



**famesp**  
faculdade método de são paulo

ARTHUR ALMEIDA QUEIROZ

Meningoencefalite Amebiana Primária causada por

*Naegleria fowleri*

**FACULDADE MÉTODO DE SÃO PAULO**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO (LATO SENSU)  
MBA GESTÃO EM SAÚDE E CONTROLE DE INFECÇÃO  
HOSPITALAR

São Paulo  
2016

ARTHUR ALMEIDA QUEIROZ

Meningoencefalite Amebiana Primária causada por

*Naegleria fowleri*

Trabalho de Conclusão do MBA Gestão em saúde e controle de infecção da Faculdade Método de São Paulo requisito parcial à obtenção do título de especialista em Controle de Infecção Hospitalar.

Orientadora: **Profª Ms Thalita Gomes do Carmo**

São Paulo

2016

## Ficha Catalográfica

Queiroz, Arthur Almeida

Q42m            Meningocefalite amebiana primária causada por naegleria fowleri.

[manuscrito] / Arthur Almeida Queiroz.

19f.,enc.

Orientador: Thalita Gomes do Carmo

Monografia: Faculdade Método de São Paulo

Bibliografia: f.19

1. Amebas 2. Naegleria fowleri 3. Meningocefalite amebiana primária I. Título

CDU: (043.2)

## RESUMO

As amebas de vida livre (AVL's) existentes na natureza são amplamente distribuídas pelo mundo, dentre elas, destaca-se a *Naegleria fowleri*, que pode desencadear um quadro gravíssimo em seres humanos. A Meningoencefalite Amebiana Primária (MAP) é ocasionada pela entrada desta ameba na cavidade nasal, causando doença caracterizada por inflamação do sistema nervoso central, em adultos, jovens e principalmente em crianças, que podem ser expostas por mais tempo, durante o lazer. Os principais sintomas são cefaleia, febre, vômito, alteração de comportamento, convulsão e náuseas e, devido à dificuldade em seu diagnóstico através do exame de líquido e também na terapêutica, nessa situação descrever esta ameba e promover o conhecimento da patologia é de extrema importância, devido ao alto grau de letalidade.

**Palavras-Chave:** Amebas, *Naegleria fowleri*, Meningoencefalite Amebiana Primária.

## **ABSTRACT**

The free-living amoebae (AVL`s) that exist in nature, widely around on the world, among which we highlight the *Naegleria fowleri*, which can develop a serious framework in human beings, a Amebic meningoencephalitis Primary (MAP), the main open entrance of this amoeba is the nasal cavity, causing a disease such as the inflammation of central nervous system, in young adults, people and especially children which can be exposed longer, during leisure. The main symptoms, headache, fever, vomiting, change in behavior, seizures and nausea and Because of the difficulty in diagnosis by examining CSF and also in therapy, this situation describe this amoeba and promote knowledge of pathology it is of utmost importance, due to the high degree of lethality.

**Keywords:** Amoebas, *Naegleria fowleri*, Primary Amebic meningoencephalitis.

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                   | <b>06</b> |
| <b>2 OBJETIVOS.....</b>                                     | <b>08</b> |
| 2.1 GERAL.....  | 08        |
| 2.2 ESPECÍFICO(S) .....                                     | 08        |
| <b>3 METODOLOGIA.....</b>                                   | <b>09</b> |
| <b>4 ORIGEM E HISTÓRIA DA <i>NAEGLERIA FOWLERI</i>.....</b> | <b>10</b> |
| 4.1 PRIMEIROS RELATOS DA AMEBA .....                        | 10        |
| 4.2 CICLO EVOLUTIVO.....                                    | 10        |
| 4.3 CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA.....                           | 11        |
| <b>5 MENINGOENCEFALITE AMEBIANA PRIMÁRIA .....</b>          | <b>12</b> |
| 5.1 PATOLOGIA CAUSADA POR <i>NAEGLERIA FOWLERI</i> .....    | 12        |
| 5.2 INÍCIO DA INFECÇÃO NO SER HUMANO.....                   | 13        |
| 5.3 SINTOMAS DA MENINGOENCEFALITE AMEBIANA PRIMÁRIA.....    | 14        |
| 5.4 DIAGNÓSTICO EM PACIENTES INFECTADOS.....                | 14        |
| <b>6 MEDIDAS ADOTADAS PARA O TRATAMENTO DA MAP.....</b>     | <b>16</b> |
| 6.1 TRATAMENTO .....  | 16        |
| 6.1.1 FARMACOTERAPIA.....                                   | 16        |
| 6.2 PROFILAXIA.....   | 17        |
| <b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                          | <b>18</b> |
| <b>8 REFERÊNCIAS .....</b>                                  | <b>19</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

As amebas de vida livre (AVL`s) são protozoários aeróbios e tem grande potencial patogênico. Distribuídos no meio ambiente, podendo ser encontrados em todos os continentes, estes protozoários podem ser isolados no solo, poeira, locais com água sem movimentação, piscinas, lagos, represas, esgotos, como também em soluções de lente de contato (MA et al., 1990; LORENZO- MORALES et al., 2005). Os gêneros dessa ameba com relevância em saúde pública e na patologia humana são *Acanthamoeba spp*, *Naegleria sp*, *Balamuthia* e *Sappinia* (MARCIANO-CABRAL et al. 2003).

Sendo altamente resistente a diversas condições do ambiente, como temperatura, pH, e também a produtos desinfetantes, como cloro e outros meios de desinfecção (SZENASI et al., 1998; SILVA et al., 2003). A forma de vida livre de alguns desses protozoários pode comportar-se como parasita facultativo de seres humanos e de animais domésticos (SCHUSTER et al., 2004).

O ciclo de vida das AVL`s, não necessita de um hospedeiro intermediário para seu desenvolvimento. As infecções ocorrem tanto em pacientes imunodeprimidos, como em indivíduos imunocompetentes, onde as amebas atacam diretamente o sistema nervoso central, causando Meningoencefalite Aguda Primária (MAP), podendo ser fatal (MARTINEZ; VISVESVARA, 1997; DUBEY et al., 2005).

O primeiro caso de meningoencefalite amebiana relatado, ocorreu em 1965 na Austrália tendo como o agente etiológico amebas do gênero *Naegleria* (FOWLER; CARTER, 1965). Estudos demonstram que o contato com a *Naegleria fowleri* pode ocorrer pelo trato respiratório, em águas ou solos contaminados com a ameba (MARTINEZ, 1985; FERNANDEZ; CRESPO, 1992).

As infecções por *Naegleriasp*. ocorrem com mais frequência pelo contato direto do hospedeiro com o protozoário, através da entrada de água contaminada nas vias nasais, em atividades físicas ou mesmo no lazer, como nadar ou mergulhar (VISVESVARA, 1999).





O diagnóstico pode ser realizado pelo exame microscópico do fluido cefalorraquidiano (LCR), mais conhecido por líquido, no qual se identificam amebas móveis na forma trofozoítica. A infecção causada por *N. fowleri* apesar de ter poucos casos clínicos, têm caráter grave. Por se tratar de um diagnóstico difícil na maioria dos casos só é feito alguns dias após a infecção. O tratamento de escolha é um antifúngico, embora não seja eficaz, pois 95% dos casos levam a óbito (MARTINEZ, 1985; FERNANDEZ; CRESPO, 1992).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Compreender os mecanismos de infecção causada pelas amebas de vida livre, em especial, as infecções causadas pela *N. fowleri*, e assim promover o conhecimento a respeito desta ameba e alterações patológicas.

### **2.2 Objetivo específico**

- Apresentar uma revisão sobre *N. fowleri* e sobre a doença causada em seres humanos;
- Descrever a importância desta ameba em saúde pública;
- Relatar a forma de contágio no solo e em água;
- Descrever a técnica de diagnóstico através da análise de líquido;
- Relatar a profilaxia, por não existir, comprovadamente, um tratamento eficaz para *N. fowleri*.

### 3 METODOLOGIA

O trabalho desenvolvido trata-se de uma revisão de literatura qualitativa e executado com base em pesquisa de artigos referentes ao tema proposto, utilizando-se as bases de dados: Google acadêmico, *Scielo*, *Pubmed/Medline* e Periódico Capes a fim selecionar artigos mais recentes, com ressalva a alguns artigos históricos e livros mais antigos utilizados para conceituar alguns tópicos.

**Palavras chaves:** Google acadêmico, *Scielo*, *Pubmed/Medline*, Periódico Capes.

## 4 ORIGEM E HISTÓRIA DA *NAEGLERIA FOWLERI*

### 4.1 PRIMEIROS RELATOS DA AMEBA

*Naegleria fowleri* foi identificado pela primeira vez como um patógeno humano em 1965, na Austrália, quando foi descrito por Fowler e Carter, já em 1966, um ano após sua primeira identificação, mais três casos fatais foram relatados na Florida (FOWLER; CARTER, 1965; BUTT, 1966).

Tanto os casos descritos na Flórida quanto os observados na Austrália ocorrem durante o lazer, numa natação (JOHN, 1982).

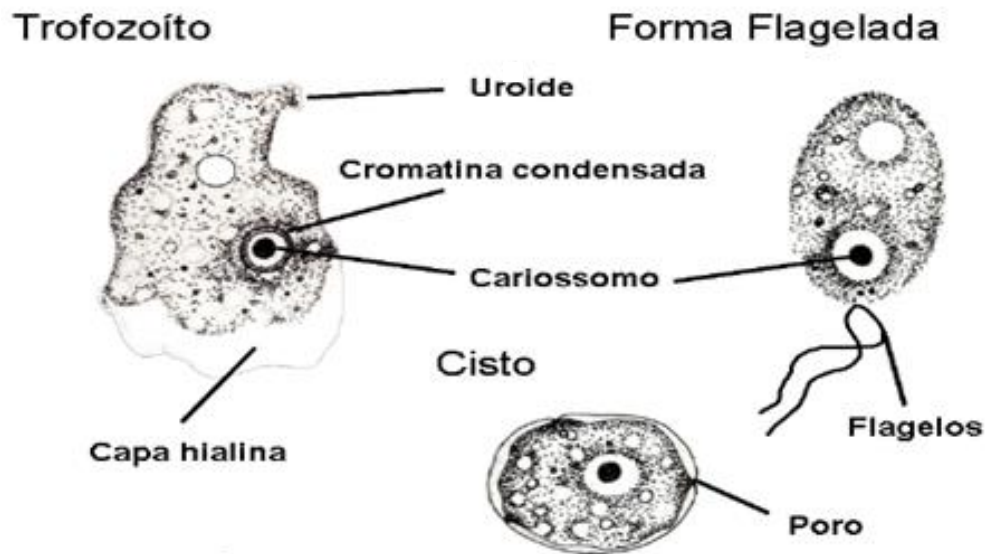
O relatório de Fowler e Carter em 1965, caracterizou a *N. fowleri* como uma AVL, termófila, com baixa proliferação em temperatura ambiente, e aumenta em temperaturas superiores a 30°C. Sendo amplamente distribuídas no meio ambiente, essas amebas podem ser encontradas em todos os continentes, no solo, em águas quentes, frias, e água salobra, abrangendo piscinas, lagos, lagoas, riachos, nascentes, no esgoto e também em soluções de lente de contato (MA et al., 1990; LORENZO-MORALES et al., 2005; VISVESVARA, 2010).

### 4.2 Ciclo evolutivo

O ciclo evolutivo das AVL'S do gênero *Naegleria* é composto por três fases (Figura 1): a primeira é o trofozoíto, a forma mais encontrada em amostras clínicas, é invasiva, mede cerca de 7 a 20µm, possui um núcleo com um grande cariossomo rodeado por um halo. Sua locomoção se dá por pseudópodes (falsos pés), e muda constantemente em tamanho e forma. O trofozoíto alimenta-se de partículas e bactérias, sua reprodução é assexuada, e esta forma evolutiva prospera melhor em temperaturas altas, entre 35 a 46 °C. Em condições favoráveis, passa para a segunda fase, a forma flagelada, uma forma móvel por ter dois flagelos ligados a sua extremidade mais larga, essa transformação dura cerca de 30 a 60 minutos medindo cerca de 15 a 23 µm. A terceira forma é o cisto geralmente esférico, revestido com paredes duplas, possuindo de dois a três poros. A forma de cisto da *N. fowleri*

consegue sobreviver a temperaturas mais baixas, mas sempre potencialmente infectante (MA et al., 1990).

**Figura 1.** Formas evolutivas da *Naegleria fowleri*.



(RONDANELLI; SCAGLI, 1993).

### 4.3 CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA

Devido à sua recente descoberta, no momento, a taxonomia das AVL's (Diagrama 1) é incerta e está sujeita a mudanças, em virtude de novos dados a classificação atual das amebas são do reino Protista, devido aos resultados de estudos do sequenciamento de DNA genômico (SCHUSTER; VISVESVARA, 2004a).

**Diagrama 1.** Esquema filogenético de *Naegleria fowleri*.



(PACHECO, 2008)

## **5 MENINGOENCEFALITE AMEBIANA PRIMÁRIA**

### **5.1 PATOLOGIA CAUSADA POR *NAEGLERIA FOWLERI***

O gênero *Naegleria sp.* consiste em 30 espécies, sendo a *Naegleria fowleri*, única espécie que causa em humanos Meningoencefalite Amebiana Primária (MAP), infecção rápida que na maioria dos casos relatados, é fatal. Estes casos ocorrem quando o humano entra em contato direto com o protozoário em ambiente contaminado, seja na água ou mesmo no solo. Geralmente os casos têm mais incidência em crianças, por permanecerem mais tempo na água, como também brincando com sedimentos de solo contendo a ameba, aumentando o risco de contágio, dado pela entrada do protozoário pelas narinas, como também acomete em jovens e adultos, saudáveis ou imunodeprimidos, tornando a *N. fowleri* um protozoário não oportunista (SCHUSTER, 2004).

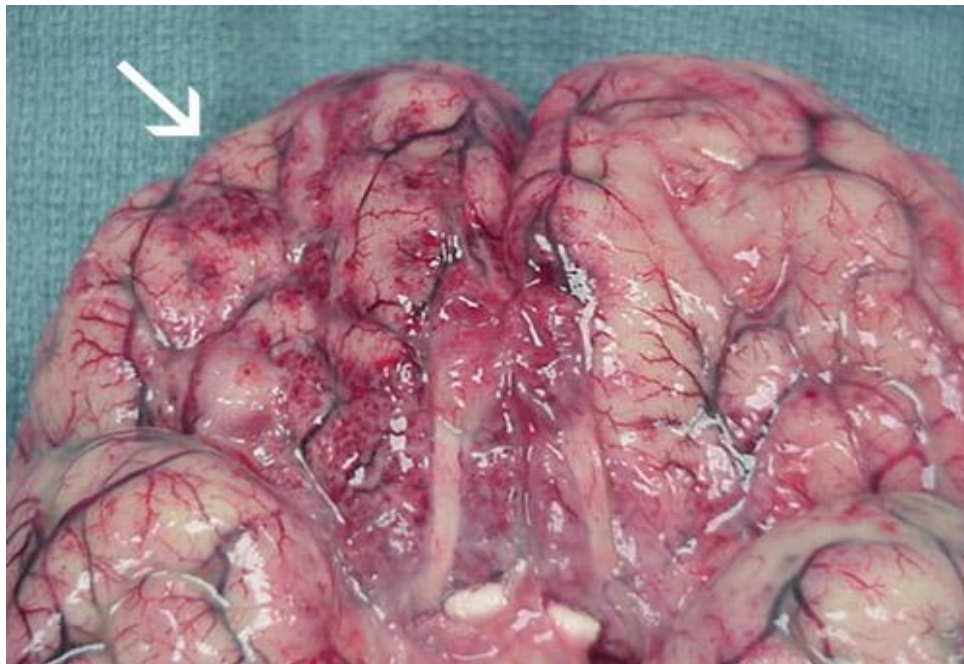
Há também alguns casos relatados em que não existe uma aparente relação com a água, apenas com o solo (STEVENS et al., 1977).

## 5.2 INÍCIO DA INFECÇÃO NO SER HUMANO

Através da aspiração de água ou inalação de poeira contaminada com trofozoítos ou cistos de *N. fowleri*, seu período de incubação varia de 2 a 5 dias, (MARTINEZ, 1997).

A porta de entrada do protozoário no ser humano é a cavidade nasal, e assim consegue penetrar na mucosa olfativa e migra para o nervo olfativo, então atravessam as perfurações da placa cribiforme até atingir os bulbos olfatórios, que são estruturas pareadas localizadas acima e atrás das cavidades nasais, e se disseminam para todo cérebro, e assim a *N. fowleri* induz uma resposta inflamatória intensa, ocorrendo hemorragia (Figura 2) associada com exsudato purulento, líquido com alto teor de proteínas séricas e leucócitos. Esta inflamação é dada, principalmente, pelo desenvolvimento da ameba, que destrói o tecido nervoso, o lobo frontal é o primeiro a ser atingido, pela proximidade com a mucosa nasal (JOHN, 1982; SCHUSTER; VISVESVARA, 2004a; VISVESVARA, 2007).

**Figura 2.** Extensa hemorragia e necrose presente no cérebro , principalmente no lobo frontal.



(CDC, 2013).

### **5.3 SINTOMAS DA MENINGOENCEFALITE AMEBIANA PRIMÁRIA**

A MAP é uma infecção fulminante, e os sinais e sintomas aparecerem repentinamente, tendo óbito em 95 % dos casos clínicos, manifesta-se, clinicamente em até 5 dias após sua exposição a *N. fowleri* (VISVESVARA, 2007).

Alguns dos primeiros sinais incluem intensas cefaleias, febre, vômitos, náuseas, anorexia, convulsões, alterações de comportamento, evoluindo rapidamente, cerca de sete dias após os sintomas iniciais, para coma e óbito, geralmente, devido ao aumento da pressão intracraniana e hérnia, que são as causas da morte, caso a enfermidade não seja tratada rapidamente (BARETE et al., 2007).

### **5.4 DIAGNÓSTICO EM PACIENTES INFECTADOS**

Diagnosticar pacientes com Meningoencefalite Amebiana Primária, se torna difícil, por não haver nenhuma característica clínica distinta para que diferencie a MAP de uma Meningoencefalite bacteriana, e principalmente pela baixa incidência dos casos notificados. Caso tenha a suspeita da enfermidade, deve-se proceder com o exame do líquido cefalorraquidiano, conhecido popularmente por líquor, recém-coletado, pois as células suspensas em líquor sofrem rápida degradação *in vitro*, deve ser submetido ao exame de microscópio ótico para a avaliação, que se confirma com a movimentação de trofozoíto de *N. fowleri* na lâmina (Figura 3) (MARTINEZ; VISVESVARA, 1997).



**Figura 3.** Trofozoíto de *N. fowleri* na lâmina de líquido.

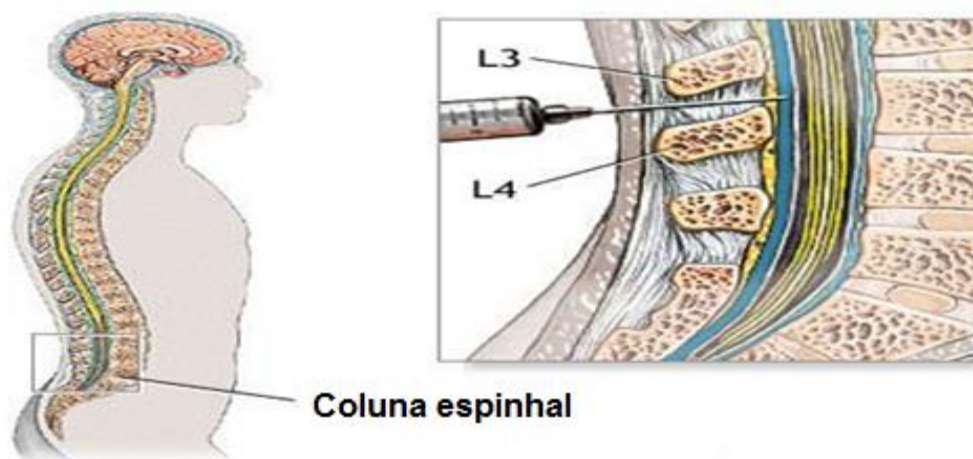


(CDC, 2013).

Este fluido biológico está presente nos ventrículos cerebrais e no espaço subaracnóideo, produzido pelos plexos coróides, tendo como função o amortecimento do encéfalo e medula espinhal contra choques, e na defesa do SNC contra agentes infecciosos, por isso, a análise laboratorial deste líquido ultrafiltrado é de ampla importância para o diagnóstico de enfermidades neurológicas (RAMONT et al.,2005; CANUTO; PUCCIONI-SOHLER, 2007).

O líquido é obtido através de uma punção na medula espinhal, a coleta pode ocorrer de duas formas, via sub-occipital ou lombar. No Brasil, a via lombar é a mais adotada pelos profissionais que realizam o procedimento, devido ao baixo risco de lesões vasculares (Figura 4). Na coleta deste material, quando realizada de forma inadequada, provoca erros ou variações nos resultados, comprometendo o diagnóstico (FISHMAN, 1992; PUCCIONI-SOHLER; BRANDÃO, 1996).

**Figura 4.** Punção de líquido, na região lombar.



(THE NEW YORK TIMES, 2007).

## 6 MEDIDAS ADOTADAS PARA O TRATAMENTO DA MAP

### 6.1 TRATAMENTO

Na terapêutica contra *N. fowleri*, poucos foram os pacientes infectados que obtiveram sucesso, por se tratar de uma doença progressiva, com início rápido e alto índice de mortalidade (HANNISCH; HALLAGAN, 1997).

Por apresentar um diagnóstico complicado, a necessidade de iniciar a terapia na fase inicial da doença é essencial, para assim ter um tratamento eficiente, diminuindo o risco do óbito (MARTINEZ; VISVESVARA, 1997).

Os casos precocemente diagnosticados, foram tratados com anfotericina B por via endovenosa, obtiveram sucesso no tratamento (GIANINAZZI, et al., 2005).

#### 6.1.1 FARMACOTERAPIA

A anfotericina B é um antibiótico poliênico produzido naturalmente pelo *Streptomyces nodosus*, descoberto em 1953. O fármaco age através da ligação ao ergosterol, esteroide constituinte da membrana celular da ameba, levando a formação de poros, alterando a permeabilidade da membrana, permitindo o escape de pequenos

íons e metabólitos, principalmente íons potássio, levando eventualmente à morte celular (DIAZ, 2012).

Devido à alta toxicidade do medicamento, a dose diária não pode ultrapassar 1,5 mg/kg por dia, caso tenha uma super dosagem, o paciente pode ter uma parada-cardiorrespiratória e algum grau de disfunção renal, com este risco, durante a administração do medicamento o paciente deve estar sob supervisão clínica, e sempre monitorando suas funções renais e hepáticas, os eletrólitos e a frequência cardíaca (LINDA et al., 2014).

## 6.2 PROFILAXIA

Para detectar a presença do microorganismo no meio ambiente, foram desenvolvidas técnicas imunológicas e moleculares a fim de identificar especificamente *N. fowleri*, a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) multiplex que além de detectar, obtém sucesso na identificação de outras espécies do gênero *Naegleria* (PÉLANDAKIS; PERNIN, 2002; CERMEÑO et al., 2006).

Estudos realizados na França, com o objetivo primordial de monitorar a água, conclui que a água contendo quantidades maiores ou iguais a 100 unidades de ameba por litro, é imprópria para banho, havendo maior probabilidade de infecção (CABANES et al., 2001).

Não há recomendações estabelecidas em relação à profilaxia e controle da MAP por *N. fowleri*, atentando-se de modo geral, para uma satisfatória limpeza e higiene de piscinas, especificamente, nos filtros, bordas e fundo, utilizando produtos de desinfecção, por exemplo, o hipoclorito. No entanto a forma cística de *N. fowleri* apresenta maior resistência ao produto (FORONDA, 2005).

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Infere-se, portanto que a Meningoencefalite Aguda Primária causada pela *N. fowleri* apesar de ser uma doença de difícil contágio, e com dificuldade em seu diagnóstico e tratamento, é de fundamental importância o conhecimento aprofundado da doença e desta espécie de ameba, depois de adquirida tende a ser fatal em pouco tempo. A mesma possui um amplo campo de estudo, onde tentam diminuir ao máximo o contato com a *N. fowleri*, devido sua distribuição mundial no meio ambiente. A ameba possui duas formas infectantes, a trofozoítica e a cística, sendo a trofozoítica sensível, e a cística mais resistente a produtos de desinfecção.

Pesquisas futuras são necessárias para diminuir a elevada taxa de mortalidade associada à MAP, visto que, 95% dos casos relatados ocorrem óbito, o desenvolvimento de estratégias preventivas e compostos terapêuticos eficazes é imprescindível para conter a ascensão da patologia.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARETE S, COMBES A, DEJONCKEERE JF, DARTY A, VARNOUS S, MARTINEZ V, et al. Fatal disseminated *Acanthamoeba lenticulata* infection in a heart transplant patient. *Emerg Infect Dis*, 2007.

BUTT CG. Primary amebic meningoencephalitis. *N Eng J Med*. 1966.

CABANES PA, WALLET F, PRINGUEZ E, PERNIN P. Assessing the risk of primary amoebic meningoencephalitis from swimming in the presence of environmental *Naegleria fowleri*. *App I Environ m Microbiol*, 2001.

CANUTO, R.; PUCCIONI-SOHLER, M. In: PUCCIONI-SOHLER, M. **Fundamentos do exame do líquido cefalorraquidiano**. Diagnóstico laboratorial das infecções do sistema nervoso central. Biblioteca Nacional, v. 11, p. 15-010615-V04, 2007.

CERMEÑO JR, HERNÁNDEZ I, EI YASIN H, TINEDO R, SÁNCHEZ R, PÉREZ G, et al. Meningoencephalitis by *Naegleria fowleri*. Epidemiological study in Anzoátegui State, Venezuela. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2006.

CDC-CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Atlanta, USA, 2013 - Disponível em: <<http://www.cdc.gov/parasites/naegleria/naegleria-fowleri-images.html>> Acesso em 07 de Novembro de 2015.

CDC-CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Atlanta, USA, 2013 - Disponível em: <<http://www.cdc.gov/dpdx/freeLivingAmebic/gallery.html#nfowltrophs>> Acesso em 16 de Novembro de 2015.

DIAZ J. Seasonal primary amebic meningoencephalitis (PAM) in the south: summertime is PAM time. *J La State Med Soc*, 2012.

DUBEY JP, BENSON JE, BLAKELEY KT, BOOTON GC, VISVESVARA GS. Disseminated *Acanthamoeba sp* infection in a dog. *Vet Parasitol*, 2005.

E. G. RONDANELLI; M. SCAGLI. Atlas of human protozoa. Atlante dei protozoi umani. Milano: Masson, 1993.

FERNANDEZ, M. C. A.; CRESPO, E. P. **Las amebas de vida libre o anfitriónica (Protozoa, Lobosea)**. In: Durán MLS. Avances en parasitología, Santiago de

Compostela (Espanha): Servicio de Publicaciones de la \Universidade de Santiago de Compostela,1992, p.143-62.

FISHMAN RA. **Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system**. 2 Ed. Philadelphia: Saunders, 1992.

FORONDA AS. **Infecções por amebas de vida livre**. In: VERONESI R, FOCACCIA R. Tratado de Infectologia, vol. 2, 3ª ed, São Paulo: Atheneu, 2005. p.1461-70.

FOWLER M, CARTER RF. Acute pyogenic meningitis probably due to *Acanthamoeba* sp: a preliminary report. Br Med J, 1965.

GIANINAZZI C, SCHILD M, MÜLLER N, LEIB SL, SIMON F, et al. Organotypic slice cultures from rat brain tissue: a new approach for *Naegleria fowleri* CNS infection *in vitro*. Parasitology, 2005.

HANNISCH W, HALLAGAN LF. meningoencefalite amebiana primária: uma revisão da literatura clínica. Deserto Enviro Med, 1997.

JOHN DT. Primary amebic meningoencephalitis and the biology of *Naegleria fowleri*. Ann Rev Microbiol, 1982.

LINDA G. CAPEWELL, AARON M. HARRIS, JONATHAN S. YODER, et al. Diagnosis, Clinical Course, and Treatment of Primary Amoebic Meningoencephalitis in the United States, 2014.

LORENZO-MORALES J, MONTEVERDE-MIRANDA CA, JIMÉNEZ C, TEJEDOR ML, VALLADARES B, ORTEGA-RIVAS A. Evaluation of *Acanthamoeba* isolates from environmental sources in Tenerife, Canary Islands, Spain. Ann Agric Environ Med, 2005b.

MA P, VISVESVARA GS, MARTINEZ AJ, THEODORE FH, DAGGETT PM, SAWYER TK. *Naegleria* and *Acanthamoeba* infections: review. Rev Infect Dis, 1990.

MARCIANO-CABRAL F, CABRAL G. *Acanthamoeba* sp as Agents of Disease in Humans. Clin Microbiol Rev, 2003.

MARTINEZ, A. J. Free-living amebas: natural history, prevention, diagnosis, pathology and treatment of the disease. Boca Raton: CRC Press, 1985.

MARTINEZ, A.J. Free-living amebas: infection of the central nervous system. **The Mount Sinai Journal Medicine**, New York, v. 60, p. 271-278, 1993.

MARTINEZ AJ, VISVESVARA GS. Free-living, amphizoic and opportunistic amebas. *Brain Pathol*, 1997.

PACHECO, L.G. **A importância do estudo das amebas de vida livre.** Saúde & Ambiente em Revista. v.3; n.1; p.57-65; jan-jun, 2008.

PAGE FC. A further study of taxonomic criteria for *Limax amoebae*, with descriptions of new species and a key to genera. *Arch Protistenkd*, 1974.

PÉLANDAKIS M, PERNIN P. Use of *multiplex* PCR and PCR restriction enzyme analysis for detection and exploration of the variability in the free-living amoeba *Naegleria* in the environment. *App I Environ m Microbiol*, 2002.

PUCCIONI-SOHLER M.; BRANDÃO, C. O. *Manual de análise do líquido cefalorraquidiano* (LCR). Rio de Janeiro: Neurolife Laboratórios, 1996.

RAMONT, L. *et al.* **Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice.** *Clin Chem Lab Med*, v. 43, p. 1215-7, 2005.

RONDANELLI EG, SCAGLIA M, GATTI S. **Atlas of Human Protozoa**, Masson, Millano, 556 pp. 1993.

ROJAS-HERNANDEZ S, RODRIGUEZ-MONROY MA, LOPEZ-REVILLA R, RESENDIZ-ALBOR AA, MORENO-FIERROS L. Intranasal coadministration of the Cry1Ac protoxin with amoebal lysates increases protection against *Naegleria fowleri* meningoencephalitis. *Infect Immun*, 2004.

SCHUSTER FL, VISVESVARA GS. Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. Invited review. *Int J Parasitol*, 2004b.

SILVA MA, ROSA JA. Isolamento de Amebas de Vida Livre potencialmente patogênica sem poeira de hospitais. *Rev Saúde Pública*, 2003.

STEVENS, A.R.; TYNDALL, R.L.; COUTANT, C.C.; WILLAERT, E. Isolation of the etiological agent of primary amoebic meningoencephalitis from artificially heated waters. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, v. 34, n. 6, p. 701-705, 1977.

SZENASI Z, ENDO T, YAGITA K, NAGY E. Isolation, identification and increasing importance of 'free-living' amoebae causing human disease. J Med Microbiol, 1998.

THE NEW YORK TIMES COMPANY, Nova York, NY, 2007 - Disponível em: <http://www.nytimes.com/imagepages/2007/08/01/health/adam/9242CSFsmear.html>  
Acesso em 16 de Novembro de 2015.

VISVESVARA GS. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae. In: MURRAY PR, BARONEJ, PFALLER MA, TENOVER FC, editores. **Manual of Clinical Microbiology**. Washington, DC: ASM Press, 1999. p. 1383-90.

VISVESVARA GS, MOURA H, SCHUSTER FL. Patogênica e tunidade tunistic amebas de vida livre: sppac anthamoeba, Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, e Sappinia diploidea. FEMS Immuno I Med Microbiol, 2007.

VISVESVARA GS. Free-Living Amoebae as Opportunistic Agents of Human Disease. J Neuroparasitology, 2010.