

USO DA APITOXINA COMO INTERVENÇÃO NO TRATAMENTO DE INFLAMAÇÕES DERMATOLÓGICAS

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.037-011>

José Roberto da Cunha Lima

Doutorando em Biotecnologia em Saúde - Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Beatriz Gonçalves Guimarães

Graduando em Biomedicina - Universidade Federal do Delta do Parnaíba

José Whesley Rodrigues de Lucena

Graduando em Biomedicina - Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Nathanael Nascimento dos Santos

Graduando em Farmácia - Uninassau Parnaíba

Paulo Miguel Simão Araújo

Graduando em Medicina Veterinária- Uninassau Parnaíba

Douglas Soares de Oliveira

Graduando em Biomedicina - Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Wendson de Ribamar Machado Corrêa

Graduando em Biomedicina - Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Katrine Nascimento de Carvalho

Mestra Profissional em Odontologia na Área de Saúde Coletiva - Faculdade São Leopoldo Mandic

Durcilene Alves da Silva

Doutorado em Química Inorgânica - Universidade Federal do Ceará

RESUMO

O veneno de abelha (VB), produzido pela espécie *Apis mellifera*, é uma das toxinas naturais mais reconhecidas e amplamente estudadas, com uso crescente na medicina integrativa. Esse veneno contém uma variedade de substâncias químicas, incluindo peptídeos como melitina, apamina, adolapina e o peptídeo MCD, além de enzimas como fosfolipase A2 (PLA2), hialuronidase, fosfomonoesterase ácida e lisofosfolipase. Também estão presentes aminas, como histamina, dopamina e norepinefrina, que contribuem para as propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anticâncer. Estudos sugerem que ele possui efeitos farmacológicos promissores, especialmente no tratamento de inflamações. OBJETIVO: Este estudo visa investigar os efeitos terapêuticos do veneno de abelha no tratamento de inflamações dermatológicas, explorando seu potencial como alternativa natural com propriedades anti-inflamatórias comprovadas. METODOLOGIA: Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, com foco em artigos primários e resultados de ensaios clínicos randomizados (ECR) realizados in vivo e in vitro, publicados entre 2014 e 2024. RESULTADOS: Em modelos com dermatite atópica (DA) induzida como camundongos, a fosfolipase A2 (PLA2), um composto derivado do VB, demonstrou reduzir significativamente a espessura da pele e os níveis de citocinas inflamatórias, tanto em modelos animais quanto humanos, destacando a importância de confirmar sua



aplicabilidade clínica. Com isso, as terapias podem incluir desde a aplicação tópica do VB até o uso de emolientes e cosméticos com esses compostos, baseados em suas propriedades farmacológicas. **CONCLUSÃO:** Esta revisão evidenciou o potencial do veneno de abelha como alternativa promissora no tratamento de inflamações dermatológicas, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Os estudos em modelos animais e *in vitro* sugerem que compostos como melitina e fosfolipase A2 (PLA2) inibem mediadores inflamatórios e aliviam sintomas de dermatite atópica e acne. Além disso, pesquisas indicam que o VB pode bloquear vias de sinalização inflamatória, como NF- κ B e MAPK, reforçando seu potencial terapêutico no manejo de inflamações cutâneas, especialmente em aplicações tópicas.

Palavras-chave: Apitoxina. Doença Dermatológica. Inflamação. Veneno de Abelha. Tratamento.



1 INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, desempenha funções vitais como barreira protetora contra alérgenos, toxinas e patógenos, além de regular a temperatura corporal e a homeostase de água e eletrólitos. Quando essas funções são interrompidas, diversas doenças dermatológicas podem surgir, impactando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados (Dinu *et al.*, 2024).

Os danos causados na pele têm como uma das reações a inflamação, uma resposta generalizada ativada pelos sistemas imunológicos inato e adaptativo para manter o equilíbrio do organismo. Em condições normais, essa resposta promove a recuperação de infecções e a cicatrização, contudo, quando não ocorre de forma controlada, a inflamação pode levar a distúrbios imunológicos (Lee; Bae, 2016).

Estima-se que existam cerca de 3.000 doenças dermatológicas reconhecidas. Nos Estados Unidos, aproximadamente 11,8% da população entre 1 e 74 anos sofre de pelo menos uma doença de pele, e 75% dos americanos relatam preocupações com condições que afetam áreas visíveis do corpo, como rosto e pescoço. No Canadá a taxa de prevalência é de 28,4% e 7,05 milhões de pessoas são incapacitadas na China anualmente (Liang *et al.*, 2024). Dentre as inflamações dermatológicas, a dermatite atópica é considerada uma das doenças comumente encontradas em aproximadamente 20% das crianças no mundo e em 1 % dos adultos (You *et al.*, 2016).

As inflamações dermatológicas têm uma classificação diversa, dependendo de vários fatores como causa e manifestação. As encontradas com maior frequência além da dermatite atópica e a psoríase e acne, que provoca placas espessas e escamosas e a inflamação das glândulas sebáceas, respectivamente (Dong; Li; Shi, 2024). Outras inflamações que atingem a população são as dermatites de contato, causada pela exposição a alérgenos ou irritantes, e a urticária, uma reação alérgica que provoca erupções vermelhas e coceira. Essas condições variam em gravidade e podem ser desencadeadas por fatores imunológicos, ambientais ou infecciosos (Ashbaugh; Abel; Murase, 2021; Lauritano *et al.*, 2020).

Na atualidade, há diversos medicamentos usados na medicina convencional para distúrbios de pele, porém surge uma complexidade que apresenta várias limitações, como efeitos adversos ou penetração limitada, assim surge um novo interesse ao descobrir moléculas sejam eficazes e seguras para combater essas condições (Majtan; Bucekova; Jesenak, 2021).

O veneno de abelha (VB), produzido pelas abelhas da espécie *Apis mellifera*, é uma das toxinas naturais mais amplamente reconhecidas, atualmente utilizado na medicina integrativa. Esse veneno é composto por uma grande variedade de substâncias químicas, incluindo peptídeos como melitina, apamina, adolapina e o peptídeo MCD. Esses componentes como também enzimas como a fosfolipase A2 (PLA2), hialuronidase, fosfomonoesterase ácida e lisofosfolipase, diversas aminas (histamina, dopamina e norepinefrina) contribuem para os efeitos biológicos do VB, incluindo atributos

antimicrobianos, anti-inflamatório, imunomoduladores e anticâncer (Kim *et al.*, 2017; Cui *et al.*, 2024).

O VB, apresenta efeitos farmacológicos promissores, especialmente no tratamento de inflamações. Estudos recentes demonstraram que, ao desintoxicar o veneno de abelha, é possível reduzir significativamente sua citotoxicidade e alergenicidade, mantendo suas potentes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. A desintoxicação envolve a modificação de componentes do veneno, como a melitina, resultando em uma redução expressiva da expressão de citocinas pró-inflamatórias e da fosforilação de $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, sem causar danos às células (Lee *et al.*, 2021).

A melitina, componente mais relevante do veneno de abelha (representando 50% do seu peso seco), possui propriedades anti-inflamatórias e antiartríticas, ativadas pela inibição do fator nuclear kappa B (NF- κ B). A melitina também demonstrou atividades anticancerígenas, antibacterianas e antivirais. Estudos relatam que a enzima PLA₂, também presente no veneno de abelha, contribui para a melhora de lesões cutâneas semelhantes às da dermatite atópica (Kim *et al.*, 2019).

Devido ao impacto significativo que doenças de pele, como dermatite atópica, acne e psoríase, têm na qualidade de vida dos indivíduos, o objetivo deste estudo é investigar os efeitos terapêuticos da apitoxina (Veneno produzido pela abelha *Apis mellifera*) no tratamento de inflamações dermatológicas, buscando explorar uma alternativa natural com propriedades anti-inflamatórias comprovadas. Pretende-se avaliar sua eficácia na redução da inflamação e dessa forma, o estudo visa contribuir para o desenvolvimento de tratamentos mais seguros e eficazes para condições dermatológicas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura que objetiva identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis na literatura sobre o tema. Para desenvolver a revisão procedeu-se com as seguintes etapas: 1) elaboração da pergunta de pesquisa; 2) busca na literatura; 3) seleção dos artigos e definição dos critérios de inclusão; 4) extração dos dados.

A condução desta revisão se baseou na seguinte questão de pesquisa: “A apitoxina e seus derivados presentes no veneno da abelha *Apis mellifera*, possuem propriedades anti-inflamatórias seguras para o uso em inflamações dermatológicas?”.

A partir da definição da problemática, foram delimitados critérios de inclusão e de exclusão e definidas as palavras-chave. Na segunda etapa ocorreu a busca na literatura para localizar e selecionar os estudos relevantes. Para identificar todos os estudos utilizou-se as seguintes bases de dados: *PubMed* e *Scopus*, é importante ressaltar que foi realizada mais pesquisas em outras bases de dados como *Web of Science*, porém os estudos encontrados na mesma já haviam sido selecionados nas bases de dados citadas anteriormente. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves em português: apitoxina, doença dermatológica, inflamação, veneno de abelha, tratamento, em inglês: *Apitoxin*, *Bee Venom*,

Dermatological Disease, Inflammation, Treatment. Esses descritores foram combinados com os operadores booleanos ``AND`` e ``OR``, para formação da *string* de pesquisa, utilizada na estratégia de busca nas bases de dados.

Quadro 01. Estratégias de buscas nas bases de dados

Scopus	(("Apitoxin" OR "Bee Venom" OR "Apitoxina") AND ("Skin Inflammation" OR "Dermatitis" OR "Inflammatory Skin Condition" OR "Dermatological Disease") AND ("Therapy" OR "Intervention" OR "Treatment" OR "Anti-Inflammatory Therapy"))
Pubmed	

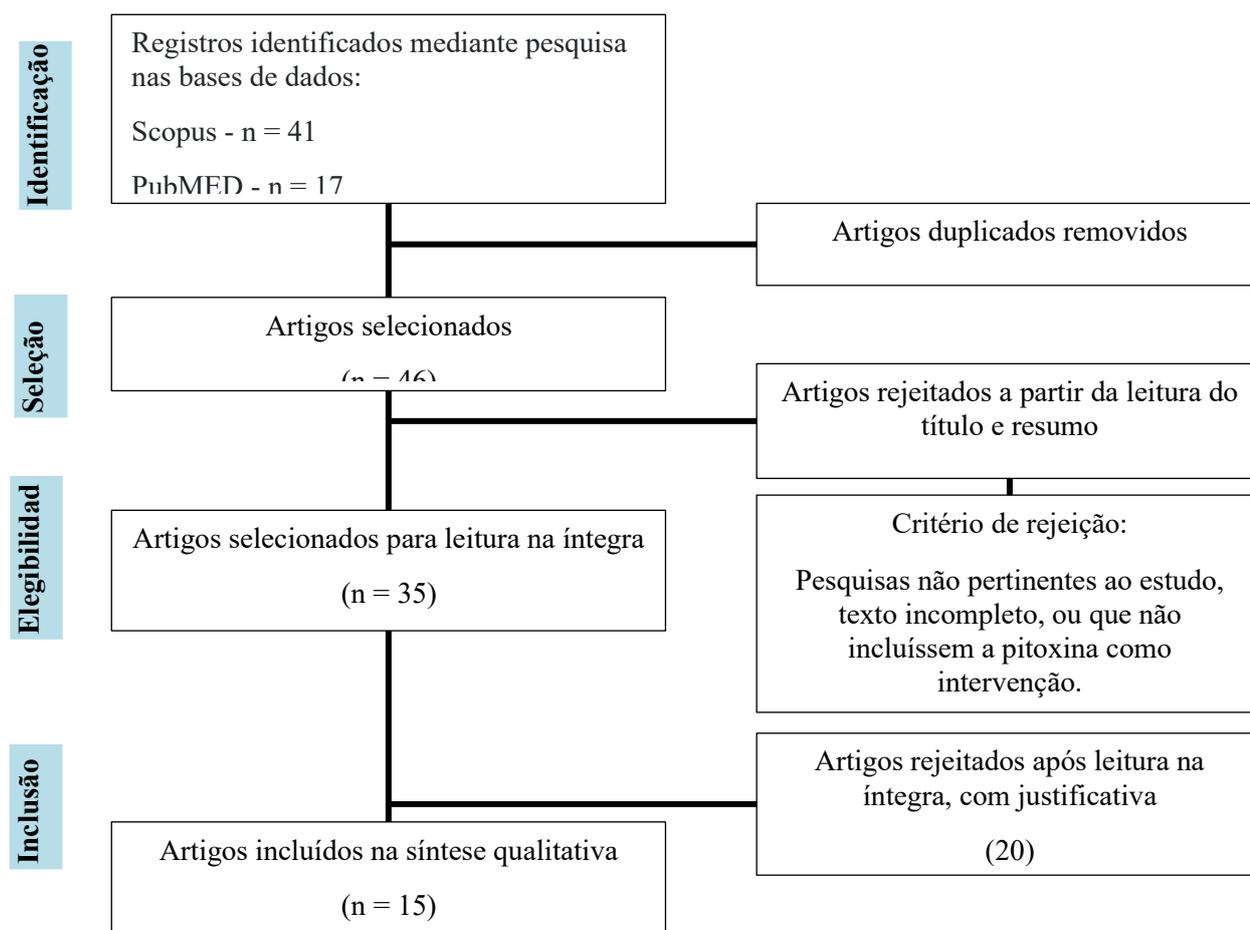
Fonte: Dados da Pesquisa, (2024)

Na terceira etapa foram selecionados os artigos e definidos os critérios de inclusão e exclusão. Optou-se por incluir artigos primários resultados de ensaio clínico randomizado (ECR) realizados *in vivo* e *in vitro*; publicados entre 2014 e 2024 com o objetivo de analisar tanto publicações mais recentes quanto estudos anteriores, ampliando a compreensão da relação entre os construtos; nos idiomas português, inglês e espanhol, que estejam relacionados a apitoxina, inflamação de pele e tratamento. Como critérios de exclusão, artigos que não respondem à pergunta norteadora, que não tratem de apitoxina e/ou seus derivados no tratamento de doenças dermatológicas, teses, artigos teóricos, artigos de revisão, meta análise, editoriais, comentários sobre artigos, livros e capítulos de livro.

Os dados extraídos foram recolhidos, combinados e resumidos para tirar conclusões lógicas dos resultados dos estudos individuais. A síntese considerou a força da evidência e se o efeito observado é consistente entre os estudos, bem como explicações para a possíveis inconsistências. Após reunir, avaliar a qualidade e extrair os dados, as conclusões foram realizadas por meio de uma abordagem narrativa.

Realizadas por meio de uma abordagem narrativa.

Figura 01. Busca e seleção de estudos para inclusão na revisão sistemática



Fonte: Dados da Pesquisa, (2024).

3 RESULTADOS

A presente revisão sistemática teve como objetivo investigar a efetividade do veneno de abelha no tratamento de inflamações na pele, ou seja, com o intuito de fornecer uma revisão abrangente sobre as evidências disponíveis na literatura para o entendimento do potencial do veneno de abelha como alternativa terapêutica no manejo de condições inflamatórias da pele. Para isso, baseando-se no uso dos descritores e bases de dados supracitados, foram identificados ao todo 69 trabalhos, dentre os quais foram selecionados 46 artigos para análise. Foram removidos 23 artigos devido à duplicidade nas bases de dados. Além disso, foram rejeitados 11 trabalhos devido a leitura prévia do título e resumo do texto. Assim, foram selecionados no total de 35 artigos para leitura na íntegra e análise de correlação com a temática proposta. Desse modo, respeitando os critérios de rejeição e inclusão estabelecidos na metodologia da pesquisa, foram rejeitados 20 trabalhos. Somatizando 15 artigos para a síntese qualitativa da revisão de literatura.

Tabela 1: Síntese de resultados

Base de dados	Autor/Ano	Amostra	Intervenção	Objetivo	Desfecho	Método	Resultados
Scopus	Lee; Bae, 2016	Camundongos (N= 30) (Média de idade = 08 meses de idade).	Uso melitina misturada com vaselina.	Analisar o efeito da melitina em camundongos com (<i>P. acnes</i>) induzida.	Efetividade do uso da melitina no tratamento de acne.	HaCaT (5.0 × 10 ⁵ células ml ⁻¹) foram semeadas em meio completo. Após 24 horas, as células foram trocadas para meio livre de soro contendo as concentrações indicadas de melitina (0,1, 0,5 e 1 µg ml ⁻¹).	A administração de melitina diminuiu significativamente a expressão de várias citocinas inflamatórias em queratinócitos tratados com <i>P. acnes</i> . Além disso, exerceu efeitos anti-inflamatórios contra o modelo animal vivo tratado com <i>P. acnes</i> . Esses efeitos protetores foram principalmente devido à supressão de NF-κB e AP-1, que regulam a produção de citocinas inflamatórias.
PubMed	Han <i>et al.</i> , 2017	Os experimentos foram realizados em 39 cobaias machos saudáveis de 5 semanas de idade	Gel de veneno de abelha	Analisar os efeitos do veneno de abelha, bem como avaliar a segurança da aplicação cutânea	Observa a reação cutânea através da fototoxicidade e fotossensibilização da pele após o uso de VB	Veneno de abelha purificado, o mesmo foi coletado e diluído em água fria estéril e centrifugado a 10.000×g por 5 minutos a 4°C. Os resíduos no sobrenadante foram descartados. PBVTM foi liofilizado e refrigerado a 4°C para uso posterior. O gel BV foi preparado com materiais aprovados pelo MFDS e formulado. O gel contendo 0,06% de BV	Eritema e edema foram observados após 24, 48 e 72 horas no grupo controle positivo, mas não nos grupos controle negativo e gel BV. Em síntese, o Bv demonstrou um grande potencial no desenvolvimento de cosméticos.
Scopus	Kim <i>et al.</i> , 2019	Cultura de celular (<i>in vitro</i>) e Camundongos machos (7 semanas de idade).	Uso de melitina e veneno de abelha não purificado.	Observar o efeito do veneno de abelha purificado e da melitina <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Efetividade do uso da melitina no tratamento de dermatite atópica.	Cultivo de células HaCat e THP-1, diluição do veneno de abelha, dissolvido na solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco, utilização de PCR.	A partir dos experimentos foi possível observar que o veneno de abelha alivia a dermatite atópica por meio da inativação do sistema complemento, especialmente pela indução de CD55.

PubMed	Kim <i>et al.</i> , 2017	Camundongos células HaCaT (queratinócitos)	Uso de melitina, componente do veneno de abelha	Efeito da melitina em lesões cutâneas semelhantes à dermatite atópica induzidas por ovalbumina	Observar o benefício da melitina em lesões semelhantes a dermatite atópica induzida	As células HaCaT (CLS, Eppelheim, Alemanha) foram cultivadas em meio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos a 37 °C em uma incubadora umidificada de 5% de CO ₂ . As células HaCaT foram semeadas em 1,0 × 10 ⁶ células por meio completo de 3 ml numa placa de cultura de células tratada com TC de 100 mm. As células foram semeadas em uma placa de 96 poços a 5,0 × 10 ³ células por poço e pré-incubadas por 24 h. Após a pré-incubação, as células foram tratadas com melitina (0,1, 0,5, 1 e 2 µg ml ⁻¹) e 50 ng ml ⁻¹ cada um de IL-4 e IL-13 por 24 ou 48 h.	Os resultados mostraram que o espessamento cutâneo induzido por OVA e a infiltração inflamatória diminuíram no grupo tratado com melitina. A melitina preveniu a deficiência de filagrina induzida por OVA e desequilibrou os mediadores inflamatórios. Além disso, a melitina inibiu a regulação negativa da filagrina induzida por IL-4 / IL-13 por meio do bloqueio da ativação de STAT3 em queratinócitos humanos.
PubMed	An <i>et al.</i> , 2018	Camundongos fêmeas e em culturas de queratinócitos humanos	Veneno de abelha e a melitina	Analisar a eficácia do veneno de abelha e da melitina são adequados para aplicação epicutânea	Descrever os potenciais efeitos do veneno da abelha e melitina no tratamento de dermatite atópica induzida <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	Os efeitos do veneno de abelha e da melitina foram estudados em um modelo de DA <i>in vivo</i> induzido por 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (DNCB) em camundongos Balb/c fêmeas e em culturas de queratinócitos humanos, estimulados por TNF-α/IFN-γ.	O veneno de abelha e a melitina exibiram potentes atividades anti-atópicas, demonstradas pela diminuição de lesões cutâneas semelhantes à DA, induzidas por DNCB em camundongos. Estudos <i>in vitro</i> utilizando queratinócitos humanos estimulados por TNF-α/IFN-γ mostraram que o veneno de abelha e a melitina inibiram o aumento da expressão de quimiocinas, como CCL17 e CCL22, e



							citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-6 e IFN- γ , através do bloqueio das vias de sinalização NF- κ B e STAT.
PubMed	Jang S, <i>et al.</i> , 2024	2 pacientes. Camundongos	Acupuntura e fitoterapia associada ao veneno de abelha	Analisar a hipótese de que a acupuntura do veneno de abelha (VA) é eficaz para eczema e dermatite de contato.	Sugerir que o veneno de abelha e a fitoterapia podem ser um tratamento alternativo para eczema e dermatite de contato.	Ambos os pacientes com EH e dermatite de contato foram tratados com BVA. Os tratamentos com BVA foram para um total de 19 e 16 sessões. No primeiro dia de tratamento foi realizado um teste cutâneo de BVA (0,3 mL de BVA diluído a 10% no caso 1, 0,2 mL de BVA diluído a 10% no caso 2). A dose de BVA foi aumentada para 2,4 mL (caso 1) ou 0,9 mL (caso 2) no último dia de tratamento. A dermatite de contato semelhante ao eczema foi induzida usando 2,4-dinitroclorobenzeno (DNCB) conforme descrito anteriormente. Nos camundongos com seis semanas de idade foram expostos a 1% de DNCB uma vez por semana durante 4 semanas. A partir da segunda semana, os camundongos foram injetados com BVA (50 μ g/kg diluído em PBS) ou solução salina e SWH (200 mg/kg, 3	Este estudo relata os históricos médicos e os processos de tratamento de dois casos de eczema da mão (HE), incluindo dermatite de contato que foram curados por acupuntura de veneno de abelha (BVA) combinada com fitoterapia. Este estudo também confirmou o efeito do co-tratamento com BVA e SWH em um modelo de camundongo com dermatite semelhante ao eczema. A terapia com veneno de abelha combinada com fitoterapia é segura e eficaz para pacientes com EH.

						vezes/semana) foi administrado por via oral	
Scopus	Cherniack; govorushko, 2018	Pessoas com doenças musculoesqueléticas e neurológicas associadas a depressão	Acupuntura com veneno de abelha aplicada nas pontas das agulhas de acupuntura.	Avaliar a eficácia e segurança da acupuntura com veneno de abelha em humanos.	Tratamento de doenças musculoesqueléticas e neurológicas, incluindo doença do disco lombar, osteoartrite do joelho, artrite reumatoide, capsulite adesiva, epicondilite lateral, neuropatias periféricas, derrame e doença de Parkinson.	Revisão de estudos pequenos sobre o uso da acupuntura com veneno de abelha em humanos.	A acupuntura com veneno de abelha mostrou sucesso no tratamento de várias doenças musculoesqueléticas e neurológicas, mas há preocupações significativas sobre a segurança, incluindo o risco de anafilaxia.
Scopus	Gazerani, 2021	Humanos com Doença de Parkinson	Uso de venenos de abelhas, escorpiões, cobras e lagartos como opções terapêuticas para a doença de Parkinson (DP).	Investigar o papel neuroprotetor de uma gama diversificada de produtos naturais, incluindo venenos, em modelos pré-clínicos de DP e em humanos.	Avaliação dos principais achados de estudos recentes que investigaram venenos como opções terapêuticas para a DP.	Revisão de estudos recentes sobre o uso de venenos em modelos pré-clínicos e humanos para DP.	Os venenos mostraram potencial neuroprotetor em modelos pré-clínicos de DP, sugerindo que podem ser opções terapêuticas promissoras para retardar a progressão da doença.
Scopus	Shin; Choi; Bae, 2018	Camundongos	Aplicação de fosfolipase A2 (PLA2) derivada do veneno de abelha para tratar lesões cutâneas semelhantes à dermatite atópica induzidas por 2,4-dinitroclorobenzeno (DNCB) e extrato de ácaro da poeira doméstica (DFE).	Investigar os mecanismos subjacentes da ação da PLA2 na dermatite atópica.	Inibição da espessura epidérmica, níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) e citocinas, infiltração de macrófagos e mastócitos na orelha de um modelo de DA induzido por DFE e DNCB.	Aplicação de DNCB e DFE para induzir dermatite atópica em camundongos, seguida de tratamento com PLA2. Avaliação dos efeitos através de medidas clínicas e histológicas.	O tratamento com PLA2 inibiu a espessura epidérmica, os níveis séricos de IgE e citocinas, e a infiltração de macrófagos e mastócitos na orelha de camundongos. Esses efeitos foram anulados em camundongos deficientes em receptores de manose CD206 expostos a DFE e DNCB.
Scopus	Kim <i>et al.</i> , 2021	Células epiteliais das vias aéreas A549	Aplicação de veneno de abelha (1,0 µg/mL) para inibir a	Investigar o efeito do veneno de abelha na metaplasia	Inibição da produção de MUC5AC por meio da regulação de	Estudo in vitro com células A549, utilizando IL-13 para induzir	O veneno de abelha inibiu a fosforilação de AKT, aumentou a expressão de SPDEF e diminuiu a expressão de

			fosforilação de AKT induzida por IL-13 (10 ng/mL)	de muco induzida por IL-13	SPDEF e FOXA2	metaplasia de muco e veneno de abelha para inibir a fosforilação de AKT	FOXA2, prevenindo o aumento induzido por IL-13 na expressão de MUC5AC
Scopus	Kim <i>et al.</i> , 2015	Queratinócitos humanos (HaCaT) e monócitos (THP-1)	Tratamento com veneno de abelha para investigar suas propriedades anti-inflamatórias na inflamação da pele induzida por <i>Propionibacterium acnes</i> (P. acnes)	Investigar as propriedades anti-inflamatórias do veneno de abelha na inflamação da pele induzida por P. acnes	Inibição da secreção de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , IL-1 β , IL-8 e TNF- α) e da expressão de IL-8 e do receptor toll-like 2 (TLR2) em células HaCaT e THP-1 tratadas com P. acnes	Estudo in vitro utilizando queratinócitos humanos (HaCaT) e monócitos (THP-1) tratados com P. acnes e veneno de abelha	O veneno de abelha inibiu efetivamente a secreção de IFN- γ , IL-1 β , IL-8 e TNF- α , bem como a expressão de IL-8 e TLR2 em células HaCaT e THP-1 tratadas com P. acnes
Scopus	Lee <i>et al.</i> , 2021	Camundongos Balb/c	Aplicação tópica de 5% de anidrido ftálico (PA) na pele dorsal e orelhas para induzir dermatite atópica (DA), seguida de tratamento com veneno de abelha (VB) três vezes por semana durante 4 semanas.	Investigar os efeitos anti-inflamatórios e anti-DA do veneno de abelha em um modelo animal de DA induzida por PA.	Redução significativa do escore clínico da DA, espessura epidérmica, nível de IgE e infiltração de células imunes nos tecidos da pele.	Aplicação tópica de PA para induzir DA, seguida de tratamento com VB. Avaliação dos efeitos através de medidas clínicas e histológicas, além de análise de citocinas no soro.	O tratamento com VB reduziu significativamente o escore clínico da DA, a espessura epidérmica, o nível de IgE e a infiltração de células imunes nos tecidos da pele. Além disso, o VB inibiu a expressão de iNOS e COX-2, bem como a ativação da via de sinalização MAPK e NF- κ B.
Scopus	Jung <i>et al.</i> , 2017	Camundongos	Aplicação tópica de fosfolipase A2 (bvPLA2) derivada do veneno de abelha para tratar lesões cutâneas semelhantes à dermatite atópica induzidas por extrato de ácaros da poeira doméstica (DFE) e 2,4-dinitroclorobenzeno (DNCB).	Determinar se o tratamento com bvPLA2 exacerba as inflamações alérgicas semelhantes à dermatite atópica induzidas pelo DFE em um modelo murino.	Supressão significativa do aumento dos sintomas da dermatite atópica, incluindo espessura da orelha, concentração sérica de IgE, citocinas inflamatórias e alterações histológicas.	Aplicação tópica de bvPLA2 em camundongos com dermatite atópica induzida por DFE/DNCB. Medição da espessura epidérmica, infiltração de células imunes, imunoglobulina sérica e citocinas.	O tratamento com bvPLA2 inibiu a infiltração de mastócitos no ouvido e suprimiu significativamente os sintomas da dermatite atópica, incluindo espessura da orelha, concentração sérica de IgE e citocinas inflamatórias. A depleção de células T reguladoras aboliu os efeitos anti-atópicos do bvPLA2, sugerindo que os efeitos dependem da existência de Tregs.
Scopus	You <i>et al.</i> , 2016	136 pacientes com	Aplicação de um emoliente contendo	Descobrir o efeito benéfico de	Pontuação do índice de área e gravidade do	Estudo duplo-cego, randomizado,	Os pacientes que aplicaram emoliente contendo veneno de

		dermatite atópica	veneno de abelha e proteína de seda ou um veículo idêntico, exceto pelo veneno de abelha, por 4 semanas	um emoliente contendo veneno de abelha no tratamento de pacientes com dermatite atópica	eczema (EASI), perda de água transepidérmica e pontuação da escala visual analógica (VAS) de prurido	controlado por base, multicêntrico	abelha apresentaram pontuação EASI e valor de EVA significativamente menores em comparação com pacientes que aplicaram emoliente sem veneno de abelha
Scopus	Tender <i>et al.</i> , 2024	Ratos Wistar	Aplicação de melitina para induzir toxicidade, seguida de tratamento com gel de mini- α A-cristalina (MAC) e sua versão modificada (MAC-GRD).	Comparar a permeação cutânea, as atividades anti-inflamatória e analgésica do peptídeo natural MAC e sua versão modificada (MAC-GRD).	Melhora na permeabilidade e cutânea e nas atividades anti-inflamatórias, analgésicas e antioxidantes do MAC-GRD em comparação com o MAC e o creme de hidrocortisona a 1%.	Estudo de permeação cutânea ex-vivo usando um aparelho de difusão de Franz do tipo vertical e experimentos pré-clínicos in vivo em ratos Wistar.	O gel MAC-GRD demonstrou maior permeabilidade cutânea e atividades anti-inflamatórias, analgésicas e antioxidantes superiores em comparação com o gel MAC e o creme de hidrocortisona a 1%.

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Os estudos desta revisão são caracterizados, de modo geral, como estudos de datas variáveis, mas ocorrendo principalmente nos anos de 2017 e 2018. Entre os estudos selecionados para a revisão, a maioria foi conduzida em modelos experimentais com camundongos, indicando uma predominância de pesquisas em modelo animal para avaliar o efeito e eficácia do BV. Por exemplo, Lee e Bae (2016) que avaliaram o efeito da melitina em preparações tópicas, enquanto Shin, Choi e Bae (2018) investigaram a aplicação da fosfolipase A2 (PLA2), derivado do BV para tratar lesões cutâneas que simulam condições de caráter inflamatório, como a dermatite atópica induzida por agentes químicos ambientais, sendo um modelo experimental amplamente utilizado para avaliar as propriedades imunológicas e anti-inflamatórias.

Além do modelo *in vivo*, uma parcela adicional considerável utilizou cultura de célula, isto é, modelo *in vitro*. Por exemplo, Kim *et al* (2019) utilizaram tanto o modelo *in vivo* quanto cultura de células, a fim de explorar a atividade da melitina e do veneno não purificado. Além disso, Kim *et al.* (2021) focaram no uso do veneno em células epiteliais das vias aéreas (A549), que demonstrou seu potencial em inibir a fosforilação de AKT, induzida pela IL-13. Um ponto relevante de tal metodologia é o fornecimento do mecanismo molecular detalhado que está envolvido nas propriedades terapêuticas do VB o que permite uma análise precisa das respostas celulares de diferentes concentrações e composição do veneno.

Além disso, alguns estudos aplicaram metodologia alternativa como os testes clínicos, que exploram o uso do veneno em aplicações médicas alternativas, como acupuntura, como indicado por Cherniack e Govorushko (2018), além de formulações tópica para pacientes com condições

inflamatórias de caráter crônico, como demonstrado por You *et al.* (2016); até mesmo por pessoas com condições neurológicas, como o caso da doença de Parkinson, conforme demonstrado por Gazerani (2021). Trais estudos complementam os modelos experimentais previamente citados, além de serem capazes de ampliar o entendimento dos efeitos do VB em ambientes terapêuticos diversificados.

4 DISCUSSÃO

Nas pesquisas analisadas evidenciam padrões quanto ao uso generalizado de modelos animais, especialmente camundongos e ratos *Wistar*, para explorar os efeitos terapêuticos do veneno de abelha incluindo substâncias presentes na sua composição como a melitina. Por exemplo, estudos como os de Bae *et al.* (2018) e Jung *et al.* (2017) testaram em camundongos a efetividade da fosfolipase A2 (PLA2) composto derivado do VA na diminuição dos sintomas da dermatite atópica (DA), notando uma diminuição considerável da espessura da pele e dos níveis de citocinas inflamatórias.

Por outro lado, Tender *et al.* (2024) realizaram estudos em ratos *Wistar*, mostrando que a aplicação de melitina, seguida de tratamento com gel de mini- α A-cristalina (MAC-GRD), levou a uma permeabilidade cutânea superior e atividades anti-inflamatórias mais efetivas em comparação ao tratamento convencional com a hidrocortisona a 1%.

Para Kim *et al.* (2019) e Kim *et al.* (2017) empregou-se estudos *in vivo* com camundongos e culturas de células HaCaT para examinar os efeitos da melitina. Em ambos os casos, há evidências de que a melitina bloqueia mediadores inflamatórios, como NF- κ B e AP-1, diminuindo a produção de citocinas que favorecem a inflamação. A pesquisa de Kim *et al.* (2017) também ressalta a proteção contra a regulação negativa da filagrina, essencial para a preservação da barreira cutânea, indicando que a melitina pode ser vantajosa na prevenção de problemas na epiderme.

Ao contrário dos estudos pré-clínicos, existem pesquisas que procuram aplicar esses resultados a modelos humanos. You *et al.* (2016) realizaram uma pesquisa clínica com 136 pacientes, analisando um emoliente que continha VB. A pesquisa revelou um avanço notável nos escores clínicos da DA, com diminuição na pontuação EASI e na escala visual analógica (VAS) de prurido. Isso ressalta a eficácia clínica dos compostos derivados do VB no tratamento de condições inflamatórias. Essa mudança de modelos animais para humanos é crucial para confirmar a aplicabilidade clínica dos achados.

As terapias podem variar bastante, indo desde a aplicação tópica de VB até a utilização de produtos como emolientes, especificamente elaborados com esses compostos baseando-se nas suas propriedades e estudo farmacológicos. Por exemplo, Jung *et al.* (2017) se concentraram no uso tópico da melitina, enquanto You *et al.* (2016) analisaram os impactos de um emoliente reforçado com VB. A variedade de métodos terapêuticos reflete a constante procura por técnicas de tratamento que sejam tanto eficientes quanto seguras, reduzindo possíveis efeitos adversos.

Os propósitos desses estudos são consistentes na avaliação dos efeitos anti-inflamatórios e antialérgicos do VB. Por exemplo, Jung *et al.* (2017) relataram uma redução nas lesões cutâneas e na infiltração de células inflamatórias, ao passo que You *et al.* (2016) notaram uma melhora significativa nos sintomas clínicos dos pacientes. Estes achados sublinham a possibilidade promissora desses compostos no controle de condições inflamatórias crônicas. Os processos de ação abordados nas pesquisas também oferecem percepções valiosas sobre a efetividade dos tratamentos. Frequentemente, é citada a inibição das vias de sinalização NF-kappa B e STAT como um processo crucial na modulação da resposta inflamatória. Tender *et al.* (2024) comprovaram que a melitina tem a capacidade de bloquear a produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, indicando um mecanismo sólido que sustenta os efeitos anti-inflamatórios observados. Esses resultados destacam a eficácia terapêutica da melitina e do VB no tratamento de doenças inflamatórias, estabelecendo um alicerce robusto para futuras pesquisas clínicas.

O veneno de abelha além de utilizado como intervenção no tratamento de dermatite atópica, estudos também demonstraram uma grande efetividade dessa substância no tratamento de acne, como descreve Lee; Bee (2016). Os pesquisadores investigaram os efeitos anti-inflamatórios do tratamento com melitina em células HaCaT expostas a *Propionibacterium acnes* inativadas pelo calor. Os resultados mostraram que o tratamento com melitina reduziu o aumento da fosforilação de IKK, IκB, NF-κB, e p38, provocados por *P. acnes* nas células HaCaT. Com isso, os dados indicam que a melitina inibe a produção de citocinas inflamatórias induzidas por *P. acnes* ao bloquear a sinalização de NF-κB e de p38 MAPK nessas células.

Além da aplicabilidade do veneno de abelha em inflamações dermatológica, pesquisas sugeriram o uso do mesmo na composição de cosméticos de acordo com os resultados obtidos por Han *et al.* (2017). Devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e cicatrizantes, o veneno de abelha purificado, pode ajudar a reduzir a inflamação e combater bactérias causadoras de infecções na pele. Desta forma, o uso do VB em cosméticos tem demonstrado um grande potencial com base em suas supostas propriedades antienvhecimento e regenerativas. O veneno, composto por melitina, apamina e fosfolipase A2, é promovido como um ativo que pode estimular a produção de colágeno e elastina, ajudando a melhorar a firmeza e a elasticidade da pele.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão evidenciou que o veneno de abelha tem se mostrado uma alternativa promissora no tratamento de inflamações dermatológicas, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Estudos em modelos animais e *in vitro* demonstraram que compostos como a melitina e a fosfolipase A2 (PLA2) têm capacidade de inibir mediadores inflamatórios e reduzir os sintomas de condições como dermatite atópica e acne. Além disso, pesquisas



indicam que o BV pode ser eficaz ao bloquear vias de sinalização cruciais, como NF- κ B e MAPK, que estão envolvidas em respostas inflamatórias exacerbadas. Esses achados reforçam o potencial terapêutico do BV no manejo de inflamações cutâneas, especialmente em aplicações tópicas.

No entanto, apesar dos resultados promissores, ainda há a necessidade de estudos adicionais, especialmente em modelos humanos, para confirmar a eficácia clínica e a segurança de longo prazo do VB. Embora estudos preliminares em humanos, como os de You *et al.* (2016), tenham demonstrado melhorias significativas em condições inflamatórias crônicas, é essencial garantir que os riscos, como citotoxicidade e reações alérgicas, sejam minimizados. Assim, a continuidade das pesquisas clínicas e a busca por métodos que desintoxiquem o veneno sem comprometer sua eficácia são passos fundamentais para a validação do VB como uma opção viável e segura no tratamento de inflamações dermatológicas.



REFERÊNCIAS

- AN, H. et al. Therapeutic effects of bee venom and its major component, melittin, on atopic dermatitis *in vivo* and *in vitro*. *British Journal of Pharmacology*, v. 175, n. 23, p. 4310–4324, 6 dez. 2018.
- ASHBAUGH, A. G.; ABEL, M. K.; MURASE, J. E. Protein Causes of Urticaria and Dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 41, n. 3, p. 481–491, ago. 2021.
- CHERNIACK, E. P.; GOVORUSHKO, S. To bee or not to bee: The potential efficacy and safety of bee venom acupuncture in humans. *Toxicon*, v. 154, p. 74–78, nov. 2018.
- CUI, Z. et al. Melittin and phospholipase A2: Promising anti-cancer candidates from bee venom. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 179, p. 117385, out. 2024.
- DINU, M. et al. Natural Sources of Therapeutic Agents Used in Skin Conditions. *Life*, v. 14, n. 4, p. 492, 10 abr. 2024.
- DONG, S.; LI, D.; SHI, D. Skin barrier-inflammatory pathway is a driver of the psoriasis-atopic dermatitis transition. *Frontiers in Medicine*, v. 11, 28 mar. 2024.
- GAZERANI, P. Venoms as an adjunctive therapy for Parkinson's disease: where are we now and where are we going? *Future Science OA*, p. FSO642, 1 dez. 2020.
- HAN, S. M. et al. Evaluation of the skin phototoxicity and photosensitivity of honeybee venom. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 16, n. 4, 16 dez. 2017.
- JANG, S. et al. Bee venom acupuncture and herbal medicine for hand eczema: Two case reports and an *in vivo* study. *EXPLORE*, v. 20, n. 5, p. 102994–102994, 22 mar. 2024.
- JUNG, K.-H. et al. Bee Venom Phospholipase A2 Ameliorates House Dust Mite Extract Induced Atopic Dermatitis Like Skin Lesions in Mice. *Toxins*, v. 9, n. 2, p. 68, 18 fev. 2017.
- KIM, J.-Y. et al. Effects of bee venom against *Propionibacterium acnes*-induced inflammation in human keratinocytes and monocytes. v. 35, n. 6, p. 1651–1656, 9 abr. 2015.
- KIM, S. et al. Bee Venom Prevents Mucin 5AC Production through Inhibition of AKT and SPDEF Activation in Airway Epithelia Cells. *Toxins*, v. 13, n. 11, p. 773, 1 nov. 2021.
- KIM, W.-H. et al. Apamin inhibits TNF- α - and IFN- γ -induced inflammatory cytokines and chemokines via suppressions of NF- κ B signaling pathway and STAT in human keratinocytes. *Pharmacological Reports*, v. 69, n. 5, p. 1030–1035, out. 2017.
- KIM, Y. et al. Bee Venom Alleviates Atopic Dermatitis Symptoms through the Upregulation of Decay-Accelerating Factor (DAF/CD55). *Toxins*, v. 11, n. 5, p. 239, 26 abr. 2019.
- LAURITANO, D. et al. New aspect of allergic contact dermatitis, an inflammatory skin disorder mediated by mast cells: Can IL-38 help? *Medical Hypotheses*, v. 139, p. 109687, jun. 2020.
- LEE, G.; BAE, H. Anti-Inflammatory Applications of Melittin, a Major Component of Bee Venom: Detailed Mechanism of Action and Adverse Effects. *Molecules*, v. 21, n. 5, p. 616, 11 maio 2016.



LEE, H.-S. et al. Detoxification of Bee Venom Increases Its Anti-inflammatory Activity and Decreases Its Cytotoxicity and Allergenic Activity. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, v. 193, n. 12, p. 4068–4082, 20 dez. 2021.

LIANG, X.-Y. et al. Role of hydrogen sulfide in dermatological diseases. *Nitric Oxide*, v. 150, p. 18–26, set. 2024.

MAJTAN, J.; BUCEKOVA, M.; JESENAK, M. Natural Products and Skin Diseases. *Molecules*, v. 26, n. 15, p. 4489, 25 jul. 2021.

SHIN, D.; CHOI, W.; BAE, H. Bee Venom Phospholipase A2 Alleviate House Dust Mite-Induced Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions by the CD206 Mannose Receptor. *Toxins*, v. 10, n. 4, p. 146, 2 abr. 2018.

TENDER, T. et al. Revamped mini- α A-crystallin showed improved skin permeation and therapeutic activity against melittin-induced toxicity. *Toxicon*, v. 239, p. 107611–107611, 9 jan. 2024.

YOU, C. E. et al. Effects of Emollient Containing Bee Venom on Atopic Dermatitis: A Double-Blinded, Randomized, Base-Controlled, Multicenter Study of 136 Patients. *Annals of Dermatology*, v. 28, n. 5, p. 593, 2016.