

CRISINA: UMA REVISÃO SOBRE SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS**CHRISIN: A REVIEW OF ITS THERAPEUTIC APPLICATIONS**

KULTZ, Thiellen Wrobel^{1*}; ROZISCA, Erica Aparecida²; CAMARGO, Luciana Erzinger Alves³.

¹ Universidade Estadual do Centro-Oeste, Programa de Pós-Graduação em Química

² Universidade Estadual do Centro-Oeste, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

³ Coordenação de Farmácia Faculdade Guairacá

* *Autor correspondente*
e-mail: *thyta_kultz@hotmail.com*

Received 21 May 2019; received in revised form 26 August 2019; accepted 28 August 2019

RESUMO

A crisina, flavonoide encontrado naturalmente em plantas e produtos apícolas, tem despertado o interesse entre pesquisadores de todo o mundo, devido à grande gama de propriedades terapêuticas, como atividade anti-inflamatória e atividade antioxidante e sua potencial atividade antitumoral. O objetivo desse trabalho foi investigar as diversas aplicações terapêuticas da crisina, relacionando ensaios *in vitro* e *in vivo*, bem como suas aplicações na área da nanotecnologia. Devido a isso, este artigo foi desenvolvido com pesquisas relacionando as palavras-chave em sites de busca científica, como o PubMed, Scielo, Google Acadêmico, etc. Reunindo grande parte da literatura recente, pôde-se perceber que as propriedades biológicas da crisina, tais como a atividade anti-inflamatória, atividade antitumoral e atividade antioxidante, podem ser verificadas usando extratos de plantas devidamente tratados e purificados, ou em aplicações usando a nanotecnologia como sendo alternativa para uma aplicação direcionada e precisa dessas atividades. Dessa forma, foram verificadas aplicações contra o câncer de mama, contra o câncer na tireoide, contra o câncer de cólon de útero. Conclui-se que a crisina apresenta inúmeras atividades e propriedades terapêuticas testadas por ensaios *in vitro* e *in vivo*, além de toda a sua potencial aplicação nanotecnológica. Esses resultados mostram e justificam a importância de seu estudo tanto para a sociedade quanto para o âmbito científico. O diferencial deste trabalho é a reunião de informações sobre a nanotecnologia e as atividades terapêuticas relacionadas à crisina, o que contribuem para futuros trabalhos aliando-se os temas.

Palavras-chave: crisina, artigo de revisão, nanotecnologia, aplicações terapêuticas, ensaios.

ABSTRACT

The chrysin, flavonoid mainly encountered in plants and beekeeping products, has awakened the interest between researchers from all over the world, due the wide range of therapeutic properties, like anti inflammatory and antioxidant activities and also your potent antitumor effect. The goal of this task was investigate the various therapeutic applications of chrysin, relating *in vitro* and *in vivo* assays, as well as your applications in nanotechnology field. Because of that, this article has been developed with researches relating keywords in scientific search sites, like PubMed, Scielo, Google Scholar, etc. Gathering great part of recent literature, it could be seen that the biological properties of chrysin, such as anti inflammatory, antioxidant and antitumoral activities, can be verified by using plants extracts properly treated and purified, or in applications using nanotechnology as being an alternative for a directly and precise use of these activities. Thus, it has been verified the uses against breast cancer, thyroid cancer and uterine colon cancer. Therefore, concludes that chrysin features numerous activities and therapeutic properties tested by *in vitro* and *in vivo* assays, in addition to all its nanoapplication potential. These results show and justify the importance of this research for society and for the scientific scope. The differential of this article is the combination of nanotechnology studies and the therapeutic properties of chrysin, which contributes to future research on the topics.

Keywords: chrysin, review article, nanotechnology, therapeutic applications, trials.

1. INTRODUÇÃO

A crisina, também chamada de 5,7-dihidroxi-flavona, é um composto natural amplamente encontrado em diversas espécies vegetais, entre eles frutas, cogumelos e também principais produtos apícolas, como o mel e a própolis (Samarghandian, 2011; Jayakumar, 2009). Ela pertence à classe dos flavonoides, a qual engloba compostos polifenólicos de baixa massa molecular (Mani, 2014).

A crisina, na forma molecular, contém em sua estrutura três anéis aromáticos com estruturas ressonantes. Além disso, contém dois grupos fenol, um grupo aceto e um grupo éter presentes no segundo anel aromático, os quais possibilitam a captura de íons livres, bem como a quelação de íons metálicos (Silva, 2015; Hussein, 2018). Essa estrutura característica de flavonoides permite a realização de reações tanto nucleofílicas quanto eletrofílicas de substituição e eliminação (Borges Filho, 2014; Walle, 1999).

A crisina foi isolada como substância, no ano de 1990, utilizando várias etapas de extração e fracionamento por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) (Borges Filho, 2014). Desde então, vem sendo amplamente estudada demonstrando inúmeros benefícios a saúde através de seu amplo espectro de propriedades biológicas, como atividades antioxidante, antitumoral, anticonvulsivante, anti-inflamatória e anti-hipertensiva. Além disso, a crisina apresenta efeitos terapêuticos contra doenças como o mal de Parkinson, carcinomas na glândula da tireoide, diabetes, entre outras (Rani, 2016; Woo, 2004; Medina, 1990).

Uma tecnologia que vem se destacando para a aplicação em compostos bioativos como a crisina é a nanoencapsulação de materiais, a qual utiliza polímeros, sendo eles naturais ou sintéticos, para o aprisionamento de compostos em nanopartículas. Desta maneira, torna-se interessante reunir as informações, pesquisas e todo o tipo de referencial, bem como os estudos e as análises realizadas utilizando a molécula crisina como princípio ativo. Portanto, este artigo contempla uma revisão bibliográfica que tem por objetivo dissertar sobre os aspectos científicos, tecnológicos e físico-químicos das formulações de nanopartículas contendo crisina, juntamente com sua potencial aplicação em análises *in vitro* ou *in vivo*.

2. FLAVONOIDES, CRISINA

Flavonoides são um grupo de compostos naturais pertencente à classe dos polifenóis, compreendendo estruturas que contém hidroxilas ligadas a anéis aromáticos. Os flavonoides são encontrados em frutas, verduras, plantas, chás e vinhos sendo responsáveis pela coloração desses alimentos. Há inúmeros flavonoides que são amplamente estudados, tais como o resveratrol, a quercitina, a rutina, o kaempferol, a hesperidina, a tangeretina entre outros (Hussein, 2018; Bagul, 2018; Zhang, 2015; Kilic, 2017).

Em produtos apícolas, os quais derivam do funcionamento do metabolismo de espécies de abelhas, é muito comum encontrar o flavonoide de cor amarela, crisina. A crisina é encontrada também em diversas plantas, como a *Passiflora coreulea*, também conhecida como maracujá do mato e *Hypericum afrum*. A distribuição dessa planta é ampla na América do Sul, sendo muito encontrada nas regiões do leste do Brasil até o sul da Bolívia (Zheng, 2003).

A crisina possui na sua estrutura funções orgânicas como dois grupos fenol, um grupo cetona e um grupo éter. Esses grupos funcionais estão implicados em promover alterações significativas na molécula da crisina, tornando-a mais reativa e disponível para reações. Eles são responsáveis por algumas reações importantes como acilações e carboxilações com o grupo fenol, bem como hidratações e oxidações com o grupo cetona. Essas reações alteraram a estrutura da molécula, gerando metabólitos intermediários da 'molécula-mãe'.

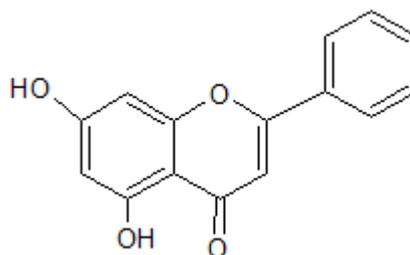


Figura 1. Fórmula estrutural do composto Crisina (5,7-dihidroxi-flavona)

Na literatura são encontrados vários mecanismos evidenciando que as reações de nitração, desidratação, halogenação e substituição modificam a estrutura da molécula de crisina, deixando-a mais ativa no combate a duas linhagens de células tumorais específicas, linhagem HT-29 e linhagem SGC-7901 (Zheng, 2003).

2.1 MÉTODOS DE OBTENÇÃO E PURIFICAÇÃO DA CRISINA

Para a obtenção e purificação de compostos da classe dos flavonoides, existem vários e diferentes métodos, que são dependentes da matriz de cada amostra. *Hypericum afrum* é uma planta procedente principalmente em regiões da Tunísia e da Argélia, sendo categorizada como quase ameaçada de extinção, devido ao declínio de seu habitat (Larit, 2017). Essa planta é uma das onde a crisina é encontrada, sendo que, com o objetivo de extraí-la da planta, juntamente com outros três flavonoides (quercitina, miricetina e genisteína), foi utilizado o método de extração sólido-líquido, tendo como solvente uma mistura de álcool etílico e água, na proporção de 80:20 (v/v). Os extratos foram retirados com essa mistura pelo tempo de 24 horas, sendo o extrato final filtrado e evaporado a 40°C. Nesse trabalho testaram-se partições de solventes diferentes, como clorofórmio, acetato de etila e n-butanol, obtendo-se como fração com maior inibição das enzimas MAO contra MAO A e B, a fração composta por acetato de etila (Larit, 2017).

Scutellaria discolor é uma espécie de arbusto, que contém a molécula crisina em sua composição (Laishram, 2015). Utilizando o método de extração denominado imersão, pôde-se extrair a crisina, fazendo uso da acetona como solvente de imersão. Nesse trabalho, após extração, o extrato foi filtrado, com o auxílio de um rota-evaporador e também liofilizado. As frações desse extrato foram submetidas a cromatografia em sílica gel, após isso uma etapa de cristalização, seguida de caracterização por análise espectrofotométrica (Laishram, 2015).

Uma outra espécie de erva, a qual contém crisina entre outros flavonoides, como a icarrina, é *Epidemium elatum*, encontrada principalmente na região do Paquistão. Para elaborar um extrato que contenha esses flavonoides, foi necessário uma extração sólido-líquido utilizando-se metanol como solvente extrator. Após isso, relata-se que o solvente foi evaporado, utilizando um rota-evaporador, e o extrato metanólico bruto da erva foi obtido. Além dessa etapa, o extrato passou por uma etapa de separação, através de uma coluna de cromatografia contendo sílica gel, e isolamento através do equipamento de cromatografia líquida com espectrômetro de massas (LC-MS), além de outras técnicas de determinação e identificação para os compostos isolados a partir do extrato como espectrômetro de Ressonância Magnética

Nuclear (RMN), espectroscopia de infra-vermelho com transformada de Fourier (IV-TF), foram utilizadas técnicas cromatográficas diferentes, como a cromatografia flash, cromatografia em coluna de fase normal, utilizando a detecção UV. Para tal, foi utilizado um cromatógrafo da marca Agilent 1200, contendo bomba quaternária, amostrador automático, desgaseificador, detector UV e forno de coluna controlado por EZ, usando também coluna cromatográfica C-18, (4,6X250mm), com temperatura de forno de 70°C, eluição isocrática com fase móvel composta de acetonitrila:água (25:75 v/v) e fluxo de 0,5 mL/min. Os volumes de injeção foram variados de 2 a 5 µL, conforme a análise realizada. Com o auxílio dessas várias etapas cromatográficas, os flavonoides foram isolados e identificados (naseer, 2015).

Em outro procedimento de extração relatado, contendo algumas mudanças dos acima citados, uma erva rizomatosa, planta que contém raízes com gemas, possui alguns derivados de crisina. Esta erva foi preparada através da extração utilizando o álcool etílico como solvente extrator em um sistema de refluxo. O extrato obtido foi fracionado através de sistemas cromatográficos, como cromatografia em sílica gel e cromatografia em camada delgada, além de ser purificado utilizando a coluna Sephadex originando os compostos crisina-7-O-β-D-glucuronato de butila e crisina-7-O-β-D-glucuronato de metila (Han, 2018).

Isolando alguns compostos bioativos da casca de *Oroxylum indicum*, Nagasaka e colaboradores (2018), utilizaram uma extração com metanol para comprovar que a crisina, isolada através de frações de acetato de etila e hexano, foi responsável pela ativação de p53, um gene com a função de suprimir as células cancerosas.

Outro interessante estudo abordando a extração de crisina é o de Yasir e colaboradores (2017), o qual utiliza a extração de metóxi-crisina em plantas da família *Solanaceae*, fazendo a extração em fase sólida em um cartucho SPE (extração em fase sólida) contendo coluna C-18, usando eluição com metanol e água destilada na proporção de 50%/50% (v/v). A identificação dos compostos isolados foi realizada através do equipamento CL-ESI-MS/MS (cromatografia líquida com ionização por eletrospray acoplado a espectroscopia de massas).

2.2 CRISINA E ESTUDOS *in vitro*

Os flavonoides em geral, incluindo a crisina, são fontes de estudos para a descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos. A literatura relata que a crisina possui diversas propriedades biológicas, entre elas anti-inflamatórias (Shin, 2009; Bae, 2011), antioxidantes (Veerappan, 2015; Souza, 2015), anticâncer (Khoo, 2010; Zhu, 2016), neuroprotetora (Mehri, 2014), que são relatados em diversos trabalhos científicos.

Muitos estudos *in vitro* confirmam essas ações, como Park e colaboradores (2018), que identificaram a atividade inibitória da crisina sobre células de coriocarcinoma humano, tumor que possui capacidade rápida de metástase e também difícil cura. Nesse estudo, a crisina interrompeu a homeostase intracelular, a produção de espécies reativas de oxigênio e a peroxidação lipídica, o que alterou o potencial das mitocôndrias e os níveis de Ca^{2+} , ocasionando a morte das células de coriocarcinoma.

Em células de câncer de tireoide, a crisina inibiu o crescimento celular através da ativação intracelular da proteína NOTCH1, relacionada ao crescimento de tumores na tireoide. O ensaio *in vitro* também foi confirmado por testes *in vivo* (Yu, 2012). A crisina induziu apoptose em linhas celulares de leucemia MOLT-4 e JVM-13 e B-CLL. Os resultados demonstraram que a exposição das linhagens celulares à crisina diminuiu a viabilidade das células, e os mesmos sugerem que a crisina induziu seletivamente a apoptose de linfócitos do sangue periférico isolados de pacientes com leucemia linfocítica crônica humana por via mitocondrial *in vitro* (Zaric, 2015).

Em células de câncer de mama metastáticas, a crisina suprimiu a migração e invasão dessas células através da inibição da via do sinal Akt, e assim regulando a modulação da metaloproteinase de matriz-10 e a transcrição epitelial-mesenquimal, indicando que a crisina exerce atividades antimetastáticas em células de câncer de mama avançado ou metastático (Yang, 2018, B).

Fu e colaboradores (2007) investigaram o efeito da crisina em células humanas de câncer de próstata. Nesse estudo, o flavonoide crisina inibiu a expressão do fator HIF-1 α e do fator de crescimento endotelial vascular DU145, sendo que a inibição deste último foi confirmado através de ensaios *in vivo*.

Choi e Yun (Choi, 2016) mostraram através de marcadores e técnicas de PCR e immunoblot que a crisina desempenha um papel modulador duplo na forma de induzir o escurecimento dos adipócitos 3T3-L1, bem como aumentar o metabolismo lipídico, o que pode ser um estudo promissor para a prevenção da obesidade.

Em relação à prevenção de cataratas, Sundararajan e colaboradores (Sundararajan, 2016) testaram a eficácia da crisina aplicada no cristalino de ratos Wistar cultivados *in vitro*, onde verificaram o acúmulo de cálcio. O trabalho revelou que em cristalinos não tratados a opacificação dos mesmos foi densa, enquanto os tratados não apresentaram tal opacificação, e assim concluíram que a crisina diminuiu o acúmulo de cálcio no cristalino, e subsequente prevenção da catarata.

Também foi avaliado o efeito da crisina sobre as lesões causadas por *Staphylococcus aureus*. Nesse estudo, foram realizados ensaios de hemólise, de *Western blot* e de RT-PCR a fim de avaliar o efeito da crisina na secreção de α -hemolisina por *Staphylococcus aureus*. Sendo assim, ensaios realizados resultaram na inibição causada pelo flavonoide, o que conferiu um grau significativo de proteção contra a pneumonia causada por *Staphylococcus aureus* (Wang, 2011).

2.3 CRISINA E ESTUDOS *in vivo*

Além de testes *in vitro*, a literatura aborda muitos trabalhos em modelos animais (*in vivo*), onde foram testadas as diversas ações farmacológicas da crisina. Um interessante trabalho que investigou os efeitos protetores da crisina na lesão pulmonar em ratos, mostrou que a mesma foi capaz de inibir a infiltração de neutrófilos, o que atenuou a lesão nos tecidos pulmonares, e diminuiu os níveis de marcadores PMNs, bem como o estresse oxidativo dos pulmões dos ratos (Yang, 2018, B).

Bahadori et al. (2016) investigaram o efeito da crisina em câncer de cólon do útero CT26, revelando assim que a crisina obteve um efeito citotóxico dose-dependente, também demonstrando uma redução do tamanho do tumor nos ratos tratados em comparação com o de ratos não tratados. Os marcadores confirmaram que o tamanho dos tumores diminuíram pela regulação negativa do Sall4 e positiva do Bax. No câncer bucal induzido por 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) em hamsters, a crisina promoveu a prevenção através dos

seus efeitos antioxidantes, onde o grupo tratado com a crisina obteve uma inibição na formação tumoral e redução do tamanho do tumor bucal (Karthikeyan, 2013).

A crisina também apresentou efeito anticancerígeno em melanoma, a qual apresentou atividades biológicas sob células B16F10 em camundongos BALB. O estudo revelou que em 14 dias de tratamento, a crisina reduziu em 60% o tamanho do tumor e que em 21 dias, o tumor foi reduzido em 71% por meio de apoptose e paragem do ciclo celular na fase G2. Além disso, o tratamento com crisina aumentou a atividade citotóxica de NK, CTL e macrófagos (Sassi, 2018).

No trabalho *in vitro/vivo* de Guo e colaboradores (2016), a crisina apresentou um efeito protetor dos neurônios granulares primários devido à sua atividade antioxidante. No modelo *in vivo* de doença de Parkinson, a crisina recuperou a perda de neurônios dopaminérgicos e aumentou o nível de dopamina, além de exercer diversos efeitos contra a doença de Parkinson por meio de vários mecanismos.

Outro estudo realizado verificou a ação da crisina na superacumulação de matriz extracelular na fibrose de fígado em camundongos induzida por tetracloreto de carbono. Os fígados com fibrose tiveram um aumento na expressão de colágeno, inibidores teciduais e modulação de metaloproteinases de matriz. O tratamento com a crisina reduziu as alterações estruturais no órgão, as quais não foram observadas no grupo de regressão espontânea (Balta, 2018). Já Rehman e colaboradores (2014) verificaram o efeito da crisina na lesão hepática em ratos tratados com cisplatina, e concluíram que a mesma protegeu contra o dano hepático através da atenuação do estresse oxidativo e resposta inflamatória causada pela toxicidade da cisplatina no fígado.

Na fibrose miocárdica após infarto, a crisina agiu como protetora do miocárdio lesado através da supressão do estresse oxidativo e da inflamação. Após 4 semanas de tratamento, a acardiografia mostrou que a função cardíaca foi significativamente melhorada após o tratamento com crisina, além de obter um efeito cardioprotetor antifibrótico na zona periférica do miocárdio após o infarto (Yang, 2018, A).

Além das atividades da crisina descritas acima, a mesma foi analisada em outros estudos pré-clínicos, alguns apresentados na Tabela 1, em anexo.

2.4 CRISINA E NANOTECNOLOGIA

Nos últimos anos muitos relatos demonstram que a crisina possui um grande potencial para aplicações terapêuticas, porém seu uso é limitado devido às suas propriedades físico-químicas, como baixa estabilidade, baixa solubilidade em água, rápido metabolismo e baixa captação celular, atrapalhando seus efeitos benéficos (Mohammandian, 2017; Eatemadi, 2016). Diante dos inúmeros obstáculos apresentados, o uso da nanotecnologia vem sendo investigada para melhorar o fornecimento do composto ao organismo, permitindo assim uma lenta liberação, aumento da biodisponibilidade e redução da degradação da crisina no organismo (Anari, 2015).

Visando a baixa biodisponibilidade da crisina no organismo, Dong e colaboradores (2017) prepararam nanoemulsões com diferentes carregadores, além de avaliarem a farmacocinética dos mesmos em ratos. Concluíram que as nanoemulsões de oleato de sódio melhoraram a absorção oral da crisina, além de apresentarem um tamanho esférico de 83 nm e eficiência de encapsulação de 89% do composto (Balta, 2018).

Kim e colaboradores (2017) desenvolveram nanopartículas injetáveis de MPEG/PCL para incorporar a crisina. Suas propriedades físico-químicas foram avaliadas e os efeitos anticancerígenos investigados em células A549 e *in vivo*. As nanopartículas apresentaram tamanho de 77 nm, potencial zeta de -2,22mV e eficiência de encapsulação de 46,96%. O efeito anticâncer foi confirmado, apresentando um atraso significativo no crescimento do tumor.

Também foi relatado o uso de nanofibras de PCL/PEG como carregadoras de crisina. Os resultados mostraram que as nanofibras apresentaram atividades antioxidante, citoprotetora e antiinflamatória para aplicação e auxílio na cicatrização de feridas. As nanofibras demonstraram-se citocompatíveis, as quais exibiram atividade antioxidante e assim protegeram células fibroblásticas do estresse oxidativo. Em relação à capacidade antiinflamatória das nanofibras carregadas com crisina, as mesmas apresentaram uma menor produção de interleucinas nos macrófagos (2017).

Relacionando a nanotecnologia, crisina e inflamação, Firouzi-Amandi et al. (2018) desenvolveram nanopartículas de PLGA-PEG

contendo crisina, onde investigaram sua eficiência na modulação da polaridade de macrófagos de marcadores e citocinas pró-inflamatórias, bem como marcadores anti-inflamatórios. Os resultados demonstraram que as nanopartículas obtiveram um tamanho de 235 nm, e quando comparadas com a crisina livre apresentaram-se menos tóxicas aos macrófagos. Além disso as nanopartículas contendo crisina reduziram os marcadores pró-inflamatórios e os níveis de citocinas, aumentando paralelamente os marcadores anti-inflamação.

Outra formulação utilizando PLGA-PEG como polímero, provocou o aumento da solubilidade da crisina e a diminuição de seus efeitos tóxicos. Além disso, no estudo, foram testados os nanocristais em células T47D de câncer de mama *in vitro*. Concluiu-se que os nanocristais de PLGA-PEG e crisina aumentaram a citotoxicidade em células cancerígenas e não danificaram células normais do organismo, o que seria promissor na terapia de câncer de mama (Anari, 2015).

Vedagiri, Surekha e Sumathi (2015) formularam nanopartículas lipídicas contendo crisina, e os resultados da caracterização evidenciaram o tamanho médio de 240 nm, a encapsulação de mais de 86% do composto, o potencial zeta de -40,4mV e a liberação controlada da crisina. Testes *in vivo* das nanopartículas preparadas foram realizados em outro estudo, o qual confirmou que as mesmas obtiveram efeito terapêutico em lesões neuronais em ratos. Portanto concluíram que as nanopartículas lipídicas contendo crisina poderiam ser usadas como um potencial terapêutico para combater a doença de Alzheimer (Vedagari, 2015).

Um recente trabalho utilizou a albumina bovina como polímero para o carregamento da crisina. Essa formulação apresentou nanopartículas esféricas com diâmetro médio de 1328 nm, potencial zeta de -10mV e eficiência de encapsulação entre 44 e 84%. Apesar dos resultados da caracterização físico-química não estarem dentro dos resultados comumente relatados na literatura, o uso da albumina como carregador para crisina é uma grande inovação (2018).

Kaur, Malik & Kaur (2015) obtiveram nanocristais de crisina, os quais foram avaliados para estudos de dissolução *in vitro* e atividade anti-inflamatória *in vivo*. A solubilidade dos nanocristais aumentou quando comparados com a crisina livre (1,12 µg e 0,04 µg/ml), a sua

dissolução foi de 95%, e uma maior atividade sequestradora de radicais livres foi evidenciada (70%). A inibição do edema na pata de rato foi maior quando os nanocristais foram usados. Diante de todas as referências encontradas, a aplicação da nanotecnologia para melhorar as características da crisina é fundamental para a potencialização de suas ações terapêuticas.

3. CONCLUSÕES

A crisina tem se tornado uma promissora molécula com atividades variadas, as quais tem sido alvo de grande interesse por parte dos pesquisadores, e evidenciadas na literatura através de ensaios *in vitro* e/ou *in vivo* utilizando seus vários efeitos terapêuticos. Sua potencial atividade anticâncer necessita ser cada vez mais explorada, bem como seus demais efeitos terapêuticos, atividade antioxidante, anti-inflamatória, entre outras. Com base em todas as informações obtidas para o desenvolvimento deste artigo de revisão, verificou-se uma potencial aplicabilidade da crisina em diversas patologias, e a união desses efeitos com a nanotecnologia pode solucionar eventuais limitações de suas propriedades físico-químicas e potencializar as aplicações de maior interesse da crisina.

4. AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao nosso orientador Najeh Khalil, por todo o incentivo e apoio nesse artigo. Agradecemos também aos órgãos de fomento CAPES e CNPQ, pelas bolsas concedidas.

5. REFERÊNCIAS:

1. Anandhi, R.; Thomes, P.A.; Geraldine, P. *Mol Cell Biochem*, **2014**, 385, 1-2.
2. Anari, e.; Akbarzadeh, A.; Arghami, N. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **2015**, 44, 6.
3. Bae, Y.; Lee, S.; Kim, S.H. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2011**, 254, 1.
4. Bagul, P.K., Katare, P.B., Bugga, P., Dinda, A.K., Banerjee, S.K. *Cell*, **2018**, 7, 12.
5. Bahadori, M.; Baharara, J.; Amini, E. *Iran J Biotechnol*, **2016**, 14, 3.
6. Balta, C.; Ciceu, A.; Herman, H.; Rosu, M.; Boldura, O.M.; Hermenean, A. *Dose*

- Response, **2018**, 16, 3.
7. Borges Filho, C. Avaliação da bioatividade do flavonoide crisina em camundongos submetidos ao estresse crônico moderado e imprevisível. **2014**. 113f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica). Universidade Federal do Pampa. Itaquí, RS, 2014.
 8. Choi, J.H.; Yun, J.W. Nutrition, **2016**, 32, 9.
 9. Deldar, Y.; Pilehvar-Soltanahmadi, Y.; Dadashpour, M.; Saheb, S.M.; Rahmati-Yamchi, M.; Zarghami, N. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, **2017**, 46, 4.
 10. Dong, D.; Quan, E.; Yuan, X.; Xie, Q.; Li, Z.; Wu, B. Mol. Pharmaceutics, **2017**, 14, 9.
 11. Dou, W.; Zhang, J.; Zhang, E.; Sun, A.; Ding, L.; Chou, G.; Wang, Z.; Mani, S. J Pharmacol Exp Ther, **2013**, 345, 3.
 12. Eatemadi, A.; Daraee, H.; Aylabegan, H.T.; Negahdari, B.; Rajeian, B.; Zarghami, N. Biomed Pharmacother, **2016**, 84.
 13. Feng, X.; Qin, H.; Shi, Q.; Zhang, Y.; Zhou, F. Wu, H.; Ding, S.; Niu, Z.; Lu, Y.; Shen, P. Biochem Pharmacol, **2014**, 89, 4.
 14. Ferrado, J.B.; Perez, A.A.; Visentini, F.F.; Islan, G.A.; Castro, G.R.; Santiago, L.G. Colloids Surf B Biointerfaces, **2018**, 21, 173.
 15. Filho, C.B.; Jesse, C.R.; Donato F.; Giacomeli R.; Del Fabbro L.; da Silva Antunes M.; de Gomes M.G.; Goes A.T.; Boeira S.P.; Prigol M.; Souza L.C.; Neuroscience, **2015**, 19, 289.
 16. Firouzi-Amandi, A.; Dadashpour, M.; Nouri, M.; Zarghami N.; Serati-Nouri H.; Jafari-Gharabaghilou D.; Karzar B. H.; Mellatyar H.; Aghebati-Maleki L.; Babaloo Z.; Pilehvar-Soltanahmadi Y. Biomed Pharmacother, **2018**, 105.
 17. Fu, B.; Xue, J.; Li, Z. Shi, X.; Jiang, B.H.; Fang, J. Mol Cancer Ther, **2007**, 6, 17.
 18. Guo, B.; Zheng, C.; Cai, W.; Cheng, J.; Wang, H.; Li, H.; Sun, Y.; Cui, W.; Wang, Y.; Han, Y.; Lee, S.M.; Zhang, Z. J. Agric. Food Chem, **2016**, 64.
 19. Han, Q.T., Xiao, K., Xiang, K.L., Li, G.S., Dai, S.J. Chemistry and Biodiversity, **2018**, 15, 7.
 20. Hussein, R.M., Mohamed, W.R., Omar, H.A. Pesticide Biochemistry and Physiology, **2018**, 152.
 21. Jayakumar, T., Thomas, P. A., & Geraldine, P. Innov. Food. Sc.i Emerg. Techno., **2009**, 10(2), 228–234.
 22. Kang, M.K. et al. Nutrients, **2018**, 10, 8.
 23. Karthikeyan, S.; Srinivasan, S.; Wani, S.A. International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases, **2013**, 3, 1.
 24. Kaur, H., Malik, D.S., Kaur, G. Pharmaceutical Nanotechnology, **2015**, 3, 3.
 25. Khoo, B.Y.; Chua, S.L.; Balaram, P. Int J Mol Sci, **2010**, 11.
 26. Kilic, K., Sakat, M.S., Yildirim, S., Kandemir, F.M., Gozeler, M.S., Dortbudak, M.B., Kucukler, S. **2018**.
 27. Kim, K.M.; Lim, H.K.; Shim, S.H.; Jung, J. International Journal of Nanomedicine Dovepress, **2017**, 12.
 28. Laishram, S., Moirangthem, D.S., Borah, J.C., Pal, B.C., Suman, P., Gupta, S.K., Kalita, M.C., Talikdar, N.C. Life Science, **2015**, 143.
 29. Larit, F., Elokely, K.M., Chaurasiya, N.D., Benyahia, S., Nael, M.A., León, F., Abu-Darwish, M.S., Efferth, T., Wang, Y., Belouahem-Abed, D., Benayache, S., Tekwani, B.L., Cutler, S.J. Phytomedicine, **2017**, 40.
 30. Lee, E.J.; Kang, M.K.; Kim, D.Y.; Kim, Y.H.; Oh, H.; Kang, Y.H. Nutrients, **2018**, 10, 7.
 31. Mani, V. M., Asha, S., Sadig, A. M. M. Biomed & Aging Pathol, **2014**, 4, 1.
 32. Medina, J.H., Paladini, A.C., Wolfman, C., Stein, M.L., Calvo, D., Diaz, L.E., Pena, C. Biochemical Pharmacology, **1990**, 40, 10.
 33. Mehri, S.; Karami, H.V.; Hassani, F.V.; Hosseinzadeh, H. Iran Biomed J, **2014**, 18, 2.
 34. Mohammadian, F.; Pilehvar, Y.; Zarghami, F. et al. Artificial Cells Nanomed Biotechnol, **2017**, 45, 6.
 35. Nagazaka, M., Hashimoto, R., Inoue, Y.,

- Ishiuchi, K., Matsuno, M., Itoh, Y., Hayashi, H. *Molecules*, **2018**, 23, 6.
36. Naseer, S., Lone, S.H., Lone, J.A., Khuroo, M.A., Bhat, K.A. *Journal of Chromatography B*, **2015**, 989.
 37. Park, W.; Park, S.; Lim, W.; Song, G. *Biochem Biophys Res Commun*, **2018**, 503, 4.
 38. Rani, N., Bharti, S., Bhatia, J., Nag, T.C., Ray, R., Arya, D.S. *Chemico-Biological Interactions*, **2016**, 250.
 39. Ravishankar, D. Salamah, M.; Attina A.; Pothi R.; Vallance, T.M.; Javed, M.; Williams, H.F.; Alzahrani, S.E.M.; Kabova, E.; Vaiyapuri, R.; Shankland, K.; Gibbins, J.; Strohsfeldt, K.; Greco, F.; Osborn, H.M.I.; Vaiyapuri, S. *Sci Rep*, **2017**, 7, 1.
 40. Rehman, M.U.; Ali, N.; Rashid, S.; Jain, T.; Nafees, S.; Tahir, M.; Khan, A.Q.; Lateef, A.; Khan, R.; Hamiza, O.O.; Kazim, S.; Qamar, W.; Sultana S. *Pharmacol Rep*, **2014**, 66, 6.
 41. Roy, S.; Sil, A.; Chakraborty. *Journal Cellular Physiology*, **2018**.
 42. Samarghandian, S.; Afshari, J.T.; Davoodi, S. *Clinics*, **2011**, 66, 6.
 43. Sangeetha, K.S.S., Umamaheswari, S., Reddy, C.U.M., Kalkura, S.N. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **2017**, 8, 3.
 44. Sassi, A.; Maatouk, M.; El Gueder, D.; Bzouich, I.M.; Abdelkefi-Ben Hatira, S.; Jemni-Yacoub, S.; Ghedira, K.; Chekir-Ghedira, L.; *Chemico Biological Interact*, **2018**, 283.
 45. Shin, E.K.; Kwon, H.S.; Kim, Y.H.; Shin, H.K.; Kim, J.K. *Biochem Biophys Res Commun*, **2009**, 381, 4.
 46. Silva, L.R., Vale, L.M., Calou, I.B.F., Deus, M.S.M., Ferreira, P.M.P., Peron, A.P. *Acta Toxicol Argent*, **2015**, 23, 1.
 47. Souza, L.C.; Antunes, M.S., Filho, C.B.; Del Fabbro, L.; de Gomes, M.G.; Goes, A.T.; Donato, F.; Prigol, M.; Boeira, S. P.; Jesse, C.R.; *Pharmacol Biochem Behav*, **2015**, 134.
 48. Sundararajan, M.; Thomas, P.A.; Teresa, P.A.; Anbukkarasi, M.; Geraldine, P. *Molecular Vision*, **2016**, 22.
 49. Vedagari, A. & Thangarajan, S. *Neuropeptides*, **2015**.
 50. Vedagari, A.; Surekha, R.; Sumathi, T. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, **2015**, 6, 1.
 51. Veerappan, R. & Senthilkumar, R. *International Journal of Nutrition*, **2015**, 5, 1.
 52. Walle, U.K., Galijatovic, A., Walle, T. *Biochemical Pharmacology*, **1999**, 58.
 53. Wang, J.; Qiu, J.; Dong, J.; Li, H.; Luo, M.; Dai, X.; Zhang, Y.; Leng, B.; Niu, X.; Zhao, S.; Deng, X. *J Appl Microbiol*, **2011**, 111, 6.
 54. Woo, K.J., Jeong, Y.J., Park, J.W., Kwon, T.K. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **2004**, 325.
 55. Yang, B.; Huang, J.; Xiang, T.; Yin, X.; Luo, X.; Huang, J.; Luo, F.; Li, H.; Li, H.; Ren, G. *J Appl Toxicol*, **2013**, 34, 1.
 56. Yang, M.; Xiong, J.; Zou, Q.; Wang, D.D.; Huang, C.X. *J Mol Histol*, **2018**, A.
 57. Yang, Z.; Guan, Y.; Li, J.; Li, L.; Li, Z. *Eur J Pharmacol*, **2018**, B, 836.
 58. Yasir, M., Sultana, B., Anwar, F. *Journal of Food Science and Technology*, **2017**, 55, 7.
 59. Yu, X.M.; Phan, T.; Patel, P.N.; Jaskula-Sztul, R.; Chen, H. *Cancer*, **2012**, 119, 4.
 60. Yumnam, S., Raha, S., Kim, S.M., Venkatamare Gowda Saralamma, V., Lee, H.J., Há, S.E., Heo, J.D., Lee, S.J., Kim, E.H., Lee, W.S., Kim, J.A., Kim, G.S. *Oncology Reports*, **2018**, 40, 6.
 61. Zaric, M.; Mitrovic, M.; Nokolic, I.; Baskic, D.; Popovic, S.; Djurdjevic, P.; Milosavljevic, Z.; Zelen, I. *Anticancer Agents Med Chem*, **2015**, 15, 2.
 62. Zhang, X., Cai, Y., Zhang, W., Chen, X. *Biochemistry and Cell Biology*, **2018**, 25.
 63. Zhang, Z., Li, G., Szeto, S.S.W., Chong, C.M., Quan, Q., Huang, C., Cui, W., Guo, B., Wang, Y., Han, Y., Siu, K.W.M., Lee, S.M.Y., Chu, I.K. *Free Radical Biology and Medicine*, **2015**, 84.
 64. Zheng, X. Meng, W.D., Xu, Y.Y., Cao, J.G., Qing F.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2003**, 13, 5.
 65. Zhu, Z.Y.; Chen, L.; Liu, F.; Chen, L.J.; Meng, M.; Sun, H.Q.; Zhang, Y.M. *Arch Pharm Res*, **2016**, 39, 10.

Tabela 1: Demais trabalhos com avaliações *in vitro* e *in vivo* envolvendo a crisina.

Patologia	Artigo	Ano	Autores
Câncer de mama	Potentiating apoptosis and modulation of p53, Bcl2, and Bax by a novel chrysin ruthenium complex for effective chemotherapeutic efficacy against breast cancer.	Set/2018	Roy, 2018
Depressão	Chronic unpredictable mild stress decreases BDNF and NGF levels and Na ⁺ ,K ⁺ ATPase activity in the hippocampus and prefrontal cortex of mice: antidepressant effect of chrysin	Mar/2015	Filho, 2015
Retinopatia diabética	Chrysin ameliorates malfunction of retinoid visual cycle through blocking activation of AGE-RAGE-ER stress in glucose-stimulated retinal pigment epithelial cells and diabetic eyes	Ago/2018	Kang, 2018
Nefropatia diabética	Chrysin inhibits advanced glycation end products-induced kidney fibrosis in renal mesangial cells and diabetic kidneys.	Jul/2018	Lee, 2018
Colite	Chrysin ameliorates chemically induced colitis in the mouse through modulation of a PXR/NF- κ B signaling pathway.	Jun/2013	Dou, 2013
Função plaquetária	Ruthenium-conjugated chrysin analogues modulate platelet activity, thrombus formation and haemostasis with enhanced efficacy.	Jul/2018	Ravishankar, 2017
Aterosclerose	Evaluation of the anti-atherogenic potential of chrysin in Wistar rats.	Jan/2014	Anandhi, 2014
Inflamação	Chrysin attenuates inflammation by regulating M1/M2 status via activating PPAR γ .	Jun/2014	Feng, 2014