

### POTENCIAL ANTITUMORAL DA APITOXINA EM NEOPLASIAS MAMÁRIAS: REVISÃO INTEGRATIVA

**Pedro Henrique Lessa de Oliveira<sup>1</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/4369145539696787> Orcid: 0009-0000-4804-4617

**Guilherme Augusto D'Assumpção Arantes<sup>2</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<http://lattes.cnpq.br/9251131851847560> Orcid: 0009-0004-1684-3747

**Nathália Goulart Ferreira<sup>3</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/8726601436274675> Orcid: 0009-0001-7089-0593

**Samella Soares Oliveira Medeiros<sup>4</sup>;**

Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN), Aparecida de Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/8633385382278383> Orcid: 0009-0005-0371-3094

**Heloísa Samartino Costa<sup>5</sup>;**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<http://lattes.cnpq.br/8360201877707275> Orcid: 0009-0006-0695-769X

**Maria Laura Faria Bernacchi<sup>6</sup>.**

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/3493249491710570> Orcid: 0009-0001-4641-0713

**Nayara Alves de Freitas Lemos<sup>7</sup>.**

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/5074078922336323> Orcid: 0000-0002-3252-8120

**RESUMO:** O câncer de mama é uma neoplasia comum que exige abordagens precoces e eficazes, mas opções como quimioterapia geralmente causam efeitos adversos intensos. A apitoxina, veneno de abelha rico em melitina, surge como alternativa promissora por sua ação antitumoral seletiva: ataca células cancerosas via apoptose e ruptura membranar, poupando tecidos normais do organismo. Estudos mostram cooperação com terapias convencionais, ampliando eficácia e reduzindo angiogênese. Avanços na nanotecnologia

estabilizam a substância, minimizam toxicidade e modulam o ambiente tumoral, favorecendo a imunidade. Essa revisão integrativa reforça seu perfil versátil para subtipos agressivos, traçando o caminho para terapias clínicas seguras e inovadoras.

**PALAVRAS-CHAVE:** Apitoxina. Neoplasias mamárias. Antitumoral.

## ANTITUMOR POTENTIAL OF APITOXIN IN MAMMARY NEOPLASMS: AN INTEGRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** Breast cancer is a common neoplasm that requires early and effective treatments, but options like chemotherapy usually cause intense adverse effects. Apitoxin, bee venom rich in melittin, emerges as a promising alternative due to its selective antitumor action: it targets cancer cells via apoptosis and membrane rupture, sparing normal body tissues. Studies show cooperation with conventional therapies, enhancing efficacy and reducing angiogenesis. Advances in nanotechnology stabilize the substance, minimize toxicity, and modulate the tumor microenvironment, favoring immunity. This integrative review reinforces its versatile profile for aggressive subtypes, paving the way for safe and innovative clinical therapies.

**KEY-WORDS:** Apitoxin. Mammary neoplasms. Antitumor.

### INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de mama é uma das principais doenças que acomete a população feminina, apesar de não se restringir somente a ela. Caracterizado pelo crescimento desordenado de células mamárias, pode causar surgimento de nódulos na região da mama e alterações no mamilo e na pele, além do risco de metástase para demais regiões do corpo. Dessa forma, para garantir o melhor prognóstico para o paciente, o tratamento precoce e eficaz é insubstituível.

Dentre as opções terapêuticas para as neoplasias mamárias, a quimioterapia e a radioterapia ainda são as mais comumente adotadas, embora estejam associadas a diversos efeitos adversos, como astenia, edema, mialgia e leucemia, conforme descrito por Kwon et al. (2022). Assim, avanços na área médica são direcionados para descobrir novos tratamentos mais eficazes e menos nocivos para o paciente.

Nesse novo escopo de medidas terapêuticas, a apitoxina, substância com potencial antitumoral, mostra-se como uma forte candidata no tratamento dessa doença ao apresentar citotoxicidade às células tumorais, conforme descrito por Tetikoglu et al. (2025). Portanto, a compreensão dos efeitos biológicos e farmacológicos dessa substância no paciente é fundamental para a consolidação de uma terapia eficiente no combate a esse tipo de câncer.

## OBJETIVO

Analisar as evidências científicas disponíveis sobre o potencial antitumoral da apitoxina, com ênfase na melitina, no contexto das neoplasias mamárias, descrevendo seus principais mecanismos de ação, seletividade citotóxica, efeitos sinérgicos com terapias convencionais e os avanços em estratégias de entrega direcionada, especialmente aquelas baseadas em nanotecnologia e imunomodulação.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, de natureza básica, com objetivos descritivos, caracterizado como uma pesquisa bibliográfica, do tipo revisão integrativa da literatura. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, utilizando descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e termos livres relacionados à apitoxina, neoplasias mamárias e atividade antitumoral, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Foram aplicados como critérios de inclusão artigos com texto completo gratuito, publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português. A busca resultou inicialmente em 23 artigos, dos quais foram excluídos aqueles não relacionados à temática proposta, culminando na seleção final de 10 artigos.

## RESULTADOS

A análise integrativa dos dez artigos selecionados delineou um panorama consistente e abrangente acerca do potencial antitumoral da apitoxina, com ênfase em seu principal componente bioativo, a melitina, no contexto do tratamento das neoplasias mamárias. Os estudos incluídos contemplaram desde ensaios *in vitro* com linhagens celulares humanas até modelos *in vivo*, além do desenvolvimento de nanoplataformas inovadoras para entrega terapêutica direcionada.

Diante dos mecanismos de ação e da citotoxicidade seletiva, os achados demonstram que a apitoxina exerce efeito citotóxico potente sobre células neoplásicas. Duffy et al. (2020) evidenciaram que a melitina inibe a ativação dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), interferindo diretamente em seus processos de fosforilação na membrana plasmática. Tal mecanismo mostrou-se particularmente eficaz em subtipos tumorais agressivos, como o câncer de mama HER2-enriquecido e o triplo-negativo (TNBC).

A seletividade da melitina foi corroborada por Tetikoglu et al. (2025), que observaram que, enquanto a apitoxina induz morte celular irreversível em linhagens tumorais (MDA-MB-231 e MCF-7), em células epiteliais mamárias normais (MCF-10A) ocorre a ativação do fenômeno de anastase, permitindo a recuperação celular após o estímulo pró-apoptótico. Esse comportamento diferencial representa uma vantagem relevante em relação a quimioterápicos convencionais, como a cisplatina.

As alterações bioquímicas e moleculares desencadeadas pela apitoxina foram detalhadamente caracterizadas por Jung et al. (2018) por meio da espectroscopia Raman. O tratamento de células MDA-MB-231 com baixas concentrações de apitoxina (3,0 µg/mL) promoveu degradação de proteínas estruturais, fragmentação do DNA nuclear, formação de vesículas lipídicas e *blebbing* de membrana, achados compatíveis com a ativação de vias apoptóticas clássicas.

Diversos estudos destacaram a amplificação do efeito antitumoral da apitoxina quando utilizada em associação com agentes terapêuticos tradicionais. Khamis et al. (2024) demonstraram que a combinação de apitoxina com hesperidina, piperina e tamoxifeno resultou em inibição tumoral significativamente superior em modelos animais, associada ao aumento da expressão de caspase-3, marcador de apoptose, e à redução dos níveis de VEGF, indicativo de supressão da angiogênese tumoral. De modo semelhante, Duffy et al. (2020) evidenciaram que a melitina potencializa os efeitos do docetaxel *in vivo*, sugerindo uma interação sinérgica capaz de otimizar regimes quimioterápicos convencionais.

Nas últimas décadas, os avanços em nanotecnologia e imunomodulação têm redefinido estratégias fundamentais para mitigar a toxicidade sistêmica da melitina e aprimorar sua estabilidade farmacológica. Nesse contexto, Jadhav et al. (2024) desenvolveram nanopartículas de apitoxina (BVNPs) capazes de preservar a atividade citotóxica contra células MCF-7, apresentando maior estabilidade biomédica e ampliado potencial de aplicação clínica. Adicionalmente, Bahreyni et al. (2023) propuseram uma nanoplataforma multifuncional que combina doxorrubicina, melitina e um inibidor de *immune checkpoint* (PD-L1 DsiRNA). Essa abordagem não apenas induziu morte celular imunogênica, como também promoveu aumento significativo da infiltração de linfócitos T citotóxicos no microambiente tumoral. Outro avanço relevante foi descrito por Lee et al. (2022), que utilizaram um conjugado derivado da melitina (TAMpepK) capaz de eliminar seletivamente macrófagos associados ao tumor do subtipo M2 (TAMs). Essa intervenção resultou na supressão de metástases pulmonares e linfonodais, por meio da reversão do perfil imunossupressor do microambiente tumoral.

## DISCUSSÃO

A análise integrada dos dados disponíveis confirma que a apitoxina exerce sua atividade antitumoral por meio de múltiplos mecanismos complementares, conferindo-lhe um perfil terapêutico promissor e versátil no tratamento do câncer de mama. Entre esses mecanismos, destaca-se a capacidade da melitina de desestabilizar a bicamada fosfolipídica por meio da formação de poros, um efeito físico que dificulta o desenvolvimento de resistência pelas células neoplásicas, conforme discutido por Lischer et al. (2021). No entanto, evidências recentes indicam que a citotoxicidade da melitina não se limita à lise celular direta, sendo predominantemente mediada pela ativação de vias apoptóticas reguladas por proteínas como p53, Bax e Bcl-2, conforme descrito por Kwon et al. (2022) e

Bindlish e Sawal (2024).

Adicionalmente, a identificação do fenômeno de anastase seletiva em células normais, relatada por Tetikoglu et al. (2025), posiciona a apitoxina em um patamar de segurança potencialmente superior ao de quimioterápicos de amplo espectro. Esse achado sugere a possibilidade de otimização de sua janela terapêutica, com redução de efeitos adversos sistêmicos, incluindo a hemólise, frequentemente associada ao uso da melitina em sua forma livre.

Um aspecto central da discussão contemporânea envolve a transição de um paradigma terapêutico centrado exclusivamente na célula tumoral para abordagens que reconhecem o microambiente tumoral como alvo estratégico. Nesse contexto, a melitina demonstra não apenas atividade citotóxica direta, mas também relevante capacidade imunomoduladora. A eliminação seletiva de macrófagos associados ao tumor do subtipo M2, conforme demonstrado por Lee et al. (2022), aliada à indução de morte celular imunogênica descrita por Bahreyni et al. (2023), evidencia o potencial da apitoxina em remodelar o microambiente tumoral.

Esses efeitos imunomoduladores tornam-se particularmente relevantes em tumores imunologicamente “frios”, como aqueles frequentemente observados no câncer de mama triplo-negativo (TNBC), nos quais a apitoxina pode contribuir para o aumento da infiltração de células T citotóxicas e para a maior responsividade à imunoterapia. Apesar dos resultados promissores, persistem desafios significativos para a aplicação clínica da apitoxina. A toxicidade não seletiva e o potencial hemolítico da melitina livre permanecem como as principais limitações para seu uso sistêmico. Contudo, a convergência entre apiterapia e nanotecnologia, evidenciada pelos estudos de Jadhav et al. (2024) e Bahreyni et al. (2023), apresenta estratégias viáveis para superar essas barreiras, especialmente por meio do encapsulamento em sistemas nanoestruturados e do direcionamento molecular específico, como o uso de ligantes para receptores CD44 ou ácido hialurônico.

Em síntese, a apitoxina, particularmente por intermédio da melitina, demonstra expressivo potencial antitumoral em neoplasias mamárias, atuando sobre múltiplos eixos biológicos, incluindo a integridade da membrana celular, a indução de apoptose, a sinalização por receptores e a modulação do microambiente tumoral. A translação desses achados para a prática clínica dependerá do contínuo aprimoramento de sistemas de liberação que assegurem maior seletividade, eficácia terapêutica e segurança para aplicação em humanos.

## CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu consolidar evidências robustas acerca do potencial terapêutico da apitoxina, especialmente mediado pela melitina, no manejo de neoplasias mamárias. Os estudos analisados demonstram que seu mecanismo de ação

é multifacetado, envolvendo a inibição de receptores de crescimento (EGFR/HER2), a indução de apoptose via vias proteicas reguladoras e a lise celular por formação de poros na membrana. Um diferencial promissor é a citotoxicidade seletiva observada, com a apitoxina atuando de forma mais agressiva em linhagens tumorais enquanto permite a recuperação de células epiteliais normais através da anastase, indicando um perfil de segurança potencialmente superior ao de quimioterápicos convencionais.

Ademais, a apitoxina mostra efeitos sinérgicos quando combinada a agentes como docetaxel e tamoxifeno, ampliando a inibição tumoral e modulando positivamente marcadores apoptóticos e angiogênicos. Os avanços na nanotecnologia, como o desenvolvimento de nanopartículas de apitoxina (BVNPs) e nanoplataformas combinadas com imunoterápicos, apresentam soluções inovadoras para os principais obstáculos à sua aplicação clínica, nomeadamente a toxicidade sistêmica e a instabilidade, ao mesmo tempo que potencializam sua eficácia através do direcionamento específico e da modulação do microambiente tumoral.

Conclui-se, portanto, que a apitoxina representa um agente biativo de significativo potencial antitumoral para o câncer de mama, com ação direta sobre as células neoplásicas e capacidade de remodelar o microambiente imunológico. A translação deste conhecimento para a prática clínica, no entanto, é condicionada ao contínuo desenvolvimento e refinamento de sistemas de entrega direcionada que garantam a seletividade, a eficácia e a segurança necessárias para a terapia em pacientes oncológicos.

## REFERÊNCIAS

BAHREYNI, Amirhossein et al. **Engineering a facile and versatile nanoplatform to facilitate the delivery of multiple agents for targeted breast cancer chemo-immunotherapy.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 163, 114789, 2023. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114789.

BINDILISH, Aabhas; SAWAL, Anupama. **Bee sting venom as a viable therapy for breast cancer: a review article.** *Cureus*, v. 16, n. 2, e54855, fev. 2024. DOI: 10.7759/cureus.54855.

DUFFY, Ciara et al. **Honeybee venom and melittin suppress growth factor receptor activation in HER2-enriched and triple-negative breast cancer.** *NPJ Precision Oncology*, v. 4, p. 24, set. 2020. DOI: 10.1038/s41698-020-00129-0.

JADHAV, Vikram et al. **In vitro cytotoxicity assessment of biosynthesized *Apis mellifera* bee venom nanoparticles (BVNPs) against MCF-7 breast cancer cell lines.** *Discover Nano*, v. 19, n. 1, p. 170, out. 2024. DOI: 10.1186/s11671-024-04123-4.

JUNG, Gyeong Bok et al. **Anti-cancer effect of bee venom on human MDA-MB-231 breast cancer cells using Raman spectroscopy.** *Biomedical Optics Express*, v. 9, n. 11, p. 5703-5718, out. 2018. DOI: 10.1364/BOE.9.005703.

KHAMIS, Abeer A. et al. **Synergistic effects of bee venom, hesperidin, and piperine with tamoxifen on apoptotic and angiogenesis biomarker molecules against xenograft MCF-7 injected rats.** *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 1510, jan. 2024. DOI: 10.1038/s41598-023-50729-6.

KWON, Na-Yoen et al. **Anticancer activity of bee venom components against breast cancer.** *Toxins*, v. 14, n. 7, p. 460, jul. 2022. DOI: 10.3390/toxins14070460.

LEE, Chanju et al. **TAMpepK suppresses metastasis through the elimination of M2-like tumor-associated macrophages in triple-negative breast cancer.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 4, p. 2157, fev. 2022. DOI: 10.3390/ijms23042157.

LISCHER, Kenny et al. **Anti-breast cancer activity on MCF-7 cells of melittin from Indonesia's *Apis cerana*: an in vitro study.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 22, n. 12, p. 3913-3919, dez. 2021. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.12.3913.

TETIKOGLU, Sinan et al. **Selective anastasis induction by bee venom in normal cells: a promising strategy for breast cancer therapy with minimal impact on cell viability.** *Journal of Zhejiang University. Science. B*, v. 26, n. 11, p. 1121-1131, set. 2025. DOI: 10.1631/jzus.B2400466.