



## Lesões encefálicas, hepáticas e renais associadas ao envenenamento por *Loxosceles intermedia* em cobaias

Brain, liver and kidney lesions associated with *Loxosceles intermedia* envenomation in guinea pigs

Paula Bretas Ullmann Fernandes<sup>1</sup> , Matheus Dias Araújo<sup>1</sup> , Anna Paula Botelho França<sup>1</sup> , Carlos Delfin Chávez-Olórtegui<sup>2</sup> , Renato de Lima Santos<sup>1</sup> , Ana Flávia Machado Botelho\*<sup>2</sup> , Marília Martins Melo<sup>1</sup> 

1 Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil 

2 Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil 

\*autor correspondente: anafmb@ufg.br

Recebido: 26 de junho de 2025. Aceito: 01 de outubro de 2025. Publicado: 14 de outubro de 2025. Editor: Luiz Augusto B. Brito

**Resumo:** O veneno das aranhas do gênero *Loxosceles* caracteriza-se por uma composição proteica complexa, a qual está na base da condição clínica conhecida como loxoscelismo. Essa síndrome é caracterizada principalmente por lesões dermonecróticas de disseminação gravitacional, mas também, em casos raros, pode envolver complicações sistêmicas graves, como insuficiência renal e distúrbios hematológicos. Embora o mecanismo fisiopatológico do loxoscelismo cutâneo seja amplamente investigado, as manifestações neurológicas associadas ao veneno são raras e pouco pesquisadas. O presente estudo teve como objetivo investigar as alterações histopatológicas no fígado, rim e sistema nervoso central (SNC) de cobaias (*Cavia porcellus*) inoculadas com veneno de *Loxosceles intermedia*. Dezesseis cobaias foram desafiadas com doses de veneno variando de 11,627 a 350 µg/animal por via intradérmica na região intraescapular, enquanto dois animais adicionais foram usados como controle, recebendo apenas solução salina a 0,9 % na mesma região de aplicação. A avaliação microscópica dos tecidos hepático e renal demonstrou necrose hepática e necrose tubular renal aguda, respectivamente. No SNC, foram identificadas lesões compatíveis com encefalite linfoplasmocítica e histiocítica, gliose focal moderada e marginação neutrofílica em certas regiões do cérebro. Esses achados neurológicos, em cobaias expostas ao veneno de *L. intermedia* são inéditos, fornecendo novas evidências da suscetibilidade do SNC ao veneno de *Loxosceles*.

**Palavras-chave:** aranha-marrom; veneno loxoscélico; sistema nervoso central; encefalite; loxoscelismo.

**Abstract:** The venom of *Loxosceles* spiders is characterized by a complex protein composition, which underlies the clinical condition known as loxoscelism. This syndrome is characterized mainly by gravitational spreading dermonecrotic lesions, but also, in rare cases, it can involve severe systemic complications, such as renal failure and hematological disorders. Although the pathophysiological mechanism of cutaneous loxoscelism is widely investigated, the neurological manifestations associated with the venom are rare and poorly researched. The present study aimed to investigate the histopathological alterations in guinea pigs' (*Cavia porcellus*) liver, kidney, and central nervous system (CNS) inoculated with *Loxosceles intermedia* venom. Sixteen guinea pigs were challenged with venom doses ranging from 11.627 to 350 µg/animal intradermally in the intrascapular region, while two additional animals were used as controls, receiving only 0.9 % saline solution in the same application region. Microscopic evaluation of hepatic and renal tissues



demonstrated hepatic necrosis and acute renal tubular necrosis, respectively. In the CNS, lesions compatible with lymphoplasmacytic and histiocytic encephalitis, moderate focal gliosis, and neutrophilic margination in certain regions of the brain were identified. These neurological findings in guinea pigs exposed to *L. intermedia* venom are unprecedented, providing new evidence of CNS susceptibility to *Loxosceles* venom.

**Keywords:** brown spider; loxoscelic venom; central nervous system; encephalitis; loxoscelism.

## 1. Introdução

Aranhas do gênero *Loxosceles* apresentam distribuição mundial, especialmente na América do Sul, com aproximadamente 170 espécies descritas<sup>(1)</sup>. Dentre essas espécies, *L. intermedia* tem sido identificada como a principal responsável por acidentes no Brasil, com o número de casos notificados no país aumentando exponencialmente nos últimos anos, tornando-se uma preocupação de saúde pública<sup>(2,3)</sup>. Elas são capazes de injetar apenas alguns microlitros de veneno, que consiste em uma complexa composição molecular de proteínas<sup>(4)</sup>. Três famílias de toxinas são descritas na composição do veneno loxoscélico: (i) fosfolipases D (PLD); (ii) metaloproteinases, caracterizadas como astacinas; e (iii) knottinas. Outras famílias de toxinas menos expressas estão presentes e incluem serinoproteases e inibidores de serinoproteases, hialuronidases, fatores alérgenos e um fator liberador de histamina<sup>(5)</sup>.

Essas toxinas têm significativa relevância médica devido à síndrome clínica observada em suas vítimas, denominada loxoscelismo<sup>(5)</sup>. A manifestação mais prevalente desse quadro clínico é o acometimento cutâneo, caracterizado principalmente pelo desenvolvimento de lesão dermonecrótica com disseminação gravitacional<sup>(6)</sup>. As manifestações sistêmicas, embora menos comuns, são graves, geralmente culminando em insuficiência renal e distúrbios hematológicos, podendo levar à morte<sup>(7)</sup>. Registros de distúrbios neurológicos causados pelo veneno loxoscélico são muito raros. Até o momento, existem apenas dois relatos clínicos da ocorrência de neuropatias associadas à *Loxosceles* em humanos, envolvendo lesões isquêmicas no globo pálido e neuropatia óptica<sup>(8,9)</sup>.

Portanto, informações sobre os efeitos do veneno no sistema nervoso central (SNC) são escassas. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi relatar as alterações microscópicas patológicas em cobaias expostas experimentalmente ao veneno loxoscélico, com ênfase no SNC, fígado e rins.

## 2. Material e métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (protocolo CEUA nº 131/2020). Foram utilizadas 16 cobaias machos adultos (*Cavia porcellus*) com peso corporal médio de 600 g. Os animais foram mantidos em um biotério da UFMG, em gaiolas metálicas individuais (42 x 38 x 55 cm), em ciclo claro/escuro constante de 12 horas, com temperatura controlada (23 ± 2 °C). Os animais receberam água, ração comercial e feno à vontade.

Foi utilizado um pool de veneno de *L. intermedia* do Banco de Venenos do Laboratório de Imunologia e Bioquímica da UFMG. A concentração de proteína total da amostra de veneno foi determinada pelo método de Lowry. Para tanto, foi elaborada uma curva padrão, a partir da qual se obteve um fator de calibração médio para o cálculo da concentração proteica do veneno, que revelou uma concentração proteica de 3,5 µg/µL. Doses distintas do veneno de *L. intermedia* foram aplicadas em cobaias para avaliar seu efeito sistêmico, com base na DL50 de camundongos (que corresponde a 350 µg) e na concentração proteica que poderia ser injetada por um espécime adulto da aranha *L. intermedia*.

Dezesseis cobaias receberam o veneno de *L. intermedia* (doses variando de 11,6 a 350,0 µg/animal) por via intradérmica, utilizando uma seringa de insulina descartável estéril na região interescapular, previamente tricotomizada (Tabela 1). Para padronizar o volume aplicado, adicionou-se solução salina a 0,9 %, totalizando um volume final de 25 µL. Essas doses foram selecionadas com base em dois critérios: (i) a quantidade estimada de veneno injetada por aranhas adultas (20–200 µg de proteína/picada, correspondendo a alguns microlitros de veneno), para as doses mais baixas, regulares e mais altas<sup>(10)</sup>; (ii) e os valores de LD<sub>50</sub> relatados em camundongos (0,45 mg/kg, s.c.), para as doses mais altas<sup>(5)</sup>. Dois animais foram usados como controles e receberam 25 µL de 0,9 % nas mesmas condições. Todos os animais foram avaliados clinicamente durante o experimento.

**Tabela 1.** Descrição das doses de veneno de *L. intermedia* utilizadas em cobaias.

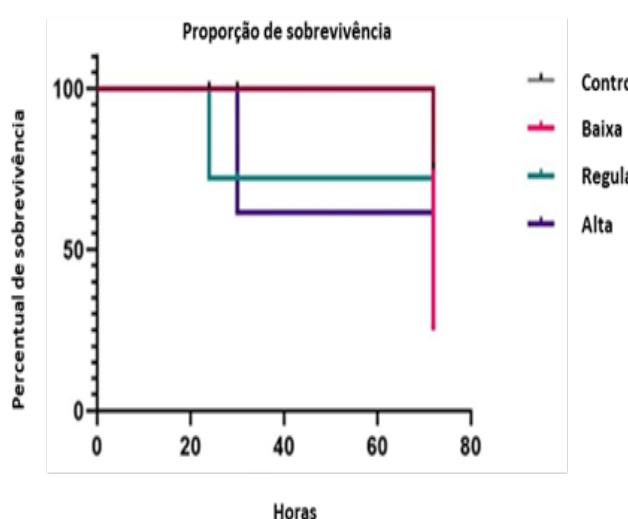
Grupos/Doses	N
<b>Controle</b>	2
<b>Altas doses</b>	
350 µg/animal	1
210 µg/animal	1
140 µg/animal	1
76.755 µg/animal	1
47.985 µg/animal	1
29.995 µg/animal	1
<b>Doses regulares</b>	
28.477 µg/animal	1
24.762 µg/animal	1
21.533 µg/animal	1
18.725 µg/animal	1
<b>Doses baixas</b>	
17.795 µg/animal	1
15.475 µg/animal	1
14.068 µg/animal	1
12.789 µg/animal	1
11.627 µg/animal	1

O período experimental durou 72 horas, após o qual todos os animais sobreviventes foram eutanasiados com isoflurano, de acordo com todas as leis e regulamentos aplicáveis e de acordo com as recomendações da CEUA/UFMG. A necropsia foi realizada imediatamente após a eutanásia ou após morte espontânea dentro do período experimental de 72 horas, e os tecidos foram coletados para análise histopatológica. Amostras de fígado, rins e cérebro foram coletadas de regiões representativas sem coordenadas estereotáxicas para fornecer uma avaliação histopatológica geral. Os cortes de tecido foram fixados em formalina tamponada a 10 %, incluídos em parafina, seccionados em micrótomo (4 µm de espessura) e corados com hematoxilina e eosina (HE) para exame em microscópio óptico de luz.

### 3. Resultados e discussão

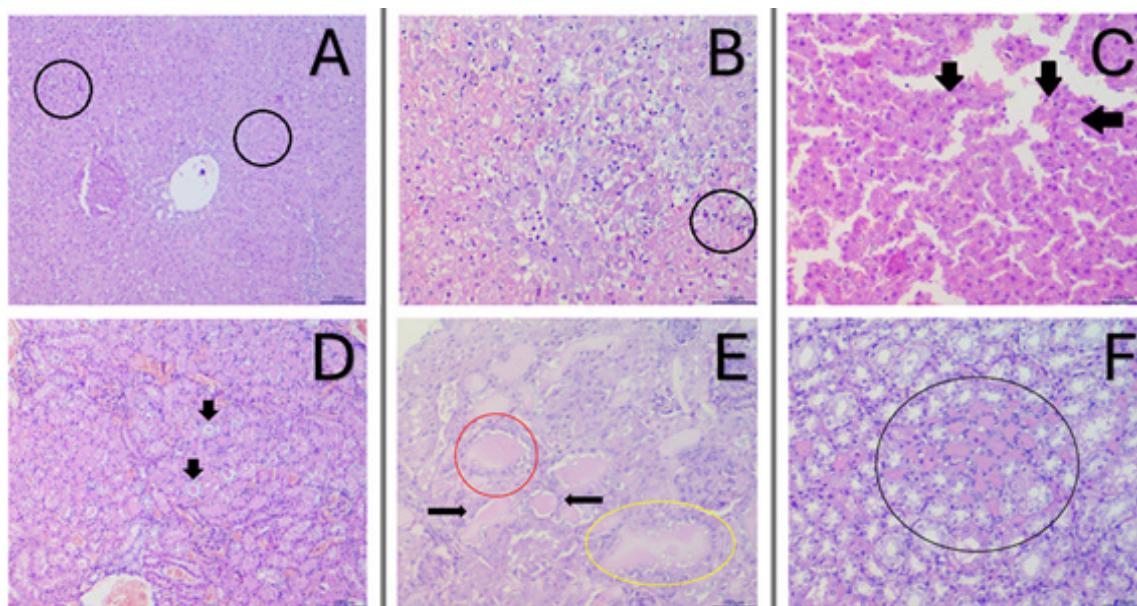
Os animais controle, que receberam solução de cloreto de sódio a 0,9 %, não apresentaram nenhum tipo de alteração local ou sistêmica. Todos os animais desafiados com veneno loxoscélico, independentemente da dose, apresentaram prurido no local da aplicação, minutos após a injeção. Embora cobaias e ratos sejam usados como modelo de loxoscelismo sistêmico por apresentarem manifestação local discreta, quatro animais que receberam as menores doses (11,6 µg/animal e 18,7 µg/animal) apresentaram eritema, halo hemorrágico e formação de escara no local da aplicação do veneno, semelhante a relatos clínicos de casos mais leves<sup>(11)</sup>. No entanto, seis animais que receberam doses maiores em várias concentrações (21,5 µg/animal e 76,8 µg/animal), além de reações urticariformes, ficaram prostrados, desidratados e morreram 24 horas depois. Casos graves de loxoscelismo cutâneo, com edema local, vasoespasma, isquemia e escaras foram descritos em coelhos<sup>6</sup>. Embora os coelhos tenham uma resposta local diferente ao veneno loxoscélico em contraste com as cobaias, esta comparação enfatiza a variabilidade das respostas teciduais locais entre as espécies.

Surpreendentemente, em quatro animais que receberam as doses mais altas (entre 105,0 e 350,0 µg/animal), os efeitos locais foram mais leves, com edema discreto e sem a formação de halo hemorrágico. No entanto, esses animais ficaram prostrados, apresentaram fezes pastosas e morreram 30 horas depois. Possivelmente, em feridas dermonecróticas, as toxinas do veneno poderiam permanecer no local por mais tempo, diferentemente de lesões menores que favorecem maior absorção e distribuição do veneno por todo o organismo<sup>(12)</sup>. Outra hipótese complementar é que doses mais altas de veneno também implicam maiores quantidades de proteases e hialuronidases, que permeabilizam rapidamente os tecidos e facilitam a dispersão sistêmica de outras toxinas, como as PLDs. Esses mecanismos poderiam explicar os efeitos locais atenuados, apesar das doses mais altas. Todos os animais da concentração mais baixa (11,627 a 18,725 µg/animal) morreram por eutanásia, 72 horas após a inoculação. A mortalidade ocorreu em cerca de 24 horas nos animais administrados com 21,533–47,985 µg/animal, enquanto aqueles que receberam concentrações mais altas (76,775–350 µg/animal) morreram mais tarde, cerca de 30 horas após a inoculação (Figura 1).



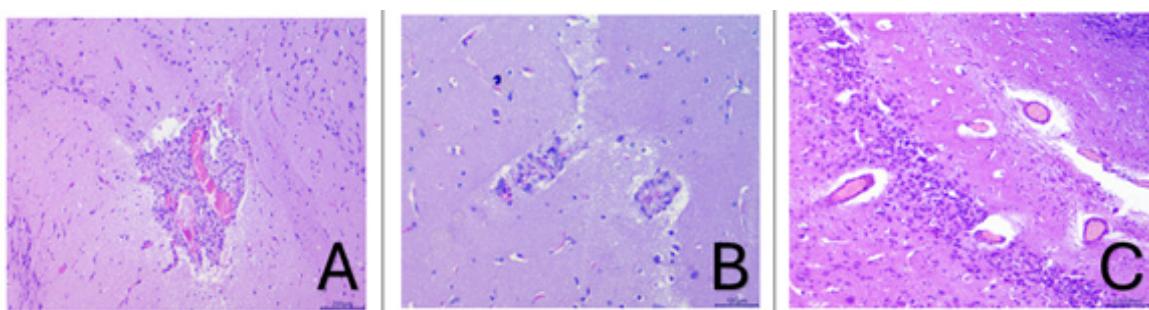
**Figura 1.** Taxa de sobrevivência de cobaias após inoculação de veneno de *L. intermedia* em doses baixas, regulares e altas.

Embora consideradas raras, há relatos de alterações histopatológicas renais e hepáticas em vítimas de picadas de aranhas *Loxosceles*<sup>(7,13)</sup>. Neste estudo, houve degeneração hepática multifocal moderada (Figura 2a), que foi a alteração mais comum em animais que receberam doses variando de 18,8 µg/animal a 210,0 µg/animal. Necrose de coagulação hepática grave (multifocal a coalescente) (Figura 2b) foi observada em animais que receberam doses entre 12,8 µg/animal e 105,0 µg/animal, e uma dose de 24,7 µg/animal foi associada à congestão hepática difusa grave (Figura 2c). Dez animais inoculados com veneno de *L. intermedia* (doses entre 17,8 µg/animal e 350,0 µg/animal) apresentaram necrose tubular aguda caracterizada por degeneração vacuolar dos túbulos proximais e distais (Figura 2d). Seis animais (doses variando de 21,5 µg/animal a 350,0 µg/animal) apresentaram dilatação dos túbulos contorcidos proximais e distais devido à deposição de material hialino sugestivo de acúmulo de proteína (Figura 2e). Dois animais (12,8 µg/animal e 47,9 µg/animal) também apresentaram acúmulo de material proteico no lúmen tubular, porém sem evidência de degeneração tubular (Figura 2f). Lesões semelhantes foram observadas nos rins de camundongos 24 horas após injeções de várias doses de veneno de *L. intermedia*, incluindo necrose tubular aguda e deposição de material hialino dentro dos túbulos proximais e distais, dilatação dos túbulos contorcidos proximais e hemorragia renal<sup>(7,14)</sup>.



**Figura 2.** Fígado e rim de cobaias após injeção de veneno de *L. intermedia*. (A) Degeneração hepática multifocal (circulada em preto). Ampliação 100x. (B) Necrose de coagulação hepática grave. Ampliação 200x. (C) Congestão hepática difusa grave. Ampliação 400x. (D) Degeneração dos túbulos proximais e distais com formação de cilindros hialinos (setas pretas). Ampliação 100x. (E) Degeneração difusa acentuada e dilatação do espaço urinário com cilindros hialinos (setas azuis). Material eosinofílico amorfo na cápsula de Bowman e túbulos renais, com dilatação tubular e vacuolização (contornado em vermelho e preto). Ampliação 200x. (F) Dilatação moderada multifocal dos túbulos distais e proximais devido ao acúmulo de material eosinofílico amorfo (sugestivo de proteína), delineado em vermelho. Ampliação 200x.

Na presente investigação, a avaliação histopatológica do SNC foi realizada em todos os animais inoculados com veneno de *L. intermedia*. No entanto, alterações microscópicas foram observadas em dois animais que receberam doses de 14,1 µg/animal e 21,5 µg/animal de veneno de *L. intermedia*, os quais desenvolveram encefalite linfoplasmocítica e histiocítica multifocal (Figura 3a), e gliose focal moderada no animal que foi inoculado com 21,5 µg/animal (Figura 3b). Além disso, houve leve marginação neutrofílica intravascular em animais inoculados com 29,9 µg/animal e 47,9 µg/animal (Figura 3c). Esta é a primeira vez que tais lesões foram descritas em animais com loxoscelismo sistêmico.



**Figura 3.** Cérebro de cobaias após injeção de 14,1 µg/animal (A), 21,5 µg/animal (B) e 47,9 µg/animal (C) de veneno de *L. intermedia*. (A) Córtex cerebral: encefalite linfoplasmocitária e histiocítica focal leve (seta). Ampliação de 100x. (B) Córtex cerebral: encefalite linfoplasmocitária e histiocítica multifocal moderada (seta) com gliose multifocal moderada. Ampliação de 200x. (C) Córtex cerebral: marginação neutrofilica intravascular leve (seta). Ampliação de 100x.

O mecanismo fisiopatológico do loxoscelismo cutâneo é bem compreendido, e muitos estudos atribuem as lesões cutâneas no local da picada à ação de PLDs, que desencadeiam uma resposta inflamatória desregulada e exacerbada que causa dano tecidual significativo<sup>(16)</sup>. Por outro lado, o mecanismo do loxoscelismo sistêmico parece ser mais complexo, pois pode afetar vários tecidos, órgãos e células, como fígado e rins<sup>(16)</sup>. Mecanismos como os envolvidos na ocorrência de lesões cutâneas podem possivelmente estar relacionados ao desenvolvimento das lesões histopatológicas observadas no córtex cerebral de cobaias neste experimento, uma vez que a ocorrência de marginação neutrofilica intravascular foi uma alteração proeminente observada em um dos animais tratados com veneno de *L. intermedia*.

Evidências anteriores demonstram que as PLDs desempenham um papel fundamental nessa sintomatologia por meio de sua capacidade de clivar fosfolipídios em vários tipos celulares. Essas toxinas, tanto em suas formas nativa quanto recombinante, são capazes, por si só, de reproduzir virtualmente todos os sintomas clínicos do loxoscelismo<sup>(16)</sup>. No entanto, o veneno de *Loxosceles* é altamente complexo em sua composição, e há evidências indicando que outras toxinas também podem contribuir para efeitos sistêmicos<sup>(5,16)</sup>. Por exemplo, metaloproteases e hialuronidases podem facilitar a disseminação do veneno para tecidos adjacentes e possivelmente para a circulação sistêmica, garantindo assim acesso a tecidos mais distantes<sup>(5)</sup>. Neste experimento, a morte precoce foi observada em animais inoculados com doses mais altas de veneno de *L. intermedia*, sem o desenvolvimento de alterações cutâneas no local da inoculação, um achado não observado nas outras doses. A partir disso, pode-se inferir que, apesar da maior concentração de PLDs, doses maiores de veneno também implicam em maiores concentrações de proteases e hialuronidases, o que pode facilitar uma dispersão mais ampla da toxina no organismo, atenuando os efeitos locais, mas permitindo uma disseminação sistêmica mais ampla do veneno, aumentando assim a gravidade da condição observada nesses animais antes que os efeitos locais completos pudesse ser exercidos. Esses achados sugerem um papel para esses componentes tóxicos no possível desenvolvimento de manifestações sistêmicas mais graves, como observado nos animais que morreram prematuramente.

Embora considerados raros, há relatos convincentes de distúrbios hepáticos e renais em vítimas de envenenamento por aranha-marrom, que podem levar a condições graves. Por exemplo, Córdova et al. relataram o caso de uma mulher de 31 anos que desenvolveu icterícia e diminuição da produção de urina 48 horas após uma picada de *Loxosceles* e, apesar dos tratamentos estabelecidos, teve um desfecho

desfavorável, com envolvimento multissistêmico grave (distúrbios hepáticos, renais e de coagulação), necessitando de suporte de cuidados intensivos, incluindo hemodiálise e hemoadsorção<sup>(17)</sup>. Em condições experimentais, ratos expostos ao veneno bruto ou a um PLD recombinante de *L. intermedia* apresentaram função hepática prejudicada<sup>(13)</sup>. As alterações observadas incluíram degeneração de hepatócitos (com edema e apoptose), infiltração de células inflamatórias na região portal e sinais de esteatose após 12 horas de exposição<sup>(13)</sup>. Nas primeiras seis horas após a exposição ao veneno bruto, elevações acentuadas nos marcadores séricos de lesão hepática também foram detectadas. Em contraste, os animais que receberam apenas PLD purificada exibiram manifestações mais leves<sup>(13)</sup>. Nas análises histopatológicas dos animais avaliados neste estudo, alterações semelhantes também foram identificadas, como degeneração de hepatócitos. No entanto, foram observadas diferenças interespecíficas, consistentes com as variações comumente relatadas na resposta ao envenenamento por loxoscélicos em diferentes organismos. Além disso, discrepâncias entre os resultados experimentais entre animais reforçam ainda mais o envolvimento de outras toxinas no loxoscelismo sistêmico, além das PLDs.

Em relação ao envolvimento renal, as alterações observadas em cobaias neste experimento, como degeneração e dilatação tubular com acúmulo de material eosinofílico, foram bastante semelhantes às relatadas em outras espécies. Análises histopatológicas de rins de ratos também revelaram alterações degenerativas agudas nas células epiteliais tubulares, acompanhadas por detritos celulares no lúmen tubular e depósitos de mioglobina e hemoglobina no tecido renal<sup>(18)</sup>. Em humanos, biópsias renais também demonstram dano tubular agudo, com a presença de conteúdo hialino sugestivo de proteína intratubular<sup>(19)</sup>. Sabe-se que a PLD afeta diretamente os rins, causando nefrotoxicidade por meio de sua capacidade de se ligar às células renais<sup>(20)</sup>. Consequentemente, a insuficiência renal aguda também tem sido descrita como uma das principais manifestações clínicas associadas ao loxoscelismo sistêmico e é considerada a principal causa de mortalidade entre os pacientes afetados<sup>(16)</sup>.

O possível envolvimento do SNC no loxoscelismo sistêmico permanece controverso, uma vez que o veneno de *L. intermedia* não foi detectado no cérebro<sup>(21)</sup>. No entanto, casos clínicos de comprometimento neurológico foram relatados em humanos, incluindo uma mulher de 63 anos que desenvolveu neuropatia óptica assimétrica bilateral após uma picada de *L. reclusa*, possivelmente relacionada a mecanismos inflamatórios, vasculares ou autoimunes exacerbados por um meningioma prévio<sup>(8)</sup>. Da mesma forma, um homem de 47 anos com loxoscelismo sistêmico grave apresentou lesão cerebral isquêmica atribuída à microtrombose induzida por PLD associada a efeitos citotóxicos<sup>(9)</sup>. Em um caso canino de loxoscelismo descrito por Vann et al.<sup>(22)</sup>, os achados de necropsia mostraram um cérebro com sinais de hemólise e congestão, fluido sanguinolento entre as meninges e áreas focais de necrose isquêmica e hemorrágica<sup>(22)</sup>.

Experimentalmente, em camundongos com loxoscelismo sistêmico induzido pela inoculação do veneno de *L. reclusa*, foi observada suscetibilidade ao veneno, evidenciada pelo aumento da atividade de enzimas como LDH-3, CK1 e CK2s<sup>(23)</sup>. Além disso, a associação desses achados laboratoriais com sintomas clínicos como letargia e alterações posturais tornou possível sugerir o desenvolvimento de choque cerebrovascular nesses animais<sup>(23)</sup>. Assim, pode-se supor que, embora não totalmente elucidados, os mecanismos subjacentes às alterações neurológicas observadas em cobaias neste experimento sejam provavelmente indiretos, uma vez que o veneno não é capaz de atravessar completamente a barreira hematoencefálica. Essas hipóteses são ainda corroboradas por um modelo experimental em

ratos desafiados com veneno de *L. apachea* em diferentes concentrações (0,178 e 0,87 µg/g), no qual os animais desenvolveram lesão endotelial na área postrema - uma estrutura altamente vascularizada sem barreira hematoencefálica - e no plexo coroide, que está diretamente envolvido na barreira hematoencefálica. Portanto, as alterações relatadas nessas regiões foram interpretadas pelos autores como incidentais, resultantes da distribuição sistêmica do veneno e não de um tropismo específico para o SNC<sup>(24)</sup>.

## 4. Conclusão

Em conclusão, a análise histopatológica revelou que o veneno de *L. intermedia* pode induzir alterações significativas no córtex cerebral em cobaias, incluindo encefalite linfoplasmocitária e histiocítica, marginação neutrofílica intravascular leve e gliose focal moderada. Esses achados fornecem evidências adicionais de que o SNC é suscetível ao veneno e pode ser indiretamente afetado no loxoscelismo sistêmico, em concordância com relatos clínicos e experimentais escassos, porém convincentes. Além disso, foram observadas degeneração hepática moderada e necrose tubular, reforçando a noção de que o envenenamento loxoscélico exerce um impacto multissistêmico.

### Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

### Declaração de disponibilidade de dados

O conjunto completo de dados que embasam os resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

### Contribuições do autor

Conceituação: C.D. Chávez-Olórtegui e M.M. Melo. Metodologia: C.D. Chávez-Olórtegui e M.M. Melo. Investigação: P.B.U. Fernandes, M.D. Araújo e A.P.B. França. Análise formal: P.B.U. Fernandes, R.L. Santos e A.F.M. Botelho. Curadoria de dados: P.B.U. Fernandes. Supervisão: C.D. Chávez-Olórtegui e M.M. Melo. Redação (rascunho original): P.B.U. Fernandes e M.M. Melo. Redação (revisão e edição): P.B.U. Fernandes, R.L. Santos, A.F.M. Botelho e M.M. Melo.

### Apoio Financeiro

Esta pesquisa foi apoiada por bolsas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil (CNPq – Processo: 308754/2021) e do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Venenos e Antivenenos (INOVATOX).

### Agradecimentos

Agradecemos profundamente às instituições que forneceram suporte técnico para o desenvolvimento e implementação deste estudo.

### Referências

1. World Spider Catalog. Version 25.5 [internet]. Bern: Natural History Museum Bern; 2025 [updated 2024 December 24; cited 2025 Jan 22]. Disponível em: <http://wsc.nmbe.ch>, accessed on Jan 22. doi: 10.24436/2
2. Secretaria Municipal de Saúde de São José dos Pinhais. Guia de araneísmo: guia de vigilância em saúde [Internet]. São José dos Pinhais (PR): Secretaria Municipal de Saúde; 2024 [cited 2025 set 25]. Disponível em: <https://www.sjp.pr.gov.br/wp-content/uploads/2024/07/ARANEISMO-GUIA-DE-VIGILANCIA-EM-SAUDE.pdf>
3. Futrell JM. Loxoscelism. Am J Med Sci. 1992;304(4):261-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-199210000-00008>
4. Binford GJ, Callahan MS, Bodner MR, Rynerson MR, Núñez PB, Ellison CE, et al. Phylogenetic relationships of *Loxosceles* and *Sicarius* spiders are consistent with Western Gondwanan vicariance. Mol Phylogenet Evol. 2008;49(2):538-53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ympev.2008.08.003>
5. Gremski LH, Matsubara FH, da Justa HC, Schemczssen-Graeff Z, Baldissara AB, Schluga PHC, et al. Brown spider venom toxins: what are the functions of astacins, serine proteases, hyaluronidases, allergens, TCTP, serpins and knottins? J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2021;27:e20200188. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-9199-JVATID-2020-0188>
6. Rodrigues GM, de Almeida ME, Marcelino SAC, Fernandes PBU, da Cruz JOP, Araújo FL, et al. Protective effects of mesenchymal stromal cell-derived secretome on dermonecrosis induced in rabbits by *Loxosceles intermedia* spider venom. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2024;30:e20240004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-9199-JVATID-2024-0004>

7. Luciano MN, da Silva PH, Chaim OM, dos Santos VL, Franco CR, Soares MF, et al. Experimental evidence for a direct cytotoxicity of *Loxosceles intermedia* (brown spider) venom in renal tissue. *J Histochem Cytochem*. 2004;52(4):455-67. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/002215540405200404>
8. Soape MP, Swaminath D, Whealy M, Desai V. Ischemic brain injury secondary to severe systemic loxoscelism. *Southwest Respir Crit Care Chron*. 2014;2(6):45-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12746/swrcc2014.0206.076>
9. Mantopoulos D, Hendershot AJ, Cebulla CM, Hirsh DK. Bilateral optic neuropathy following bite from brown recluse spider (*Loxosceles reclusa*). *Cutan Ocul Toxicol*. 2016;35(2):168-72. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3109/15569527.2015.1027906>
10. Barbaro KC, Ferreira ML, Cardoso DF, Eickstedt VR, Mota I. Identification and neutralization of biological activities in the venoms of *Loxosceles* spiders. *Braz J Med Biol Res*. 1996 Nov;29(11):1491-7. PMID: 9196551.
11. Isbister GK, Fan HW. Spider bite. *Lancet*. 2011;378(9808):2039-47. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62230-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62230-1)
12. Gomez HF, Greenfield DM, Miller MJ, Warren JS. Direct correlation between diffusion of *Loxosceles reclusa* venom and extent of dermal inflammation. *Acad Emerg Med*. 2001;8(4):309-14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.2001.tb02107.x>
13. de Oliveira CA, de Oliveira A, Chaim OM, Lugarini D, Bastos PAL, Paludo KS, et al. Effects of the venom and the dermonecrotic toxin LiRecDT1 of *Loxosceles intermedia* in the rat liver. *Toxicon*. 2008;52(6):695-04. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.08.001>
14. Okamoto CK, van den Berg CW, Masashi M, Gonçalves-de-Andrade RM, Tambourgi DV. Tetracycline reduces kidney damage induced by *Loxosceles* spider venom. *Toxins*. 2017;9(3):90. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins9030090>
15. Ribeiro MF, Oliveira FL, Monteiro-Machado M, Cardoso PF, Guillarducci-Ferraz VV, Melo PA, et al. Pattern of inflammatory response to *Loxosceles intermedia* venom in distinct mouse strains: a key element to understand skin lesions and dermonecrosis by poisoning. *Toxicon*. 2015;96:10-23. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.01.008>
16. Gremski LH, da Justa HC, Polli NLC, Schluga PHC, Theodoro JL, Wille ACM, Senff-Ribeiro A, Veiga SS. Systemic loxoscelism, less frequent but more deadly: the involvement of phospholipases D in the pathophysiology of envenomation. *Toxins (Basel)*. 2023 Jan;15(1):17. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins15010017>. PMID: 36672992; PMCID: PMC9861772
17. Valenzuela Córdova R, Rivera Estrella D, Bernardo JF, Jiménez D, Rodríguez Tudero C, Elías R, De La Flor JC. Hemoadsorption in multiorgan failure due to viscerocutaneous loxoscelism. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Jan;61(1):143. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina61010143>. PMID: 39962192; PMCID: PMC1176685
18. Lucato RV, Abdulkader RCRM, Barbaro KC, Mendes-Glória GE, Castro I, Baptista MASF, Cury-Patrício PM, Malheiros DMC, Schor N, Yu L, et al. *Loxosceles gaucho* venom-induced acute kidney injury: in vivo and in vitro studies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1182. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001182>. PMID: 21655347; PMCID: PMC3104955
19. Golay V, Desai A, Hossain A, Roychowdhary A, Pandey R. Acute kidney injury with pigment nephropathy following spider bite: a rarely reported entity in India. *Ren Fail*. 2013;35(4):538-40. doi: <https://doi.org/10.3109/0886022x.2013.768936>. PMID: 23360344
20. Chaim OM, Sade YB, da Silveira RB, Toma L, Kalapothakis E, Chávez-Olórtegui C, Mangili OC, Gremski W, von Dietrich CP, Nader HB, Sanches Veiga S. Brown spider dermonecrotic toxin directly induces nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006 Feb 15;211(1):64-77. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2005.05.015>. PMID: 16005484.
21. Dias-Lopes C, Felicori L, Guimarães G, Gomes ER, Roman-Campos D, Duarte H, Damasceno D, Martins M, Kalapothakis E, Almeida AP, Granier C, Cruz JS, Guatimosim S, Chávez-Olórtegui C. Cardiotoxic effects of *Loxosceles intermedia* spider venom and the recombinant venom toxin rLiD1. *Toxicon*. 2010 Dec;56(8):1426-35. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.08.008>. PMID: 20727874
22. Cristina Vann T, Waller SB, Tavares Barwaldt E, Fiorini Telli S, Lopes Zibetti F, Priscila Vogt M, et al. Envenomation by Brown Spider (*Loxosceles* sp.) in a German Shepherd Bitch - Laboratory and Anatomopathological Findings: Acidente em cão Pastor Alemão por aranha-marrom. *Acta Scientiae Vet*. [Internet]. 2024 Aug. 6 [cited 2025 Sep. 25];52. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/ActaScientiaeVeterinariae/article/view/139389>
23. Babcock JL, Suber RL, Frith CH, Geren CR. Systemic effect in mice or venom apparatus extract and toxin from the brown recluse spider (*Loxosceles reclusa*). *Toxicon*. 1981;19(4):463-71. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0041-0101\(81\)90004-0](http://dx.doi.org/10.1016/0041-0101(81)90004-0)
24. Plenge-Tellechea LF, Hernández-Ramos ÁD, Muñoz JM, Barraza-Garza G, Rico-Escobar E, Meléndez-Martínez D. Acanthocytosis and brain damage in area postrema and choroid plexus: Description of novel signs of *Loxosceles apachea* envenomation in rats. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211689. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0211689>