some Indian medicinal plants. *Journal of Natural Medicines.* 2007;61(3):313-7.
259. Sađdıç O, Özcan M. Antibacterial activity of Turkish spice hydrosols. *Food Control.* 2003;14(3):141-3.
260. Kumral A, Şahin I. Effects of some spice extracts on *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* and *Enterobacter aerogenes*. *Annals of Microbiology.* 2003;53(4):427-35.
261. Manonmani R, Mohideen Abdul Khadir V. Antibacterial screening on *Foeniculum vulgare* Mill. *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* 2011;2(4):390-4.
262. Araujo R O, Souza IA, Sena KXFR, Brondani DJ, Solidônio EG. Biological evaluation of *Foeniculum vulgare* (Mill.) (Umbelliferae/Apiaceae). *Rev Bras Plantas Med.* 2013;15(2):257-63.
263. Bensch K, Tiralongo J, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, et al. Investigations into the antiadhesive activity of herbal extracts against *Campylobacter jejuni*. *Phytother Res.* 2011;25(8):1125-32.
264. Sadeghian S, Neyestani TR, Shirazi MH, Ranjbarian P. Bacteriostatic effect of dill, fennel, caraway and cinnamon extracts against *Helicobacter pylori*. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine.* 2005;15(2-3):47-55.
265. Keskin D, Oskay D, Oskay M. Antimicrobial activity of selected plant spices marketed in the West Anatolia. *International Journal of Agriculture and Biology.* 2010;12(6):916-20.
266. Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, et al. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytother Res.* 2005;19(11):988-91.

267. Kwon YS, Choi WG, Kim WJ, Kim WK, Kim MJ, Kang WH, et al. Antimicrobial constituents of *Foeniculum vulgare*. Arch Pharm Res. 2002;25(2):154-7.
268. Sagdic O, Yasar S, Kisioglu AN. Antibacterial effects of single or combined plant extracts. Annals of Microbiology. 2005;55(1):67-71.
269. Dahak K, Taourirte M. Comparative study of in vitro antimicrobial activities of *Foeniculum vulgare* Mill. (Umbelliferae) extract. OnLine Journal of Biological Sciences. 2013;13(4):115-20.
270. Hawrelak JA, Cattley T, Myers SP. Essential oils in the treatment of intestinal dysbiosis: A preliminary in vitro study. Altern Med Rev. 2009;14(4):380-4.
271. Patil Sahadeo D, Kamble Vilas A. Antibacterial activity of some essential oils against food borne pathogen and food spoilage bacteria. International Journal of Pharma and Bio Sciences. 2011;2(3):143-50.
272. Özkan G, Sağdıç O, Özcan M. Note: Inhibition of pathogenic bacteria by essential oils at different concentrations. Food Science and Technology International. 2003;9(2):85-8.
273. Lixandru BE, Drăcea NO, Dragomirescu CC, Drăgulescu EC, Coldea IL, Anton L, et al. Antimicrobial activity of plant essential oils against bacterial and fungal species involved in food poisoning and/or food decay. Roum Arch Microbiol Immunol. 2010;69(4):224-30.
274. Lo Cantore P, Iacobellis NS, De Marco A, Capasso F, Senatore F. Antibacterial activity of *Coriandrum sativum* L. and *Foeniculum vulgare* Miller Var. *vulgare* (Miller) essential oils. J Agric Food Chem. 2004;52(26):7862-6.
275. Pai MB, Prashant GM, Murlikrishna KS, Shivakumar KM, Chandu GN. Antifungal efficacy of *Punica granatum*, *Acacia nilotica*, *Cuminum cyminum* and *Foeniculum vulgare* on *Candida albicans*: an in vitro study. Indian J Dent Res. 2010;21(3):334-6.
276. Patra M, Shahi SK, Midgely G, Dikshit A. Utilization of essential oil as natural antifungal against nail-infective fungi. Flavour and Fragrance Journal. 2002;17(2):91-4.
277. Mimica-Dukic N, Kujundzic S, Sokovic M, Couladis M. Essential oil composition and antifungal activity of *Foeniculum vulgare* Mill obtained by different distillation conditions. Phytother Res. 2003;17(4):368-71.
278. Tullio V, Nostro A, Mandras N, Dugo P, Banche G, Cannatelli MA, et al. Antifungal activity of essential oils against filamentous fungi determined by broth microdilution and vapour contact methods. J Appl Microbiol. 2007;102(6):1544-50.

279. Minija J, Thoppil JE. Studies on essential oil composition and microbicidal activities of two South Indian spices of the Apiaceae. *International Journal of Aromatherapy*. 2002;12(4):213-5.
280. Ezzat SM. In vitro inhibition of *Candida albicans* growth by plant extracts and essential oils. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2001;17(7):757-9.
281. Khosravi RA, Shokri H, Farahnejat Z, Chalangari R, Katalin M. Antimycotic efficacy of Iranian medicinal plants towards dermatophytes obtained from patients with dermatophytosis. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2013;11(1):43-8.
282. Queiroz EOD. Atividade antifungica in vitro dos oleos essenciais de *Coriandrum sativum* L. e *Foeniculum vulgare* Mill. sobre cepas de *Cryptococcus neoformans*. João Pessoa/PB: Universidade Federal da Paraiba; 2012.
283. Zaidi SF, Muhammad JS, Shahryar S, Usmanghani K, Gilani AH, Jafri W, et al. Anti-inflammatory and cytoprotective effects of selected Pakistani medicinal plants in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(1):403-10.
284. Chainy GB, Manna SK, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Anethole blocks both early and late cellular responses transduced by tumor necrosis factor: effect on NF-kappaB, AP-1, JNK, MAPKK and apoptosis. *Oncogene*. 2000;19(25):2943-50.
285. Babish JG, Pacioretty LM, Bland JS, Minich DM, Hu J, Tripp ML. Antidiabetic screening of commercial botanical products in 3T3-L1 adipocytes and db/db mice. *J Med Food*. 2010;13(3):535-47.
286. Hotta M, Nakata R, Katsukawa M, Hori K, Takahashi S, Inoue H. Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPARalpha and gamma and suppresses COX-2 expression. *J Lipid Res*. 2010;51(1):132-9.
287. Conforti F, Marrelli M, Carmela C, Menichini F, Valentina P, Uzunov D, et al. Bioactive phytonutrients (omega fatty acids, tocopherols, polyphenols), in vitro inhibition of nitric oxide production and free radical scavenging activity of non-cultivated Mediterranean vegetables. *Food Chemistry*. 2011;129(4):1413-9.
288. Baliga MS, Jagetia GC, Rao SK, Babu S K. Evaluation of nitric oxide scavenging activity of certain spices in vitro: A preliminary study. *Nahrung - Food*. 2003;47(4):261-4.
289. Swaminathan A, Sridhara SR, Sinha S, Nagarajan S, Balaguru UM, Siamwala JH, et al. Nitrites derived from *Foeniculum vulgare* (fennel) seeds promotes vascular functions. *J Food Sci*. 2012;77(12):H273-9.

290. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(10):1397-421.
291. Choo EJ, Rhee YH, Jeong SJ, Lee HJ, Kim HS, Ko HS, et al. Anethole exerts antimetastatic activity via inhibition of matrix metalloproteinase 2/9 and AKT/mitogen-activated kinase/nuclear factor kappa B signaling pathways. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(1):41-6.
292. Kaileh M, Vanden Berghe W, Boone E, Essawi T, Haegeman G. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. *J Ethnopharmacol.* 2007;113(3):510-6.
293. Edenharder R, Kurz P, John K, Burgard S, Seeger K. In vitro effect of vegetable and fruit juices on the mutagenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, 2-amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline and 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline. *Food Chem Toxicol.* 1994;32(5):443-59.
294. Langhammer AJ, Nilsen OG. In vitro Inhibition of Human CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4 by Six Herbs Commonly Used in Pregnancy. *Phytother Res.* 2013;28(4):603-10.
295. Bogucka-Kocka A, Smolarz HD, Kocki J. Apoptotic activities of ethanol extracts from some Apiaceae on human leukaemia cell lines. *Fitoterapia.* 2008;79(7-8):487-97.
296. Choi YJ, Yoon Y, Choi HS, Park S, Oh S, Jeong SM, et al. Effects of medicinal herb extracts and their components on steatogenic hepatotoxicity in Sk-hep1 cells. *Toxicol Res.* 2011;27(4):211-6.
297. Lee JH, Lee DU, Kim YS, Kim HP. 5-Lipoxygenase inhibition of the fructus of *Foeniculum vulgare* and its constituents. *Biomol Ther (Seoul).* 2012;20(1):113-7.
298. Orhan I, Kartal M, Kan Y, Sener B. Activity of essential oils and individual components against acetyl- and butyrylcholinesterase. *Z Naturforsch C.* 2008;63(7-8):547-53.
299. Ramakrishna Rao R, Platel K, Srinivasan K. In vitro influence of spices and spice-active principles on digestive enzymes of rat pancreas and small intestine. *Nahrung.* 2003;47(6):408-12.
300. Yarnell E, Abascal K. Interaction of herbal constituents with cytochrome P450 enzymes. *Alternative and Complementary Therapies.* 2007;13(5):239-47.
301. Langhammer AJ, Nilsen OG. Fennel and Raspberry leaf as possible inhibitors of acetaminophen oxidation. *Phytother Res.* 2014;28(10):1573-6.

302. Subehan, Usia T, Iwata H, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based inhibition of CYP3A4 and CYP2D6 by Indonesian medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2006;105(3):449-55.
303. Subehan, Zaidi SF, Kadota S, Tezuka Y. Inhibition on human liver cytochrome P450 3A4 by constituents of fennel (*Foeniculum vulgare*): identification and characterization of a mechanism-based inactivator. *J Agric Food Chem.* 2007;55(25):10162-7.
304. Tognolini M, Barocelli E, Ballabeni V, Bruni R, Bianchi A, Chiavarini M, et al. Comparative screening of plant essential oils: phenylpropanoid moiety as basic core for antiplatelet activity. *Life Sci.* 2006;78(13):1419-32.
305. Yoshioka M, Tamada T. Aromatic factors of anti-platelet aggregation in fennel oil. *Biogenic Amines.* 2005;19(2):89-96.
306. Dongare V, Kulkarni C, Kondawar M, Magdum C, Haldavnekar V, Arvindekar A. Inhibition of aldose reductase and anti-cataract action of trans-anethole isolated from *Foeniculum vulgare* Mill. fruits. *Food Chemistry.* 2012;132(1):385-90.
307. Saraswat M, Muthenna P, Suryanarayana P, Petrash JM, Reddy GB. Dietary sources of aldose reductase inhibitors: prospects for alleviating diabetic complications. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(4):558-65.
308. Sumbul S, Ahmad MA, Mohd A. Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(3):361-7.
309. Birdane FM, Cemek M, Birdane YO, Gülçin I, Büyükokuroğlu ME. Beneficial effects of *Foeniculum vulgare* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2007;13(4):607-11.
310. Tognolini M, Ballabeni V, Bertoni S, Bruni R, Impicciatore M, Barocelli E. Protective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil and anethole in an experimental model of thrombosis. *Pharmacol Res.* 2007;56(3):254-60.
311. Al-Mofleh I, Al-Sobaihani M, Alqasoumi S, Al-Said M, Al-Dosari M, Al-Yahya M, et al. Fennel "*Foeniculum vulgare*" treatment protects the gastric mucosa of rats against chemically-induced histological lesions. *International Journal of Pharmacology.* 2013;9(3):182-9.
312. Celik I, Isik I. Determination of chemopreventive role of *Foeniculum vulgare* and *Salvia officinalis* infusion on trichloroacetic acid-induced increased serum marker enzymes lipid peroxidation and antioxidative defense systems in rats. *Nat Prod Res.* 2008;22(1):66-75.

313. El-Soud NA, El-Laithy N, El-Saeed G, Wahby MS, Khalil M, Morsy F, et al. Antidiabetic activities of foeniculum vulgare mill. essential oil in streptozotocin-induced diabetic rats. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2011;4(2):139-46.
314. Yu L, Shirai N, Suzuki H. Effects of some Chinese spices on body weights, plasma lipids, lipid peroxides, and glucose, and liver lipids in mice. *Food Science and Technology Research*. 2007;13(2):155-61.
315. Amin KA, Nagy MA. Effect of Carnitine and herbal mixture extract on obesity induced by high fat diet in rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):17.
316. Shahat AA, Ahmed HH, Hammouda FM, Ghaleb H. Regulation of Obesity and Lipid Disorders by *Foeniculum vulgare* Extracts and *Plantago ovata* in High-fat Diet-induced Obese Rats. *American Journal of Food Technology*. 2012;7(10):622-32.
317. Rabelo JN. Possível efeito hipocolesterolemizante das sementes de erva doce - *Pimpinella anisium* e do funcho - *Foeniculum vulgare*. Ouro Preto/MG: UFOP; 2009.
318. Ozbek H, Uğraş S, Dülger H, Bayram I, Tuncer I, Oztürk G, et al. Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil. *Fitoterapia*. 2003;74(3):317-9.
319. Devika V, Mohandass S, Aiswary APR. Screening of methanolic extract of *Foeniculum vulgare* for hepatoprotective activity. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013;5(SUPPL.4):56-9.
320. Cho HI, Kim KM, Kwak JH, Lee SK, Lee SM. Protective mechanism of anethole on hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *J Nat Prod*. 2013;76(9):1717-23.
321. Beaux D, Fleurentin J, Mortier F. Diuretic action of hydroalcohol extracts of *Foeniculum vulgare* var dulce (D.C.) roots in rats. *Phytotherapy Research*. 1997;11(4):320-2.
322. Zhu M, Wong PY, Li RC. Effect of oral administration of fennel (*Foeniculum vulgare*) on ciprofloxacin absorption and disposition in the rat. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51(12):1391-6.
323. Abdul-Ghani AS, Amin R. The vascular action of aqueous extracts of *Foeniculum vulgare* leaves. *J Ethnopharmacol*. 1988;24(2-3):213-8.
324. El Bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Pharmacological evidence of hypotensive activity of *Marrubium vulgare* and *Foeniculum vulgare* in spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23(4):329-43.
325. Agarwal R, Gupta SK, Agrawal SS, Srivastava S, Saxena R. Oculohypotensive effects of *foeniculum vulgare* in experimental models of glaucoma. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2008;52(1):77-83.

326. Manzoor Z, Shaheen U, Khaliq T, Kanwal A, Muhammad F, Hassan IJ, et al. Evaluation of nephroprotective effects of *Foeniculum vulgare* mill, *Solanum nigrum* linn and their mixture against gentamicin-induced nephrotoxicity in albino rabbits. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2014;25(1):1-9.
327. Naga Kishore R, Anjaneyulu N, Naga Ganesh M, Sravya N. Evaluation of anxiolytic activity of ethanolic extract of *foeniculum vulgare* in mice model. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012;4(SUPPL.3):584-6.
328. Glory Josephine I, Elizabeth AA, Muniappan M, Muthiah NS. Antidepressant activity of *Foeniculum vulgare* in forced swimming and tail suspension test. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(2):448-54.
329. Singh JN, Sunil K, Rana AC. Antidepressant activity of methanolic extract of *foeniculum vulgare* (fennel) fruits in experimental animal models. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013;3(9):65-70.
330. Koppula S, Kumar H. *Foeniculum vulgare* Mill (Umbelliferae) attenuates stress and improves memory in wister rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2013;12(4):553-8.
331. Joshi H, Parle M. Cholinergic basis of memory-strengthening effect of *Foeniculum vulgare* Linn. *J Med Food*. 2006;9(3):413-7.
332. Him A, Ozbek H, Turel I, Oner AC. Antinociceptive activity of alpha-pinene and fenchone. *Pharmacologyonline*. 2008;3:363-9.
333. Zendeheel M, Taati M, Amoozad M, Hamidi F. Antinociceptive effect of the aqueous extract obtained from *foeniculum vulgare* in mice: The role of histamine H1 and H2 receptors. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2012;13(2):100-6.
334. Choi EM, Hwang JK. Antiinflammatory, analgesic and antioxidant activities of the fruit of *Foeniculum vulgare*. *Fitoterapia*. 2004;75(6):557-65.
335. Shalby AB, Hamza AH, Ahmed HH. New insights on the anti-inflammatory effect of some Egyptian plants against renal dysfunction induced by cyclosporine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(4):455-61.
336. Platel K, Srinivasan K. Studies on the influence of dietary spices on food transit time in experimental rats. *Nutrition Research*. 2001;21(9):1309-14.
337. Capasso R, Savino F, Capasso F. Effects of the herbal formulation ColiMil on upper gastrointestinal transit in mice in vivo. *Phytother Res*. 2007;21(10):999-1101.

338. Yarnell E, Abascal K. Spasmolytic botanicals. *Alternative and Complementary Therapies*. 2011;17(3):169-74.
339. Ng SS, Figg WD. Antitumor activity of herbal supplements in human prostate cancer xenografts implanted in immunodeficient mice. *Anticancer Res*. 2003;23(5A):3585-90.
340. Mazaheri S, Nematbakhsh M, Bahadorani M, Pezeshki Z, Talebi A, Ghannadi AR, et al. Effects of Fennel Essential Oil on Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Ovariectomized Rats. *Toxicol Int*. 2013;20(2):138-45.
341. Khazaei M, Montaseri A, Khazaei MR, Khanahmadi M. Study of foeniculum vulgare effect on folliculogenesis in female mice. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2011;5(3):122-7.
342. Kim TH, Kim HJ, Lee SH, Kim SY. Potent inhibitory effect of *Foeniculum vulgare* Miller extract on osteoclast differentiation and ovariectomy-induced bone loss. *Int J Mol Med*. 2012;29(6):1053-9.
343. Zeller A, Horst K, Rychlik M. Study of the metabolism of estragole in humans consuming fennel tea. *Chem Res Toxicol*. 2009;22(12):1929-37.
344. Alba Rosero C, Camacho Camacho R, Polanco García M, Gómez Cardona S. Efecto relajante de las hojas de *Ocimum basilicum* y *Foeniculum vulgare* colombianas en íleon aislado de rata. *Univ Med*. 2009;50(1):98-109.
345. Boskabady MH, Khatami A, Nazari A. Possible mechanism(s) for relaxant effects of *Foeniculum vulgare* on guinea pig tracheal chains. *Pharmazie*. 2004;59(7):561-4.
346. Rasul A, Akhtar N, Iqbal M, Khan BA, Madni A, Murtaza G, et al. Sebumetric and mexametric evaluation of a fennel based cream. *ScienceAsia*. 2012;38(3):262-7.
347. Akha O, Rabiei K, Kashi Z, Bahar A, Zaeif-Khorasani E, Kosaryan M, et al. The effect of fennel (*Foeniculum vulgare*) gel 3% in decreasing hair thickness in idiopathic mild to moderate hirsutism, A randomized placebo controlled clinical trial. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(1):26-9.
348. Javidnia K, Dastgheib L, Mohammadi Samani S, Nasiri A. Antihirsutism activity of Fennel (fruits of *Foeniculum vulgare*) extract. A double-blind placebo controlled study. *Phytomedicine*. 2003;10(6-7):455-8.
349. Barclay J, Vestey J, Lambert A, Balmer C. Reducing the symptoms of lymphoedema: is there a role for aromatherapy? *Eur J Oncol Nurs*. 2006;10(2):140-9.
350. Harris B. Fennel and dysmenorrhoea. *International Journal of Aromatherapy*. 2001;11(4):225-8.

351. Akhavan Amjadi M, Zahrani S, Mojab F, Alavi Majd H. Efficacy of *Foeniculum vulgare* mill extract on menstrual bleeding over the students of Shahid Beheshti University in Tehran 2005. *Journal of Medicinal Plants*. 2010;9(34):117-23.
352. 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. *Altern Ther Health Med*. 2003;9(4):58-61.
353. 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* [Internet]. 2008; 13(1):[e28-e35, En4 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/334/CN-00792334/frame.html>.
354. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytotherapy research* : PTR [Internet]. 2005; 19(4):[335-40 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/434/CN-00523434/frame.html>.
355. Picon PD, Picon RV, Costa AF, Sander GB, Amaral KM, Aboy AL, et al. Randomized clinical trial of a phytotherapeutic compound containing *Pimpinella anisum*, *Foeniculum vulgare*, *Sambucus nigra*, and *Cassia augustifolia* for chronic constipation. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:17.
356. Gilligan NP. The palliation of nausea in hospice and palliative care patients with essential oils of *Pimpinella anisum* (aniseed), *Foeniculum vulgare* var. dulce (sweet fennel), *Anthemis nobilis* (Roman chamomile) and *Mentha x piperita* (peppermint). *International Journal of Aromatherapy*. 2005;15(4):163-7.
357. Delaram M, Heydarnejad MS. Herbal remedy for premenstrual syndrome with fennel (*Foeniculum vulgare*) - Randomized, placebo-controlled study. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2011;20(4):509-12.
358. Delaram M, Kheiri S, Hodjati MR. Comparing the Effects of *Echinophora-platyloba*, Fennel and Placebo on Pre-menstrual Syndrome. *J Reprod Infertil*. 2011;12(3):221-6.
359. Modaress Nejad V, Asadipour M. Comparison of the effectiveness of fennel and mefenamic acid on pain intensity in dysmenorrhoea. *East Mediterr Health J*. 2006;12(3-4):423-7.

360. Bokaie M, Farajkhoda T, Enjezab B, Khoshbin A, Zarchi Mojgan K. Oral fennel (*Foeniculum vulgare*) drop effect on primary dysmenorrhea: Effectiveness of herbal drug. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2013;18(2):128-32.
361. Namavar Jahromi B, Tartifizadeh A, Khabnadideh S. Comparison of fennel and mefenamic acid for the treatment of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;80(2):153-7.
362. Moslemi L, Aghamohammadi A, Bekhradi R, Zafari M. The comparison effect of vitamin E and Fennel extract on intensity of primary dysmenorrhea. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences [Internet].* 2012; 22(88):[110-5 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/463/CN-00835463/frame.html>.
363. Nasehi M, Sehhatie F, Zamanzadeh V, Delazar A, Javadzadeh Y, Chongheralu BM. Comparison of the effectiveness of combination of fennel extract/vitamin E with ibuprofen on the pain intensity in students with primary dysmenorrhea. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2013;18(5):355-9.
364. Omidvar S, Esmailzadeh S, Baradaran M, Basirat Z. Effect of fennel on pain intensity in dysmenorrhoea: A placebo-controlled trial. *Ayu.* 2012;33(2):311-3.
365. Westphal J, Hörning M, Leonhardt K. Phytotherapy in functional upper abdominal complaints Results of a clinical study with a preparation of several plants. *Phytomedicine.* 1996;2(4):285-91.
366. Zapantis A, Steinberg JG, Schilit L. Use of herbals as galactagogues. *Journal of Pharmacy Practice.* 2012;25(2):222-31.
367. Korczak D, Kister C, Krause-Girth C. Efficacy and efficiency of psychological, psychiatric, sociomedical and complementary medical interventions for excessive crying in primary care services ("Schreiambulanz"). Cologne: German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA DIMDI), 2013.
368. Perry R, Hunt K, Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: a systematic review. *Pediatrics.* 2011;127(4):720-33.
369. Asero R. Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollen-specific injection immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(4):460-2.