



ACIDENTES LOXOSCÉLICOS (ARANHA-MARROM): QUADRO CLÍNICO E MECANISMO DE AÇÃO DA TOXINA¹

*Letícia Bazia²
Cleverson Martins³*

Resumo

Acidentes loxoscélicos são aqueles causados pela picada de aranhas do gênero *Loxosceles*, conhecidas popularmente como aranha-marrom. São aranhas de característica comportamental calma, que atacam somente quando se sentem ameaçadas ou são pressionadas contra o corpo da vítima. De início, o ocorrido pode vir a passar despercebido, pois a sensação de dor e desconforto é praticamente inexistente. O agravante ocorre com o decorrer das horas, pois além do veneno ter um forte efeito local na derme do paciente, podendo resultar em um quadro de dermonecrose, essa toxina pode vir a cair na circulação sanguínea, tendo como consequência uma gama de sintomas sistêmicos, que pode, raramente, ser fatal. Decorrente da relevância dessa temática, o presente trabalho tem como objetivo geral identificar o principal mecanismo de ação do veneno das aranhas deste gênero e o relacionar com as manifestações clínicas. Para isso, esta pesquisa é uma junção de revisões bibliográficas, tanto de artigos originais quanto de revisão, todos publicados nos últimos dez anos e em língua nacional ou estrangeira, afim de trazer um levantamento com perspectivas atuais e relevantes. Levando em conta que a região sul do Brasil é a mais afetada por acidentes envolvendo aranhas-marrons nos últimos anos, contanto mais de 40 mil casos, esse levantamento é embasado na importância da compreensão dos aspectos clínicos e porquê os mesmos ocorrem, pois, tornando mais fácil a identificação destes casos, assegura-se um diagnóstico e conduta terapêutica eficaz para estes pacientes.

Palavras-chave: *Loxosceles. Dermonecrose. Fosfolipase-D.*

1 Introdução

Os aracnídeos do gênero *Loxosceles*, mais comumente chamadas de aranhas-marrons, são frequentemente vistas em ambientes domiciliares e possuem hábitos bem característicos, sendo facilmente encontradas em ambientes escuros e fechados, como dentro de armários e sapatos. Sendo estes, exemplos de situações em que normalmente ocorrem acidentes envolvendo humanos, já que estas aranhas não possuem caráter agressivo, mas tendem a atacar quando se sentem ameaçadas ou são prensadas contra a pele. Os acidentes provenientes de picadas de aranhas-marrons, são chamados de acidentes loxoscélicos ou loxoscelismo, e podem vir a passar despercebida pela vítima, que irá procurar atendimento médico somente com a evolução do quadro.

Sabendo-se o mecanismo de ação desta toxina, pode ser discutido suas manifestações clínicas, que não se apresentam somente de forma cutânea, mas também podem vir a causar efeitos sistêmicos e, em pacientes acometidos imunologicamente, pode ser fatal.

De acordo com boletim epidemiológico publicado pelo Ministério da saúde em 2022, entre os anos de 2017 e 2021, mais de 39 mil casos de loxoscelismo foram notificados em todo o Brasil,

¹ Projeto de Pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Tuiuti do Paraná – UTP, como requisito parcial para a aprovação da Trabalho de Conclusão de Curso I.

² Graduanda do Curso de Graduação em Biomedicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Tuiuti do Paraná.

³ Professor do Curso de Graduação em Biomedicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Tuiuti do Paraná.



sendo a região sul a responsável pelo maior número de casos. Levando isso em conta, o presente trabalho é embasado na importância da compreensão dos aspectos biológicos e clínicos dos acidentes loxoscélicos, considerando também o perigo acerca disto, já que picadas de aranhas-marrons podem levar a manifestações clínicas graves. Identificar o mecanismo de ação desta toxina torna-se de extrema importância também para conscientização social, já que o grande número de casos notificados ao ministério da saúde não reflete o número de casos não notificados, muitas vezes por ser um acidente de difícil identificação por pessoas leigas ao assunto. Além disso, tornando mais fácil de se identificar estes casos, garante-se uma abordagem mais eficaz e rápida para pacientes expostos a esta toxina, juntamente ao aprimoramento de futuros protocolos de diagnóstico e tratamento.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Identificar o principal mecanismo de ação do veneno das aranhas do gênero *Loxosceles* spp.

2.2 Objetivos Específicos

Relacionar acidentes loxoscélicos ao âmbito da toxicodinâmica;

Compreender as manifestações clínicas as quais dão origem ao quadro conhecido como loxoscelismo cutâneo-visceral.

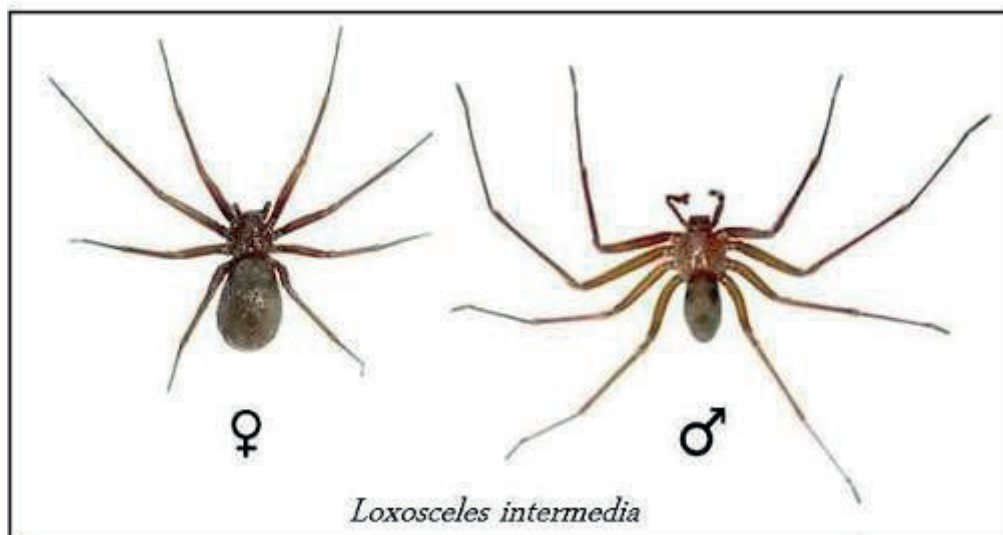
3 Fundamentação Teórica

As aranhas do gênero *Loxosceles* possuem grande destaque quando se trata de saúde pública. No Brasil, este aracnídeo, também conhecido popularmente como aranha-marrom ou aranha-violino, é responsável pelo maior número de casos de araneísmo. Sendo os acidentes loxoscélicos incluídos na lista de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública do governo federal, a fim de se identificar precocemente e, conseqüentemente, se obter maior sucesso no controle e tratamento destes casos (NUNES et al, 2022).

Pertencem à família Sicariidae, sub-ordem Labidognatha, ordem Araneae, classe Arachnida e filo Artrópode. São de aparência bem característica devido sua cor marrom-acastanhada e apresentam dimorfismo sexual bem evidente (FIGURA 1), pois é característico da fêmea apresentar abdômen maior e pernas mais curtas (JUSTA, 2020).



Figura 1: morfologia da espécie *L. intermedia*



Fonte: Justa, 2020

Embora as aranhas do gênero *Loxosceles* spp estejam presentes em todo o mundo, no todo o território brasileiro, são as regiões sul e sudeste as mais afetadas por estes casos. Ganhando destaque as espécies: *Loxosceles gaúcho*, *Loxosceles intermedia* e *Loxosceles laeta*. Muito frequentemente, estas aranhas costumam ser vistas em ambientes domiciliares, pois possuem como característica comportamental a preferência por ambientes escuros e abafados, como interior de armários, ao meio de roupas e dentro de sapatos; apesar de possuírem comportamento relativamente calmo, os acidentes loxoscélicos costumam ocorrer quando o animal se sente ameaçado ou é pressionado contra o corpo (Instituto Butantan, 2017).

Normalmente, o diagnóstico de loxoscelismo é difícil, pois além de ser uma doença de evolução lenta e silenciosa, dificilmente o paciente que procura atendimento médico, leva consigo a animal para identificação. Inicialmente, logo após a inoculação da toxina da aranha, o desconforto é praticamente inexistente e acaba passando despercebido pelo paciente. Com o decorrer dos dias, o tecido lesionado pode evoluir para quadro isquêmico, podendo apresentar desde uma pequena reação inflamatória local, até uma grande degeneração necrótica. Quando se trata das lesões relativas à pele, nomeia-se loxoscelismo cutâneo. A complicação ocorre quando aproximadamente 10 a 15% dos pacientes, podem evoluir para um quadro sistêmico inespecífico, com inúmeros sintomas que são de complexa compreensão quanto a sua origem, podendo em raros casos ser fatal (ALBUQUERQUE et al, 2018).

3.1 *Loxoscelismo Cutâneo*

O diagnóstico de loxoscelismo é feito a partir da presunção de que as manifestações clínicas são provenientes de picadas de aranhas-marrons, já que atualmente não existe qualquer tipo de

teste confirmatório e que detecte esta toxina. Normalmente, antes do fechamento do diagnóstico, são descartadas outras manifestações cutâneas, como outras infecções de pele ou celulite; podendo até mesmo se chegar a uma conclusão errônea. Muitas vezes, pacientes que procuram atendimento médico já apresentando sintomas cutâneos, e as vezes até sistêmicos, recebem alta com prescrição de antibióticos e cuidados locais, retornando dentro dos próximos dias com uma piora significativa do quadro (NGUYEN, PANDEY, 2019).

Apesar da evolução do quadro cutâneo ser discreto, a toxina da *Loxosceles* possui caráter citotóxico, ou seja, pode levar as células locais a danos permanentes ou morte. O quadro cutâneo se inicia normalmente após seis horas da picada da aranha, sentindo o paciente uma leve dor local, acompanhada de sensação de queimação. Visualmente, a lesão se apresenta na forma de erupção eritematosa, podendo ou não apresentar, duas pequenas marcas que representam as quelíceras (estruturas anatômicas frontais usadas para a alimentação das aranhas, e onde se localizam as glândulas de veneno usadas no momento de ataque) (AGUIAR et al, 2020).

Geralmente, em tempo entre doze e vinte e quatro horas, pode-se apresentar uma bolha central cercada por tecido pálido e isquêmico. Esta bolha, pode ou não se romper, sendo substituída por uma úlcera central, que pode vir a cicatrizar com o decorrer das semanas ou evoluir para um quadro de dermonecrose propriamente dito, conhecido como placa dermonecrótica, e cicatrizes subsequentes. A lesão dermonecrótica normalmente apresenta um sinal eritematoso (avermelhado) com aspecto de casca de laranja, ao redor de uma área pálida proveniente do processo de vasoconstrição local, com necrose central ou equimose que se expande com o passar dos dias (FIGURA 2) (TRAVESSA, BARABINO & PARÓDIA, 2019).

Figura 2: Úlcera proveniente de caso de Loxoscelismo



Fonte: Travessa, Barabino & Paródia, 2019

O processo de debridamento cirúrgico é o padrão ouro para a remoção da área necrosada, facilitando o processo de cicatrização da lesão. Caso seja constatado abscesso e solicitado cultura



pelo médico responsável, os agentes microbiológicos mais comumente encontrados nas feridas necróticas são: *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas*, enfatizando que o tratamento de quadros de loxoscelismo também pode ser composto por antibióticos (NGUYEN, PANDEY, 2019).

3.2 *Loxoscelismo Sistêmico*

Enquanto aproximadamente 80% dos pacientes desenvolvem o quadro cutâneo, uma minoria de 10 a 15% acaba desenvolvendo um comprometimento sistêmico, caracterizado por uma série de sintomas de difícil compreensão quanto a sua origem, conhecido como *Loxoscelismo sistêmico*, ou *loxoscelismo visceral*. Desta minoria, são mais frequentes pacientes pediátricos e idosos (OSPINO, ANAYA & DÍAS, 2023).

Inicialmente, os sintomas sistêmicos se apresentam com febre, mialgia, náuseas/vômitos e diarreia, sendo facilmente confundidos com outros quadros patológicos. O diagnóstico de *loxoscelismo* é confirmado a partir do conjunto de sintomas apresentados pela vítima (cutâneo e sistêmicos), anamnese e se o paciente é morador ou esteve recentemente em alguma área endêmica de aranhas-marrons. Além da solicitação de alguns testes laboratoriais complementares que podem apontar: hemólise intravascular, anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal aguda (FERREIRA, VEIGA & SANTOS, 2022).

A maioria dos pacientes que desenvolvem a série de sintomas sistêmicos, acabam procurando atendimento médico tardio, tendo então um diagnóstico e, conseqüentemente, um tratamento atrasado. Por fim, estudos apontam que quase 100% dos pacientes de *loxoscelismo cutâneo-visceral* acabam ficando hospitalizados até apresentar melhora significativa do quadro, sendo a gravidade do quadro também dependente de alguns fatores como: a quantidade de veneno injetada no momento da picada, o sexo da aranha (tendo em vista que as fêmeas possuem um veneno potencialmente mais patológico), o local da picada e, principalmente, a resposta imunológica do hospedeiro a esta agressão. Os sintomas observados na maioria dos casos são: febre, icterícia, sintomas no trato gastrointestinal (dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos), colúria, anemias, coagulação intravascular e outros distúrbios hematológicos, e insuficiência renal. Esta última, muito associada e que antecede a falência múltipla de órgãos, podendo levar o paciente a óbito (FAKHAR et al, 2023).

Alguns testes laboratoriais são usados para um diagnóstico complementar, apontando a seguir os sinais observados e a porcentagem de pacientes de *loxoscelismo cutâneo-visceral* acometidos: hemoglobina baixa (36,4%), reticulócitos (57,1%), leucocitose (54,6%), leucopenia (9,1%), trombocitopenia

(27,3%), trombocitose (9,1%), Proteína C-reativa elevada (90,9%), HDL elevado (45,5%), TGP elevado (60%), GGT (70%), bilirrubina total elevada (30%), bilirrubina indireta elevada



(30%), tempo de protrombina baixo (44,4%), tempo de tromboplastina parcial ativada baixa (80%) e creatinina elevada (18,2%) (DROPPELMANN et al, 2021).

3.3 Mecanismo de ação da Toxina

O estudo da toxina das aranhas do gênero *Loxosceles* possui grande interesse médico, o que antes era voltado somente para o desenvolvimento de novas terapêuticas para pacientes de loxoscelismo, nos últimos anos, mudou seu foco para uma possível aplicação desta toxina e suas moléculas na área da saúde. Quando se trata de sua composição, esta toxina possui uma complexa mistura de substâncias biologicamente ativas e com grande potencial patogênico, tendo destaque: peptídeos e proteínas ativas, e glicoproteínas de baixa massa molecular associadas a moléculas entre 5 a 40kDa (kilodalton). Estudos de codificações da toxina da *Loxosceles* apontam que sua composição varia em aproximadamente 20% de fosfolipases-D, 23% de proteases e 56% de ICK peptídeos, juntamente a alérgenos de veneno, TCTP, hialuronidases, serpinas, serina proteases e inibidores de serina proteases (MOREIRA et al, 2019).

3.3.1 Fosfolipases-D

As PLDs, sigla para Phospholipases D, se traduzindo Fosfolipases-D, é a fração mais estudada da toxina, sendo a responsável por produzir uma cascata de efeitos que irão desencadear no processo de dermonecrose característico do loxoscelismo. Além disso, também são responsáveis por outros efeitos sistêmicos observados, como agregação plaquetária, citotoxicidade, coagulação intravascular disseminada, hemólise, nefrotoxicidade e resposta inflamatória descontrolada (OLIVEIRA-MENDES et al, 2020).

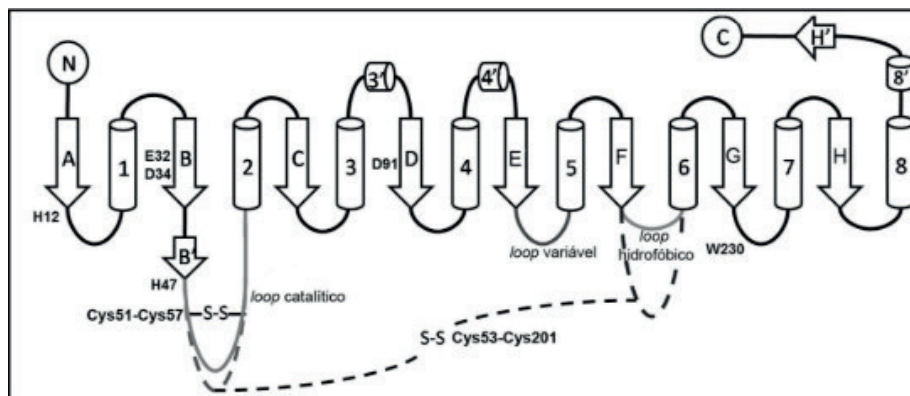
As Fosfolipases-D começaram a ser descritas a mais de quarenta anos; sendo inicialmente chamada de Esfingomielinase-D, pois descobriu-se que este complexo proteico tinha potencial de clivar a esfingomielina, um dos componentes principais das membranas celulares animais. Com o avanço nos estudos acerca desta molécula, foi concluído que possuía ainda a capacidade de clivar outros fosfolipídios como a lisofosfatidilcolina, lisofosfatidilinositol, lisofosfatidilserina e ácido fosfatídico cíclico, então o nome anteriormente usado caiu em desuso por ser considerado muito limitado, dando origem ao termo que é usado até os dias atuais: Fosfolipases-D (GREMSKI et al, 2020).

As estruturas proteicas dos PLDs foram estudadas e comparadas, variando sua massa molecular entre 30 a 35kDa e suas estruturas se recombinando em sequências de aproximadamente 285 aminoácidos, são inclusas dentro da família de toxinas Loxtox. Estruturalmente, as sequências de aminoácidos que se formam para dar origem a uma cadeia de PLD se apresentam em forma de cadeia única, dobrando-se sobre si mesma e originando uma cadeia distorcida semelhante a um “barril distorcido” (CHAVES-MOREIRA et al, 2023).



A face interna do barril contém oito β -folhas que são organizadas paralelamente (A-H) e são ligadas por oito alças, conhecidas como “loops”, flexíveis em α -hélice (1-8). As alças descritas anteriormente possuem caráter hidrofílico e hidrofóbico em regiões superiores e inferiores, nesta ordem. A partir desta organização molecular, as fosfolipases-D provenientes da toxina da *Loxosceles* podem ser classificadas em duas classes: Classe I, sendo representada pela PLD recombinante da *L. laeta* e que contém somente uma única ponte dissulfeto e um loop variável, e a Classe II, representadas pela PLD da *L. intermedia*, contendo duas pontes dissulfeto e um loop catalítico (FIGURA 3) (VUITIKA, 2016).

Figura 3: Esquema estrutural da Fosfolipase-D classe I e classe II



Fonte: Vuitika, 2016.

A cascata de acontecimentos se inicia a partir da inoculação do veneno no local da picada, causando uma resposta inflamatória descontrolada. Esse complexo enzimático possui ação quimiotática neutrofílica, atraindo neutrófilos para a região, além de ativar a via alternativa do sistema complemento e induzir a agregação plaquetária, causando também o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos. As Fosfolipases-D induzem à lise de esfingomielina nos eritrócitos, processo ao qual dará origem em um quadro de hemólise intravascular, que está diretamente ligada ao caráter nefrotóxico desta toxina (NETTO *et al*, 2022).

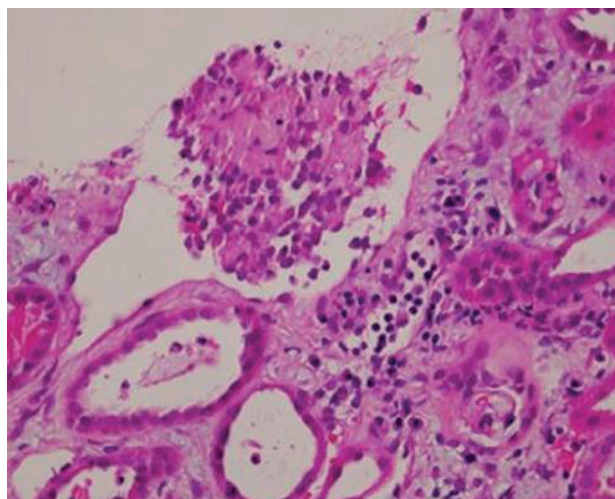
A relação entre PLD e plaquetas foi avaliada em estudos anteriores, se observando que quadros de hemorragia, edema, equimose e consequentes formações de cicatrizes provenientes das lesões, foram mais recorrentes em casos de depleção plaquetária, ou seja, em casos em que há a diminuição no número destas células. Além disso, mesmo que causando trombocitopenia, as Fosfolipases-D são capazes de induzir a coagulação sanguínea, podendo-se observar a formação de trombos. Podendo ainda destacar que a ativação da atividade plaquetária, expressa moléculas responsáveis pela mediação de infiltração leucocitária no local inflamado, o que contribui para o processo de dermonecrose (TAVARES *et al*, 2016).

Mesmo que conhecida como toxina dermonecrotica, essa porção da toxina está diretamente ligada também ao quadro sistêmico de loxoscelismo, principalmente a lesão renal aguda. Por



possuir caráter nefrotóxico, se depositam ao longo das membranas basais, induzindo diretamente a apoptose das células glomerulares renais (FIGURA 4). Adiciona-se o caráter hemolítico desta toxina, o que traz como consequência da hemólise intravascular o aumento nos níveis de hemoglobina no sangue periférico. Nos rins, a hemoglobina será degradada pelas células epiteliais tubulares, sendo absorvida uma fração do heme de forma intracelular. O heme, em grandes quantidades depositadas de forma intracelular, possui natureza citotóxica, o que pode culminar à morte dessas células, colaborando para a falência renal (NETTO et al, 2022).

Figura 4: corte histológico colorido com hematoxilina-eosina, evidenciando células epiteliais glomerulares em desintegração e dano tubular



Fonte: Anwar et al, 2013.

No esfregaço sanguíneo de pacientes acometidos pelo envenenamento destas aranhas, é possível observar considerável poiquilocitose, uma vez que com a clivagem da esfingomielina, a fosfatidilserina (antes presente na membrana interna dos eritrócitos) se transloca para o exterior, resultando em alteração de forma destas células. As hemácias perdem sua característica forma bicôncava e passam a apresentar-se como esferócitos e estomatócitos, formas que posteriormente sofreram hemólise extravascular no baço. Ademais, a exposição da fosfatidilserina na região externa das hemácias inicia a cascata da via clássica juntamente a via alternativa do sistema complemento, uma vez que há maior deposição de C3b na membrana eritrocitária (LODEN et al, 2020).

3.3.2 Hialuronidasas

A hialuronidase por si só, não possui caráter tóxico para o ser humano. Porém, se associadas a outras substâncias, como as presentes na toxina da *Loxosceles*, podem vir a apresentar potencial tóxico sobre tecidos e potencializar a ação de outras moléculas. Quando associadas a venenos de alguns artrópodes, a hialuronidase pode ser classificada como um alérgeno, ou seja, pode desencadear



uma resposta exacerbada do sistema imunológico em alguns indivíduos. Na toxina da *Loxosceles*, estudos apontam que a hialuronidase aumenta o efeito das PLDs (GREMSKI et al, 2021).

No âmbito molecular, as hialuronidases presentes em venenos de aranhas em geral, possuem entre 33 a 47kDa de massa molecular e o ápice de sua atividade é observado em temperatura média de 37°C, temperatura aferida em paciente febris, sintoma muito presente no quadro de loxoscelismo. Embora estejam presentes em quantidades inferiores a 1% da composição total do veneno, tem como ação a hidrólise do ácido hialurônico, um dos principais componentes da matriz extracelular, o que aumenta a difusão da toxina para os demais tecidos e propaga gradativamente a lesão dermonecrótica. Por isso, a hialuronidase neste campo de estudo é conhecida como um “fator de disseminação” (BORDON et al, 2015).

Além de sua atividade sobre o ácido hialurônico, estudo in vitro concluíram que a hialuronidase também possui atividade hidrolítica sobre o sulfato de condroitina e o sulfato de dermatano, dois componentes, não tão abundantes quanto o AH, mas também presentes na matriz extracelular. Aumentando ainda mais o impacto dessa enzima na integridade e resistência do tecido afetado (CHAVES-MOREIRA et al, 2014).

3.3.3 TCTP (Translationally Controlled Tumor Protein)

Embora corresponda a apenas 0,4% do total da toxina da *Loxosceles*, a atividade do TCTP, sigla para Proteína Tumoral Translacionalmente Controlada, foi facilmente identificada em testes imunológicos. É conhecida como “fator de liberação de histamina”, possui massa molecular de aproximadamente 22kDa e uma sequência de em média 172 aminoácidos (GREMSKI et al, 2021).

Essa fração da toxina é responsável pela ativação de mastócitos e basófilos, tendo como consequência a liberação de histamina. O aumento da histamina é muito frequentemente associado a processos alérgicos e anafiláticos, explicando o porquê há relatos de hipersensibilidade ou reações classificadas como alérgicas em alguns casos de loxoscelismo. In vitro, o TCTP se mostrou também indutor de relaxamento vascular, aumentando a permeabilidade dos vasos sanguíneos presentes no local da picada da aranha, consequentemente, contribuindo para a formação do edema e ao aumento da participação de receptores histaminérgicos e serotoninérgicos. Vale ainda ressaltar que está proteína se mostrou capaz de desgranular mastócitos, liberando ainda mais histamina no local (BOIA-FERREIRA et al, 2019).

3.3.4 Astacinas e serina proteases

As astacina (subclasse de metaloproteases, possuem dependência do zinco para sua atividade) e serinas proteases são dois tipos distintos de proteases, enzimas responsáveis pela clivagem de proteínas em peptídeos ou aminoácidos, diferem entre si em suas estruturas ou no mecanismo utilizado para a degradação das proteínas. Biologicamente, as proteases são moléculas



essenciais para o organismo pois são inclusas em processos como a degradação de proteínas nos lisossomos, ativação da cascata da coagulação e do sistema complemento, funções de sinalizações intracelulares, dentre outros. Porém, quando associadas a outras moléculas presentes na toxina da *Loxosceles*, pode auxiliar na toxicidade e na evolução do quadro, pois estão associadas a distúrbios hemorrágicos e causam o aumento da permeabilidade vascular (GRAEFF, 2021).

As astacinas, são moléculas constatadas na participação da digestão extracorpórea realizada nas presas, para a alimentação da aranha. Tendo em vista que as aranhas do gênero *Loxosceles* são predadoras carnívoras e seu veneno está diretamente ligado à sua alimentação, já que a ingestão da presa é feita quando a mesma é degradada até a forma líquida. O que ocorre é que, uma vez inoculada na derme da vítima, a ação proteolítica das astacinas pode agir diretamente sobre o endotélio vascular, comprometendo sua estabilidade e explicando processos hemorrágicos subsequentes, além de contribuir para a dificuldade na recuperação de lesões cutâneas. Ademais, estudos apontam que as astacinas estão diretamente ligadas com a ocorrência de CIVD (coagulação intravascular disseminada) e agem de maneira semelhante à hialuronidase, degradando a matriz extracelular e promovendo a disseminação da toxina através do sangue (GREMSKI et al, 2021).

Assim como as proteases em geral, as serino proteases contém uma ampla lista de processos biológicos aos quais estão envolvidas, desde processo de digestão de proteínas até processos de imunidade celular. São características por possuírem um resíduo de serina no sítio catalítico e pela presença do que é chamado de “tríade catalítica”, sendo a sequência dos aminoácidos Asp-His-Ser. Seu papel na totalidade do veneno da aranha marrom ainda não é totalmente conhecido, pesquisas indicam que essa fração após sintetizada permanece inativa como zimogênios, sendo ativadas por proteólise. Conclui-se então que as serinas proteases possuem ação complementar a outras proteases, mas com o diferencial de serem dependentes de processos regulatórios, uma vez que a falta de regulação em sua atividade está associada a condições patológicas. Os reguladores de serino protease são conhecidos como “inibidores de serino proteases” (CORDEIRO et al, 2015).

3.3.5 Inibidores de serino proteases

Os inibidores de serino proteases podem ser subdivididos em três classes: inibidores canônicos, não-canônicos e as serpinas, sendo esta última a mais estudada. As serpinas são compostas por sequências entre 350 a 500 aminoácidos e têm massa molecular entre 40 a 60 kDa, já tendo sido encontradas em complexos proteicos de seres vivos e também como componente de venenos de animais, como serpentes, carrapatos, escorpiões e aranhas, como o caso do presente trabalho. Possuem papel primário de regular a ação das serino proteases. Porém, sofrem mudança conformacional frequentemente, o que as torna suscetíveis a mutações que podem agravar processos patológicos (GRAEFF, 2021).

Estudos apontam que as serpinas nativas do hospedeiro, ajudam a fornecer proteção ao organismo, já serpinas provenientes de venenos e peçonhas aumentam sua infectividade, sendo



propício para a disseminação do veneno a outros tecidos. Além de fornecer proteção à integridade de outros componentes do veneno, através de suas atividades inibitórias, consequentemente aumentando o tempo de ação da toxina no geral (GREMSKI, 2021).

3.3.6 Alérgenos

Alérgenos são substâncias presentes em diversos ambientes e contextos, são responsáveis por provocar uma reação alérgica em indivíduos imunologicamente sensíveis. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), junto a processos alérgicos causados por medicamentos e alimentos, a exposição a ácaros, insetos e acidentes envolvendo picadas de insetos é uma das causas mais frequentes de anafilaxia (BURZYNSKA & PIASECKA- KWIATKOWSKA, 2021).

Entre os anos de 2009 e 2011, médicos relataram o desenvolvimento de um exantema pustuloso generalizado (AGEP) (FIGURA 5) em pacientes hospitalizados por loxoscelismo. Vale destacar que essa reação é comumente associada a reações alérgicas a antibióticos. Porém, a partir deste relato, outros casos semelhantes foram descritos em pacientes vítimas de acidentes com aranhas do gênero, o que despertou a curiosidade dos cientistas para possíveis reações alérgicas envolvendo estes casos e, consequentemente, ajudou para o avanço nas pesquisas (JUSTA, 2020).

Figura 5: pústulas generalizadas após 72 horas da picada da aranha



Fonte: Justa, 2020

Empregando técnicas de biologia molecular para a comparação do veneno da *Loxosceles* com substâncias capazes de produzir reações alérgicas presentes em ácaros e escorpiões, uma fração de 0,2% finalmente sugeriu a existência de um alérgeno denominado LALLT (GREMSKI et al, 2021).

A LALLT (*Loxosceles* allergen-like toxin) foi isolada a partir da toxina da *L. intermedia* através do sistema eucarioto de baculovirus (Sf9), obtidas em insetos. Após a sequência do LALLT ter sido codificada, amplificada e clonada em um vetor, verificou-se que sua atividade possuía ampla similaridade com alérgenos da família de proteínas CAP/CRISP presentes em outras aranhas. In vitro, foi observado que essa fração alergênica possuía poder de induzir o aumento



da permeabilidade vascular, além de ter sido constatado desorganização das fibras de colágeno presentes em MEC e induzir uma exacerbada atividade de células imunológicas, causando a desgranulação de mastócitos. Diante dos resultados obtidos, se conclui que é possível associar esse alérgeno a processos de hipersensibilidade cutânea no loxoscelismo (JUSTA, 2020).

Molecularmente, o LALLT isolado de *L. intermedia* possui massa molecular de 42kDa, possui 18 resíduos de cisteína e apresenta também epítomos que reagem de forma cruzada com soros antiveneno. Ademais, em estudos posteriores também foram sequenciados aminoácidos semelhantes e com efeitos análogos em *L. laetae* e *L. gaúcho*, o que corrobora com a existência de uma fração alérgica nos venenos das aranhas marrons (GRAMSKI, 2021).

4 Material e Método

O presente estudo foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica acerca da discussão não somente do quadro clínico desenvolvido em pacientes vítimas de acidentes com aranhas do gênero *Loxosceles*, mas também sobre quais os mecanismos de ação dos diversos componentes deste veneno.

Foram utilizadas bases de dados como: Scielo, PUBmed, Science direct, Research Gate e Medline. Os artigos utilizados são classificados como artigos originais e de revisão, sendo encontrados a partir da busca das seguintes palavras-chaves: *Loxosceles*, loxoscelismo, fosfolipases-D, TCTP, mecanismo de ação e relato de caso.

Os artigos selecionados para leitura foram publicados tanto em português, quanto em inglês e espanhol, e a revisão contou com obras publicadas nos últimos dez anos.

O período da presente pesquisa é de março à novembro do ano de 2024.

Referências

AGUIAR, V. G.; OLIVEIRA, E. S.; ALBUQUERQUE, P. L. M. M.; ROMEU, G. A.; MORAIS, A. C. L. N. Caracterização de acidentes provocados por Aranha Marrom (*Loxosceles* sp). *Revista de Casos e Consultoria*, v. 12, n. 1, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/22513> acesso em 12 abr 2024.

ALBUQUERQUE, P. L. M. M.; TESSAROLO, L. D.; MENEZES, F. H.; LIMA, T. B.; PAIVA, J. H. H. G.; JÚNIOR, G. B. S.; MARTINS, A.M.C.; DAHER, E. F. Acute kidney injury due systemic Loxoscelism: a cross-sectional study in Northeast Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 51(5), p. 695- 699, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0465-2017> acesso em 11 abr 2024.

BOIA-FERREIRA, M.; MORENO, K. G.; BASILIO, A. B. C.; SILVA, L. P.; VUITIKA, L.; SOLEY, B.; WILLE, A. C. M.; DONATTI, L.; BARBARO, K. C.; CHAIM, O. M.; GREMSKI, L. H.; VEIGA, S. S.; SENFF-RIBEIRO, A. TCTP from *Loxosceles Intermedia* (brown spider) Venom Contributes to the Allergic and Inflammatory Response os Cutaneous Loxoscelism, *cells*, 8(12), 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells81214899> acesso em 22 jun 2024.

BORDON, K. C. F.; WIEZEL, G. A.; AMORIM, F. G.; ARANTESM E. C. Arthropod venom Hyaluronidases: biochemical properties and potential applications in medicine and biotechnology. *Journal of Venomous*



Animals and Toxins including Tropical Diseases, v. 21, n. 43, 2015. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26500679/> acesso em 02 jun 2024.

BURZYNSKA, M.; PIASECKA-KWIATKOWSKA, D. A review of Honeybee Venom allergens and allergenicity. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 8371, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22168371> acesso em 24 jun 2024.

CHAVES-MOREIRA, D. F.; SILVA, D. T.; GREMSKI, L. H.; VEIGA, S. S. Brown spider venom: the identification and biotechnological potential of venom toxins. *Venom Genomics and Proteomics*, p. 125-147, 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/304343519_Brown_Spider_Venom_The_Identification_and_Biotechnological_Potential_of_Venom_Toxins acesso em 22 jun 2024.

CHAVES-MOREIRA, D.; GREMSKI, L. H.; MORAES, F. R.; VUITIKA, L.; WILLE, A. C. M.; GONZÁLEZ, J. E. H.; CHAIM, O. M.; RIBEIRO, A. S.; ARNI, R. K.; VEIGA, S. S. Brown Spider Venom Phospholipase-D Activity upon diferente Lipid Substrates. *Toxins*, v. 15, n. 109, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/toxins15020109> acesso em 27 abr 2024.

CORDEIRO, F. A.; AMORIM, F. G.; ANJOLETTE, F. A. P.; ARANTES, E. C. arachnids of medical importance in Brazil: main active compounds presente in scorpion and spider venoms and tick saliva. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 21(24), 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26273285/> acesso em 22 jun 2024.

DROPPELMANN, K.; CÁCERES, P. M.; UGARTE, N. S.; VALLE, E.; HERRERA, H.; ACUÑA, D. Caracterización clínica y epidemiológica de 200 pacientes com loxoscelismo cutâneo y cutâneo visceral. *Revista Médica de Chile*, v. 149, p. 682-688, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000500682> acesso em 27 abr 2024.

FAKHAR, M.; ALIAN, S.; ZAKARIAEI, A.; NOURZAD, F.; ZAKARIAEI, Z. Massive dermal ulcerative lesions because of brown recluse spider bite: a rare case report and review of literature. *Journal of Surgical Case Reports – Oxford University*, v. 6, p. 1-3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjad357> acesso em 27 abr 2024.

FERREIRA, M. D.; VEIGA, S. S.; SANTOS, F. A. Brown Spider (*Loxosceles* sp.) bite at COVID-19: a case report. *Toxicon*, v. 212, p. 1-7, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2022.03.015> acesso em 12 abr 2024.

GRAEFF, Z. S. Descrição de uma toxina semelhante à serpina nos venenos de *Loxosceles* (aranha marrom): expressão recombinante em células de inseto e caracterização de atividades bioquímicas e biológicas. *Dspace*, 2021. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/72514> acesso em 22 jun 2024.

GREMSKI, L. H.; JUSTA, H. C.; SILVA, T. P.; POLLI, N. L. C.; ANTUNES, B. C.; MINOZZO, J. C.; WILLE, A. C. M.; RIBEIRO, A. S.; ARNI, R. K.; VEIGA, S. S. Forty years of the Description of Brown Spider Venom Phospholipases-D. *Toxins*, v. 12, n. 164, 2022. Disponível em: [doi.10.3390/toxins12030164](https://doi.org/10.3390/toxins12030164) acesso em 27 abr 2024.

GREMSKI, L. H.; MATSUBARA, F. H.; JUSTA, H. C.; SCHEMCZSEN- GRARFF, Z.; BALDISSERA, A. B.; SCHLUGA, P. H.; LEITE, I. O.; BOIA- FERREIRA, M.; WILLE, A. C. M.; SENFF-RIBEIRO, A.; VEIGA, S. S. Brown spider venom toxins: what are the functions of astacins, serine proteases, hyaluronidases, allergens, TCTP, serpins and knottins? *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v. 27, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0188> acesso em 02 jun 2024.

INSTITUTO BUTANTAN. Animais venenosos: serpentes, anfíbios, aranhas, escorpiões, insetos e lacraias. São Paulo, 2017. Disponível em: https://publicacoeseducativas.butantan.gov.br/web/animais-venenosos/pages/pdf/animais_venenosos.pdf acesso em 12 abr 2024.

JUSTA, H. C. Clonagem, expressão e caracterização biológica de uma proteína alergênica do veneno de *Loxosceles* intermedia. *Dspace*, 2020. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/66518?show=full>



acesso em 24 jun 2024.

LODEN, J. K.; SEGER, D. L.; SPILLER, H. A.; WANG, L.; BYRNE, D. W. Cutaneous-hemolytic loxoscelismo following brown recluse spider envenomation: new understandings. *Clinical toxicology*, v. 58, n. 12, p. 1297-1305, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1739701> acesso em 02 jun 2024.

MENDES, B. B. R.; CHATZAKI, M.; MEDINA, D. F. S.; LEAL, H. G.; VEER, R. V.; BISCOTO, G. L.; GONÇALVES, P. M.; SILVA, T. S.; DUARTE, C. G.; KALAPOTHAKIS, E.; HORTA, C. C. R. From taxonomy to molecular characterization of brown spider venom: an overview focused on *Loxosceles similis*. *Toxicon*, v. 173, p. 5-19, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.11.002> acesso em 27 abr 2024.

MOREIRA, D. C.; MATSUBARA, F. H.; GRAEAFF, Z. S.; BONA, E.; HEIDEMANN, V. R.; DUARTE, C. G.; GREMSKI, L. H.; OLÓRTEGUI, C. C.; RIBEIRO, A. S.; CHAIM, O. M.; ARNI, R. K.; VEIGA, S. S. Brown spider (*Loxosceles*) Venom Toxins as Potential Biotools for the Development of Novel Therapeutics. *Toxins*, v. 11(6), n.355, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/toxins11060355> acesso em 11 abr 2024.

NETTO, F. F.; MANSANI, F. P.; RECH, E. B.; CAMPOS, G. L.; SOUZA, G. M.; SMOKANITZ, G.; BUENO, L. G.; SKONIESKI, P. T. Nephrotoxic activity of *Loxosceles* spp venom. *Brazilian Journal of Development*, v.8, n.5, p.33067- 33079, 2022. Disponível em <https://doi.org/10.34117/bjdv8n5-029> acesso em 02 jun 2024.

NGUYEN, N.; PANDEY, M. Loxoscelism: Cutaneous and Hematologic Manifestations. *Hindawi, Advances in Hematology*, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/4091278> acesso em 27 abr 2024.

NUNES, M. L. C.; FARIAS, J. A. C. R.; ANSELMO, D. A.; ANSELMO, M. A.; ANDRADE, R. F. V. Acidentes com animais peçonhentos no brasil: uma revisão integrativa. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 26, n. 2, p. 147- 157, 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1372967> acesso em 12 abr 2024.

OSPINO, N. I. S.; ANAYA, E. D.; DÍAZ, A. F. O. Images In Clinical Tropical Medicine: Dermatological Features as a Diagnostic Clue in Systemic Loxoscelism Caused by Brown Recluse Spider Bite. *The American Journal Of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 109(6), p. 1207-1208, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.23-0246> acesso em 27 abr 2024.

TAVARES, F. L.; PEICHOTO, M. E.; MARCELINO, J. R.; BARBARO, K. C.; CIRILLO, M. C.; SANTORO, M. L.; SANO-MARTINS, I. S. Platelet participation in the pathogenesis of dermonecrosis induced by *Loxosceles gaucho* venom. *Human and Experimental Toxicology*, v. 35(6), 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253591/> acesso em 02 jun 2024.

TRAVESSA, I.; BARABINO, G.; PARÓDIA, A. Cutaneous Loxoscelism. *JAMA dermatology*, v. 156(2): 203, 2019. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2754714> acesso em 26 abr 2024.

VUITIKA, L. Mapeamento estrutural do sitio ativo de Fosfolipases-D presente no veneno da aranha-marrom (*Loxosceles intermedia*): características bioquímicas e biológicas. *Biblioteca digital brasileira de teses e dissertações*, 2016. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/45388> acesso em 22 jun 2024.