



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Mario Octávio Thá Marques

Envenenamento por aranhas do gênero *Loxosceles*: revisão de casos e literatura

Florianópolis
2020

Mario Octávio Thá Marques

Envenenamento por aranhas do gênero *Loxosceles*: revisão de casos e literatura

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof.^a Dra. Denise Vilarinho Tambourgi

Área de Concentração: Toxinologia

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Marques, Mario Octávio Thá
Envenenamento por aranhas do gênero *Loxosceles* :
revisão de casos e literatura / Mario Octávio Thá Marques
; orientadora, Denise Vilarinho Tambourgi, 2020.
60 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. *Loxosceles*. 3.
Envenenamento. 4. Epidemiologia. 5. Terapia. I. Tambourgi,
Denise Vilarinho. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
Novo. III. Título.

Mario Octávio Thá Marques

Envenenamento por aranhas do gênero *Loxosceles*: revisão de casos e literatura

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Osvaldo Augusto Brazil Esteves Sant'Anna, Dr.
Instituto Butantan

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Prof.^a Katia Lin, Dra.

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

Prof.^a Denise Vilarinho Tambourgi, Dra.
Orientadora

Florianópolis, 2020

DEDICATÓRIA

A todos os pacientes que dividem seu sofrimento e seu padecer em prol dos avanços na busca pela cura do próximo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha família, em especial a minha esposa, por ser sempre meu porto seguro nos dias difíceis e o porquê para quem eu levanto e volto todos os dias.

Agradeço também a doutora Denise V. Tambourgi. Mais do que uma orientadora, ela foi quem nos momentos de incerteza sempre se mostrou inabalável na realização deste trabalho.

À equipe do Laboratório de Imunoquímica do Instituto Butantan, pela inestimável contribuição na busca e revisão dos casos.

À equipe do CIATox-SC, pela perseverança e zelo com os pacientes.

E, não menos importante, aos meus amigos e colegas de trabalho, que por vezes precisaram me aturar em momentos de irritabilidade, mas sempre se mantiveram ao meu lado.

“Um dia é preciso parar de sonhar e, de algum modo, partir”.

Amyr Klink

RESUMO

O gênero *Loxosceles* compreende 140 espécies distribuídas ao longo do mundo. Essas aranhas têm hábitos noturnos, sedentários e são notadamente não agressivas, embora possam causar acidentes de gravidade variável em humanos, gerando sinais e sintomas que definem a condição clínica denominada de loxoscelismo. Seus sintomas e sinais locais foram reportados inicialmente em 1872 e, com o passar dos anos, um grande volume de literatura médica foi acumulado sobre o tema. Infelizmente, essa literatura nem sempre é confiável. O presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura médica acerca dos acidentes por aranha *Loxosceles* e relatar as ferramentas diagnósticas e terapêuticas disponíveis no mundo. Foram revisados 120 relatos de caso de loxoscelismo publicados em 84 artigos nos últimos 20 anos. A maioria dos pacientes eram do sexo feminino e 26% dos pacientes desenvolveram loxoscelismo cutâneo-visceral. Foram descritos quatro óbitos. O manejo terapêutico não é bem definido, tendo sido usadas várias modalidades medicamentosas e intervencionistas sem maior comprovação de eficácia. Em conclusão, o presente estudo permitiu reunir informações sobre aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento do loxoscelismo, que indicam que a severidade desses acidentes é variável e influenciada por diversos fatores. Assim, somado aos dados epidemiológicos e de distribuição das espécies, o estudo indica que uma ação multidisciplinar deve ser considerada para o estabelecimento de uma abordagem terapêutica mais eficiente para os casos de envenenamento por *Loxosceles*.

Palavras-chave: *Loxosceles*. Envenenamento. Epidemiologia. Diagnóstico. Terapia.

ABSTRACT

The genus *Loxosceles* comprises 140 species widely distributed around the world. These spiders are nocturnal, sedentary and remarkably non-aggressive, although they cause accidents in humans with wide degrees of severity, generating signs and symptoms that define the clinical condition known as Loxoscelism. Its local signs and symptoms were first reported in 1872 and over the years a large medical literature has been accumulated, unfortunately, not always trustworthy. The main objective of this paper was to review literature cases of *Loxosceles* envenomation and describe diagnostic and therapeutic tools used around the world. One hundred and twenty case reports of loxoscelism published in 84 articles over the past 20 years were reviewed. Most patients were female, and 26% of the patients developed the visceral cutaneous form of loxoscelism. Four deaths were described. Therapeutic measures are not well established, having being used many approaches, from drugs to surgical procedures, without better efficiency noted. In conclusion, the present study made it possible to gather information on clinical aspects, diagnosis and treatment of loxoscelism, which indicate that the severity of these accidents is variable and influenced by several factors. Thus, associated to the epidemiological and species distribution data, our study indicates that a multidisciplinary action should be considered for the establishment of a more efficient therapeutic approach for cases of envenomation by *Loxosceles*.

Keywords: *Loxosceles*. Envenomation. Epidemiology. Diagnosis. Therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Espécime de <i>Loxosceles laeta</i>	15
Figura 2 - Dermonecrose em uma criança vítima de acidente por <i>Loxosceles</i> em Ituporanga, SC, Brasil.....	23
Figura 3 - Hemoglobinúria secundária a hemólise em uma criança picada por <i>Loxosceles</i> em Ituporanga, SC, Brasil.....	23
Figura 4 - Análise de dados obtida pela pesquisa bibliográfica de casos reportados de loxoscelismo.....	29
Figura 5 - Achados importantes na identificação de aranhas do gênero <i>Loxosceles</i>	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Diagnóstico diferencial loxoscelismo cutâneo.....	31
Quadro 2 - Ferramenta mnemônica para diagnóstico de loxoscelismo.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE - Anti-inflamatório não esteroideal

CIVD - Coagulação Intravascular Disseminada

ECPR - Receptor endotelial de proteína C, do inglês *Endothelial C protein receptor*

ELISA - Ensaio de imunoabsorção enzimática

G6PD - Glicose 6-fosfato desidrogenase

IL-6 - Interleucina 6

LC - Loxoscelismo cutâneo

LCV - Loxoscelismo cutâneo-visceral

LDH - Lactato desidrogenase

NPDS - Sistema Nacional de Dados de Envenenamento, do inglês *National Poison Data System*

PC - Proteína C

SMase D - Esfingomielinase D

TAP - Tempo de protrombina

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TTPA - Tempo de tromboplastina parcial ativada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	17
4 RESULTADOS.....	18
4.1 DISTRIBUIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	18
4.2 ASPECTOS CLÍNICOS.....	22
4.3 DIAGNÓSTICO.....	30
4.4 TESTES LABORATORIAIS.....	35
4.5 MANEJO DO LOXOSCELISMO.....	37
5 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

Aranhas do gênero *Loxosceles* (família Sicariidae) possuem hábitos noturnos, são sedentárias e não agressivas (GONÇALVES DE ANDRADE *et al.*, 1999). São animais pequenos, com comprimento total variando de um a três centímetros. Possuem seis olhos distribuídos em pares e suas quelíceras não ultrapassam 0,45 mm de comprimento (Figura 1), sendo surpreendente que sua picada possa romper a pele humana (FUTRELL, 1992). Essas aranhas vivem majoritariamente em ambientes escuros e secos, sob madeiras ou pedras, nos vãos de árvores e cavernas (FISCHER; VASCONCELLOS-NETO, 2005; GONÇALVES DE ANDRADE; TAMBOURGI, 2003). No ambiente urbano, são abundantes em espaços peridomiciliares e dentro de casas, escondendo-se atrás de quadros, mobília, roupas e sapatos, especialmente em áreas de clima temperado (FISCHER; VASCONCELLOS-NETO, 2005; GONÇALVES DE ANDRADE; TAMBOURGI, 2003; LUCAS, 2003; MALAQUE *et al.*, 2002). Os acidentes ocorrem, normalmente, quando essas aranhas são comprimidas contra o corpo do paciente, causando uma combinação de sinais e sintomas conhecida como Loxoscelismo.

Loxoscelismo foi descrito inicialmente no estado americano do Tennessee, em 1872 (CAVENESS, 1872). Entretanto, a correlação entre picadas de aranhas *Loxosceles* e lesões dermonecroticas só se tornou mais consistente cerca de 65 anos depois, quando os primeiros relatos de caso surgiram no Chile, Argentina, Uruguai, Peru, Estados Unidos e Brasil (BÜCHERL, 1960). Com o passar dos anos, uma vasta literatura foi acumulada acerca do tema, especialmente nas Américas do Norte e Sul (NENTWIG; PANTINI; VETTER, 2017). Entretanto, esse crescimento na literatura médica pode não ser confiável, principalmente porque a maioria dos casos descritos não é confirmada. Assim, usando o termo “*Loxosceles*” na base de dados do PubMed-NCBI para relatos de casos de acidentes loxoscélicos em humanos, nos últimos 20 anos, tivemos acesso a 120 casos reportados e publicados em 84 artigos. Com base nessa informação, decidimos discutir a informação disponível e revisar a atual distribuição e importância médica desse gênero de aranhas.

Figura 1 - Espécime de *Loxosceles laeta*.



Fonte: Rafael Marques Porto.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o material publicado sobre acidentes loxoscélicos nos últimos 20 anos na literatura médica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Revisar relatos de casos e séries de casos de acidentes loxoscélicos, a fim de fazer um levantamento epidemiológico do perfil desta patologia;
- ✓ Listar e discutir as ferramentas diagnósticas disponíveis para o loxoscelismo;
- ✓ Analisar as opções terapêuticas para o loxoscelismo;
- ✓ Apontar novos campos de estudo para melhorar o diagnóstico, manejo e terapia do loxoscelismo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada busca na base de dados PubMed-NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) utilizando o termo “Loxosceles”, em setembro de 2019, à procura de relatos de casos sobre loxoscelismo em humanos nos últimos 20 anos. A pesquisa resultou, inicialmente, na identificação de 391 artigos. Foi então aplicado um filtro apenas selecionando casos humanos, restando 191 artigos publicados. Estes tiveram seus *abstracts* analisados, sendo selecionados apenas aqueles definidos como relatos de caso ou série de casos para análise completa. Foram, então, excluídos da revisão aqueles cujos casos possuísem dados relevantes ausentes, como idade e gênero do paciente, sítio da picada, quadro clínico completo ou incompatível com acidente loxoscélico, restando dessa forma 84 artigos para revisão e compilação de dados, que foram utilizados nessa dissertação.

4 RESULTADOS

A pesquisa resultou em 120 casos reportados de loxoscelismo em 84 artigos. Nenhum artigo foi excluído por duplicidade ou irrelevância ao tema, embora tenha sido opção do autor manter na revisão casos com diagnóstico presumido de loxoscelismo, embora não confirmados por qualquer método, uma vez que o diagnóstico de certeza do loxoscelismo é incerto e de difícil obtenção, sendo incomum na prática clínica.

4.1 DISTRIBUIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Aranhas do gênero *Loxosceles* são amplamente distribuídas ao redor do globo, ocorrendo em regiões temperadas e tropicais das Américas do Norte, Central e Sul, África, Ásia, Oriente Médio, Índia, Austrália e Europa (ANWAR *et al.*, 2013; COUTINHO *et al.*, 2014; HUBICHE; DELAUNAY; DEL GIUDICE, 2013; ISBISTER; FAN, 2011; MORALES-MORENO; CARRANZA-RODRIGUEZ; BORREGO, 2016; NAG *et al.*, 2014; NICHOLSON; GRAUDINS, 2003; PEZZI *et al.*, 2016; ZAMANI; RAFINEJAD, 2014). Este gênero é composto por 140 espécies (WORLD SPIDER CATALOG, 2020) divididas em nove grupos, de acordo com suas características morfológicas (GERTSCH; ENNIK, 1983). Embora não haja qualquer revisão taxonômica para o gênero desde 2010, 33 novas espécies já foram descritas (BERTANI *et al.*, 2018; BRESCOVIT *et al.*, 2017; CALA-RIQUELME; GUTIÉRREZ-ESTRADA; DAZA, 2015; FUKUSHIMA; DE ANDRADE; BERTANI, 2017; GONZÁLEZ-SPONGA, 2010; LOTZ, 2017; PLANAS; RIBERA, 2015; SOUZA; FERREIRA, 2018; TAHAMI *et al.*, 2017; VALDEZ-MONDRAGÓN *et al.*, 2018; 2019).

A maioria das espécies de *Loxosceles* são endêmicas ou têm distribuição restrita. Entretanto, devido à ação humana, algumas dessas espécies se difundiram (NENTWIG; PANTINI; VETTER, 2017), sendo a distribuição destas constantemente atualizada (BRESCOVIT *et al.*, 2017; FUKUSHIMA; DE ANDRADE; BERTANI, 2017; LOTZ, 2017; VALDEZ-MONDRAGÓN *et al.*, 2018). Esta informação é útil para a correta identificação da espécie, pois muitos aracnídeos têm sido erroneamente identificados como *Loxosceles* por equipes médicas e pela população geral (VETTER, 2009).

A espécie *L. laeta*, encontrada no Brasil, também é endêmica no Chile e no Peru (DA SILVA *et al.*, 2004; SCHENONE *et al.*, 1989; ZAVALETA, 1987), mas atualmente pode ser

encontrada na América do Norte, Austrália e Finlândia (WORLD SPIDER CATALOG, 2020). *L. gaucho*, além do Brasil, ocorre na Tunísia e, *L. rufipes*, pode ser encontrada na África ocidental (WORLD SPIDER CATALOG, 2020). As espécies *L. laeta*, *L. reclusa* da América do Norte e *L. deserta* (dos Estados Unidos e México), são consideradas as de maior importância, devido a sua vasta distribuição geográfica e grande número de casos reportados com morbimortalidade considerável (ESCALANTE-GALINDO *et al.*, 1999; GERTSCH; ENNIK, 1983; SCHENONE *et al.*, 2001; WONG; HUGHES; VOORHEES, 1987). Recentemente, vários casos de acidentes com humanos têm sido descritos envolvendo *L. rufescens* (BOISSIERE *et al.*, 2016; CACHIA *et al.*, 2016; HUBICHE; DELAUNAY; DEL GIUDICE, 2013; JERUSALEM; LLETÍ, 2018; LAGIER; PAROLA; DE HARO, 2012; MORALES-MORENO; CARRANZA-RODRIGUEZ; BORREGO, 2016; PERNET *et al.*, 2010; PEZZI *et al.*, 2016; RUBENSTEIN *et al.*, 2016), sendo essa espécie considerada atualmente a mais invasiva aranha no mundo (NENTWIG; PANTINI; VETTER, 2017).

O número de casos de loxoscelismo no mundo é provavelmente subestimado, pois muitos não são reportados e poucos países possuem um sistema de notificação compulsória para acidentes com animais peçonhentos como o Brasil (ABDULKADER *et al.*, 2008; BAJIN *et al.*, 2011; DA SILVA *et al.*, 2004; DYACHENKO; ZIV; ROZENMAN, 2006; HOGAN *et al.*, 2004; HUGUET; NOVO; GUZMÁN, 2012; LANE; MCCOPPIN; DYER, 2011; MAKKRIS *et al.*, 2009; PERNET *et al.*, 2010; PIPPIRS *et al.*, 2009; RIBUFFO *et al.*, 2012; SÁNCHEZ-OLIVAS *et al.*, 2011). Mesmo assim, o loxoscelismo é considerado a mais severa forma de necrose secundária associada ao araneísmo em muitos países (BALDWIN; SMITH; FIKE, 1988; DA SILVA *et al.*, 2004; FUTRELL, 1992; HOGAN; BARBARO; WINKEL, 2006; ISBISTER; WHITE, 2004; POMMIER; ROLLARD; DE HARO, 2005; REES *et al.*, 1987; SAMS *et al.*, 2001; WENDELL, 2003; WONG; HUGHES; VOORHEES, 1987) e um importante problema de saúde pública na América do Sul.

No Brasil, embora tenham sido descritas 19 espécies (WORLD SPIDER CATALOG, 2020), *L. gaucho*, *L. intermedia* e *L. laeta* foram identificadas como os principais agentes do loxoscelismo (GONÇALVES DE ANDRADE; TAMBOURGI, 2003; LUCAS, 2003; MALAQUE *et al.*, 2002). O dado mais atual aponta 7992 acidentes reportados em 2017, com nove casos fatais (BRASIL, 2019).

No Chile, onde a principal espécie é a *L. laeta*, responsável por acidentes por todo o país (RÍOS *et al.*, 2007), dados epidemiológicos apontam aproximadamente 450 casos anuais, com registro de até quatro óbitos anualmente (ARAYA *et al.*, 2017).

Na Argentina, de acordo com o Instituto Nacional de Produção Biológica, acidentes envolvendo *L. laeta* representam 4% do total de acidentes com animais venenosos, sendo a segunda maior responsável por picadas de aranha (DE ROODT *et al.*, 2002). Não há, entretanto, informação mais recente. No Peru, o loxoscelismo também é um problema de saúde pública, atingindo até 2500 acidentes anuais (OPAS, 2007). Em outros países da América do Sul, *L. laeta* e, em menor extensão, *L. rufipes* são as espécies de maior relevância médica (SANABRIA; ZAVALETA, 1997).

Nos Estados Unidos a distribuição da *L. reclusa* se dá desde o Sudeste do Nebraska, através do corredor Sul de Ohio e Sul do Texas, até o Norte da Geórgia e Oeste da Carolina do Sul (GERTSCH; ENNIK, 1983; SWANSON; VETTER, 2005; VETTER, 2000). *L. deserta* e *L. arizonica* habitam os estados do Arizona, Nevada, Novo México, Texas, Utah e Sul da Califórnia. *L. rufescens* é encontrada ao longo da costa do golfo do México (SAMS *et al.*, 2001). Esses dados de distribuição são essenciais para diagnosticar acidentes por picada de aranha, porém sua disponibilidade varia através dos estados (CRAMER; VETTER, 2014) e pode ser uma das causas de erros de identificação e diagnóstico. Vetter (2009) agrupou dados mostrando que médicos identificaram erroneamente, pelo menos, 38 aracnídeos como aranhas do gênero *Loxosceles*.

Embora desde 1957 tenham sido feitos diagnósticos de acidentes loxoscélicos por toda a América do Norte, mesmo em áreas onde não há ocorrência descrita dessas aranhas (BENNETT; VETTER, 2004; RUSSELL, 1986; RUSSELL; GERTSCH, 1983; SWANSON; VETTER, 2005; VETTER, 2000; VETTER; BUSH, 2002a;b; VETTER; EDWARDS; JAMES, 2004; VETTER *et al.*, 2003), dados da Associação Americana de Centros de Controle de Venenos, Sistema Nacional de Dados de Envenenamento (NPDS) têm demonstrado uma redução no número de acidentes com *Loxosceles* nos últimos anos. Relatórios anuais do NPDS apontam 1326 casos em 2013 (MOWRY *et al.*, 2014), 1185 casos em 2015 (MOWRY *et al.*, 2016), 1116 casos em 2016 (GUMMIN *et al.*, 2017) e 898 casos em 2017 (GUMMIN *et al.*, 2018).

Ainda na América do Norte, o México é o país com a maior diversidade de espécies de *Loxosceles*, cerca de 33 (WORLD SPIDER CATALOG, 2020). De acordo com o boletim

epidemiológico da Secretaria de Saúde, 11% dos envenenamentos são causados por aranhas (MEDINA *et al.*, 2016), sendo considerado o loxoscelismo um problema de saúde pública com 3000 casos anuais (SÁNCHEZ-OLIVAS *et al.*, 2011).

Na América Central, há 14 espécies representativas em El Salvador, Grandes Antilhas, Cuba, Bahamas, Jamaica, Curaçao, Trinidad, Panamá, Costa Rica, Guatemala e Belize (SÁNCHEZ-OLIVAS *et al.*, 2011). Apesar de neste continente o loxoscelismo não ser bem descrito na literatura médica, é possível que isso ocorra por falta de envenenamentos mal diagnosticados e/ou falta de relatos confiáveis (SWANSON; VETTER, 2006).

Na Europa, o gênero não é bem representado, sendo sua ocorrência reportada principalmente da espécie *L. rufescens* na região meridional do continente, abrangendo Portugal, Espanha, Itália, Grécia, Turquia e outros pequenos países da área, além dos arquipélagos de Açores e Madeira e das ilhas Canárias, onde há maior diversidade de espécies (SÁNCHEZ-OLIVAS *et al.*, 2011). Apesar da baixa representatividade de espécies, o número de relatos de casos na Europa vem aumentando em países do Mediterrâneo, como Turquia, França, Itália, Malta, Portugal e Espanha (BAJIN *ET AL.*, 2011; BOISSIERE *et al.*, 2016; CACHIA *et al.*, 2016; COUTINHO *et al.*, 2014; FARACE *et al.*, 2006; GARRIGA; MONTERO; NOGUÉ, 2006; MORALES-MORENO; CARRANZA-RODRIGUEZ; BORREGO, 2016; PERNET *et al.*, 2010; RUBENSTEIN *et al.*, 2016), incluindo um registro de desfecho fatal na Itália (PEZZI *et al.*, 2016), embora esse caso não tenha confirmação pois o paciente sofria de condições agravantes como diabetes e infecção que não foram avaliados (NENTWIG; PANTINI; VETTER, 2017). De acordo com Nentwig *et al* (2013), para a Europa é difícil obter a frequência de acidentes com aranhas e a espécie envolvida, pois a diversidade é grande e a principal compilação data de 1979. Assim, apesar do número crescente de casos na literatura, a frequência de loxoscelismo na Europa pode ainda estar subestimada, uma vez que a patologia não é bem conhecida e muitas vezes é diagnosticada erroneamente como celulite (RUBENSTEIN *et al.*, 2016).

No resto do mundo, as espécies de *Loxosceles* são mais representativas em número do que em casos de acidentes com humanos. Há 16 espécies distribuídas no território africano, duas espécies na Austrália e quatro na China (WORLD SPIDER CATALOG, 2020), mas nestes dois últimos países estas correspondem a pequenas populações de aracnídeos e não apresentam grande risco para seres humanos (SWANSON; VETTER, 2006) e, provavelmente, por isso não há muitos relatos de casos. Vários aracnídeos habitam a Índia, mas de acordo com a última

atualização de espécies indianas (SILIWAL; MOLUR; BISWAS, 2005; WORLD SPIDER CATALOG, 2020), apenas *L. rufescens* ocorre naquele país. Envenenamentos por essa aranha são considerados raros, especialmente com manifestações sistêmicas (GOLAY *et al.*, 2013).

Em geral, aranhas do gênero *Loxosceles* podem ser erroneamente responsabilizadas por causar lesões dermonecroticas quando as evidências apontam para outros diagnósticos (ISBISTER, 2001; VETTER, 2000; VETTER; BUSH, 2002; WHITE, 2003), sendo que esses diagnósticos errôneos podem levar a complicações graves. Assim, o conhecimento sobre a distribuição das espécies de importância médica é uma ferramenta essencial quando combinada com os achados clínicos para uma maior acurácia diagnóstica.

4.2 ASPECTOS CLÍNICOS

Loxoscelismo é a condição clínica definida como resultante do envenenamento por aranhas do gênero *Loxosceles*. Na literatura há diferentes formas de se classificar esta condição, de acordo com os sintomas e sinais apresentados. Por exemplo, Sams *et al* (2001) propuseram duas classificações, uma de acordo com a evolução da lesão dermonecrotica e outra, que foi usada aqui, de acordo com a severidade do envenenamento. Uma outra abordagem classificatória, utilizada para dividir os casos analisados, separa as manifestações clínicas em loxoscelismo cutâneo (LC), nos quais o paciente apresenta uma lenta progressão da lesão de pele que, posteriormente, progride para necrose (Figura 2), e pode ser associada com manifestações sistêmicas inespecíficas, como cefaleia, náuseas, vômitos, eritema difuso e febre; e uma forma cutâneo-hemolítica ou cutâneo-visceral (LCV), na qual além da lesão dermonecrotica, o paciente evolui com manifestações vasculares como hemólise (Figura 3), que pode causar injúria renal aguda e coagulação intravascular disseminada (CIVD), que são as principais causas de óbito (FUTRELL, 1992; ISBISTER; FAN, 2001; MALAQUE *et al.*, 2011).

Málaque *et al* (2011) avaliaram 81 pacientes vítimas de acidente loxoscélico no Brasil e encontraram uma proporção de 90% dos casos como LC, contra 10% de LCV. Outro estudo observou que 37% dos pacientes desenvolveram necrose cutânea e 14% doença sistêmica (LEACH; BASSICHIS; ITANI, 2004). Usando a classificação proposta por Málaque *et al* (2011), em nossa análise observamos que 74% dos casos poderiam ser classificados como LC

e 26% como LCV. Observamos também que 25% dos pacientes apresentaram manifestações exclusivamente cutâneas.

Figura 2 - Dermonecrose em uma criança vítima de acidente por *Loxosceles* em Ituporanga, SC, Brasil. **A)** Placa marmórea 21 h após o acidente. **B)** Bolhas com conteúdo hemorrágico 68 h após o acidente. **C)** Extravasamento do conteúdo da bolha; área de hiperemia e hemorragia 96 h após o acidente. **D)** Lesão necrótica 7 dias após o acidente. **E)** Lesão necrótica 9 dias após o acidente. **F)** Lesão 30 dias após o acidente; desbridamento cirúrgico e enxerto cutâneo foram realizados.



Fonte: CIATox/SC (Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina).

Figura 3 - Hemoglobinúria secundária à hemólise em uma criança picada por *Loxosceles* em Ituporanga, SC, Brasil. **A)** Bolsa coletora de urina mostrando hemoglobinúria e/ou hematúria 30 h após o acidente. **B)** Urina normal 96 h após o acidente.



Fonte: CIATox/SC (Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina).

A respeito desses dados, a literatura clássica mostra que a forma mais severa de loxoscelismo, que envolve hemólise e suas complicações, ocorre em até 16% dos casos dependendo da espécie envolvida (MALAQUE *et al.*, 2002; RÍOS *et al.*, 2007; SCHENONE, 2003; SEZERINO *et al.*, 1998). Entretanto, nossa análise apontou um número maior, 26% dos

casos. Acreditamos haver aí um viés considerando nossa estratégia de análise, uma vez que apenas os casos mais intrigantes e com complicações acabam sendo reportados e publicados, gerando assim mais dados sobre complicações que podem ser extremamente raras. Considerando isso, estudos prospectivos realizados sobre prontuários médicos parecem ser a melhor forma para avaliação da amplitude do espectro clínico desta patologia.

Com o passar dos anos o acúmulo de literatura médica indica que nos casos de LC há áreas de eritema que podem evoluir para grandes áreas de ulceração e necrose. Entretanto, a picada é usualmente indolor e muitos pacientes nem percebem que foram picados antes de um período que varia de duas a oito horas, quando dor leve pode surgir (FUTRELL, 1992; HOGAN; BARBARO; WINKEL, 2004). A picada indolor foi mencionada em diversos casos em nossa revisão. Alguns pacientes, no entanto, descrevem sentir a picada, sendo que nas horas seguintes 65,8% apresentaram dor em grau variável no sítio da picada. Prurido e edema também foram sintomas frequentemente reportados (HOGAN; BARBARO; WINKEL, 2004). De fato, nesta revisão identificamos que edema foi relatado em 41,7% dos casos e prurido em 18,3%.

No curso evolutivo da lesão, o sítio da picada torna-se pálido, com halo eritematoso e bolhas que podem surgir (FUTRELL, 1992; SAMS *et al.*, 2001). Na nossa busca, esse curso típico foi referido, com 58,3% dos pacientes apresentando áreas eritematosas e 24,0% apresentando bolhas ou vesículas no local. Com o passar dos dias, forma-se tipicamente uma lesão violácea, denominada placa livedóide, placa marmórea ou sinal do branco, vermelho e azul (WILSON; KING, 1990), apresentada por 28,3% dos pacientes nos casos analisados. Mais tarde, há a evolução para uma escara necrótica com bordas bem delimitadas (FUTRELL, 1992), que pode se espalhar gravitacionalmente (DA SILVEIRA *et al.*, 2002). Isso está de acordo com os dados analisados no trabalho que desenvolvemos, uma vez que 71,6% dos pacientes apresentaram alguma área de necrose. Diferentemente, outros estudos encontraram taxas menores de surgimento de necrose, da ordem de 40% (CACY; MOLD, 1999).

Além da presença das manifestações cutâneas, casos de LC podem estar associados a sintomas sistêmicos não-específicos. Schenone *et al* (1989) reportaram que até 50% dos casos apresentaram prurido e eritema difuso, cefaleia, mal-estar, náusea, vômitos e febre baixa. Ainda, Málaque *et al* (2011) mostraram que 90% dos pacientes estudados exibiram alguma manifestação sistêmica. Em nossa análise foi possível notar que 49% dos casos apresentaram alguma outra manifestação sistêmica, que não hemólise (Figura 4A), sugerindo que tais manifestações não são infrequentes no loxoscelismo.

Como descrito anteriormente, a forma cutâneo-hemolítica do envenenamento por *Loxosceles* é menos comum, porém sua ocorrência varia de acordo com a espécie envolvida (ISBISTER; FAN, 2001). *L. laeta* aparece como a espécie com maior taxa de indução de hemólise, com 13 a 16% dos casos relatados (SCHENONE *et al.*, 1989; SEZERINO *et al.*, 1998). Relatos envolvendo *L. gaúcho* (MALAQUE *et al.*, 2002) e *L. reclusa* são mais raros (ELBAHLAWAN *et al.*, 2005; MCDADE; AYGUN, 2010; TAŞKESEN *et al.*, 2011; WRIGHT *et al.*, 1997) e não há registro de LCV envolvendo *L. intermedia* (ISBISTER; FAN, 2001). É, porém, muito difícil precisar a ocorrência de sintomas pois a maioria dos casos relatados são presumidos e não acidentes documentados (ANDERSON, 1998; ELBAHLAWAN *et al.*, 2005; MCDADE; AYGUN, 2010; TAYLOR; DENNY, 1966; WRIGHT *et al.*, 1997). Mesmo nesses, é difícil identificar a espécie responsável, sendo usual a identificação apenas do gênero. Os resultados da nossa análise estão de acordo com essa informação, já que a maioria dos casos foram classificados como provável (46,7%), seguidos por presumidos (29,2%) e só então confirmados (23,3%), conforme explicado adiante.

As manifestações sistêmicas encontradas no LCV incluem choque, hemólise intravascular complemento-mediada, CIVD e injúria renal aguda (TAMBOURGI; GONÇALVES DE ANDRADE; VAN DEN BERG, 2010). Nesse cenário, a hemólise é o marcador central e seu diagnóstico é feito através da queda progressiva dos níveis de hemoglobina por um período de 7 a 14 dias, com conseqüente anemia e icterícia (DE SOUZA *et al.*, 2008; SCHENONE *et al.*, 1989). Não obstante, há outros indicativos indiretos de hemólise, como a elevação dos níveis de bilirrubinas e lactato desidrogenase – LDH (MALAQUE *et al.*, 2011). Alguns pacientes podem apresentar também elevação nos níveis de transaminases hepáticas. Lippi *et al* (2006) sugeriram que esse aumento poderia estar associado com hemólise intravascular. Em nossa revisão, 26% dos pacientes apresentaram hemólise, mas nem todos manifestaram icterícia (13,3%). Já em outro estudo, todos os pacientes com hemólise cursaram com icterícia (MALAQUE *et al.*, 2011).

Injúria renal aguda é rara e normalmente associada com pior prognóstico (DE SOUZA *et al.*, 2008; SCHENONE *et al.*, 1989; SEZERINO *et al.*, 1998), porém seu mecanismo nos envenenamentos por *Loxosceles* ainda não é perfeitamente compreendido. Estudos experimentais apontam necrose tubular aguda com depósito de material eosinófilo nos túbulos proximal e distal (OKAMOTO *et al.*, 2017; TAMBOURGI *et al.*, 1998), edema e presença de hemácias no espaço extracelular (LUNG; MALLORY, 2000), além da nefrotoxicidade direta

do veneno (LUCIANO *et al.*, 2004). Outros estudos sugerem que o depósito de pigmento nos compartimentos renais, secundário à própria hemólise, poderia provocar a injúria renal (LUNG; MALLORY, 2000). De fato, há registro de casos onde a biópsia renal apresentou características de injúria tubular aguda, plugues de pigmento nos túbulos e edema intersticial, com glomérulos e vasos normais (ANWAR *et al.*, 2013; GOLAY *et al.*, 2013).

A falência renal é a maior complicação e a potencial causadora de óbito no loxoscelismo, como já reportado em algumas séries de casos com até oito óbitos associados à hemólise e falência renal (SCHENONE *et al.*, 1989). Outros investigadores reportaram presença de falência renal em 17 de 35 casos relatados, com 4 óbitos (SEZERINO *et al.*, 1998). Na nossa compilação, encontramos 17 casos com falência renal (14,2%), 13 casos (10,8%) com achados como urina escura e 4 óbitos (2,5%), três deles associados à disfunção renal. Em relação aos óbitos decorrentes do envenenamento por *L. reclusa*, foi verificado que todos os pacientes apresentaram sinais de hemólise, icterícia, disfunção renal e urina escura (FURBEE; KAO; IBRAHIM, 2006).

Como descrito acima, CIVD é normalmente apontada como parte das manifestações sistêmicas, mas seu surgimento é raro (ISBISTER; FAN, 2001). A CIVD é um estado de estimulação e ativação excessiva do sistema de coagulação, resultando em microangiopatia trombótica e fibrinólise secundária (PICHARDO-RODRÍGUEZ; GRANDEZ-URBINA, 2016). Os achados mais comumente observados, nos casos severos, são a trombocitopenia e o aumento dos tempos de coagulação (DE SOUZA *et al.*, 2008; SCHENONE *et al.*, 1989), mas apenas esses não são suficientes para preencher os critérios diagnósticos de CIVD (LEVI, 2007). Outro caso com desfecho fatal cursou com CIVD, mas provavelmente secundário à parada cardiorrespiratória e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (WILLIAMS *et al.*, 1995). Blackall (2004) descreveu um caso com alargamento dos tempos de protrombina (TAP) e tromboplastina parcial ativada (TTPA) associados à elevação dos produtos de degradação da fibrina, consideradas pelo autor como consistentes para o diagnóstico de CIVD.

Alguns autores consideram a CIVD, no contexto do loxoscelismo, como associada a outras condições, tais como o choque séptico, embora haja evidências experimentais (BERGER; ADELSTEIN; ANDERSON, 1973; PICHARDO-RODRÍGUEZ; GRANDEZ-URBINA, 2014) e citações em livros e textos científicos sobre o tema (JUCKETT, 2013; PÁRAMO, 2006), sugerindo que, embora rara, essa condição clínica seja possível. De acordo com tais autores, os dados foram originados de um único caso descrito em 1972 (VORSE *et al.*,

1972) e evidências experimentais publicadas em 1973 (BERGER; ADELSTEIN; ANDERSON, 1973). Entretanto, novos estudos experimentais demonstraram que a esfingomielinase D (SMase D), presente no veneno das *Loxosceles*, induz a redução da expressão de trombosmodulina e do receptor endotelial de proteína C (ECPR) nas células do endotélio. Esta redução implica em perda da capacidade das células de participarem na ativação da Proteína C (PC), um anticoagulante natural, e assim possivelmente contribuindo para o surgimento da CIVD (VAN DEN BERG *et al.*, 2007).

Ensaio clínico no Peru, que analisaram uma série de casos de loxoscelismo em crianças e adultos, não reportaram nenhum caso de CIVD e a mortalidade foi associada apenas à falência renal (SANABRIA; ZVALETA, 1997). Málaque *et al.*, (2011) não encontraram evidência de CIVD nos pacientes que avaliaram, porém, alterações como elevação dos D-dímeros (um dos produtos de degradação da fibrina) e trombocitopenia foram achados em alguns casos. Na nossa revisão, encontramos dois casos em que a apresentação clínica era compatível com a descrição de CIVD (1,7%). Trombocitopenia foi achada em 4,2% dos casos e alterações da coagulação, como alargamento do TAP e TTPA e elevação dos D-dímeros, identificados em 9 casos (7,5%). Desta forma, a ocorrência de CIVD no loxoscelismo parece ser ainda um tema controverso e que carece de mais estudos.

Outra manifestação sistêmica associada ao loxoscelismo é o choque séptico ou “endotoxêmico-like”, que envolve a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6), além de outros mediadores (TAMBOURGI *et al.*, 1998). Foi descrito um caso no qual o paciente apresentou manifestações sistêmicas severas, cursando com elevação do TNF- α e IL-6 (DE SOUZA *et al.*, 2008). Nesse caso, os autores alegam que os sinais sistêmicos eram análogos àqueles resultantes do choque “endotoxêmico-like” (ANNANE; BELLISSANT; CAVAILLON, 2005; TAMBOURGI *et al.*, 1998; WAAGE *et al.*, 1989). Em nossa busca, encontramos três casos citando choque séptico (2,5%), mas os níveis de citocinas não foram avaliados. Há uma boa correlação entre a severidade de outras infecções, como a meningococemia, e os níveis de citocinas. Portanto, sugere-se que a determinação de tais níveis seja uma ferramenta na avaliação da gravidade dos casos de loxoscelismo (WAAGE *et al.*, 1989).

Embora muitas das manifestações sistêmicas do loxoscelismo possam ser consideradas complicações, pelo menos para os casos de LC a maioria progride para cura espontânea em até três meses (STOECKER; VETTER; DYER, 2017). Há, no entanto, outras complicações

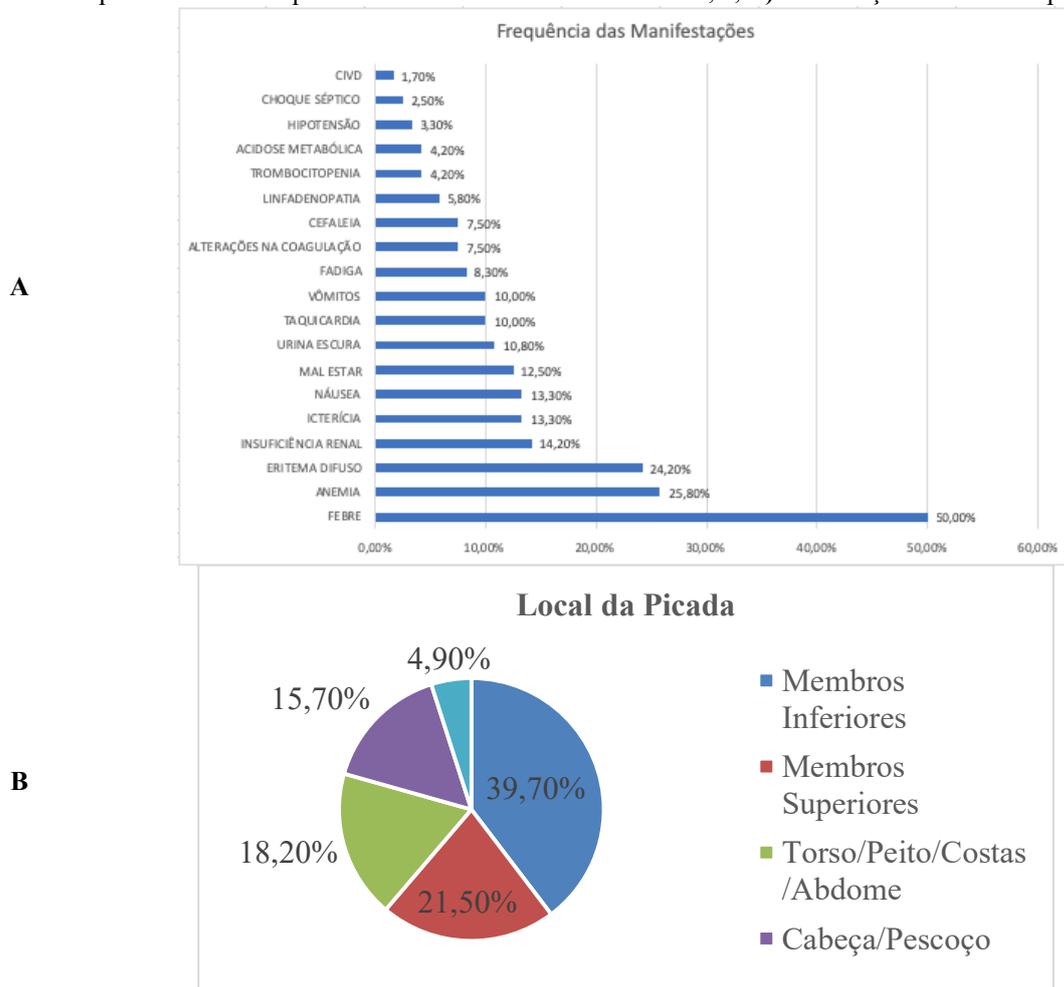
secundárias que podem ser observadas, como infecções bacterianas secundárias, apontadas em até 5,2% dos casos (MALAQUE *et al.*, 2011). Além desta, nosso estudo identificou outras complicações, como infecções fúngicas (TORMOS *et al.*, 2019), fascíte necrotizante não-infecciosa (RODRÍGUEZ-ROIZ *et al.*, 2017) e síndrome compartimental com subsequente amputação do membro acometido (TORMOS *et al.*, 2019). A presença de comorbidades pelo paciente parece ser fator contribuinte para maior severidade das complicações apresentadas. Neste sentido, em nossa pesquisa encontramos doenças como diabetes *mellitus* tipo 2, história de adenocarcinoma em remissão (TORMOS *et al.*, 2019), doença arterial coronariana, hiperplasia prostática benigna, dislipidemia (ANDERSEN *et al.*, 2011), obesidade (DELASOTTA *et al.*, 2014), transtorno depressivo (KAMIMURA; PAIVA; AYRES, 2009), meningioma (MANTOPOULOS *et al.*, 2016), asma (WAY; LACHAR; GIVENS, 2005), outras condições como alcoolismo, uso de drogas ilícitas (HARZ-FRESNO *et al.*, 2015) e gravidez (ELGHBLAWI, 2009; SAMS *et al.*, 2001; SÁNCHEZ-VILLEGAS *et al.*, 2014). Por outro lado, é importante destacar que a severidade dos acidentes loxoscélicos não dependem apenas das características do paciente (BARRETTO; CARDOSO; DE CILLO, 1985; TAMBOURGI *et al.*, 1998), mas também de fatores relacionados à própria aranha (BARBARO *et al.*, 1996; DE OLIVEIRA *et al.*, 2005; PRETEL *et al.*, 2005; TAMBOURGI *et al.*, 1995).

O diagnóstico de loxoscelismo deve ser feito levando-se em conta tanto dados epidemiológicos quanto achados clínicos. Assim, algumas características do paciente podem influenciar diretamente na severidade do envenenamento, como sexo, sítio da picada, idade e constituição genética (BARRETTO; CARDOSO; DE CILLO, 1985; TAMBOURGI *et al.*, 1998). Alguns autores não encontraram diferença significativa no número de homens e mulheres vítimas de acidente (MALAQUE *et al.*, 2011), porém outros apontam uma incidência um pouco maior em mulheres, porque as picadas costumam acontecer em ambiente doméstico (SCHENONE *et al.*, 1970). Na nossa busca, 64,2% dos casos foram em pacientes do sexo feminino, embora as atividades reportadas como sendo realizadas no momento da picada não estavam relacionadas com atividades domésticas. Situações em que ambos homens e mulheres possam ser suscetíveis, como durante o sono ou troca de roupas, também foram reportadas em muitos casos (MALAQUE *et al.*, 2002). Atividades externas, como jardinagem, também foram listadas.

Em relação à idade, o LCV parece ser mais prevalente em crianças (DUFFEY; LIMBACHER, 1971; ISBISTER; FAN, 2001; VORSE *et al.*, 1972), mas estudos que avaliaram

séries maiores de casos apontam o loxoscelismo, de forma geral, abrangendo todos os grupos etários com possível predominância em pacientes mais jovens (MALAQUE *et al.*, 2002; SCHENONE *et al.*, 1989; SEZERINO *et al.*, 1998). Estudos mais recentes indicam que não há associação com a idade (MALAQUE *et al.*, 2002; 2011), o que corrobora os dados da nossa análise, que revelou casos de loxoscelismo em pacientes com idade entre um e mais de sessenta anos.

Figura 4 - Análise de dados obtida pela pesquisa bibliográfica de casos reportados de loxoscelismo. O termo *Loxosceles* foi usado na plataforma PubMed-NCBI para relatos de caso de acidentes por aranhas do gênero *Loxosceles* em humanos nos últimos 20 anos, resultando em 120 casos relatados em 84 artigos. **A)** Informação compilada sobre a frequência de sinais e sintomas sistêmicos; e, **B)** distribuição de locais da picada.



Outro fator importante associado a severidade dos acidentes é o sítio da picada, e alguns autores atribuem esses achados às concentrações diferentes de SMase D (substrato da principal toxina do veneno de *Loxosceles*) nos diferentes tecidos (DOMINGOS *et al.*, 2003) ou presença de tecido adiposo no sítio da picada (BERNSTEIN; EHRLICH, 1986). Há relato de

que o sítio da picada tem relação com as circunstâncias em que ela ocorre (MALAQUE *et al.*, 2002). Por exemplo, durante o sono ou troca de roupa tendo maior incidência de picadas em coxas, tronco e parte proximal dos braços. Encontramos relatos de picadas ocorrendo em todas as áreas do corpo, mas mais comumente nos membros inferiores (Figura 4B).

A apresentação de suspeita de picadas por aranha pode ser muito comum na atenção básica e prontos-socorros de alguns lugares, mas em face das muitas condições e diagnósticos diferenciais possíveis, uma investigação apropriada deve ser realizada.

4.3 DIAGNÓSTICO

Quando a aranha é capturada e identificada, o diagnóstico de loxoscelismo é preciso. Entretanto, de acordo com a nossa revisão, apenas 23,3% dos casos relatados de loxoscelismo tiveram seu diagnóstico confirmado através da identificação da aranha ou imunoenensaio específico (ELISA), enquanto a maioria dos casos pode ser considerado desde presumidos até improváveis. De fato, tanto as manifestações sistêmicas quanto as locais do loxoscelismo não são específicos para essa patologia e podem ser confundidas com diversas outras condições que fazem parte do diagnóstico diferencial do loxoscelismo (Quadro 1). De acordo com alguns autores, há até 40 diagnósticos diferenciais possíveis para o loxoscelismo (STOECKER; VETTER; DYER, 2017). O diagnóstico se torna ainda mais desafiador em países onde outras aranhas podem ser responsáveis por lesões necróticas, como nos Estados Unidos, onde pelo menos nove gêneros de aranhas já foram implicados no chamado “araneísmo necrótico” (SAMS *et al.*, 2001), embora haja ainda dúvidas sobre o real potencial de diversas delas causarem necrose cutânea (SWANSON; VETTER, 2006).

A classificação da picada de aranha baseada na história e apresentação clínica foi proposta por Wilson e King (1990) e, posteriormente, modificada por Sams *et al* (2001), objetivando evitar os diagnósticos errôneos. Assim, o loxoscelismo pode ser classificado como:

- ✓ **Documentado:** aranha encontrada após a mordida, identificada por pessoal qualificado, lesão típica e evolução clínica típica;
- ✓ **Provável:** aranhas encontradas na região, paciente pode ter sentido a picada, visto a aranha, lesão e evolução típicas;
- ✓ **Presumido:** região conhecida por ter aranha, lesão compatível e evolução clínica típica;

- ✓ **Putativo:** paciente com diagnóstico subjetivo, não há registro de aranha na região, lesão cutânea atípica.

Quadro 1 - Diagnóstico diferencial loxoscelismo cutâneo
<p>Outras mordeduras de animais Artrópodes (pulgas, percevejos e ácaros)</p> <p>Infecções Bacterianas Anthrax (<i>Bacillus anthracis</i>) Gonococemia (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>) Fasceíte necrotizante (especialmente <i>Staphylococcus aureus</i>) Celulite estreptocócica (<i>Streptococci</i> beta-hemolítico do grupo A) Sífilis (<i>Treponema pallidum</i>) Doença de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>) Febre Maculosa (<i>Rickettsia rickettsii</i>) Tularemia (<i>Francisella tularensis</i>)</p> <p>Infecções virais Varíola bovina Herpes simplex Herpes zoster</p> <p>Infecções fúngicas Esporotricose (<i>Sporothrix schenckii</i>)</p> <p>Plantas venenosas Dermatite toxicodendronica (hera venenosa, Carvalho e sumac)</p> <p>Miscelânea Queimadura química Úlcera diabética Eritema nodoso e eritema multiforme Vasculite focal Corpo estranho Condições linfoproliferativas, como papulose linfomatóide Purpura fulminans Pioderma gangrenoso Carcinoma escamocelular e outras neoplasias Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrólise epidérmica tóxica</p>

Fonte: o autor.

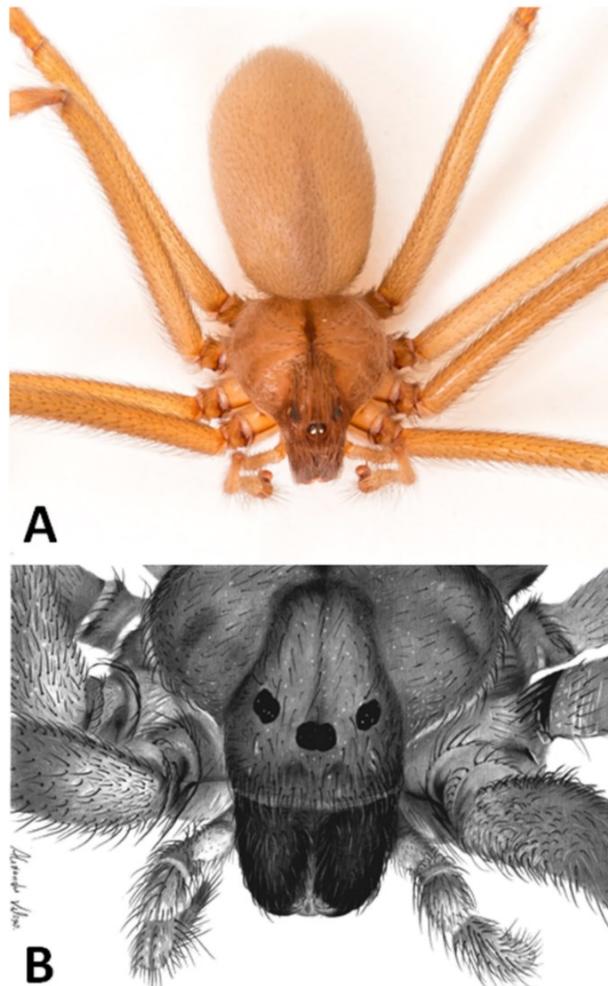
A correta identificação da aranha deve ser realizada preferencialmente por profissional especializado, idealmente um entomologista, que deve ser capaz de identificar a espécie do animal. Na ausência desse profissional, enfermeiros e médicos familiarizados com as principais características morfológicas das aranhas podem ser capazes de identificar o gênero com boa acurácia.

As *Loxosceles* são aranhas diminutas e em geral de coloração marrom, que apresentam algumas características únicas ao gênero. A mais conhecida delas é um padrão de coloração em forma de violino na superfície dorsal do cefalotórax (Figura 5A). Entretanto, algumas espécies são fracamente pigmentadas nessa área, e outras possuem manchas escuras dorsais que podem tornar difícil o reconhecimento ou ser confundidas com esse padrão. Outra característica comum ao gênero e de fácil identificação é a quantidade e disposição de olhos. Enquanto a

maioria das aranhas possuem oito olhos, as *Loxosceles* possuem seis olhos dispostos em três pares, alinhados num semicírculo (Figura 5B). É importante destacar que o mesmo padrão pode ser encontrado em aranhas dos gêneros *Scytodes* e *Sicarius*, porém estas não têm relevância médica (SWANSON; VETTER, 2006).

Quando o paciente sente a picada e/ou vê a aranha, mas o espécime não é capturado, o caso é considerado provável e a sintomatologia local e sistêmica são úteis na confirmação do diagnóstico. O conhecimento do curso clínico típico da doença é essencial para o estabelecimento do diagnóstico nesses casos, bem como nos presumidos, quando a aranha não é vista e a picada não é sentida. Nestes últimos, saber a distribuição geográfica das aranhas também se torna importante, uma vez que muitos casos de loxoscelismo têm sido erroneamente reportados em regiões onde não há registro da presença do gênero (VETTER, 2006).

Figura 5 - Achados importantes na identificação de aranhas do gênero *Loxosceles*. **A)** detalhe do padrão de violino na face dorsal do cefalotórax. **B)** Detalhe do cefalotórax mostrando os seis olhos dispostos em pares em um semicírculo.



Fonte: Rafael Marques Porto (A); Alexandre Veloso (B).

Portanto, a ausência de aranhas *Loxosceles* na região, somada a um curso atípico de evolução, deveriam servir como critérios de exclusão, mas é importante ter em mente que exceções existem. Um caso documentado de loxoscelismo ocorrido fora da área normal de abrangência do gênero foi descrito em Minnesota em 2007 (LAACK; STEAD; WOLFE, 2007). O paciente era um homem e trabalhava num armazém que costumava receber carregamentos da região Centro-Sul dos Estados Unidos. A aranha, identificada como *L. reclusa*, é nativa daquela região e provavelmente foi transportada até Minnesota em um desses carregamentos. Um curso atípico também foi reportado num caso do Missouri em 2006 (STOECKER; GREEN; GOMEZ, 2006). A lesão local se apresentou como uma vesícula cercada por um halo eritematoso em feixes, sem necrose cutânea. O paciente apresentou sintomas sistêmicos moderados, como cefaleia, náusea severa, vômitos e exantema difuso. A presença de sinais e sintomas sistêmicos na ausência de necrose é rara e o diagnóstico definitivo deste caso foi feito utilizando um ensaio ELISA, desenhado para detecção do veneno de *Loxosceles*, usando material coletado a partir de um esfregaço da lesão. A espécie foi, posteriormente, identificada como *L. reclusa*.

O uso do ELISA pode ser útil para o diagnóstico dos casos classificados como putativos e como uma ferramenta para confirmação de casos prováveis. O primeiro ensaio de ELISA para detecção de peçonhas de animais foi descrito para venenos de cobras (THEAKSTON; JANE LLOYD-JONES; REID, 1977). Posteriormente, foram desenvolvidos ELISAs para outras espécies de animais, incluindo *L. intermedia* (CHÁVEZ-OLÓRTEGUI *et al.*, 1998). Nos Estados Unidos foi descrito um ELISA capaz de detectar menos de 0,1 ng de veneno (GOMEZ; KRYWKO; STOECKER, 2002), que depois foi modificado e otimizado, atingindo a capacidade de detecção de menos de 40 pg do veneno de *L. reclusa* em uma amostra de esfregaço (ELSTON *et al.*, 2001). Apesar da excelente sensibilidade e relativamente boa especificidade destes ensaios, com baixa taxa de reação cruzada com venenos de outros gêneros, o uso de ELISA foi identificado em apenas 4,2% dos casos analisados. Até o momento, não há versão comercialmente disponível para uso na prática clínica em humanos (SWANSON; VETTER, 2006).

Também com o propósito de contribuir para a redução de diagnósticos errôneos do loxoscelismo, foi desenvolvido um dispositivo mnemônico (STOECKER; VETTER; DYER, 2017), chamado de *NOT RECLUSE* (em língua inglesa), que resume os achados típicos e não

típicos da lesão cutânea causada por *L. reclusa*. De acordo com esse dispositivo, cada letra corresponde a um achado que ajuda o médico a conhecer o curso clínico típico do LC e a excluir possíveis doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial (Quadro 2). É importante ressaltar que esse dispositivo foi baseado nos envenenamentos por *L. reclusa*, que correspondem a quase a totalidade dos acidentes loxoscelícos nos Estados Unidos (ELSTON *et al.*, 2001). É possível que outras espécies de *Loxosceles* causem sinais e sintomas discretamente diversos desses descritos no dispositivo mnemônico e, por isso, a aplicação fora dos Estados Unidos deve levar em conta tal informação.

Quadro 2 - Ferramenta mnemônica para diagnóstico de loxoscelismo.			
		Achados Típicos	Diagnóstico Diferencial
N	Número	Lesão única. Eventualmente duas picadas.	Lesões múltiplas sugerem infecção bacteriana, herpes zoster, pioderma gangrenoso, picadas por outros artrópodes ou plantas venenosas.
O	Ocorrência	Envolve compressão da aranha durante sono ou vestir-se.	Lesões durante jardinagem sugerem esporotricose.
T	Tempo	Picadas por <i>Loxosceles</i> são sazonais; aumento de casos na primavera/verão.	
R	Centro vermelho	A área central da lesão por <i>Loxosceles</i> é pálida, arroxeadada e raramente vermelha.	Área central vermelha é mais sugestiva de picada por outro artrópode ou infecção.
E	Elevação	Picadas de <i>Loxosceles</i> são em geral planas ou discretamente deprimidas.	Qualquer elevação torna o diagnóstico improvável, e sugere outro artrópode implicado ou infecção bacteriana.
C	Cronicidade	Casos costumam levar até três meses para resolução.	Lesões crônicas sugerem pioderma gangrenoso, câncer de pele não-melanoma ou tularemia.
L	Largura	Tipicamente a lesão necrótica não ultrapassa 10 cm.	Lesões com mais de 10 cm sugerem pioderma gangrenoso.
U	Ulceração precoce	A lesão da <i>Loxosceles</i> geralmente ulcera após 7 a 14 dias.	Ulceração precoce sugere infecção bacteriana ou pioderma gangrenoso; Formação de casa antes de 7 dias sugere anthrax.
S	Inchaço	Com a exceção dos pés e face, geralmente não há edema significativo.	Edema importante sugere infecção bacteriana ou picada por outros artrópodes.
E	Exsudação	Em geral não exsudativas, exceto quando em pálpebras e, eventualmente, dedos.	Presença de pus sugere infecção bacteriana ou pioderma gangrenoso.

Fonte: adaptado de Stoecker *et al.* (2017).

Analisando as publicações sobre loxoscelismo e seu diagnóstico, é possível detectar uma grande preocupação dos autores, especialmente nos Estados Unidos, com a superestimação dos casos (VETTER *et al.*, 2003). Entretanto, também é importante olhar para a questão do ponto de vista oposto. Em regiões onde as equipes de saúde não estão familiarizadas com a patologia, o loxoscelismo pode ser erroneamente diagnosticado como uma outra condição, em especial as infecções de pele e tecido subcutâneo, o que em última análise leva ao atraso e

prejudica o tratamento (NGUYEN; PANDEY, 2019). Na nossa revisão, não foi incomum encontrarmos casos reportados como loxoscelismo que haviam sido diagnosticados primariamente como outras condições, e só tiveram seu diagnóstico fechado após os pacientes terem sido avaliados para especialistas (ABRAHAM *et al.*, 2015).

Outro ponto importante sobre o loxoscelismo é que seu diagnóstico é basicamente clínico e focado na lesão cutânea. De fato, virtualmente todos os acidentes loxoscélicos apresentam algum grau de lesão local, mesmo aqueles que não evoluem para dermonecrose. Embora o LCV seja caracterizado pela presença de anemia hemolítica (MALAQUE *et al.*, 2011) e seja menos frequente, também é essencial que os médicos tenham em mente essa condição no diagnóstico diferencial. Em nossa revisão, o grande diagnóstico diferencial do LCV foi a anemia hemolítica autoimune. Nesses casos, os exames complementares laboratoriais podem ajudar a confirmar o diagnóstico e, conseqüentemente, permitir um melhor tratamento.

4.4 TESTES LABORATORIAIS

Além da completa anamnese e exame físico, vários testes laboratoriais são usados para complementar a investigação e diagnóstico do loxoscelismo, em especial os sinais e sintomas sistêmicos. Com exceção do ELISA, a maioria dos testes descritos na literatura são inespecíficos, usados para a classificação da severidade da doença e monitorização da evolução do caso.

Os testes mais comumente realizados são hematológicos (contagem de células vermelhas e brancas, hematócrito e hemoglobina), hemostáticos (TAP, TTPA, fibrinogênio e D-dímeros) e bioquímicos (transaminases hepáticas, bilirrubinas, ureia, creatinina, proteína C reativa, LDH, creatinoquinase, glicemia, lactato, gasometria venosa, sódio e potássio séricos) (DONEPUDI *et al.*, 2005; JERUSALEM; LLETÍ, 2018; LANE; YOUSE, 2004; MALAQUE *et al.*, 2011; ROSEN *et al.*, 2012). A mensuração da G6PD (glicose 6-fosfato desidrogenase) também foi usada para monitorização em pacientes que foram submetidos ao tratamento com dapsona (LEACH; BASSICHIS; ITANI, 2004; SAMS *et al.*, 2001).

Em nossa pesquisa, aproximadamente 26% dos pacientes foram diagnosticados com anemia hemolítica (com base principalmente nos níveis de hemoglobina, bilirrubina, LDH e presença de hemoglobinúria na análise urinária simples), 14% evoluíram com disfunção renal

(elevação dos níveis de ureia e creatinina, oligúria ou anúria), 4% apresentaram trombocitopenia, 4% apresentaram acidose metabólica e 2% manifestaram laboratorialmente sinais de CIVD, o que aponta a importância da realização dos exames complementares para monitorização dos achados sistêmicos do loxoscelismo.

Pesquisa do teste de Coombs (direto e indireto) também foi usada em alguns centros para a detecção de depósitos de IgG e do componente C3 do sistema complemento nos eritrócitos (LANE; YOUSE, 2004; MCDADE; AYGUN, 2010). O componente C3 do complemento é frequentemente encontrado na membrana dos eritrócitos (LANE; YOUSE, 2004) e, como esperado, o mecanismo de hemólise no loxoscelismo é mediado pelo complemento (TAMBOURGI *et al.*, 1995). Depósitos de IgG também foram reportados (MCDADE; AYGUN, 2010), provavelmente secundários à perda de componentes de membrana pela ação do veneno (TAMBOURGI *et al.*, 2000) e consequente deposição de anticorpos inespecíficos. A possibilidade de uma predisposição individual também foi aventada, uma vez que depósitos de IgG na membrana eritrocitária é um achado comum em pacientes com outros tipos de anemia hemolítica (MCDADE; AYGUN; WARE, 2010) e esta condição parece ser um fator associado com a piora do envenenamento loxoscélico.

Culturas de sangue e secreção e avaliação sorológica para detecção da presença de vírus e bactérias (DONEPUDI *et al.*, 2005; MAKRIS *et al.*, 2009; MILMAN *et al.*, 2016) podem ser úteis para excluir causas infecciosas que fazem parte do diagnóstico diferencial do loxoscelismo, bem como para avaliação de infecções secundárias como parte das complicações. Biópsias da lesão também foram reportadas, em geral, para busca de displasias e pesquisa de bactérias pelo método de coloração de Gram (BILGILI *et al.*, 2013; FARAH; SHAY; BITTERMAN, 2006; LEACH; BASSICHIS; ITANI, 2004).

A análise urinária também é comum, já que os pacientes podem apresentar hematúria, hemoglobinúria e/ou proteinúria, devido à hemólise intravascular (DONEPUDI *et al.*, 2005). Na nossa revisão, 11% dos pacientes apresentaram urina escura, sugerindo hematúria ou hemoglobinúria.

Exames de imagem, como ultrassonografia, ressonância magnética e radiografias podem ser realizadas como parte da investigação de tecidos moles perilesionais (DELASOTTA *et al.*, 2014; PERNET *et al.*, 2010; RODRÍGUEZ-ROIZ *et al.*, 2017). A tomografia computadorizada de corpo inteiro foi descrita na investigação de hemorragia interna (HOSTETLER *et al.*, 2003).

Estes exames complementares são, portanto, essenciais para (i) excluir outras doenças que façam parte do diagnóstico diferencial, (ii) confirmar o diagnóstico de LCV, (iii) monitorizar a evolução das manifestações sistêmicas do loxoscelismo, (iv) monitorizar a lesão cutânea e os tecidos perilesionais em busca de complicações e (v) adequar e individualizar o tratamento para o loxoscelismo.

4.5 MANEJO DO LOXOSCELISMO

Apesar da vasta literatura sobre o tema, o manejo da lesão dermonecrotica e das manifestações sistêmicas ainda é controverso e diversos protocolos de tratamento são aplicados no mundo. Considerando a lesão local, o tratamento varia de acordo com a severidade da mesma. Uma classificação divide as lesões em leve, moderada e severa (SAMS *et al.*, 2001), levando principalmente em conta a presença ou ausência de necrose e a sua extensão. Para cada padrão de lesão uma gama terapêutica diferente é proposta. Assim, para lesões pequenas, o tratamento é composto por compressas geladas, elevação do membro acometido e repouso, associados a anti-histamínicos, analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), além de profilaxia para tétano e difteria. Para lesões moderadas, antimicrobianos e eventualmente dapsona são adicionados ao tratamento e, para lesões severas, a dapsona é recomendada, apesar de seus efeitos colaterais. Em relação às manifestações sistêmicas, terapia de suporte (incluindo hemotransfusões e terapia dialítica para casos em que haja indicação), hidratação e corticosteroides sistêmicos podem ser necessários (DAVANZO *et al.*, 2016; SAMS *et al.*, 2001). Outras medidas terapêuticas cabíveis são o desbridamento cirúrgico, enxertia cutânea, oxigênio hiperbárico e curativo a vácuo para a lesão cutânea (SAMS *et al.*, 2001; SWANSON; VETTER, 2006), e soroterapia antiveneno para as manifestações sistêmicas (BRASIL, 2001).

Na nossa revisão, as drogas mais usadas no tratamento geral do loxoscelismo foram os antimicrobianos (66%), corticoesteróides (35%), anti-histamínicos (11%) e dapsona (9%). Outras terapias descritas foram a transfusão de componentes hematológicos (23%), desbridamento cirúrgico (13%), enxertia cutânea (9%), terapia renal substitutiva (5%), soroterapia antiveneno (2,5%), oxigênio hiperbárico (2,5%), plasmaferese (1,7%) e curativo a vácuo (1%).

Antimicrobianos - O uso de antimicrobianos locais ou sistêmicos para o tratamento do LC é comum. Normalmente são prescritos já no primeiro atendimento, inclusive quando o

diagnóstico de loxoscelismo nem foi considerado, uma vez que é comum a primeira abordagem erroneamente considerar celulite ou outra infecção de partes moles. São também utilizados para a profilaxia e tratamento das infecções secundárias, principalmente nas lesões ulceradas (SAMS *et al.*, 2001), agentes antissépticos locais. Limpeza diária com iodopovidine, por exemplo, é descrito algumas vezes (CACHIA *et al.*, 2016; DONEPUDI *et al.*, 2005; FARACE *et al.*, 2006). Especificamente, já foi reportada a presença e *Clostridium perfringens* no veneno e nas quelíceras de *L. intermedia* (MONTEIRO *et al.*, 2002), reforçando a ideia de que prevenção secundária deve ser feita.

Corticoesteróides - Embora corticoterapia tópica ainda seja usada (FARAH; SHAY; BITTERMAN, 2006), não há evidência que suporte seu uso no controle da necrose cutânea, sendo que alguns autores sugerem seu uso restrito ao tratamento do loxoscelismo sistêmico (SAMS *et al.*, 2001). De fato, corticosteroides orais ou sistêmicos parecem ter função protetora renal e melhorar os sintomas e sinais sistêmicos, incluindo o eritema reativo e a hemólise (SAMS *et al.*, 2001; SWANSON; VETTER, 2006). No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o uso de corticosteroide oral, em especial a prednisona, para pacientes com loxoscelismo moderado a grave, o que corresponde a pacientes com sinais e sintomas sistêmicos ou alterações laboratoriais sugestivas de hemólise (BRASIL, 2001).

Anti-histamínicos - Estes são usualmente prescritos para prurido (SAMS *et al.*, 2001). Ciproheptadina também foi sugerida como adjuvante no bloqueio da agregação plaquetária, mediada por serotonina e consequente isquemia (SWANSON; VETTER, 2006), e é considerada parte da primeira linha de tratamento para loxoscelismo e outras picadas por artrópodes (DAVANZO *et al.*, 2016). Seu uso não foi identificado na nossa revisão de casos.

Dapsona - Seu uso é controverso. Embora seja recomendada por alguns autores para o tratamento da necrose cutânea, seu uso é baseado apenas em dados experimentais, uma vez que não há nenhum ensaio clínico que comprove sua eficácia no loxoscelismo humano (SWANSON; VETTER, 2006). A dapsona tem diversos efeitos adversos (SWANSON; VETTER, 2006), incluindo eritema difuso e hemólise, mascarando possíveis achados do próprio loxoscelismo sistêmico (SAMS *et al.*, 2001). Há também que se destacar que dapsona é contraindicada em pacientes com deficiência de G6PD, reforçando a necessidade da sua dosagem previamente ao tratamento (WILSON; HAGOOD; PRATHER, 2005). Na nossa revisão, entre os pacientes que fizeram uso da dapsona, pelo menos dois deles tiveram seu uso descontinuado por apresentar pancitopenia ou anemia (provavelmente por hemólise), apesar de

níveis normais de G6PD, não sendo possível determinar se esses achados foram secundários ao envenenamento em si ou ao uso da droga (LEACH; BASSICHIS; ITANI, 2004; WILSON; HAGOOD; PRATHER, 2005).

Transfusão - Transfusão de hemoconcentrados, em especial hemácias, é comumente necessária em casos de anemia hemolítica severa. Em alguns casos, com a persistência da hemólise, os pacientes necessitam de transfusões repetidas.

Desbridamento cirúrgico e enxertia cutânea - Embora nós tenhamos achado uma incidência relativamente alta de casos tratados com essas modalidades em nossa análise, o desbridamento precoce não é recomendado, pois já foi demonstrado que esse procedimento aumenta o processo inflamatório e exacerba o efeito dos venenos. Cirurgia e enxertia eventualmente devem ser realizados apenas em lesões estabilizadas com cicatrização prolongada (entre 6 e 10 semanas) ou perda permanente de tecido (BRASIL, 2001; PAULI *et al.*, 2006).

Terapia substitutiva renal - Hemodiálise é necessária em casos de reação sistêmica severa com disfunção renal.

Terapia Antiveneno - Em quatro países latino-americanos há soroterapia antiveneno disponível. Na Argentina é produzido o soro antiloxoscélico monovalente para o veneno de *L. laeta*. No Brasil, há o soro antiveneno polivalente contra *L. laeta*, *L. gaucho* e *L. intermedia*, além do soro antiaracnídico, que neutraliza a ação dos venenos do escorpião *Tityus serrulatus* e das aranhas *Phoneutria nigriventer* e *L. gaucho*. Antiveneno específico polivalente contra *L. reclusa*, *L. laeta* e *L. bonetti* é produzido no México, enquanto no Peru é produzido soro antiveneno monovalente, porém não há especificação da espécie utilizada (SQUAIELLA-BAPTISTÃO *et al.*, 2018).

Terapia antiveneno não é especialmente eficaz no tratamento da lesão dermonecrotica. Essa baixa eficácia pode ser atribuída ao fato dos pacientes, em geral, demorarem para procurar atendimento médico, uma vez que dor e outros sintomas locais não são relevantes nas primeiras horas e os pacientes acabam por procurar auxílio profissional apenas quando a lesão já está instalada. Alguns autores consideram que a terapia antiveneno possa atenuar a lesão local se administrada nas primeiras 24 horas (GENDRON, 1990), enquanto outros sugerem que seu uso deva ocorrer no manejo da sintomatologia sistêmica (HOGAN; BARBARO; WINKEL, 2004). Um outro grupo menciona ainda que seu uso não é eficaz, uma vez que o veneno age rapidamente deflagrando mecanismos intrínsecos do paciente que são responsáveis pelas

manifestações clínicas (SCHENONE *et al.*, 2001). No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o uso do soro antiveneno nos casos classificados como moderados e graves (BRASIL, 2001), havendo relato do uso da soroterapia em 54,3% dos pacientes diagnosticados com loxoscelismo no Hospital Vital Brasil, entre 2004 e 2006 (MALAQUE *et al.*, 2011). A incidência de dermonecrose nesses pacientes foi de cerca de 58%, o que aponta a ineficácia desta modalidade terapêutica no controle da lesão cutânea (MALAQUE *et al.*, 2011). Ainda assim, a terapia antiveneno segue sendo amplamente utilizada para acidentes loxoscélicos em todo o país, principalmente para o tratamento e até mesmo prevenção do LCV (ISBISTER *et al.*, 2003), embora não haja evidência clínica para sustentar seu uso (HOGAN; BARBARO; WINKEL, 2004). É fundamental ressaltar que a terapia antiveneno não é inócua. Cerca de 32% dos pacientes que foram tratados com soro antiaracnídico manifestaram algum tipo de reação anafilactóide (MALAQUE *et al.*, 2011). Assim, o uso da soroterapia antiveneno segue sendo controverso.

Oxigênio Hiperbárico - Esta modalidade terapêutica foi proposta para o tratamento de infecções de tecidos moles por microrganismos anaeróbios, baseados principalmente na melhoria da ação das células polimorfonucleares em presença de oxigênio, do aumento da atividade de alguns antimicrobianos quando expostos a oxigênio e dos efeitos tóxicos diretos do oxigênio nas bactérias anaeróbias (DAVANZO *et al.*, 2016). A lógica para seu uso no loxoscelismo parte da inativação da SMase D, presente no veneno, através da oxidação de suas ligações sulfidríla (SWANSON; VETTER, 2006), e também com base na presença de *Clostridium* nas presas das aranhas (MONTEIRO *et al.*, 2002), cujo crescimento pode ser controlado pela ação bacteriostática e bactericida do oxigênio hiperbárico (DAVANZO *et al.*, 2016). Em uma revisão, foram encontrados dois ensaios clínicos, não controlados, sobre o uso do oxigênio hiperbárico no tratamento do loxoscelismo cutâneo, reportando benefícios (SWANSON; VETTER, 2006). Na nossa revisão, o uso dessa modalidade foi reportado em três casos, mais de dois meses após a picada, tendo seu uso restrito a lesões não cicatrizantes (HADANNY *et al.*, 2016).

Plasmaferese terapêutica - Alguns autores reportaram que o uso da plasmaferese em associação com hemotransusão possa ser uma terapia alternativa em casos de hemólise severa refratária (ABRAHAM *et al.*, 2015; SAID *et al.*, 2014). Nesta modalidade, as células sanguíneas do paciente são separadas do plasma num ambiente extra corporal. As células, então, são reinfundidas no paciente junto com fluidos fisiológicos a fim de manter pressão osmótica e

volume circulante. O objetivo da plasmaferese é a retirada de componentes do plasma, como anticorpos, imunocomplexos, componentes do complemento e citocinas, que são envolvidos em várias doenças, incluindo anemias hemolíticas autoimunes (ABRAHAM *et al.*, 2015). Na presente revisão, dois pacientes foram submetidos a plasmaferese e apresentaram boa resposta clínica (ABRAHAM *et al.*, 2015; SAID *et al.*, 2014). Alguns autores consideram que o benefício da plasmaferese no LCV pode ter relação com a remoção do veneno circulante ou, mais provavelmente, remoção de componentes do complemento, assim rompendo o mecanismo de hemólise (ABRAHAM *et al.*, 2015).

Curativo a vácuo - O uso do curativo a vácuo, ou terapia sob pressão negativa, tem sido utilizado para o tratamento de lesões crônicas não cicatrizantes. O efeito desse dispositivo reside em acelerar o processo de cicatrização tecidual por meio do aumento do fluxo sanguíneo e formação de tecido de granulação, concomitantemente à retirada de fluidos da ferida, assim reduzindo edema e população microbiota (WONG; SCHNEIDER; ARGENTA, 2010). No nosso estudo, o curativo a vácuo foi utilizado em um paciente com lesão não cicatrizante, que apresentou boa resposta (MILLER; ORTEGON; MCDANIEL, 2007).

Assim, neste estudo, levantamos as mais comuns e/ou promissoras propostas terapêuticas descritas na literatura para o manejo do loxoscelismo cutâneo e visceral. Muitas das modalidades discutidas aqui ainda são controversas, e uma abordagem terapêutica sistematizada e padronizada está longe de ser definida. Especificamente, o tratamento da dermonecrose é o mais controverso, com diversas propostas, desde manejo conservador até o uso de dispositivos complexos e cirurgias. Contudo, o tempo de convalescença permanece alto e muitas complicações são reportadas, tornando essencial o desenvolvimento de novas propostas terapêuticas de baixo custo e boa eficácia para o manejo do loxoscelismo.

Com esses dados em mente e após mais de vinte anos de estudos com venenos das espécies brasileiras de *Loxosceles*, o nosso grupo de pesquisa iniciou em 2018 um ensaio clínico randomizado, duplo cego, para avaliar a eficácia da tetraciclina no controle do desenvolvimento do loxoscelismo cutâneo, com base na sua ação inibitória sobre metaloproteinases endógenas, ativadas pela SMase D do veneno de aranhas *Loxosceles* (CORRÊA *et al.*, 2016; HOGAN *et al.*, 2004; PAIXÃO-CAVALCANTE *et al.*, 2006; 2007). Os resultados deste estudo são previstos para final de 2020 e, se positivos, poderão trazer grande benefício ao tratamento dos pacientes acometidos pela forma cutânea do loxoscelismo.

5 CONCLUSÃO

Neste estudo, foram levantadas informações epidemiológicas, aspectos clínicos, diagnósticos e opções terapêuticas aplicadas ao loxoscelismo e publicadas no mundo, nos últimos 20 anos. Em conjunto, tais dados demonstram que os casos realmente documentados de loxoscelismo variam de leves, e exclusivamente cutâneos, até aqueles com manifestações sistêmicas severas. Revelam que os fatores que influenciam no diagnóstico e manejo do loxoscelismo também diferem ao redor do mundo, o que torna difícil o estabelecimento de recomendações clínicas concretas. Além disto, muito da informação disponível sobre o tema parece ser de baixo nível de evidência. Ainda, demonstram que as abordagens diagnósticas e terapêuticas devem levar em conta aspectos epidemiológicos e de distribuição das espécies, sugerindo que o adequado manejo do loxoscelismo depende de um enfoque multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, D.M.; BRUNETTI, E.; BARRUSCOTTI, S.; BRAZZELLI, V. Brown recluse (*L. rufescens*) can bite in Northern Italy, too: First case report and review of the literature. **BMJ Case Reports**, v. 12, n. 8, p. 1-5, 2019.
- ABDULKADER, R.C.R.M.; BARBARO, K.C.; BARROS, E.J.G.; BURDMANN, E.A. Nephrotoxicity of insect and spider venoms in Latin America. **Seminars in Nephrology**, v. 28, n. 4, p. 373-382, 2008.
- ABRAHAM, M.; TILZER, L.; HOEHN, K.S.; THORNTON, S.L. Therapeutic plasma exchange for refractory hemolysis after brown recluse spider (*Loxosceles reclusa*) envenomation. **Journal of Medical Toxicology**, v. 11, n. 3, p. 364-367, 2015.
- AKDENIZ, S.; GREEN, J.A.; STOECKER, W.V.; GOMEZ, H.F.; KEKLIKCI, S.U. Diagnosis of loxoscelism in two Turkish patients confirmed with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and non-invasive tissue sampling. **Dermatology Online Journal**, v. 13, n. 2, p. 11, 2007.
- ANDERSEN, R.J.; CAMPOLI, J.; JOHAR, S.K.; SCHUMACHER, K.A.; ALLISON, E.J. Suspected brown recluse envenomation: a case report and review of different treatment modalities. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 41, n. 2, p. 31-37, 2011.
- ANDERSON, P.C. Loxoscelism threatening pregnancy: five cases. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 165, n. 5, pt 1, p. 1454-1456, 1991.
- ANDERSON, P.C. Missouri brown recluse spider: a review and update. **Missouri Medicine**, v. 95, n. 7, p. 318-322, 1998.
- ANNANE, P.D.; BELLISSANT, P.E.; CAVAILLON, J.M. Septic shock. **Lancet**, v. 365, n. 9453, p. 63-78, 2005.
- ANWAR, S.; TOROSYAN, R.; GINSBERG, C.; LIAPIS, H.; MORRISON, A.R. Clinicopathological course of acute kidney injury following brown recluse (*Loxosceles reclusa*) envenomation. **Clinical Kidney Journal**, v. 6, n. 6, p. 609-612, 2013.
- ARAYA, J.E. **Caracterización a nivel molecular del veneno de *Loxosceles laeta* (araña de rincón)**. Obtención de un antídoto específico y elaboración de un kit diagnóstico para detección temprana de la mordedura. 2004. Disponível em: <http://repositorio.conicyt.cl/handle/10533/109809>. Acesso em: 22 mar. 2020.
- ATILLA, R.; CEVIK, A.A.; ATILLA, O.D.; YANTURALI, S. Clinical course of a *Loxosceles* spider bite in Turkey. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 46, n. 6, p. 306-308, 2004.
- BAJIN, M.S.; ARIKAN, G.; PARLAK, M.; TUNKOC, Y.; YIGIT, N.; DURAK, I.; SAATCI, A.O. Necrotic arachnidism of the eyelid due to *Loxosceles rufescens* spider bite. **Cutaneous**

and Ocular Toxicology, v. 30, n. 4, p. 302-305, 2011.

BALDWIN, G.A.; SMITH, D.F.; FIKE, S.D. Loxoscelism in Canada. **CMAJ**, v. 138, n. 6, p. 521-522, 1988.

BARBARO, K.C.; SOUSA, M.V.; MORHY, L.; EICKSTEDT, V.R.D.; MOTA, I. Compared chemical properties of dermonecrotic and lethal toxins from spiders of the genus *Loxosceles* (araneae). **Journal of Protein Chemistry**, v. 15, n. 4, p. 337-343, 1996.

BARRETTO, O.C.; CARDOSO, J.L.; DE CILLO, D. Viscerocutaneous form of loxoscelism and erythrocyte glucose-6-phosphate deficiency. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 27, n. 5, p. 264-267, 1985.

BENNETT, R.G.; VETTER, R.S. An approach to spider bites. Erroneous attribution of dermonecrotic lesions to brown recluse or hobo spider bites in Canada. **Canadian Family Physician**, v. 50, p. 1098-1101, 2004.

BERGER, R.S.; ADELSTEIN, E.H.; ANDERSON, P.C. Intravascular coagulation: the cause of necrotic arachnidism. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 61, n. 3, p. 142-150, 1973.

BERNSTEIN, B.; EHRLICH, F. Brown recluse spider bites. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 4, n. 6, p. 457-462, 1986.

BERTANI, R.; VON SCHIMONSKY, D.M.; GALLÃO, J.E.; BICHUETTE, M.E. Four new troglomorphic species of *Loxosceles* Heineken & Lowe, 1832: Contributions to the knowledge of recluse spiders from Brazilian caves (Araneae, Sicariidae). **Zookeys**, n. 806, p. 47-72, 2018.

BILGILI, G.S.; KARADAG, A.S.; KARADAG, R.; CECEN, I.; CALKA, O. A case of spider bite localized to the eyelid. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 32, n. 1, p. 83-85, 2013.

BLACKALL, D.P. Transfusion medicine illustrated: intravascular hemolysis with brown recluse spider envenomation. **Transfusion**, v. 44, n. 11, p. 1543, 2004.

BOISSIERE, F.; MASSON, R.; FLUIERARU, S.; VITSE, J.; DESSENA, L.; LEFEBRE, M.; BEKARA, F.; HERLIN, C. Cutaneous loxoscelism, about an exceptional observation of 9 consecutive cases. **Annales de Chirurgie Plastique et Esthetique**, v. 61, n. 6, p. 811-919, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. 2. ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001. Disponível em: <https://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Manual-de-Diagnostico-e-Tratamento-de-Acidentes-por-Animais-Pe--onhentos.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). **Acidente por animais peçonhentos**. 2019. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/acidente-por-animais-peconhentos>. Acesso em: 22 mar. 2020.

BRESCOVIT, A.D.; TAUCARE-RÍOS, A.; MAGALHAES, I.L.F.; SANTOS, A.J. On Chilean *Loxosceles* (Araneae: Sicariidae): first description of the males of *L. surca* and *L. coquimbo*, new records of *L. laeta* and three remarkable new species from coastal deserts. **European Journal of Taxonomy**, n. 388, p. 1-20, 2017.

BUCARETCHI, F.; DE CAPITANI, E.M.; HYSLOP, S.; SUTTI, R.; ROCHA-E-SILVA, T.A.A.; BERTANI, R. Cutaneous loxoscelism caused by *Loxosceles anomala*. **Clinical Toxicology**, v. 48, n. 7, p. 764-765, 2010.

BÜCHERL, W. Aranhas do gênero *Loxosceles* e loxoscelismo na América do Sul. **Memória do Instituto Butantan**, n. 30, p. 167-186, 1960.

CABRERIZO, S.; DOCAMPO, P.C.; CARI, C.; ROZAS, M.O.; DÍAZ, M.; ROODT, A.; CURCI, O. Loxoscelismo: presentación de un caso cutáneo-visceral con resolución favorable. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 107, n. 3, p. 256-258, 2009.

CACHIA, M.; MERCIÉCA, L.; MALLIA AZZOPARDI, C.; BOFFA, M.J. Rare case of dermonecrosis caused by a recluse spider bite in Europe. **BMJ Case Reports**, v. 2016, 2016.

CACY, J.; MOLD, J.W. The clinical characteristics of brown recluse spider bites treated by family physicians: an OKPRN study. **The Journal of Family Practice**, v. 48, n. 7, p. 536-542, 1999.

CALA-RIQUELME, F.; GUTIÉRREZ-ESTRADA, M.A.; DAZA, E.F. The genus *Loxosceles* Heineken & Lowe 1832 (Araneae: Sicariidae) in Colombia, with description of new cave-dwelling species. **Zootaxa**, v. 4012, n. 2, p. 396-400, 2015.

CAVENESS, W.A. Insect bite complicated by fever. **Nashville Journal of Medicine and Surgery**, v. 10, p. 333, 1872.

CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, C.; ZANETTI, V.C.; FERREIRA, A.P.; MINOZZO, J.C.; MANGILI, O.C.; GUBERT, I.C. ELISA for the detection of venom antigens in experimental and clinical envenoming by *Loxosceles intermedia* spiders. **Toxicon**, v. 36, n. 4, p. 563-569, 1998.

CORRÊA, M.A.; OKAMOTO, C.K.; GONÇALVES DE ANDRADE, R.M.; VAN DEN BERG, C.W.; TAMBOURGI, D.V. Sphingomyelinase D from *Loxosceles laeta* venom induces the expression of MMP7 in human keratinocytes: contribution to dermonecrosis. **PLoS One**, v. 11, p. 1-14, 2016.

COUTINHO, I.; ROCHA, S.; FERREIRA, M.E.; VIEIRA, R.; CORDEIRO, M.R.; REIS, P. Loxoscelismo cutâneo em Portugal: causa rara de dermonecrose. **Acta Médica Portuguesa**, v. 27, n. 5, p. 654-657, 2014.

CRAMER, K.L.; VETTER, R.S. Distribution of the brown recluse spider (Araneae: Sicariidae) in Illinois and Iowa. **Journal of Medical Entomology**, v. 51, n. 1, p. 46-49, 2014.

CULLEN, R.; HASBÚN, P.; PIQUER, M.P. Viscerocutaneous Loxoscelism. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 109, n. 2, P. 179, 2018.

DANDOY, C.; GRIMLEY, M. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) from a presumed brown recluse spider bite. **Journal of Clinical Immunology**, v. 34, n. 5, p. 544-547, 2014.

DA SILVA, P.H.; DA SILVEIRA, R.B.; HELENA APPEL, M.; MANGILI, O.C.; GREMSKI, W.; VEIGA, S.S. Brown spiders and loxoscelism. **Toxicon**, v. 44, n. 7, p. 693-709, 2004.

DA SILVEIRA, R.B.; DOS SANTOS FILHO, J.F.; MANGILI, O.C.; VEIGA, S.S.; GREMSKI, W.; NADER, H.B.; VON DIETRICH, C.P. Identification of proteases in the extract of venom glands from brown spiders. **Toxicon**, v. 40, n. 6, p. 815-822, 2002.

DAVANZO, F.; REBUTTI, I.; PANZAVOLTA, G.F.; MORINA, M.; FUMAGALLI, R.; SCAGLIONE, F.; GARUTI, F.S. Loxoscelism: proposal of a new protocol for treatment. **Journal of Clinical Case Reports**, v. 6, n. 738, 2016.

DE ENTRAMBASAGUAS, M.; PLAZA-COSTA, A.; CASAL, J.; PARRA, S. Labial dystonia after facial and trigeminal neuropathy controlled with a maxillary splint. **Movement Disorders**, v. 22, n. 9, p. 1355-1358, 2007.

DE LA BARRA, P.; VIAL, V.; LABRAÑA, Y.; ÁLVAREZ, A.M.; SEGUEL, H. Loxoscelismo cutáneo predominantemente edematoso, a propósito de un caso. **Revista Chilena de Infectología**, v. 32, n. 4, p. 467-471, 2015.

DELASOTTA, L.A.; OROZCO, F.; ONG, A.; SHEIKH, E. Surgical treatment of a brown recluse spider bite: a case study and literature review. **The Journal of Foot and Ankle Surgery**, v. 53, n. 3, p. 320-323, 2014.

DE OLIVEIRA, K.C.; GONÇALVES DE ANDRADE, R.M.; PIAZZA, R.M.F.; FERREIRA, J.M.C.; VAN DEN BERG, C.W.; TAMBOURGI, D.V. Variations in *Loxosceles* spider venom composition and toxicity contribute to the severity of envenomation. **Toxicon**, v. 45, n. 4, p. 421-429, 2005.

DE ROODT, A.R.; SALOMÓN, O.D.; LLOVERAS, S.C.; ORDUNA, T.A.; MALBRÁN, C.G. Artículo especial envenenamiento por arañas del genero *Loxosceles*. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 62, p. 83-94, 2002.

DE SOUZA, A.L.; MALAQUE, C.M.; SZTAJNBOK, J.; ROMANO, C.C.; DUARTE, A.J.; SEGURO, A.C. Loxosceles venom-induced cytokine activation, hemolysis, and acute kidney injury. **Toxicon**, v. 51, n. 1, p. 151-156, 2008.

DOMINGOS, M.O.; BARBARO, K.C.; TYNAN, W.; PENNY, J.; LEWIS, D.J.M.; NEW, R.R.C. Influence of sphingomyelin and TNF-a release on lethality and local inflammatory reaction induced by *Loxosceles gaucho* spider venom in mice. **Toxicon**, v. 42, p. 471-479, 2003.

- DONEPUDI, S.K.; AHMED, K.A.; STOCKS, R.M.S.; NELSON, D.; THOMPSON, J.W. Aural involvement in loxoscelism: case report and literature review. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 69, n. 11, p. 1559-1561, 2005.
- DUFFEY, P.H.; LIMBACHER, H.P. Brown spider bites in Arizona. **Arizona Medicine**, v. 28, n. 2, p. 89-95, 1971.
- DYACHENKO, P.; ZIV, M.; ROZENMAN, D. Epidemiological and clinical manifestations of patients hospitalized with brown recluse spider bite. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 20, n. 9, p. 1121-1125, 2006.
- ELBAHLAWAN, L.M.; STIDHAM, G.L.; BUGNITZ, M.C.; STORGION, S.A.; QUASNEY, M.W. Severe systemic reaction to *Loxosceles reclusa* spider bites in a pediatric population. **Pediatric Emergency Care**, v. 21, p. 177-180, 2005.
- ELGHBLAWI, E. Loxoscelism in a pregnant woman. **European Journal of Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 289. 2009.
- ELSTON, D.M.; EGGERS, J.S.; SCHMIDT, W.E.; STORROW, A.B.; DOE, R.H.; MCGLASSON, D.; FISCHER, J.R. Histological findings after brown recluse spider envenomation. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 22, n. 3, p. 242-246, 2000.
- ESCALANTE-GALINDO, P.; MONTOYA-CABRERA, M.A.; TERROBA-LARIOS, V.M.; NAVA-JUÁREZ, A.R.; ESCALANTE-FLORES, I. Loxoscelismo local dermonecrotico en niños mordidos por la araña *Loxosceles reclusa* (araña "violinista"). **Gaceta Medica Mexico**, v. 135, n. 4, p. 423-426, 1999.
- FARACE, F.; LISSIA, M.; MELE, A.; MASIA, D.R.; RUBINO, C. Local cutaneous arachnidism: a report of three cases and their management. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 59, n. 2, p. 197-201, 2006.
- FARAH, R.; SHAY, M.; BITTERMAN, O. Hand-foot syndrome caused by brown spider bite. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 86, n. 4, p. 361-362, 2006.
- FISCHER, M.L.; VASCONCELLOS-NETO, J. Microhabitats occupied by *Loxosceles intermedia* and *Loxosceles laeta* (Araneae: Sicariidae) in Curitiba, Paraná, Brazil. **Journal of Medical Entomology**, v. 42, n. 5, p. 756-765, 2005.
- FUKUSHIMA, C.S.; DE ANDRADE, R.M.G.; BERTANI, R. Two new Brazilian species of *Loxosceles* Heineken & Lowe, 1832 with remarks on Amazonica and Rufescens groups (Araneae, sicariidae). **Zookeys**, v. 667, p. 67-94, 2017.
- FURBEE, R.B.; KAO, L.W.; IBRAHIM, D. Brown recluse spider envenomation. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 26, n. 1, p. 211-226, 2006.
- FUTRELL, J.M. Loxoscelism. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 304, n. 4, p. 261-267, 1992.

GARRIGA, S.; MONTERO, M.; NOGUÉ, S. Picadura por *Loxosceles rufescens*. **Revista de Toxicología**, v. 23, p. 156-157, 2006.

GARZA OCAÑAS, L.; MIFUJI, R.M. Images in clinical medicine. Cutaneous loxoscelism. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 5, 2013.

GEHRIE, E.A.; NIAN, H.; YOUNG, P.P. Brown recluse spider bite mediated hemolysis: clinical features, a possible role for complement inhibitor therapy, and reduced rbc surface glycophorin a as a potential biomarker of venom exposure. **PLoS One**, v. 8, n. 9, 2013.

GENDRON, B.P. *Loxosceles reclusa* envenomation. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 8, n. 1, p. 51-54, 1990.

GERTSCH, W.J.; ENNIK, F. The spider genus *Loxosceles* in North America, Central America, and The West Indies (Araneae, Loxoscelidae). **Bulletin of the American Museum of Natural History**, v. 175, n. 3, p. 264-360, 1983.

GLENN, J.B.; LANE, J.E.; CLARK, E.K. Arachnid envenomation from the brown recluse spider. **Clinical Pediatrics**, v. 42, n. 6, p. 567-570, 2003.

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. **Renal Failure**, v. 35, n. 4, p. 538-540, 2013.

GOMEZ, H.F.; KRYWKO, D.M.; STOECKER, W.V. A new assay for the detection of *Loxosceles* species (brown recluse) spider venom. **Annals of Emergency Medicine**, v. 39, n. 5, p. 469-474, 2002.

GONÇALVES, D.E.; ANDRADE, R.M.; DE OLIVEIRA, K.C.; GIUSTI, A.L.; DIAS DA SILVA, W.; TAMBOURGI, D.V. Ontogenetic development of *Loxosceles intermedia* spider venom. **Toxicon**, v. 37, n. 4, p. 627-632, 1999.

GONÇALVES, D.E.; ANDRADE, R.M.; TAMBOURGI, D.V. First record on *Loxosceles laeta* (Nicolet, 1849) (Araneae, Sicariidae) in the West Zone of São Paulo City, São Paulo, Brazil, and considerations regarding its geographic distribution. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 425-526, 2003.

GONZÁLEZ-SPONGA, M.A. Biodiversidad. Arácnidos de Venezuela. Descripción de seis especies nuevas del género *Loxosceles* Heineken & Lowe, 1832 (Araneae: Scytodidae: Loxoscelinae). **Boletín, Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales de Venezuela**, v. 68, n. 2, p. 31-49, 2010.

GUMMIN, D.D.; MOWRY, J.B.; SPYKER, D.A.; BROOKS, D.E.; FRASER, M.O.; BANNER, W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. **Clinical Toxicology**, v. 55, n. 10, p. 1072-1252, 2017.

GUMMIN, D.D.; MOWRY, J.B.; SPYKER, D.A.; BROOKS, D.E.; OSTERHALER, K.M.; BANNER, W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. **Clinical Toxicology**, v. 56, n. 12, p. 1213-1415, 2018.

HADANNY, A.; FISHLEV, G.; BECHOR, Y.; MEIR, O.; EFRATI, S. Nonhealing wounds caused by brown spider bites: application of hyperbaric oxygen therapy. **Advances in Skin & Wound Care**, v. 29, n. 12, p. 560-566, 2016.

HARZ-FRESNO, I.; MANTEROLA, P.; RUIZ, M.; ABUD, C. Loxoscelismo cutáneo visceral: Actualización en el manejo a propósito de un caso. **Revista Chilena de Infectología**, v. 32, n. 2, p. 230-233, 2015.

HOGAN, C.J.; BARBARO, K.C.; WINKEL, K. Loxoscelism: old obstacles, new directions. **Annals of Emergency Medicine**, v. 44, n. 6, p. 608-624, 2004.

HOLTSLAG, I.; VAN WIJK, M.; KON, M. Partial ear necrosis due to recluse spider bite. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 67, n. 3, p. 419-421, 2014.

HORTA, R.; BARREIRO, D. Necrotic loxoscelism of the scalp. **The Journal of Craniofacial Surgery**, v. 30, n. 7, 2019.

HOSTETLER, M.A.; DRIBBEN, W.; WILSON, D.B.; GROSSMAN, W.J. Sudden unexplained hemolysis occurring in an infant due to presumed *Loxosceles* envenomation. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 25, n. 3, p. 277-282, 2003.

HUBICHE, T.; DELAUNAY, P.; DEL GIUDICE, P. A case of loxoscelism in Southern France. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 5, p. 807-808, 2013.

HUGUET, J.L.B.; NOVO, J.A.S.; GUZMÁN, Á.N. Picadura por *Loxosceles rufescens* (araña parda o del rincón). **FMC Formación Médica Continuada en Atención Primaria**, v. 19, n. 8, p. 517-518, 2012.

ISBISTER, G.K.; FAN, H.W. Spider bite. **Lancet**, v. 378, n. 9808, p. 2039-2047, 2011.

ISBISTER, G.K.; GRAUDINS, A.; WHITE, J.; WARRELL, D. Antivenom treatment in arachnidism. **Journal of Toxicology. Clinical Toxicology**, v. 41, n. 3, p. 291-300, 2003.

ISBISTER, G.K.; WHITE, J. Clinical consequences of spider bites: recent advances in our understanding. **Toxicon**, v. 43, n. 5, p. 477-492, 2004.

ISBISTER, G. Necrotic arachnidism in Australia. **Toxicon**, v. 39, n. 12, p. 1941-1943, 2001.

JERUSALEM, K.; LLETÍ, M.S. Probable cutaneous loxoscelism with mild systemic symptoms: a case report from Spain. **Toxicon**, v. 156, p. 7-12, 2018.

JUCKETT, G. Arthropod bites. **American Family Physician**, v. 88, n. 12, p. 841-847, 2013.

- KAMIMURA, H.M.; PAIVA, B.S.R.; AYRES, J.A. Sistematização da assistência de enfermagem: acidente por *Loxosceles gaucho*. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 62, n. 6, p. 928-931, 2009.
- KEKLIKCI, U.; AKDENIZ, S.; SAKALAR, Y.B.; CAKMAK, S.S.; UNLU, K. *Loxosceles reclusa* bite to the eyelid. **European Journal of Ophthalmology**, v. 18, n. 4, p. 633-635, 2008.
- LAACK, T.A.; STEAD, L.G.; WOLFE, M.E. Images in emergency medicine. *Loxosceles reclusa* bite. **Annals of Emergency Medicine**, v. 50, n. 4, p. 368-370, 2007.
- LAGIER, J.C.; PAROLA, P.; DE HARO, L. Une observation d'aranéisme nécrosant évoquant un nouveau cas de loxoscélisme dans le sud de la France. **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**, v. 139, n. 4, p. 293-295, 2012.
- LANE, D.R.; YOUSE, J.S. Coombs-positive hemolytic anemia secondary to brown recluse spider bite: A review of the literature and discussion of treatment. **Cutis**, v. 74, n. 6, p. 341-347, 2004.
- LANE, L.; MCCOPPIN, H.H.; DYER, J. Acute generalized exanthematous pustulosis and coombs-positive hemolytic anemia in a child following *Loxosceles reclusa* envenomation. **Pediatric Dermatology**, v. 28, n. 6, p. 685-688, 2011.
- LEACH, J.; BASSICHIS, B.; ITANI, K. Brown recluse spider bites to the head: three cases and a review. **Ear, Nose, & Throat Journal**, v. 83, n. 7, p. 465-470, 2004.
- LEVI, M. Disseminated intravascular coagulation. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 9, p. 2191-2195, 2007.
- LEVIN, C.; ROZEMMAN, D.; SAKRAN, W.; HALEVY, R.; PELEG, S.; KOREN, A. Severe thrombocytopenia and dermonecrosis after *Loxosceles* spider bite in a 3-year-old child. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 4, p. 1228, 2013.
- LIPPI, G.; SALVAGNO, G.L.; MONTAGNANA, M.; BROCCO, G.; GUIDI, G.C. Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 44, n. 3, p. 311-316, 2006.
- LOTZ, L.N. An update on the spider genus *Loxosceles* (Araneae: Sicariidae) in the Afrotropical region, with description of seven new species. **Zootaxa**, v. 4341, n. 4, p. 475-494, 2017.
- LUCAS, S.M. Aranhas de interesse médico no Brasil. In: CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA, F.O.S.; WEN, F.H.; MÁLAQUE, C.M.S.; HADDAD, V.J. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2003.
- LUCIANO, M.N.; DA SILVA, P.H.; CHAIM, O.M.; DOS SANTOS, V.L.; FRANCO, C.R.C.; SOARES, M.F.S.; ZANATA, S.M.; MANGILI, O.C.; GREMSKI, W.; VEIGA, S.S.

Experimental evidence for a direct cytotoxicity of *Loxosceles intermedia* (brown spider) venom in renal tissue. **The Journal of Histochemistry and Cytochemistry**, v. 52, n. 4, p. 455-467, 2004.

LUNG, J.M.; MALLORY, S.B. A child with spider bite and glomerulonephritis: a diagnostic challenge. **International Journal of Dermatology**, v. 39, n. 4, p. 287-289, 2000.

MACKOWIAK, P.A.; ROSE, G.; ROSS, L.L.; PALATNICK, W.; EMBIL, J.M. Answer to Photo Quiz. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. 4, p. 636-637, 2001.

MAKRIS, M.; SPANOUDAKI, N.; GIANNOULA, F.; CHLIVA, C.; ANTONIADOU, A.; KALOGEROMITROS, D. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) triggered by a spider bite. **Allergology International**, v. 58, n. 2, p. 301-303, 2009.

MALAQUE, C.M.S.A.; CASTRO-VALENCIA, J.E.; CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA F.O.S.; BARBARO, K.C.; FAN, H.W. Clinical and epidemiological features of definitive and presumed loxoscelism in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 44, n. 3, p. 139-143, 2002.

MALAQUE, C.M.S.; SANTORO, M.L.; CARDOSO, J.L.C.; CONDE, M.R.; NOVAES, C.T.G.; RISK, J.Y.; FRANÇA, F.O.S.; MEDEIROS, C.R. Clinical picture and laboratorial evaluation in human loxoscelism. **Toxicon**, v. 58, n. 8, p. 664-671, 2011.

MANTOPOULOS, D.; HENDERSHOT, A.J.; CEBULLA, C.M.; HIRSH, D.K. Bilateral optic neuropathy following bite from brown recluse spider (*Loxosceles reclusa*). **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 35, n. 2, p. 168-172, 2016.

MCDADE, J.; AYGUN, B.; WARE, R.E. Brown recluse spider (*Loxosceles reclusa*) envenomation leading to acute hemolytic anemia in six adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v. 156, n. 1, p. 155-157, 2010.

MARTÍNEZ-DOMÉNECH, A.; GARCÍA-LEGAZ-MARTÍNEZ, M.; VALENZUELA-OÑATE, C.; PÉREZ-PASTOR, G.; ALFAGEME-ROLDÁN, F.; SÁNCHEZ-CARAZO, J.L.; PÉREZ-FERRIOLS, A. Ultrasonography for early detection of non-infectious necrotizing fasciitis secondary to cutaneous loxoscelism. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, n. 6, p. 239-241, 2019.

MEDINA, T.I.; GUADARRAMA, C.L.O.; SOTO, S.G.; RESÉNDIZ, T.H.H. Comportamiento de la Intoxicación por veneno de arañas en el Estado de México. **Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica**, v. 33, p. 1-8, 2016.

MILLER, M.J.; GOMEZ, H.F.; SNIDER, R.J.; STEPHENS, E.L.; CZOP, R.M.; WARREN, J.S. Detection of *Loxosceles* venom in lesional hair shafts and skin: application of a specific immunoassay to identify dermonecrotic arachnidism. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 18, n. 5, p. 626-629, 2000.

MILLER, M.S.; ORTEGON, M.; MCDANIEL, C. Negative pressure wound therapy: treating a venomous insect bite. **International Wound Journal**, v. 4, n. 1, p. 88-92, 2007.

MILMAN, L.M.; MÜLLER, G.P.; SOUZA, P.R.M.; GRILL, A.B.; RHODEN, D.L.B.; MELLO-DA-SILVA, C.A.; VETTORATO, G. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with spider bite. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 4, p. 524-527, 2016.

MONTEIRO, C.L.B.; RUBEL, R.; COGO, L.L.; MANGILI, O.C.; GREMSKI, W.; VEIGA, S.S. Isolation and identification of *Clostridium perfringens* in the venom and fangs of *Loxosceles intermedia* (brown spider): enhancement of the dermonecrotic lesion in loxoscelism. **Toxicon**, v. 40, n. 4, p. 409-418, 2002.

MORALES-MORENO, H.J.; CARRANZA-RODRIGUEZ, C.; BORREGO, L. Cutaneous loxoscelism due to *Loxosceles rufescens*. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 8, p. 1431-1432, 2016.

MOWRY, J.B.; SPYKER, D.A.; BROOKS, D.E.; ZIMMERMAN, A.; SCHAUBEN, J.L. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. **Clinical Toxicology**, v. 54, n. 10, p. 924-1109, 2016.

MOWRY, J.B.; SPYKER, D.A.; CANTILENA, L.R.; MCMILLAN, N.; FORD, M. 2013 annual report of the American association of poison control centers' National Poison Data System (NPDS): 31st annual report. **Clinical Toxicology**, v. 52, n. 10, p. 1032-1283, 2014.

MUELLER, M.; DOUCETTE, E.; FREEMAN, S.; WILLIAMS, A.; LINDBLOOM, E. Viscerocutaneous loxoscelism in an adult with acute generalized exanthematous pustulosis. **Missouri Medicine**, v. 111, n. 2, p. 139-142, 2014.

NAG, A.; DATTA, J.; DAS, A.; AGARWAL, A.K.; SINHA, D.; MONDAL, S.; ETE, T.; CHAKRABORTY, A.; GHOSH, S. Acute kidney injury and dermonecrosis after *Loxosceles reclusa* envenomation. **Indian Journal of Nephrology**, v. 24, n. 4, p. 246-248, 2014.

NENTWIG, W.; GNÄDINGER, M.; FUCHS, J.; CESCHI, A. A two year study of verified spider bites in Switzerland and a review of the European spider bite literature. **Toxicon**, v. 73, p. 104-110, 2013.

NENTWIG, W.; PANTINI, P.; VETTER, R.S. Distribution and medical aspects of *Loxosceles rufescens*, one of the most invasive spiders of the world (Araneae: Sicariidae). **Toxicon**, v. 132, p. 19-28, 2017.

NGUYEN, N.; PANDEY, M. Loxoscelism: cutaneous and hematologic manifestations. **Advances in Hematology**, n. 4091278, 2019.

NICHOLSON, G.M.; GRAUDINS, A. Antivenoms for the treatment of spider envenomation. **Journal of Toxicology: Toxin Reviews**, v. 22, n. 1, p. 35-59, 2003.

NUNNELEE, J.D. Brown recluse spider bites: a case report. **Journal of PeriAnesthesia Nursing**, v. 21, n. 1, p. 12-15, 2006.

PERNET, C.; DANDURAND, M.; MEUNIER, L.; STOEGBNER, P.E. Envenimation nécrotique dans le Sud de la France: deux observations de loxoscelisme cutané. **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**, v. 137, n. 12, p. 808-812, 2010.

PEZZI, M.; GIGLIO, A.M.; SCOZZAFAVA, A.; FILIPPELLI, O.; SERAFINO, G.; VERRE, M. Spider bite: a rare case of acute necrotic arachnidism with rapid and fatal evolution. **Case Reports in Emergency Medicine**, n. 7640789, 2016.

POMMIER, P.; ROLLARD, C.; DE HARO, L. Morsures d'araignées: les aranésismes d'importance médicale. **La Presse Médicale**, v. 34, n. 1, p. 49-56, 2005.

OKAMOTO, C.K.; VAN DEN BERG, C.W.; MASASHI, M.; GONÇALVES-DE-ANDRADE, R.M.; TAMBOURGI, D.V. Tetracycline reduces kidney damage induced by *Loxosceles* spider venom. **Toxins (Basel)**, v. 9, n. 3, 2017.

OPAS. Organización Panamericana de la Salud. **Informe final de la consulta técnica sobre accidentes con animales ponzoñosos en Latino América**. São Paulo, 2007. Disponível em: http://www.panaftosa.org.br/Comp/Noticias/doc/informe_final_ponzonoso.pdf. Acesso em: 23 mar. 2020.

PAIXÃO-CAVALCANTE, D.; VAN DEN BERG, C.W.; FERNANDES-PEDROSA, M.F.; GONÇALVES DE ANDRADE, R.M.; TAMBOURGI, D.V. Role of matrix metalloproteinases in HaCaT keratinocytes apoptosis induced by *Loxosceles* venom sphingomyelinase D. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 126, n. 1, p. 61-68, 2006.

PAIXÃO-CAVALCANTE, D.; VAN DEN BERG, C.W.; GONÇALVES-DE-ANDRADE, R.M.; FERNANDES-PEDROSA, M.F.; OKAMOTO, C.K.; TAMBOURGI, D.V. Tetracycline protects against dermonecrosis induced by *Loxosceles* spider venom. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 127, n. 6, p. 1410-1418, 2007.

PÁRAMO, J.A. Coagulación intravascular diseminada. **Medicina Clínica**, v. 127, n. 20, p. 785-789, 2006.

PAULI, I.; PUKA, J.; GUBERT, I.C.; MINOZZO, J.C. The efficacy of antivenom in loxoscelism treatment. **Toxicon**, v. 48, n. 2, p. 123-137, 2006.

PICHARDO-RODRÍGUEZ, R.; GRANDEZ-URBINA, J.A. Coagulación intravascular diseminada en loxoscelismo, realidad o mito. **Revista Chilena de Infectología**, v. 31, n. 4, p. 487, 2014.

PICHARDO-RODRÍGUEZ, R.; GRANDEZ-URBINA, J.A. Loxoscelismo y cambios en el perfil de coagulación. **Revista Chilena de Infectología**, v. 33, n. 6, p. 712, 2016.

PIPPIRS, U.; MEHLHORN, H.; ANTAL, A.S.; SCHULTE, K.W.; HOMEY, B. Acute generalized exanthematous pustulosis following a *Loxosceles* spider bite in Great Britain. **The British Journal of Dermatology**, v. 161, n. 1, p. 208-209, 2009.

- PLANAS, E.; RIBERA, C. Description of six new species of *Loxosceles* (Araneae: Sicariidae) endemic to the Canary Islands and the utility of DNA barcoding for their fast and accurate identification. **Zoological Journal of the Linnean Society**, v. 174, n. 1, p. 47-73, 2015.
- PRETEL, F.; GONÇALVES-DE-ANDRADE, R.M.; MAGNOLI, F.C.; DA SILVA, M.E.; FERREIRA JR, J.M.; VAN DEN BERG, C.W.; TAMBOURGI, D.V. Analysis of the toxic potential of venom from *Loxosceles adalaida*, a Brazilian brown spider from karstic areas. **Toxicon**, v. 45, n. 4, p. 449-458, 2005.
- REES, R.; CAMPBELL, D.; RIEGER, E.; KING, L.E. The diagnosis and treatment of brown recluse spider bites. **Annals of Emergency Medicine**, v. 16, n. 9, p. 945-949, 1987.
- RHOADS, J. Epidemiology of the brown recluse spider bite. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**, v. 19, n. 2, p. 79-85, 2007.
- RIBUFFO, D.; SERRATORE, F.; FAMIGLIETTI, M.; GRECO, M.; FOIS, F.; ATZORI, L.; PAU, M.; ASTE, N. Upper eyelid necrosis and reconstruction after spider bite: case report and review of the literature. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 16, n. 3, p. 414-417, 2012.
- RÍOS, J.C.; PÉREZ, M.; SÁNCHEZ, P.; BETTINI, M.; MIERES, J.J.; PARIS, E. Prevalence and epidemiology of *Loxosceles laeta* bite. Analysis of consultations to a poison control center. **Revista Medica de Chile**, v. 135, n. 9, p. 1160-1165, 2007.
- ROBB, C.W.; HAYES, B.B.; BOYD, A.S. Generalized vasculitic exanthem following *Loxosceles reclusa* envenomation. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 34, n. 6, p. 513-514, 2007.
- RODRÍGUEZ-ROIZ, J.M.; BALLESTEROS-BETANCOURT, J.R.; RODRÍGUEZ-ROIZ, V.A.; GARCÍA-TARRIÑO, R.; RAMIRO, S.G. A life-threatening situation due to a spider bite: a non-infectious necrotizing fasciitis. **Acta Orthopaedica Belgica**, v. 83, n. 2, p. 326-329, 2017.
- ROSEN, J.L.; DUMITRU, J.K.; LANGLEY, E.W.; MEADE OLIVIER, C.A. Emergency department death from systemic loxoscelism. **Annals of Emergency Medicine**, v. 60, n. 4, p. 439-441, 2012.
- RUBENSTEIN, E.; STOEBNER, P.E.; HERLIN, C.; LECHICHE, C.; ROLLARD, C.; LAUREILLARD, D.; SOTTO, A. Documented cutaneous loxoscelism in the south of France: an unrecognized condition causing delay in diagnosis. **Infection**, v. 44, n. 3, p. 383-387, 2016.
- RUSSELL, F.E. A confusion of spiders. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 18, p. 8-13, 1986.
- RUSSELL, F.E.; GERTSCH, W.J. For those who treat spider or suspected spider bites.

Toxicon, v. 21, n. 3, p. 337-339, 1983.

SAID, A.S.; HMIEL, P.; GOLDSMITH, M.; DIETZEN, D.; HARTMAN, M.E. Successful use of plasma exchange for profound hemolysis in a child with loxoscelism. **Pediatrics**, v. 134, n. 5, p. 1464-1467, 2014.

SAMS, H.H.; DUNNICK, C.A.; SMITH, M.L.; KING, L.E. Necrotic arachnidism. **J Am Acad Dermatol**, v. 44, p. 561-76, 2001.

SAMS, H.H.; HEARTH, S.B.; LONG, L.L.; WILSON, D.C.; SANDERS, D.H.; KING, L.E. Nineteen documented cases of *Loxosceles reclusa* envenomation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 44, n. 4, p. 603-608, 2001.

SANABRIA, H.; ZAVALA, A. Panorama epidemiológico del loxoscelismo en el Perú. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 14, n. 2, p. 33-41, 1997.

SÁNCHEZ-OLIVAS, M.A.; VALENCIA-ZAVALA, M.P.; SÁNCHEZ-OLIVAS, J.A.; SEPULVEDA-VELÁZQUEZ, G.; VEGA-ROBLEDO, G. Loxoscelismo cutáneo necrótico. Informe de un caso. **Revista Alergia México**, v. 58, n. 3, p. 171-176, 2011.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, M.C.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, D.; ORTEGA-CARRILLO, C.; ALAGÓN-CANO, A.; ZALDÍVAR-CERVERA, J.; LORÍA-CASTELLANOS, J.; URZÚA-RODRÍGUEZ, N.A. Systemic loxoscelism presented in a pregnant patient. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 52, n. 1, p. 98-103, 2014.

SCHENONE, H.F.; RUBIO, S.A.; SAAVEDRA, T.U.; ROJAS, A.S. Loxoscelismo en pediatría: Región Metropolitana, Chile. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 72, n. 2, p. 100-109, 2001.

SCHENONE, H.F. Toxic pictures produced by spider bites in Chile: latrosectism and loxoscelism. **Revista Médica de Chile**, v. 131, n. 4, p. 437-444, 2003.

SCHENONE, H.; ROJAS, A.; REYES, H.; VILLARROEL, F.; SUAREZ, G. Prevalence of *Loxosceles laeta* in houses in central Chile. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 19, n. 3, p. 564-567, 1970.

SCHENONE, H.; SAAVEDRA, T.; ROJAS, A.; VILLARROEL, F. Loxoscelismo en Chile: estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 31, n. 6, p. 403-415, 1989.

SCHILLI, K.D.; RADER, R.K.; PAYNE, K.S.; GREEN, J.A.; STOECKER, W.V. Obtundation and myocardial infarction in a case of systemic loxoscelism. **Missouri Medicine**, v. 111, n. 2, p. 143-147, 2014.

SCHMID, K.M.; TREASTER, M.R.; BARRIOS, C.; ZHANG, C.; SCALZO, A.J. Heightened immune response to presumed *Loxosceles reclusa* envenomation. **Wilderness & Environmental Medicine**, v. 30, n. 4, p. 450-453, 2019.

SEZERINO, U.M.; ZANNIN, M.; COELHO, L.K.; GONÇALVES JÚNIOR, J.; GRANDO, M.; MATTOSINHO, S.G.; CARDOSO, J.L.; VON EICKSTEDT, V.R.; FRANÇA, F.O.; BARBARO, K.C.; FAN, H.W. A clinical Brazil study of *Loxosceles* spider envenoming in Santa. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 92, n. 5, p. 546-548, 1998.

SILIWAL, M.; MOLUR, S.; BISWAS, B.K. Indian spiders (Arachnida: Araneae): updated checklist 2005. **Zoos' Print Journal**, v. 20, n. 10, p. 1999-2049, 2005.

SOUZA, M.F.V.R.; FERREIRA, R.L. A new highly troglomorphic *Loxosceles* (Araneae: Sicariidae) from Brazil. **Zootaxa**, v. 4438, n. 3, p. 575-587, 2018.

SQUAIELLA-BAPTISTÃO, C.C.; SANT'ANNA, O.A.; MARCELINO, J.R.; TAMBOURGI, D.V. The history of antivenoms development: beyond Calmette and Vital Brazil. **Toxicon**, v. 150, p. 86–95, 2018.

SWANSON, D.L.; VETTER, R.S. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 7, p. 700-707, 2005.

STOECKER, W.V.; GREEN, J.A.; GOMEZ, H.F. Diagnosis of loxoscelism in a child confirmed with an enzyme-linked immunosorbent assay and noninvasive tissue sampling. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 55, n. 5, p. 888-890, 2006.

STOECKER, W.V.; VETTER, R.S.; DYER, J.A. Not recluse - a mnemonic device to avoid false diagnoses of brown recluse spider bites. **JAMA Dermatoloty**, v. 153, n. 5, p. 377-378, 2017.

SWANSON, D.L.; VETTER, R.S. Loxoscelism. **Clinics in Dermatology**, v. 24, n. 3, p. 213-221, 2006.

TAHAMI, M.S.; ZAMANI, A.; SADEGHI, S.; RIBERA, C. A new species of *Loxosceles* Heineken & Lowe, 1832 (Araneae: Sicariidae) from Iranian caves. **Zootaxa**, v. 4318, n. 2, p. 377-387, 2017.

TAMBOURGI, D.V.; DE SOUSA DA SILVA, M.; BILLINGTON, S.J.; GONÇALVES DE ANDRADE, R.M.; MAGNOLI, F.C.; SONGER, J.G.; VAN DEN BERG, C.W. Mechanism of induction of complement susceptibility of erythrocytes by spider and bacterial sphingomyelinases. **Immunology**, v. 107, n. 1, p. 93-101, 2002.

TAMBOURGI, D.V.; GONÇALVES DE ANDRADE, R.M.; VAN DEN BERG, C.W. Loxoscelism: From basic research to the proposal of new therapies. **Toxicon**, v. 56, n. 7, p. 1113-1119, 2010.

VAN DEN BERG, C.W.; GONÇALVES-DE-ANDRADE, R.M.; MAGNOLI, F.C.; TAMBOURGI, D.V. *Loxosceles* spider venom induces the release of thrombomodulin and endothelial protein C receptor: Implications for the pathogenesis of intravascular coagulation as observed in loxoscelism. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 5, p. 989-995, 2007.

- TAMBOURGI, D.V.; MAGNOLI, F.C.; VAN DEN BERG, C.W.; MORGAN, B.P.; DE ARAUJO, P.S.; ALVES, E.W.; DA SILVA, W.D. Sphingomyelinases in the venom of the spider *Loxosceles intermedia* are responsible for both dermonecrosis and complement-dependent hemolysis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 251, p. 366-373, 1998.
- TAMBOURGI, D.V.; MAGNOLI, F.C.; VON EICKSTEDT, V.R.; BENEDETTI, Z.C.; PETRICEVICH, V.L.; DA SILVA, W.D. Incorporation of a 35-kilodalton purified protein from *Loxosceles intermedia* spider venom transforms human erythrocytes into activators of autologous complement alternative pathway. **Journal of Immunology**, v. 155, n. 9, p. 4459-4466, 1995.
- TAMBOURGI, D.V.; MORGAN, B.P.; DE ANDRADE, R.M.; MAGNOLI, F.C.; VAN DEN BERG, C.W. *Loxosceles intermedia* spider envenomation induces activation of an endogenous metalloproteinase, resulting in cleavage of glycophorins from the erythrocyte surface and facilitating complement-mediated lysis. **Blood**, v. 95, n. 2, p. 683-691, 2000.
- TAMBOURGI, D.V.; PETRICEVICH, V.L.; MAGNOLI, F.C.; ASSAF, S.L.M.R.; JANCAR, S.; DIAS DA SILVA, W. Endotoxemic-like shock induced by *Loxosceles* spider venoms: Pathological changes and putative cytokine mediators. **Toxicon**, v. 36, n. 2, p. 391-403, 1998.
- TARULLO, D.B.; JACOBSEN, R.C.; ALGREN, D.A. Two successive necrotic lesions secondary to presumed *Loxosceles* envenomation. **Wilderness & Environmental Medicine**, v. 24, n. 2, p. 132-135, 2013.
- TAŞKESEN, M.; AKDENİZ, S.; TAŞ, T.; KEKLIKÇI, U.; TAŞ, M.A. A rare cause of severe periorbital edema and dermonecrotic ulcer of the eyelid in a child: brown recluse spider bite. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v. 53, n. 1, p. 87-90, 2011.
- TAYLOR, E.H.; DENNY, W.F. Hemolysis, renal failure and death, presumed secondary to bite of brown recluse spider. **Southern Medical Journal**, v. 59, n. 10, p. 1209-1211, 1966.
- THEAKSTON, R.D.; JANE LLOYD-JONES, M.; REID, H. Micro-ELISA for detecting and assaying snake venom and venom-antibody. **Lancet**, v. 2, n. 8039, p. 639-641, 1977.
- TORRES, N.; RUEDA, M. Cutaneous loxoscelism: extensive nonulcerated livedoid plaque. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 3, p. 353-354, 2017.
- TORMOS, E.F.; MONTOYA, F.C.; IZQUIERDO, M.Á.M.; SÁNCHEZ-ARTOLA, B.; ARANZABAL, B.L.; LARRAÍNZA-GARIJO, R. Infection due to *Saxenaea vasiformis* following a spider bite. **The Journal of Hand Surgery**, v. 44, n. 7, p. 619, 2019.
- TRAVE, I.; BARABINO, G.; PARODI, A. Cutaneous loxoscelism. **JAMA Dermatology**, v. 156, n. 2, p. 203, 2020.
- VALDEZ-MONDRAGÓN, A.; CORTEZ-ROLDÁN, M.R.; JUÁREZ-SÁNCHEZ, A.R.;

SOLÍS-CATALÁN, K.P. A new species of *Loxosceles* Heineken & Lowe (Araneae, Sicariidae), with updated distribution records and biogeographical comments for the species from Mexico, including a new record of *Loxosceles rufescens* (Dufour). **Zookeys**, n. 802, p. 39-66, 2018.

VALDEZ-MONDRAGÓN, A.; NAVARRO-RODRÍGUEZ, C.I.; SOLÍS-CATALÁN, K.P.; CORTEZ-ROLDÁN, M.R.; JUÁREZ-SÁNCHEZ, A.R. Under an integrative taxonomic approach: the description of a new species of the genus *Loxosceles* (Araneae, Sicariidae) from Mexico City. **Zookeys**, v. 892, p. 93-133, 2019.

VAN DEN BERG, C.W.; GONÇALVES-DE-ANDRADE, R.M.; MAGNOLI, F.C.; WAAGE, A.; BRANDTZAEG, P.; HALSTENSEN, A.; KIERULF, P.; ESPEVIK, T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. **Journal of Experimental Medicine**, v. 169, n. 1, p. 333-338, 1989.

VETTER, R.S. Arachnids misidentified as brown recluse spiders by medical personnel and other authorities in North America. **Toxicon**, v. 54, n. 4, p. 545-547, 2009.

VETTER, R.S. Arachnids submitted as suspected brown recluse spiders (Araneae: Sicariidae): *Loxosceles* spiders are virtually restricted to their known distributions but are perceived to exist throughout the United States. **Journal of Medical Entomology**, v. 42, n. 4, p. 512-521, 2006.

VETTER, R.S.; BUSH, S.P. Reports of presumptive brown recluse spider bites reinforce improbable diagnosis in regions of North America where the spider is not endemic. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. 4, p. 442-445, 2002a.

VETTER, R.S.; BUSH, S.P. The diagnosis of brown recluse spider bite is overused for dermonecrotic wounds of uncertain etiology. **Annals of Emergency Medicine**, v. 39, n. 5, p. 544-546, 2002b.

VETTER, R.S.; CUSHING, P.E.; CRAWFORD, R.L.; ROYCE, L.A. Diagnoses of brown recluse spider bites (loxoscelism) greatly outnumber actual verifications of the spider in four western American states. **Toxicon**, v. 42, n. 4, p. 413-418, 2003.

VETTER, R.S.; EDWARDS, G.B.; JAMES, L.F. Reports of envenomation by brown recluse spiders (Araneae: Sicariidae) outnumber verifications of *Loxosceles* spiders in Florida. **Journal of Medical Entomology**, v. 41, n. 4, p. 593-597, 2004.

VETTER, R.S. Myth: idiopathic wounds are often due to brown recluse or other spider bites throughout the United States. **The Western Journal of Medicine**, v. 173, n. 5, p. 357-358, 2000.

VORSE, H.; SECCARECCIO, P.; WOODRUFF, K.; HUMPHREY, G.B. Disseminated intravascular coagulopathy following fatal brown spider bite (necrotic arachnidism). **The Journal of Pediatrics**, v. 80, n. 6, p. 1035-1037, 1972.

- WASSERMAN, G.S.; CALCARA, D.A.; GREEN, J.A.; STOECKER, W.V.; LARKIN, K. Systemic loxoscelism confirmation by bite-site skin surface: ELISA. **Mo Med**, v. 106, p. 425-431, 2009.
- WAY, S.; LACHAR, G.; GIVENS, M. A child with fever, malaise, and a skin wound. **Pediatric Emergency Care**, v. 21, n. 9, p. 620-623, 2005.
- WENDELL, R.P. Brown recluse spiders: a review to help guide physicians in nonendemic areas. **Southern Medical Journal**, v. 96, n. 5, p. 486-490, 2003.
- WHITE, J. Debunking spider bite myths. **The Medical Journal of Australia**, v. 179, n. 4, p. 180-181, 2003.
- WILLIAMS, S.T.; KHARE, V.K.; JOHNSTON, G.A.; BLACKALL, D.P. Severe intravascular hemolysis associated with brown recluse spider envenomation: A report of two cases and review of the literature. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 104, n. 4, p. 463-467, 1995.
- WILSON, D.C.; KING, L.E.J. Spiders and spider bites. **Dermatologic Clinics**, v. 8, n. 2, p. 277-286, 1990.
- WILSON, J.R.; HAGOOD, C.O.; PRATHER, I.D. Brown recluse spider bites: a complex problem wound. a brief review and case study. **Ostomy/Wound Management**, v. 51, n. 3, p. 59-66, 2005.
- WONG, R.C.; HUGHES, E.S.; VOORHEES, J.J. Spider bites. **Archives of Dermatology**, v. 123, n. 1, p. 98-104, 1987.
- WONG, S.L.; SCHNEIDER, A.M.; ARGENTA, L.C. Loxoscelism and negative pressure wound therapy an experimental study. **International Wound Journal**, v. 7, n. 6, p. 488-492, 2010.
- WORLD SPIDER CATALOG. **World Spider Catalog Version 21.0**. Natural History Museum Bern. 2020. Disponível em: <http://www.wsc.nmbe.ch>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- WRIGHT, S.W.; WRENN, K.D.; MURRAY, L.; SEGER, D. Clinical presentation and outcome of brown recluse spider bite. **Annals of Emergency Medicine**, v. 30, n. 1, p. 28-32, 1997.
- YIGIT, N.; BAYRAM, A.; ULASOGLU, D.; DANISMAN, T.; CORAK OCAL, I.; SANCAK, Z. Loxosceles spider bite in Turkey (*Loxosceles rufescens*, Sicariidae, Araneae). **J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis**, v. 14, n. 1, p. 178-187, 2008.
- YIGIT, N.; BAYRAM, A.; ULASOGLU, D.; DANISMAN, T.; CORAK OCAL, I.; YI, X.; AUBUCHON, J.; ZELTWANGER, S.; KIRBY, J.P. Necrotic arachnidism and intractable pain from recluse spider bites treated with lumbar sympathetic block: a case report and review of literature. **The Clinical Journal of Pain**, v. 27, n. 5, p. 457-460, 2011.

ZAGOURI, F.; SERGENTANIS, T.N.; MICHALOPOULOS, N.V.; NONNI, A.; GIANNAKOPOULOU, G.; ZOGRAFOS, G.C. Spider bite on a male breast: a rare case in the capital. **The Breast Journal**, v. 15, n. 2, p. 208-209, 2009.

ZAMANI, A.; RAFINEJAD, J. First record of the mediterranean recluse spider *Loxosceles rufescens* (Araneae: Sicariidae) from Iran. **Journal of Arthropod-Borne Diseases**, v. 8, n. 2, p. 228-231, 2014.

ZAMBRANO, F.A.; GONZÁLEZ, C.J.; CALLEJAS, G.G. Desenlace fatal por loxoscelismo cutáneo visceral. **Revista Médica de Chile**, v. 133, n. 2, p. 219-223, 2005.

ZAVALETA, A.M.V. Loxoscelismo, un problema de salud en el Peru. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v. 103, n. 4, p. 378-386, 1987.

ZEGLIN, D. Brown recluse spider bites. **The American Journal of Nursing**, v. 105, n. 2, p. 64-68, 2005.