

APITOXINA NO TRATAMENTO INFLAMATÓRIO ARTICULAR, MÚSCULO-ESQUELÉTICO, FIBROMIALGIA E DOR CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA (2015–2025)

APITOXIN IN THE TREATMENT OF JOINT, MUSCULOSKELETAL INFLAMMATION, FIBROMYALGIA AND CHRONIC PAIN: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW (2015–2025)

APITOXINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ARTICULAR INFLAMATORIO, MUSCULOESQUELÉTICO, FIBROMIALGIA Y DOLOR CRÓNICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA (2015-2025)

 10.56238/revgeov17n5-144

José Roberto da Cunha Lima

Doutor em Biotecnologia em Saúde

Instituição: Universidade Federal do Delta do Parnaíba

E-mail: Jrcunhalima@gmail.com

Katrine Nascimento de Carvalho

Mestra Profissional em Odontologia na Área de Saúde Coletiva

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic

E-mail: katrineprado@hotmail.com

Antônio Wellington Lima Soares

Especialista em Cirurgia Geral

Instituição: Hospital Santa Maria

E-mail: medwjrRawlsj@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Consolidar as evidências científicas (2015–2025) sobre o uso terapêutico da apitoxina (veneno de *Apis mellifera*) em condições inflamatórias articulares, músculo-esqueléticas, fibromialgia e dor crônica. **Metodologia:** Revisão sistemática narrativa com busca em PubMed, PMC, Scopus e Web of Science, utilizando descritores: bee venom, apitoxin, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, fibromyalgia, chronic pain, musculoskeletal. Incluídos ensaios clínicos randomizados (RCTs), revisões sistemáticas e meta-análises publicados entre 2015 e 2025. **Resultados:** A apitoxina demonstra eficácia anti-inflamatória e analgésica por inibição da via NF- κ B, supressão de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e COX-2. Meta-análise (Sung et al., 2025) confirmou redução significativa da dor (DM: -16,93; IC 95%: -26,35 a -7,51; $p < 0,0001$). Evidências robustas para artrite reumatoide e osteoartrite; dados promissores para fibromialgia e dor crônica. **Conclusão:** A apitoxina, especialmente sob forma purificada (≤ 30 kDa, liofilizada), constitui plataforma terapêutica inovadora com perfil de segurança favorável quando acompanhada de triagem alérgica, demandando RCTs de fase II/III para indicações específicas.

Palavras-chave: Apitoxina. Veneno de Abelha. Anti-Inflamatório. Artrite Reumatoide. Dor Crônica.



ABSTRACT

Objective: To consolidate scientific evidence (2015–2025) on the therapeutic use of apitoxin (*Apis mellifera* venom) in joint and musculoskeletal inflammatory conditions, fibromyalgia, and chronic pain. **Methodology:** Systematic narrative review searching PubMed, PMC, Scopus and Web of Science with descriptors: bee venom, apitoxin, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, fibromyalgia, chronic pain, musculoskeletal. Included RCTs, systematic reviews and meta-analyses published between 2015 and 2025. **Results:** Apitoxin demonstrates anti-inflammatory and analgesic efficacy through NF- κ B pathway inhibition and suppression of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and COX-2. A meta-analysis (Sung et al., 2025) confirmed significant pain reduction (MD: -16.93; 95% CI: -26.35 to -7.51; $p < 0.0001$). Strong evidence for rheumatoid arthritis and osteoarthritis; promising data for fibromyalgia and chronic pain. **Conclusion:** Apitoxin, especially in purified form (≤ 30 kDa, lyophilized), represents an innovative therapeutic platform with a favorable safety profile when accompanied by allergy screening, requiring Phase II/III RCTs for specific indications.

Keywords: Apitoxin. Bee Venom. Anti-Inflammatory. Rheumatoid Arthritis. Chronic Pain.

RESUMEN

Objetivo: Consolidar la evidencia científica (2015-2025) sobre el uso terapéutico de la apitoxina (veneno de *Apis mellifera*) en afecciones inflamatorias de las articulaciones, el sistema musculoesquelético, la fibromialgia y el dolor crónico. **Metodología:** Revisión sistemática narrativa con búsquedas en PubMed, PMC, Scopus y Web of Science, utilizando los descriptores: veneno de abeja, apitoxina, artritis reumatoide, osteoartritis, fibromialgia, dolor crónico, musculoesquelético. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2015 y 2025. **Resultados:** La apitoxina demuestra eficacia antiinflamatoria y analgésica al inhibir la vía NF- κ B y suprimir TNF- α , IL-1 β , IL-6 y COX-2. Un metaanálisis (Sung et al., 2025) confirmó una reducción significativa del dolor (DM: -16,93; IC del 95%: -26,35 a -7,51; $p < 0,0001$). Se encontró evidencia sólida para la artritis reumatoide y la osteoartritis; datos prometedores para la fibromialgia y el dolor crónico. **Conclusión:** El veneno de abeja, especialmente en forma purificada (≤ 30 kDa, liofilizado), constituye una plataforma terapéutica innovadora con un perfil de seguridad favorable cuando se realiza una evaluación de alergias, lo que requiere ensayos clínicos aleatorizados de fase II/III para indicaciones específicas.

Palabras clave: Veneno de Abeja. Antiinflamatorio. Artritis Reumatoide. Dolor Crónico.



1 INTRODUÇÃO

A apiterapia — uso terapêutico de produtos derivados de abelhas — possui registros históricos que remontam ao Egito Antigo, à Grécia Clássica e à China Imperial. A apitoxina, veneno produzido pela glândula de peçonha de *Apis mellifera*, representa o componente de maior complexidade farmacológica desse arsenal terapêutico, tendo sido descrita por Hipócrates, Galeno (século II d.C.) e, mais recentemente, sistematizada pelo médico austríaco Philip Terc no século XIX (BIJAK et al., 2024).

Na medicina contemporânea, o interesse científico pela apitoxina cresceu exponencialmente a partir dos anos 2000, impulsionado pela crise dos opioides, pelas limitações dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e pela busca de terapias complementares que conciliem eficácia e segurança. A descoberta de mecanismos moleculares detalhados — particularmente a inibição da via NF- κ B pela melitina — conferiu respaldo bioquímico a práticas empíricas milenares (PAREEK et al., 2024).

No Brasil, a apitoxina encontra-se regulamentada pela ANVISA no âmbito de dispositivos médicos (RDC 751/2022), enquanto iniciativas biotecnológicas como a Apitoxina 30 Bioactive® (Patente BR 10 2021 019498 1) representam avanços nacionais na purificação e estabilização do veneno para aplicações terapêuticas controladas.

A presente revisão tem como objetivo consolidar as evidências científicas da última década (2015–2025) sobre o uso da apitoxina em condições inflamatórias articulares, músculo-esqueléticas, fibromialgia e dor crônica, sistematizando mecanismos de ação, achados clínicos e perspectivas de desenvolvimento. A relevância do tema justifica-se pela necessidade de alternativas terapêuticas seguras e eficazes para doenças de alta prevalência e elevado ônus socioeconômico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 COMPOSIÇÃO QUÍMICA E MECANISMOS FARMACOLÓGICOS DA APITOXINA

A apitoxina bruta de *Apis mellifera* é um líquido incolor, levemente ácido (pH 5,0–5,5), com densidade de 1,1313 g/cm³. Foram identificados mais de 162 proteínas e peptídeos, sendo os principais componentes: melitina (50–60% do peso seco), fosfolipase A2 — PLA2 (10–12%), apamina (2–3%), adolapina (2–5%) e peptídeo MCD, além de aminas biogênicas como histamina, dopamina e noradrenalina (BIJAK et al., 2024; SRIWIDODO et al., 2025).

A melitina é o principal componente anti-inflamatório. Liga-se diretamente à subunidade p50 do NF- κ B ($K_d = 1,2 \times 10^{-8}$ M), inibindo sua translocação nuclear e a transcrição de genes pró-inflamatórios como COX-2, iNOS, IL-1 β e TNF- α . Adicionalmente, atua sobre as vias JNK, MAPK (p38, ERK1/2), AKT e PLC γ 1 (PAREEK et al., 2024). No tecido articular, inibe mediadores inflamatórios em sinoviócitos do tipo fibroblasto (FLS), induz apoptose dessas células e bloqueia a osteoclastogênese via disrupção da via RANKL-RANK (PARK et al., 2024).



A apamina, neurotoxina de 18 aminoácidos, bloqueia canais SK (Ca^{2+} -ativados) e exerce ação anti-inflamatória por inibição de COX-2 e supressão de TNF- α , IL-1 β e IL-6 em modelos de artrite (PARK et al., 2024). A adolapina inibe a cicloxigenase com potência comparável à indometacina.

Mecanismos antinociceptivos envolvem a ativação de sistemas inibitórios descendentes a partir da medula rostroventromedial (RVM), ativação de receptores α 2-adrenérgicos pré-sinápticos nos cornos dorsais e redução da liberação de Substância P. A apitoxina também estimula o eixo hipofisocortical, induzindo liberação de cortisol e catecolaminas com potencialização da resposta anti-inflamatória endógena (KWON et al., 2003; BIJAK et al., 2024).

2.2 APITOXINA NA ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é doença autoimune sistêmica com prevalência global de 0,5–1%, caracterizada por sinovite crônica, erosão de cartilagem e hiperativação do NF- κ B. Em ensaio clínico randomizado, a acupuntura com veneno de abelha (BVA) — 5 a 15 picadas em dias alternados por 8 semanas — comparada à terapia convencional (Metotrexato + Celecoxibe) não mostrou diferença significativa nos desfechos, com ambos os grupos melhorando, levando os autores a concluir pela segurança e eficácia da BVA (LIU; TONG, 2008).

Em modelo experimental com adjuvante completo de Freund (CFA) em ratos, a injeção sistêmica de veneno de abelha (60 mg/kg) produziu redução significativa do escore artrítico, dos níveis séricos de TNF- α e IL-1 β e da expressão de NF- κ B (p65), comparável ao Metotrexato, sem impacto hepatotóxico detectável (ZAKARIA et al., 2020). Tekeoğlu et al. (2020) confirmaram melhora de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e do Índice de Estresse Oxidativo com doses de 2, 4 e 20 μ g/kg.

Revisão publicada no *Frontiers in Immunology* (PAREEK et al., 2024) demonstrou que a melitina inibe MMP-1 e MMP-8 (metaloproteinases responsáveis pela degradação do colágeno tipo 2), indicando potencial de proteção estrutural articular duradoura. Nanoemulsões de veneno de abelha reduziram IL-17 e TNF- α sérico a partir do 14º dia de tratamento tópico em ratos com AR (YOUSEFPOOR et al., 2022).

2.3 APITOXINA NA OSTEOARTRITE E ARTRALGIA

A osteoartrite (OA) é a doença articular mais prevalente mundialmente. Ensaio clínico randomizado e controlado (CONRAD et al., 2019) avaliou injeções dérmicas de apitoxina versus placebo salino em pacientes com OA de joelho, demonstrando melhora significativa na dor e na incapacidade física com efeito sustentado no seguimento.

A revisão sistemática e meta-análise de Sung et al. (2025), identificando 20 RCTs em 13 bases de dados até dezembro de 2024, confirmou redução significativa da dor com BVA versus injeção salina (VAS 10 cm; DM: -16,93; IC 95%: -26,35 a -7,51; $p < 0,0001$; $n = 85$; $I^2 = 0\%$). A análise de 5 RCTs



comparando BVA + acupuntura versus salina + acupuntura também demonstrou melhora significativa (DM: -1,24; IC 95%: -1,63 a -0,85; $p < 0,00001$; $n = 152$), sem eventos adversos graves nos estudos incluídos.

Para distúrbios temporomandibulares (RDC/TMD Ia e Ib), o tratamento tópico com apitoxina demonstrou efeito miorelaxante significativo versus placebo, com redução de eletromiografia e escores de dor (KARPIŃSKI et al., 2014).

2.4 APITOXINA EM DISTÚRBIOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS

Revisão sistemática de Lee et al. (2020), analisando 12 RCTs, incluiu quatro estudos sobre distúrbios músculo-esqueléticos: lombalgia crônica inespecífica, lombalgia com radiculopatia, capsulite adesiva e dor muscular de início tardio (DMIT). O RCT de Seo et al. (2017) — 12 semanas, duplo-cego, Hospital Kyung Hee, Seul — demonstrou redução estatisticamente significativa da dor (VAS) e melhora funcional com BVA versus acupuntura com salina em lombalgia crônica. Shin et al. (2012) replicaram o benefício em ensaio triplo-cego.

Para capsulite adesiva de ombro, Lee et al. (2020) identificaram melhora em amplitude de movimento e redução de dor. A apamina contribui para normalização da excitabilidade neuromuscular por bloqueio de canais SK, e estudos in vivo documentaram redução de mediadores inflamatórios em músculo esquelético após exercício excêntrico com BVA (CHOI et al., 2016).

2.5 APITOXINA NA FIBROMIALGIA

A fibromialgia é síndrome de dor crônica difusa com hiperalgesia generalizada, alodinia, fadiga e sensibilização central. Embora RCTs específicos sejam escassos, a BVT é consistentemente apontada como indicação terapêutica promissora (EBSCO Research, 2024; CHERNIACK; GOVORUSHKO, 2018).

Os mecanismos de ação incluem: (1) analgesia central por ativação de vias adrenérgicas descendentes e redução de Substância P; (2) supressão de IL-1 β e TNF- α associadas à sensibilização central; (3) estímulo cortisólico via eixo adrenal, potencialmente normalizando o eixo HPA disfuncional na síndrome; (4) efeito miorelaxante direto mediado por apamina e melitina (BIJAK et al., 2024). RCTs de alta qualidade com desfechos validados (FIQ, VAS, polissonografia) são necessários para confirmação clínica.

2.6 APITOXINA NA DOR CRÔNICA

A dor crônica afeta mais de 20,4% dos adultos norte-americanos (CDC, 2018), com prevalência similar ou superior no Brasil. Em estudo pioneiro com 180 pacientes randomizados para injeções de apitoxina purificada versus controle por 6 semanas, o grupo tratado reportou alívio superior da dor,



sem reversão dos benefícios em 6 meses de seguimento, sugerindo efeito modificador de doença (KIM apud BEST BEES, 2026).

Para dor pélvica inflamatória crônica, Mohamed e Ewida (2016) demonstraram eficácia da fonoforese com veneno de abelha em ensaio clínico. A revisão de Lee et al. (2020) documentou que os efeitos farmacológicos incluem inibição de COX-2, PLA2, redução de TNF- α , IL-1 β , IL-6, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio, com translação confirmada em ensaios humanos. Mecanismos adicionais envolvem bloqueio de receptores TRPV1 e modulação da expressão de c-Fos medular.

2.7 MODALIDADES DE APLICAÇÃO E SEGURANÇA

As principais modalidades de BVT incluem: apipuntura (picada direta), farmacopuntura/BVA injetável (técnica mais estudada em RCTs), aplicação tópica (pomada, gel), nanoemulsões e fonoforese. A apitoxina purificada por ultrafiltração (≤ 30 kDa, liofilizada) — como a Apitoxina 30 Bioactive® (Patente BR 10 2021 019498 1) — representa o estado da arte em segurança e padronização, pois remove alérgenos de alto peso molecular (PLA2, hialuronidase) mantendo os peptídeos terapêuticos (BIJAK et al., 2024).

O principal evento adverso é a hipersensibilidade alérgica (prevalência de alergia ao veneno de himenópteros: 0,4–3,3%). Nas revisões de Lee et al. (2020) e Sung et al. (2025), nenhum episódio de anafilaxia foi registrado nos RCTs com triagem alérgica prévia. Contraindicações absolutas incluem: alergia conhecida ao veneno, gravidez, distúrbios da coagulação, epilepsia e doenças cardiovasculares graves.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Trata-se de revisão sistemática narrativa da literatura científica publicada no período de janeiro de 2015 a abril de 2025. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, PubMed Central (PMC), Scopus e Web of Science, sem restrição de idioma.

Os descritores utilizados, em inglês e português, foram: "bee venom", "apitoxin", "bee venom therapy" (BVT), "bee venom acupuncture" (BVA), "apitherapy", combinados com: "rheumatoid arthritis", "osteoarthritis", "musculoskeletal pain", "fibromyalgia", "chronic pain", "anti-inflammatory", "melittin", "NF-kB".

CrITÉRIOS de inclusão: (a) ensaios clínicos randomizados (RCTs), revisões sistemáticas, meta-análises e estudos experimentais relevantes; (b) publicação entre 2015 e 2025; (c) avaliação de desfechos de dor, inflamação ou função articular/muscular; (d) uso de apitoxina ou veneno de abelha como intervenção. CrITÉRIOS de exclusão: estudos de caso isolados sem grupo controle, estudos in vitro sem correlato clínico, e publicações anteriores a 2015, exceto referências seminais citadas por revisões recentes.



A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas: triagem de títulos e resumos, seguida de leitura completa dos textos elegíveis. A síntese dos dados foi narrativa, com ênfase nos mecanismos farmacológicos, eficácia clínica e perfil de segurança. Dados quantitativos de meta-análises foram reportados com medidas de efeito, intervalos de confiança e valores de *p*.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca identificou 47 publicações elegíveis após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, das quais 35 foram incorporadas a esta revisão: 9 revisões sistemáticas/meta-análises, 14 RCTs, 8 estudos experimentais em modelos animais e 4 revisões narrativas de alto impacto.

4.1 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS PARA DOENÇAS ARTICULARES

As evidências mais robustas acumuladas no período 2015–2025 referem-se ao tratamento da artrite reumatoide e da osteoartrite. A meta-análise de Sung et al. (2025) — 20 RCTs, 13 bases de dados, busca até dezembro de 2024 — é a síntese mais abrangente disponível e confirma eficácia estatisticamente significativa da BVA na redução da dor musculoesquelética (DM: $-16,93$; IC 95%: $-26,35$ a $-7,51$; $p < 0,0001$) sem eventos adversos graves. Esse resultado é clinicamente relevante, superando o limiar de diferença mínima clinicamente importante (MCID) para a VAS de 10 cm.

O estudo de Conrad et al. (2019) reforça a aplicabilidade da apitoxina injetável em OA de joelho, enquanto os modelos experimentais de Zakaria et al. (2020) e Tekeoğlu et al. (2020) fornecem suporte mecanístico robusto para os achados clínicos, demonstrando supressão de NF- κ B, TNF- α e IL- 1β de forma comparável ao Metotrexato, sem hepatotoxicidade significativa.

4.2 EVIDÊNCIAS PARA DISTÚRBIOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS E DOR CRÔNICA

Para lombalgia crônica, os RCTs de Seo et al. (2017) e Shin et al. (2012) demonstram eficácia da BVA com tamanhos de efeito clinicamente relevantes, embora limitados por amostras pequenas. A fonoforese com apitoxina em dor pélvica crônica (MOHAMED; EWIDA, 2016) representa modalidade inovadora com penetração transcutânea potencializada, ampliando o espectro de indicações para além das articulações.

O mecanismo de bloqueio de TRPV1 e modulação de c-Fos, documentado em modelos animais, fornece base para o uso em síndromes de dor crônica neuropática, abrindo perspectiva para ensaios em síndrome dolorosa regional complexa e neuropatias periféricas.

4.3 FIBROMIALGIA: LACUNAS E PERSPECTIVAS

A ausência de RCTs específicos para fibromialgia representa a principal lacuna identificada nesta revisão. Os dados mecanísticos — supressão de IL- 1β , TNF- α , normalização do eixo HPA e



redução de Substância P — são altamente pertinentes à fisiopatologia da síndrome. A convergência de mecanismos centrais (antinociceptivos) e periféricos (anti-inflamatórios) posiciona a apitoxina como candidata terapêutica relevante, justificando ensaios clínicos dedicados com endpoints validados (FIQR, VAS, qualidade do sono).

4.4 INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS E PERSPECTIVAS REGULATÓRIAS

O avanço de nanoemulsões (YOUSEFPOOR et al., 2022), nanopartículas poliméricas e dispositivos de microdosagem percutânea (como o ApisPen 30 Bioactive®, MU INPI BR 20 2026 008167 1) representa resposta tecnológica direta às limitações de segurança que historicamente frearam a adoção clínica da BVT. A ultrafiltração em membranas de 10–30 kDa permite remoção seletiva de PLA2 e hialuronidase — principais alérgenos — preservando melitina, apamina e adolapina (BIJAK et al., 2024).

No Brasil, a regulamentação pela ANVISA (RDC 751/2022) e a crescente infraestrutura de pesquisa em apicultura da Caatinga e Cerrado posicionam o país para protagonismo no desenvolvimento e exportação de biotecnológicos baseados em apitoxina. O desenvolvimento de nanocompósitos ZnO-apitoxina abre nova fronteira para aplicações combinadas anti-inflamatórias e antimicrobianas em infecções articulares (CUNHA LIMA, 2025).

4.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações desta revisão incluem: heterogeneidade nos protocolos de BVT (dose, frequência, via de administração) entre os estudos; ausência de padronização das formulações de veneno; tamanho amostral limitado na maioria dos RCTs; escassez de estudos de longo prazo (>12 meses); ausência de estudos brasileiros com populações da Caatinga/Cerrado. Recomenda-se que ensaios futuros adotem protocolos padronizados com apitoxina purificada de concentração conhecida.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura científica dos últimos dez anos consolida a apitoxina como agente anti-inflamatório e analgésico de amplo espectro com mecanismos moleculares bem caracterizados. A inibição da via NF- κ B, a supressão de TNF- α , IL-1 β e IL-6, o bloqueio de COX-2 e a ativação do eixo hipofisocortical constituem base farmacológica robusta que justifica desenvolvimento clínico acelerado.

As evidências mais sólidas referem-se à artrite reumatoide e às dores articulares/músculo-esqueléticas, com meta-análises confirmando eficácia estatisticamente e clinicamente significativa. Para fibromialgia e dor crônica difusa, os dados pré-clínicos e séries de casos são promissores, mas RCTs de alta qualidade com desfechos validados ainda são necessários.



O avanço das tecnologias de purificação (ultrafiltração ≤ 30 kDa, liofilização) e das plataformas nanotecnológicas de entrega elimina progressivamente as barreiras de segurança que historicamente limitaram a adoção clínica da BVT. O Brasil, com sua rica biodiversidade apícola e iniciativas regulatórias recentes, está posicionado para se tornar protagonista no desenvolvimento e exportação de biotecnológicos baseados em apitoxina, contribuindo para o acesso a terapias inovadoras, eficazes e de menor custo para o Sistema Único de Saúde.

Recomendam-se como prioridades para pesquisas futuras: RCTs fase II/III para fibromialgia, espondiloartrites e OA de joelho com desfechos WOMAC/ACR20/FIQ-R; estudos de segurança de longo prazo com apitoxina purificada; avaliação de nanocompósitos ZnO-apitoxina em infecções articulares crônicas; e estudos farmacoeconômicos comparando BVT à terapia convencional no contexto do SUS.



REFERÊNCIAS

- AUFSCHNAITER, A. et al. Apitoxin and Its Components against Cancer, Neurodegeneration and Rheumatoid Arthritis: Limitations and Possibilities. *Toxins*, v. 12, n. 2, p. 66, 2020. DOI: 10.3390/toxins12020066.
- BEST BEES. All About Bee Venom: Therapeutic Properties & 7 Uses in Medicine. Disponível em: <https://bestbees.com/bee-venom/>. Acesso em: fev. 2026.
- BHARDWAJ, V.; THAKUR, N.; KUMARI, P. Harnessing bee venom for inflammatory diseases management: from traditional medicine to nanotechnology. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 398, n. 8, p. 9797–9815, 2025. DOI: 10.1007/s00210-025-03991-6.
- BIJAK, M. et al. Therapeutic Potential and Mechanisms of Bee Venom Therapy: A Comprehensive Review of Apitoxin Applications and Safety Enhancement Strategies. *Pharmaceuticals*, v. 17, n. 9, p. 1211, 2024. DOI: 10.3390/ph17091211. PMID: 39338374.
- 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, 2018.
- CHOI, Y. et al. Bee venom acupuncture alleviates experimental delayed onset muscle soreness. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.
- CONRAD, V. J. et al. Efficacy and Safety of Honey Bee Venom (*Apis mellifera*) Dermal Injections to Treat Osteoarthritis Knee Pain and Physical Disability: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 25, n. 10, p. 845–855, 2019. DOI: 10.1089/acm.2019.0121.
- CUNHA LIMA, J. R. Patente BR 10 2021 019498 1 – Apitoxina 30 Bioactive®. INPI, Brasil, 2021.
- CUNHA LIMA, J. R. Modelo de Utilidade BR 20 2026 008167 1 – ApisPen 30 Bioactive®. INPI, Brasil, 2026.
- CUNHA LIMA, J. R. Nanopartículas de ZnO funcionalizadas com apitoxina: desenvolvimento e caracterização. Tese de Doutorado em andamento. PPGBiotec/UFDPar, 2025.
- EBSCO RESEARCH. Bee Venom Therapy. Health and Medicine. Research Starters. EBSCO Information Services, 2024.
- IM, E. J. et al. Anti-Inflammatory Activity of Bee Venom in Bv2 Microglial Cells: Mediation of Myd88-Dependent Nf-Kb Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2016, p. 3704764, 2016. DOI: 10.1155/2016/3704764.
- KARPIŃSKI, T. M. et al. Myorelaxant Effect of Bee Venom Topical Skin Application in Patients with RDC/TMD Ia and RDC/TMD Ib: A Randomized, Double Blinded Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014. PMC4094729.
- KARPIŃSKI, T. M. et al. Therapeutic Bioactivity Exerted by the *Apis mellifera* Bee Venom and Its Major Protein Melittin: A Scoping Review. PMC12525935, 2024.
- KWON, Y. B. et al. The Anti-Inflammatory Effect of Bee Venom Stimulation in a Mouse Air Pouch Model Is Mediated by Adrenal Medullary Activity. *Journal of Neuroendocrinology*, v. 15, p. 93–96, 2003.



LEE, G. et al. Clinical Effectiveness and Adverse Events of Bee Venom Therapy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Toxins*, v. 12, n. 9, p. 558, 2020. PMC7551670. DOI: 10.3390/toxins12090558.

LIU, X. D.; TONG, F. Clinical randomized study of bee-sting therapy for rheumatoid arthritis. *Zhen Ci Yan Jiu*, v. 33, n. 3, p. 197–200, 2008.

MELO, W. F. et al. Os efeitos benéficos da apitoxina no tratamento das doenças autoimunes: uma revisão bibliográfica. *Caderno Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*, v. 13, n. 2, p. 44, 2024.

MOHAMED, E. A.; EWIDA, M. M. Efficacy of bee venom phonophoresis in treatment of chronic pelvic inflammatory diseases. *International Journal of PharmTech Research*, v. 9, p. 66–71, 2016.

NIU, J. et al. Melittin Treats Periprosthetic Osteolysis in a Rat Model by Inhibiting the NF- κ B Pathway and Regulating the Ratio of RANKL/Osteoprotegerin. *Journal of Arthroplasty*, v. 39, p. 1845–1855, 2024. DOI: 10.1016/j.arth.2024.01.062.

PAREEK, A. et al. Melittin as a therapeutic agent for rheumatoid arthritis: mechanistic insights, advanced delivery systems, and future perspectives. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1510693, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1510693.

PARK, J. H. et al. Therapeutic Potential of Bee and Wasp Venom in Anti-Arthritic Treatment: A Review. *Toxins*, v. 16, n. 11, p. 452, 2024. PMC11598298. DOI: 10.3390/toxins16110452.

RUVOLO-TAKASUSUKI, M. C. C.; DE SOUZA, P. M. Apitoxina: Utilização do veneno da abelha *Apis mellifera*. *PUBVET*, v. 13, p. 153, 2019.

SEO, B.-K. et al. Efficacy of Bee Venom Acupuncture for Chronic Low Back Pain: A Randomized, Double-Blinded, Sham-Controlled Trial. *Toxins*, v. 9, n. 11, p. 361, 2017. DOI: 10.3390/toxins9110361.

SHIN, B.-C. et al. Bee venom acupuncture for chronic low back pain: A randomised, sham-controlled, triple-blind clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*, v. 4, n. 4, p. E271–E280, 2012. DOI: 10.1016/j.eujim.2012.02.005.

SRIWIDODO, S. et al. Bee venom in pharmacology: mechanistic insights from pro-inflammatory trigger to anti-inflammatory therapeutic agent. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 192, p. 118636, 2025. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.118636.

SUNG, S. H. et al. Bee venom acupuncture for musculoskeletal pain conditions: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 25, p. 161, 2025. DOI: 10.1186/s12906-025-04891-1.

TEKEOĞLU, İ. et al. Investigation of anti-inflammatory effects of bee venom in experimentally induced adjuvant arthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020. PMC7667938. DOI: 10.3892/etm.2020.9240.

YANG, L. et al. Exploring Potential Network Pharmacology-and Molecular Docking-Based Mechanism of Melittin in Treating Rheumatoid Arthritis. *Medicine*, v. 102, p. e34728, 2023. DOI: 10.1097/MD.00000000000034728.



YOUSEFPOOR, Y. et al. Anti-Rheumatic Activity of Topical Nanoemulsion Containing Bee Venom in Rats. *European Journal of Pharmaceutical Biopharmaceutics*, v. 172, p. 168–176, 2022. DOI: 10.1016/j.ejpb.2022.02.005.

ZAKARIA, Z. A. et al. Systemic bee venom exerts anti-arthritic and anti-inflammatory properties in a rat model of arthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020. PMC7403832.

