

# OSTEONECROSE EM PACIENTES EM TRATAMENTO HAART E IMPACTO NA ODONTOLOGIA

## OSTEONECROSIS IN PATIENTS ON HAART AND IMPACT ON DENTISTRY

JOÃO VICTOR PAES CASTRO<sup>1</sup>, LARISSA SOARES LIMA DA SILVA<sup>2\*</sup>, MARÍLIA DE FÁTIMA LOBO GODOY<sup>3</sup>, ANA PAULA GUERREIRO MATTOS RODRIGUES<sup>4</sup>

1. Acadêmico do Curso de Odontologia do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA); 2. Acadêmica do Curso de Odontologia do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA); 3. Acadêmica do Curso de Odontologia do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA); 4. Mestre em Odontologia, especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Professora efetiva de Cirurgia do CESUPA.

\* Conjunto Cidade Nova 2 WE 24, 142, Coqueiro, Ananindeua, Pará, Brasil. CEP: 67130-520. [lara\\_soares\\_14@hotmail.com](mailto:lara_soares_14@hotmail.com)

Recebido em 01/11/2016. Aceito para publicação em 11/01/2017

### RESUMO

Osteonecrose consiste em um processo final de inúmeros fatores que irão acarretar na diminuição do suprimento sanguíneo ósseo. A partir de 1990 foram relatadas as primeiras associações da Osteonecrose com o vírus HIV. O tratamento antirretroviral altamente potente (HAART) possui como principal objetivo a supressão prolongada da replicação viral em níveis indetectáveis, restauração e preservação do sistema imune. Na área de atuação do cirurgião dentista, é importante a análise do grupo de risco e suas manifestações clínicas da doença e suas características em cada fase. As manifestações orais decorrentes da infecção do vírus HIV constituem grandes indicadores da progressão da doença ou falhas no tratamento. Para o levantamento bibliográfico do trabalho foi utilizada a base de dados da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS).

**PALAVRAS-CHAVE:** Osteonecrose, HAART, AIDS.

### ABSTRACT

Osteonecrosis consists of a final process of numerous factors that will result in decreased bone blood supply. Starting in 1990 were the first reported association of osteonecrosis with the HIV virus. The Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) has as main objective the prolonged suppression of viral replication to undetectable levels, restoration and preservation of the immune system. On the scope of the dentist, it is important to analyze the risk group and its clinical manifestations of the disease and its characteristics at each stage. The oral manifestations resulting from infection with HIV are major indicators of disease progression or treatment failure. For bibliographic work the database of the Virtual Health Library (VHL) was used.

**KEYWORDS:** Osteonecrosis, HAART, AIDS.

### 1. INTRODUÇÃO

Também denominada de necrose avascular ou necrose asséptica óssea, a Osteonecrose consiste em um processo final de inúmeros fatores que irão acarretar na diminuição do suprimento sanguíneo ósseo. Podem ter causas traumáticas, a partir de fraturas e deslocamentos, e não traumáticas, como uso de álcool, diabetes mellitus, gravidez, hemoglobinopatias, esteatose hepática e outras doenças ligadas ao tecido conjuntivo, neoplasias e imunossupressão<sup>1,2,3,4</sup>. Para o diagnóstico da osteonecrose, devem ser observados sinais clínicos, como a presença de dor articular e limitação do grau de movimento<sup>5</sup>.

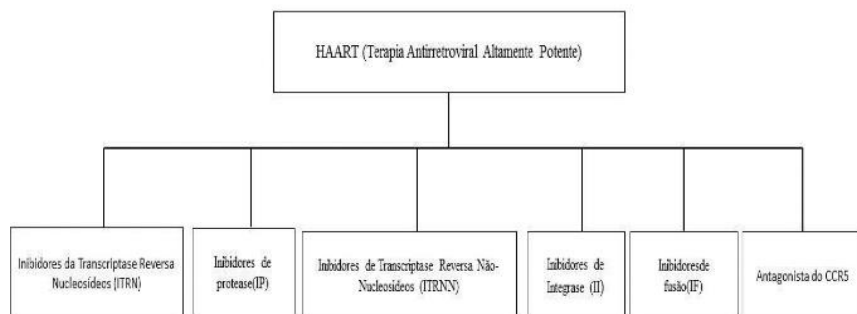
A partir de 1990 foram relatadas as primeiras associações da Osteonecrose com o vírus HIV, mostrando grande incidência quando comparado à população de modo geral, que normalmente se matem estável com índice de 0,01% contra 4% para infectados pelo vírus<sup>1</sup>.

Em um período de 10 anos, a taxa de mortalidade de paciente soro positivo reduziu em 50% a 80%, sendo que o sucesso do tratamento é decorrente da terapia combinada de várias drogas<sup>6</sup>.

Para que o HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), conhecido no Brasil como Terapia Antirretroviral Altamente Potente fosse amplamente utilizado, estudos básicos na área de bioquímica, ciências básicas, testes clínicos em dezenas de instituições e desenvolvimento de drogas foram desenvolvidas a partir da década de 70, consolidada nos anos 80, porém somente na década de 90 que os resultados das pesquisas se mostraram eficientes<sup>7</sup>.

O tratamento possui como principal objetivo a supressão prolongada da replicação viral em níveis indetectáveis, restauração e preservação do sistema imune. Foram evidenciados resultados clínicos, a partir de seis grupos de drogas utilizadas no tratamento de pacientes soro positivos: inibidores de Transcriptase Reversa Nu-

cleosídeos (ITRN); inibidores de Protease (IP); inibidores de Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos (ITRNN); inibidores de Integrase (II); inibidores de Fusão (IF); e antagonista de CCR5<sup>2</sup>. Como ilustrado no quadro abaixo:



**Quadro 1.** Composição da Terapia Antirretroviral Altamente Potente

Os riscos potenciais do HAART precoce incluem redução da qualidade de vida, em consequência dos efeitos adversos dos medicamentos, desenvolvimento precoce de resistência aos fármacos (com consequente transmissão de vírus resistente e limitação em futuras escolhas antirretrovirais), toxicidade a longo prazo, desconhecida nas drogas antirretrovirais, e duração desconhecida dos efeitos da droga. Uma vez iniciado o tratamento, o mesmo deve ser continuado de forma ininterrupta<sup>8</sup>.

Uma das consequências da infecção pelo vírus da AIDS, pacientes soro positivos apresentam alterações no metabolismo ósseo a partir dos marcadores bioquímicos como fosfatase alcalina, osteocalcina entre outros. A resposta imune em pacientes infectados, ativa citocinas pro-inflamatórias ligadas diretamente às células do tecido ósseo<sup>1</sup>, no que se diz respeito ao aumento da reabsorção óssea. Porém, outro mecanismo pode explicar a ação das células a partir da hiperexpressão das citocinas e fatores específicos de crescimento. O aumento do nível de algumas citocinas pode resultar na perda óssea a partir da ação dos osteoblastos<sup>9</sup>.

A ativação pro-inflamatória é contribuinte para a replicação viral e assim o desenvolvimento da AIDS. As citocinas mais significativas ligada a patogênese da infecção pelo vírus são as interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>2</sup>.

Pacientes portadores do vírus HIV possuem micro-organismos semelhantes aqueles não possuem o vírus. Entretanto, nota-se a presença de outros oportunistas sem relação com as doenças periodontais, que podem

estar relacionados com o progresso rápido dessas patologias. Outro fator relacionado é o aumento da doença periodontal decorrente dos altos níveis de citocinas pró-inflamatórias no fluido gengival de sítios com doença periodontal ativa<sup>10</sup>.

Na área de atuação do cirurgião dentista, é importante a análise do grupo de risco e suas manifestações clínicas da doença e suas características em cada fase. Porém, na cavidade oral, os sinais clínicos aparecem nos primeiros estágios da doença<sup>11</sup>, com o seu avanço encontramos a exposição do osso necrótico, dor, infecção, fratura patológica, fistulas extra orais, caracterizando quadro avançado de doenças no periodonto avançadas<sup>12</sup>.

Pacientes HIV positivos, em que há imunodeficiência progressiva, são observadas uma perda de tecido periodontal superficial e profunda, não existe uma dependência proporcional no acúmulo de placa, isto é, esses processos ocorrem frequentemente na boca com higienização satisfatória. A flora periodontal-patogênica desses pacientes é muito desigual comparado aos pacientes HIV-negativos, assim, sinais alarmantes em pacientes soro positivos visto em clínica é principalmente devido à capacidade ou redução da resistência imunológica<sup>13</sup>.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o levantamento bibliográfico do trabalho foi utilizada a base de dados da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) a partir dos descritores: osteonecrose, ao qual foram titulados 6.933 publicações científicas. Posteriormente foram excluídos artigos fora do período de 2000 as 2016, sendo limitados em 2.593 publicações.

A partir disso foram incluídos critérios relacionados ao tema como doenças mandibulares e infecções por HIV, limitando para 149 publicações.

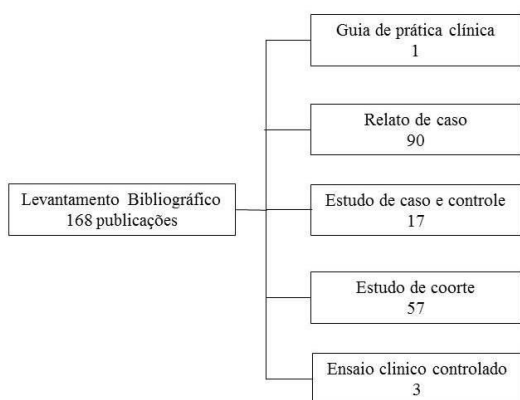
Outro descritor utilizado foi doenças periodontais e o HIV, titulados assim 113 publicações, incluindo critérios relacionados a odontologia, doenças periodontais finalizando 22 artigos científicos.

HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) também foi utilizado como descritor, incluindo critério de inclusão adesão à medicação, totalizando 414 publicações científicas.

## 3. DISCUSSÃO

A partir do levantamento bibliográfico realizado na base de dados da BVS as 168 publicações foram distribuídas em relatos de caso, estudos de casos e controles,

estudo de coorte, guia de prática clínica e ensaios clínico controlado, de acordo com o quadro a seguir:



**Quadro 2.** Levantamento bibliográfico.

## 4. DISCUSSÃO

A imunodeficiência derivada do vírus HIV modifica a história da infecção bem como acelera patogenias, transformando o curso e a forma de apresentação da mesma<sup>11</sup>.

A osteonecrose é uma patologia presente em pacientes soro negativos. Porém, em pacientes portadores do vírus da AIDS, que manifestam a doença, e que realizam o tratamento antirretroviral altamente potente (HAART), a necrose avascular corresponde a 15% dos casos<sup>18</sup>. Porém segundo<sup>3</sup> essa estatística encontra-se 33% e em casos mais avançados podem chegar a 55%. É caracterizada como resultado de um processo que acarretam na diminuição do suprimento sanguíneo do osso<sup>14</sup> e segundo Silva – Santos 2008<sup>5</sup>, pacientes HIV positivos apontam modificações em marcadores bioquímicos da atividade metabólica óssea.

A resposta imune que está relacionada à infecção pelo HIV vai produzir uma maior ativação de citocinas pró-inflamatórias, como exemplo, interleucinas e fatores de crescimento que vão alterar a ligação do metabolismo ósseo (osteoblastos e osteoclastos)<sup>3</sup>. São diversos os fatores que podem contribuir para o aumento da reabsorção óssea osteoclástica nesses pacientes, sendo destacados a influência de comorbidade que debilitam fisicamente os pacientes e a ligação da resposta inflamatória imune com a homeostase óssea por influência direta no osteoclasto ou por ação indireta feita pelos osteoblastos. Ainda serão necessários estudos que foquem com maior clareza todos os aspectos fisiopatológicos para esclarecer a verdadeira origem do aumento da atividade da reabsorção osteoclástica em indivíduos infectados pelo HIV.

Com a HAART houve uma significativa redução dos

quadros clínicos em 50%, relacionados a candidíase, leucoplasia pilosa, doenças periodontias destrutiva e sarcoma de Kaposi, em pacientes em estágio avançado da doença, quando comparado ao tratamento antirretroviral potente<sup>9</sup>. Por outro lado, algumas manifestações como alterações funcionais das glândulas salivares, lesões associadas ao HPV (papiloma vírus humano) e lesões pelo vírus da herpes simples e varicela zoster, se tornaram mais prevalentes cerca de 0 a 3% dos casos. Porém, outros autores acreditam que esse aumento varia entre 1,8 a 5%<sup>16</sup>.

As manifestações orais decorrentes da infecção do vírus HIV constituem grandes indicadores da progressão da doença ou falhas no tratamento. O HAART trouxe a diminuição do índice dessas manifestações<sup>9</sup>.

Segundo os autores Pinheiro (2009)<sup>22</sup> e Leão (2009)<sup>15</sup> as lesões que estão diretamente ligadas à infecção pelo HIV são: candidíase eritematosa, pseudomembranosa, leucoplasia pilosa, periodontite ulcerativa necrosante (GUNA), gengivite ulcerativa necrosante (GUN), eritema gengival linear, doenças periodontais, linfoma não - Hodgkin, Sarcoma de Kaposi<sup>10</sup>. Os autores apontam com relevância o fato da leucoplasia pilosa ter um achado clínico importante, devido a sua prevalência aumentar com o avanço da doença. Porém, com base em estudos nessa área, após a introdução da HAART, houve a diminuição da incidência de certas manifestações como a candidíase, leucoplasia pilosa, sarcoma de Kaposi na região oral de pacientes HIV+ e doenças periodontais<sup>23,6</sup>. Manifestações orais comprometem naturalmente o sistema imune. De um total de 50% dos casos, pacientes soro positivo apresentam patologias, sendo importante a informação e o diagnóstico precoce, já que são os primeiros sinais clínicos do avanço da infecção por HIV e progressão da AIDS<sup>19</sup>.

A presença de lesões orais em pacientes HIV positivos, principalmente alterações metabólicas, com pacientes em fase de tratamento, é o que nos chamou atenção para discussão desse trabalho. A HAART (Terapia Antirretroviral Altamente Potente), que consiste na utilização de medicamentos que desaceleram a velocidade em que o vírus é capaz de se reproduzir, vem contribuindo nos dias de hoje com o declínio da morbidade e mortalidade de pacientes soro positivos seguido por uma diminuição das manifestações orais devido a terapia proporcionar a elevação do número de células T CD4+ acompanhado da reconstrução do sistema imune<sup>13</sup>, entretanto, ela apresenta efeitos colaterais, como alterações metabólicas ósseas significantes, resultando em efeitos adversos de médio à longo prazo, chegando a osteonecrose.

A ocorrência de gengivite e periodontite em pacientes soro positivos apresenta altos índices e tem importante relação com a contagem de CD4+. Essas alterações bucais poderiam ser empregadas para controle do paciente HIV positivo. Foi demonstrado a relação entre o

estado imune do paciente HIV positivo e a presença de doença periodontal. No entanto, não apresentam médias das medidas de avaliação da condição periodontal destes pacientes<sup>17</sup>.

No tratamento da osteonecrose na área odontológica, em especial, para Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, informando o paciente do principal fator predisponente a doença e como reverter o quadro clínico. O mesmo deve consistir em eliminação de infecções bucais incluindo o controle da doença periodontal, extrações dentárias, controle de processos cariosos, restaurações, tratamentos endodônticos e reabilitação com próteses. Exostoses ósseas sujeitas a traumatismo ou recoberta com mucosa muito fina devem ser removidas<sup>2,25</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

A osteonecrose é uma patologia decorrente da diminuição da densidade óssea e conseqüentemente da perda do suprimento vascular. É uma doença presente na sociedade e que em pacientes soro positivos, que realizam tratamento antirretroviral altamente potente, considerados como grupo de risco, a doença se faz mais frequente.

Na odontologia, a osteonecrose acarreta conseqüências clínicas e biológicas na área de atuação do cirurgião dentista, que irá trabalhar de forma conjunta com outros profissionais da área da saúde e paciente, visando na melhoria da qualidade de vida respeitando a limitação de cada caso.

O monitoramento do Cirurgião dentista ao paciente se faz necessário. Sendo que, o mesmo deve ser informado desde sua condição bucal até seu estado sistêmico, podendo estes ter relação direta.

O atendimento odontológico na equipe multiprofissional tem como objetivo o diagnóstico e tratamento de doenças, buscando a promoção da saúde do paciente. Portanto, é necessária a formação de equipes multidisciplinares com enfoque na prevenção da co – morbidade associados a pacientes com HIV.

## REFERÊNCIAS

- [01] Brunela P. Borjaille, Letícia R. Brandão, Tatiana M. Hasegawa, Renata F. Rosa, Silvio F. Antonio, William H. Chahade; Osteonecrose e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Rev Bras Reumatol.* 2006; 46(supl.1):36-44.
- [02] Maurício G. Reggiori; Diagnóstico De Alterações Ósseas em Mandíbulas De Pacientes HIV Administrando a Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART). São Paulo, 2010.
- [03] Kristin Mondy, Pablo Tebas. Emerging Bone Problems in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*; 36(Suppl 2): S101-5, 2003 Apr 1.
- [04] Valentina Montessori, Natasha Press, Marianne Harris, Linda Akagi, Julio S.G. Montaner. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *Canadian Medical Association or its licensors.* 2004; 20; 170(2).
- [05] Ana Lúcia L. M. Lima, Alexandre L. Godoy, Priscila R. D. Oliveira, Ricardo G. Gobbi, Camila A. Silva, Patricia B. Martino, Eliana B. Gutierrez, Maria Clara Gianna, Gilberto L. Camanho; Alterações Ortopédicas na Aids. *Rev Bras Ortop.* 2009; 44(3):186-90.
- [06] Ministério da Saúde: Portal AIDS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/aids>. Acesso em: 07/09/2016.
- [07] Danielle C. B. Costa, Dmitry J. S. Sarmento, Ericka J. D. Silveira. Manifestações Oraís em pacientes HIV + na Área de Terapia Antirretroviral de Alta Atividade: O que mudou? – atualização para o clínico. *Int J Dent, Recife,* 2011; 10(2):97-102.
- [08] Antonio C. S. Santos, Marcos A. Matos, Bernardo Galvão-Castro. Reabsorção No Metabolismo Ósseo de Pacientes HIV-Positivos. *Acta Ortop Bras.* 2008; 17(2):50-2.
- [09] Cristiane P. Peppes, Ana Silvia P. Lemos, Renata L. F. Araujo, Magda E. G. Portugal, Marilene C. M. Buffon, Sonia M. Raboni. Oral lesions frequency in HIV-positive patients at a tertiary hospital, Southern Brazil. *Braz J Oral Sci.* 2012; 12(3):216-222.
- [10] Gonçalves, Lucio Souza; Gonçalves, Barbara Mulatinho Lopo; Fontes, Tatiana Vasconcellos. Periodontal disease in HIV-infected adults in the HAART era: Clinical, immunological, and microbiological aspects. *Arch Oral Biol*; 2013; 58(10):1385-96.
- [11] Victor L. N. Poubel, Danielle S. M. da Cruz, | Luiz Fernando Gil, Normeu L. Júnior, Jonatas D. P. Clau, José N. Gil; Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac., Camaragibe,* 2012; 12(1):33-42.
- [12] Nivia G. Quintana; Alain S. Ugalde; Elena I. O. Salabarría. Enfermedad periodontal inflamatoria crónica en pacientes diagnosticados con virus de inmunodeficiencia humana/sida en Cienfuegos. *Medisur [revista en Internet].* 2013 [citado 2014 Sep 2]; 11(4).
- [13] Ewurama D. A. Owusu. Benjamin J. Visser. Ingeborg M. Nagel. Petra F. Mens and Martin P. Grobusch. The Interaction Between Sickle Cell Disease and HIV Infection: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 60(4):612–26
- [14] Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J, Pesic, Zerjav S, DJURKOVIC - djakovic O. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIW-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2005; 6(2):140-3.
- [15] Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Nogues X, Diez A. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS.* 2001;15:807-8.
- [16] Annapoorna N, Rao V G, Reddy NS, Rambabu P, Rao SKS. Na increased risk of osteoporosis during acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Med Sci.* 2004; 1:152-64.
- [17] M Navazesh, R Mulligan, R Karim, WJ Mack, S Ram, H Seirawan, J Greenspan, D Greenspan, J helan, M Alves and The Oral Substudy of the WIHS Collaborative Study Group. Effect of HAART on salivary gland function in the Women’s Interagency HIV Study (WIHS).

- Oral Diseases Volume 15, Issue 1, pages 52–60, January 2009.
- [18] 18. Pinheiro RS, Franca TT, Ribeiro CM, Leão JC, Souza IP, Castro GF. Oral Manifestations in Human Immunodeficiency virus infected children in highly active antiretroviral therapy era. *J Oral Pathol Med* 2009; 38(8):613-22.
- [19] 19. Leão JC, Ribeiro CM, Carvalho AA, Frezzini C, Porter S. Oral Complications of HIV Disease. *Clinics* 2009; 64 (5):459-70.
- [20] 20. Cunha A. HIV Infection. In: *Antibiotic Essentials*. 8th Ed. Massachusetts: Physician's Press, 2013; cap. 5; p.273.
- [21] 21. Cristiane P. Peppes; Ana Silvia P. Lemos; Renata L. F. Araujo; Magda Eline G. Portugal; Marilene C. M. Buffon; Sonia M. Raboni; Oral lesions frequency in HIV-positive patients at a tertiary hospital, Southern Brazil. *Braz. J. Oral Sci.* vol.12 no.3 Piracicaba July/Sept. 2013.
- [22] 22. Reichart, PA. US1 HIV- changing patterns in HAART era, patients' quality of life and occupational risks. *Oral Dis* 2006; 12 (Suppl ):3.
- [23] Maria Sueli M. Soares; Luiz Felipe F. Gonçalves; Marcus S. A. Macena; Rita de Cássia B. Bertazzoli; Andréa S. Queiroga; Angelinne R. Ângelo; Condição periodontal e dentária em pacientes HIV positivos. *RGO, Porto Alegre*, 2009; 57(4):419-423.
- [24] 24. Tatiany Oliveira de Alencar Menezes, Marília Corrêa Rodrigues, Brenna Magdalena Lima Nogueira, Sílvia Augusto Fernandes de Menezes, Sílvia Helena Marques da Silva and Antonio Carlos Rosário Vallinoto. Oral and systemic manifestations in HIV-1 patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2015; 48(1):83-86.
- [25] 25. Alessandra M. Aranega; Ana P. F. Bassi; Daniela Ponzoni; Marcelo T. Wayama; Jonatas C. Esteves; Idelmo R. G. Junior; Qual a importância da odontologia hospitalar?. São Paulo, 2012.
- [26] M Navazesh, R Mulligan, R Karim, WJ Mack, S Ram, H Seirawan, J Greenspan, D Greenspan, J Helan, M Alves and The Oral Substudy of the WIHS Collaborative Study Group. Effect of HAART on salivary gland function in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *Oral Diseases* Volume 15, Issue 1, pages 52–60, January 2009.
- [27] Pinheiro RS, Franca TT, Ribeiro CM, Leão JC, Souza IP, Castro GF. Oral Manifestations in Human Immunodeficiency virus infected children in highly active antiretroviral therapy era. *J Oral Pathol Med* 2009;38(8):613-22.
- [28] Leão JC, Ribeiro CM, Carvalho AA, Frezzini C, Porter S. Oral Complications of HIV Disease. *Clinics* 2009; 64(5):459-70.
- [29] Cunha A. HIV Infection. In: *Antibiotic Essentials*. 8th Ed. Massachusetts: Physician's Press, 2013; 5:273.
- [30] Cristiane P. Peppes; Ana Silvia P. Lemos; Renata L. F. Araujo; Magda Eline G. Portugal; Marilene C. M. Buffon; Sonia M. Raboni; Oral lesions frequency in HIV-positive patients at a tertiary hospital, Southern Brazil. *Braz. J. Oral Sci.* 2013; 12(3).
- [31] Reichart, PA. US1 HIV- changing patterns in HAART era, patients' quality of life and occupational risks. *Oral Dis* 2006; 12 (Suppl ):3.
- [32] Maria Sueli M. Soares; Luiz Felipe F. Gonçalves; Marcus S. A. Macena; Rita de Cássia B. Bertazzoli; Andréa S. Queiroga; Angelinne R. Ângelo; Condição periodontal e dentária em pacientes HIV positivos. *RGO, Porto Alegre*, 2009; 57(4):419-423.
- [33] Tatiany Oliveira de Alencar Menezes, Marília Corrêa Rodrigues, Brenna Magdalena Lima Nogueira, Sílvia Augusto Fernandes de Menezes, Sílvia Helena Marques da Silva and Antonio Carlos Rosário Vallinoto. Oral and systemic manifestations in HIV-1 patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2015; 48(1):83-86.
- [34] Alessandra M. Aranega; Ana P. F. Bassi; Daniela Ponzoni; Marcelo T. Wayama; Jonatas C. Esteves; Idelmo R. G. Junior; Qual a importância da odontologia hospitalar?. São Paulo, 2012.