



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

“Avaliação do pH Salivar em Pacientes Submetidos a Tratamento Ortodôntico com Alinhadores”

Estudo Longitudinal

Luís Carlos Costa Carqueijo

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

Gandra, julho de 2023

Luís Carlos Costa Carqueijo

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre** em **Medicina Dentária**
(Ciclo Integrado)

**“Avaliação do pH Salivar em Pacientes Submetidos a Tratamento
Ortodôntico com Alinhadores”**

Estudo Longitudinal

Trabalho realizado sob a Orientação de
Primavera da Conceição Martins Sousa dos Santos

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Comunicações Científicas em Congressos na Forma de Poster ou Oraís

- Apresentação de um trabalho de investigação científico sob a forma de E-Poster denominado por “Avaliação do pH Salivar em Pacientes Submetidos a Tratamento Ortodôntico com Alinhadores – Estudo Longitudinal” no âmbito das XXXI jornadas de MIMD do IUCS, que decorreram no dia 17 de maio de 2023, realizada no Campus de Gandra.

Agradecimentos

Aos meus pais, as pessoas que me criaram e me viram crescer e meus maiores confidentes, quero agradecer do fundo do meu coração pelo apoio incondicional depositado em todos os momentos da minha vida. Por fazerem de mim a pessoa que sou hoje. Pois sem eles nada disto era possível. Amor e gratidão são adjetivos pequenos para quantificar o quão importante foram, são e serão para mim.

À minha família, nomeadamente à minha avó materna, quero deixar uma palavra de agradecimento pelo apoio incansável em todos os momentos da minha vida. Por não deixarem que me faltasse nada a todos os níveis.

Aos meus amigos em geral, obrigado por estarem sempre comigo tanto nas alegrias e nas tristezas. Obrigado do fundo do coração por estes anos de partilha e aprendizagem e que possamos partilhar muitos mais momentos em conjunto.

Um enorme obrigado a toda a equipa da clínica dentária “Santos&Sousa”, pelo apoio e carinho. Pois foram eles que tornaram tudo isto possível. Foram incansáveis.

À família Sousa dos Santos, um eterno obrigado pela ajuda e carinho a todos os níveis. Por fazerem de mim mais um membro da vossa incrível família. Não foi de sempre mas será com toda a certeza para sempre.

Bea Triz, no meio de tantas dúvidas e incertezas a minha maior certeza. És a minha maior confidente e sabes mais que ninguém o quão dura esta etapa foi, mas com o teu apoio, tornaste tudo bem mais fácil. Obrigado por tudo o que me proporcionaste, pois se sou o que sou hoje a ti te devo uma enorme parte.

Prof. Dra. Primavera, a minha orientadora e a minha 2ª mãe. Obrigado por toda preocupação, ajuda, empenho e dedicação. Obrigado por me mostrar o que é realmente a Medicina Dentária e lado bom da vida. Serei eternamente grato por tudo.

Um obrigado a esta instituição e a todos os envolventes. Pois foi a casa que me viu chegar,
me criou e agora me viu partir.

Resumo

Introdução: Uma cavidade oral saudável e um sorriso estético não são apenas importantes para a autoestima de uma pessoa, como também refletem o estado de saúde geral do paciente, e nos dias de hoje, os aspetos e preocupações estéticas são cada vez mais importantes.

Tem-se verificado, uma maior procura de tratamento ortodôntico com alinhadores invisíveis, maioritariamente pelas suas características estéticas e de conforto. No entanto, estes alinhadores podem demonstrar um comportamento intraoral indesejado, nomeadamente acerca da colonização e formação de placa bacteriana.

Objetivos: Quantificar e comparar o pH salivar de um grupo de pacientes e avaliar as diferenças entre saliva não estimulada e estimulada através de dois métodos de medição de pH, tiras de papel reativas e medidor digital de pH.

Materiais e métodos: Foram efetuadas duas pesquisas na Pubmed aliadas à execução do protocolo clínico em que foram analisadas saliva estimulada e não estimulada em 28 pacientes em três momentos diferentes: pré-ortodônticos (T0), após 8 semanas (T1) e após 16 semanas (T2). A análise estatística foi realizada com a versão 26.0 do programa SPSS (Statistics Package for Social Sciences).

Resultados: Há diferenças quer na medição dos valores da saliva estimulada com o medidor digital e com as tiras de papel reativas, quer na medição dos valores da saliva não estimulada com os mesmo dois métodos antes referidos.

Discussão: Os alinhadores são um material estranho dentro da cavidade oral e têm características que facilitam a acumulação de placa bacteriana, levando à diminuição do pH salivar. Algo que não se verificou neste estudo.

Conclusão: Apesar das diferenças observadas estas não são estatisticamente significativas.

Palavras-chave: "Dentistry", "Oral Health", "Dental Caries", "Dental Caries Susceptibility". "Orthodontics", "Orthodontic Appliances, Removable".

Abstract

Introduction: A healthy oral cavity and aesthetic smile are not only important to someone's self-esteem, but also reflect the patient's state of health, and nowadays, aesthetic aspects and concerns are increasingly important.

There has been a greater demand for orthodontic treatment with invisible aligners, mainly for its aesthetics characteristics and comfort. However, these can have an unwanted intraoral effect, namely concerning colonization and formation of bacterial plaque.

Objectives: Quantify and compare salivary pH of a group of patients and evaluate the differences between stimulated and non-stimulated saliva through two pH measurement methods, reactive paper strips and digital pH meter.

Materials and methods: Two research studies were conducted on Pubmed, in conjunction with the execution of the clinical protocol, where stimulated and unstimulated saliva were analyzed in 28 patients at three different time points: pre-orthodontic (T0), after 8 weeks (T1), and after 16 weeks (T2). The statistical analysis was performed using version 26.0 of the SPSS program (Statistics Package for Social Sciences).

Results: There are differences both in the measurement of stimulated saliva values using the digital meter and the reactive paper strips, as well as in the measurement of unstimulated saliva values using the same two methods mentioned before.

Discussion: Aligners are foreign materials within the oral cavity and have characteristics that facilitate the accumulation of bacterial plaque, leading to a decrease in salivary pH. However, this phenomenon was not observed in this study.

Conclusion: Despite the observed differences, they are not statistically significant.

Keywords: "Dentistry", "Oral Health", "Dental Caries", "Dental Caries Susceptibility". "Orthodontics", "Orthodontic Appliances, Removable".

Índice

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Materiais e métodos.....	3
3.1. Caracterização do estudo.....	3
3.2. Metodologia da pesquisa.....	3
3.3. Amostra.....	4
3.4. Critérios de inclusão.....	5
3.5. Critérios de exclusão.....	5
3.6. Protocolo clínico de recolha salivar.....	5
3.7. Métodos de medição do pH salivar.....	7
3.7.1. Medidor digital.....	7
3.7.2. Tiras de papel reativas.....	8
4. Análise estatística.....	9
5. Resultados.....	11
6. Discussão.....	14
7. Conclusão.....	18
8. Referências Bibliográficas.....	19
9. Anexos.....	22

Índice de figuras

Figura 1 – Diagrama de seleção de artigos na base de dados online *PubMed*;

Figura 2 – Diagrama dos artigos utilizados;

Figura 3 – Copos estéreis utilizados para a recolha das amostras salivares;

Figura 4 – Parafina usada para a estimulação salivar;

Figura 5 – Medidor de pH digital;

Figura 6 – Solução calibradora pH4;

Figura 7 – Solução calibradora pH7;

Figura 8 – Solução calibradora pH10;

Figura 9 – Tiras de papel reativas medidoras de pH.

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Diagrama de extremos e quartis do pH salivar (medidor digital, sem parafina) nos momentos T0, T1 e T2;

Gráfico 2 – Diagrama de extremos e quartis do pH salivar (medidor digital, com parafina) nos momentos T0, T1 e T2;

Gráfico 3 – Diagrama de extremos e quartis do pH salivar (tiras de papel, sem parafina) nos momentos T0, T1 e T2;

Gráfico 4 – Diagrama de extremos e quartis do pH salivar (tiras de papel, com parafina) nos momentos T0, T1 e T2.

Índice de tabelas

Tabela 1 – Comparação dos valores de pH salivar obtidos com medidor digital;

Tabela 2 – Comparação dos valores de pH salivar obtidos com tiras de papel reativas;

Tabela 3 – Testes de distribuição normal;

Tabela 4 – Tabelas de resultados.

1. Introdução

Um sorriso mais estético e uma cavidade oral saudável podem refletir o estado geral de saúde do paciente, assim como tendem a aumentar a autoestima de uma pessoa, visto que, nos dias atuais, os aspetos estéticos são uma grande preocupação por parte dos pacientes.

Posto isto, a maioria dos pacientes procuram um tratamento ortodôntico mais confortável e estético, optando assim pelos alinhadores invisíveis em detrimento dos aparelhos fixos convencionais.^(1,2) Os pacientes usam os alinhadores removíveis ao longo de todo o dia para corrigir as maloclusões presentes, apenas sendo retirados durante as refeições e a higienização da cavidade oral.⁽³⁾

Todavia, há estudos que indicam que existem inúmeros fatores que durante o tratamento ortodôntico podem alterar a saúde periodontal e influenciar significativamente a formação de placa bacteriana, levando a um aumento quantitativo de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus spp*, afetando assim o processo de desmineralização do esmalte dentário.^(2,4-7)

À semelhança do tratamento ortodôntico fixo convencional ocorrem mudanças na microflora oral por redução do pH salivar. A colocação de *attachments* ortodônticos pode provocar um aumento da quantidade de bactérias, nomeadamente de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus spp*, espécies que estão relacionadas com o desenvolvimento de cárie dentária. Estas produzem ácidos orgânicos como subproduto do metabolismo de carboidratos fermentáveis, provocando assim um decréscimo dos valores do pH oral e, desta forma, os tecidos dentários tornam-se mais suscetíveis à desmineralização.^(6,7)

Segundo alguns estudos, a redução do pH salivar pode também ser provocada pelo tipo de alimentação levado a cabo pelos pacientes. Uma alimentação baseada em alimentos mais ácidos poderá estar relacionada com essa redução.⁽⁸⁾

A saliva é um fluído essencial para a eficácia de funções orais tais como, lubrificação e proteção, capacidade tampão, atividade antimicrobiana, auxílio na digestão e paladar e manutenção da integridade dos dentes, entre outros. ⁽⁹⁻¹¹⁾ A capacidade tampão da saliva permite manter um pH salivar entre 6,8 e 7,2 através de um mecanismo de bloqueio de colonização e produção excessiva de ácidos por parte das bactérias existentes no biofilme oral. Esta ação é mais eficiente na saliva estimulada do que na saliva não estimulada. Estas características podem ser interferidas pela colocação de um novo material na cavidade oral, como é o caso dos alinhadores. ^(9,12)

Posto isto, com esta investigação pretendemos estudar se há alguma alteração do pH salivar estatisticamente e cientificamente significativa em pacientes pré-ortodônticos (T0), após 8 semanas (T1) e após 16 semanas (T2), medindo o pH da saliva estimulada e não estimulada com dois métodos distintos, com tiras de papel reativas e com medidor digital.

2. Objetivos

- Quantificar e comparar o pH salivar de pacientes em três momentos diferentes: pré-ortodôntico, após 8 semanas da colocação de alinhadores e após 16 semanas;
- Avaliar as diferenças entre saliva estimulada com parafina e saliva não estimulada através de dois métodos distintos de medição de pH salivar.

3. Materiais e métodos

3.1. Caracterização do estudo

- Investigação quantitativa longitudinal observacional.

3.2. Metodologia da pesquisa

- A pesquisa foi realizada na base de dados online “PubMed” com 2 grupos diferentes de palavras-chave:

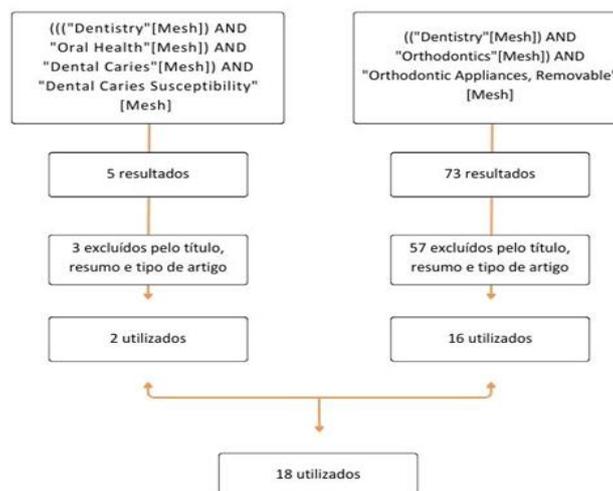


Figura 1: Diagrama de seleção de artigos na base de dados online PubMed

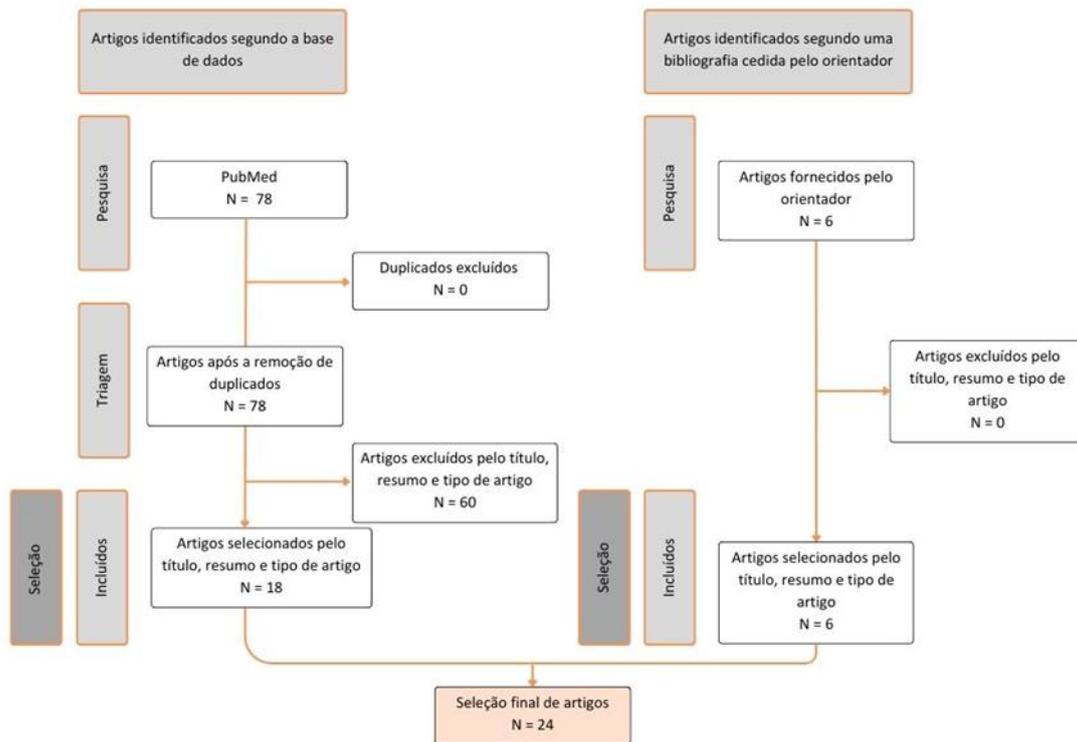


Figura 2: Diagrama dos artigos utilizados

3.3. Amostra

No total, foram observados 28 pacientes com idades compreendidas entre os 6 e 53 anos na clínica privada *Santos Saúde*, sendo que 16 eram do sexo feminino e 12 do sexo masculino (anexo 6).

Antes da recolha de dados e após a explicação do protocolo e o propósito do estudo, foi fornecido a todos os pacientes a autorização para a participação no estudo em questão através da leitura e posterior assinatura do termo de consentimento livre e informado. No caso de o paciente ser menor de idade, esta autorização foi entregue ao representante legal (anexo 1).

Para o registo dos dados obtidos, foi preenchida uma ficha identificada por um código numérico individual atribuído a cada paciente, garantindo assim o anonimato de cada um

dos participantes. Para além do registo dos valores de pH da saliva estimulada e não estimulada com as tiras reativas de papel e com o medidor digital, nessa mesma ficha foram também inscritos outros dados relativos ao paciente em questão, nomeadamente a idade, data de nascimento, sexo, patologia sistémicas e medicação (caso exista), hábitos tabágicos, hora da colheita da amostra de saliva e a última refeição e a hora em que foi realizada (anexo 2).

A recolha das amostras salivares foi realizada em apenas um momento, de forma não invasiva, por um único examinador que se manteve constante ao longo de todo o estudo. Esta recolha foi sempre acompanhada pelo mesmo especialista de ortodontia, sob as mesmas condições. De referir que todos os pacientes usaram o mesmo tipo de alinhadores (Invisalign®).

3.4. Critérios de inclusão

- Pacientes sem tratamento ortodôntico prévio;
- Ausência de lesões periodontais e lesões de cárie.

3.5. Critérios de exclusão

- Pacientes com medicação crónica;
- Pacientes fumadores;
- Pacientes com doenças sistémicas.

3.6. Protocolo clínico de recolha salivar

O protocolo clínico de estudo foi aprovado pela comissão de ética do Instituto Universitário de Ciências da Saúde Norte.

Antes da data de recolha da primeira amostra foi pedido aos pacientes participantes para que não ingerissem alimentos, pastilhas elásticas ou bebidas e para que não escovassem os dentes uma hora antes da consulta. Após serem garantidas as indicações do protocolo

de recolha salivar, realizou-se a colheita de saliva para os copos de plástico estéreis de 50 ml. (figura 3)



Figura 3: Copos estéreis utilizados para a recolha das amostras salivares

Os pacientes foram submetidos a 3 períodos de recolha salivar (T0, T1 e T2), sendo que foram efetuadas duas recolhas diferentes em cada um desses períodos, recolhendo primeiro a saliva não estimulada e em seguida a saliva estimulada com uma bola de parafina. T0 corresponde ao dia da colocação do primeiro alinhador Invisalign®, após 8 semanas do dia da colocação corresponde a T1 e após 16 semanas corresponde a T2. Como a primeira recolha é a de saliva não estimulada, pediu-se aos pacientes para que fossem armazenando a saliva no pavimento da cavidade oral e posteriormente fossem deixando cair a saliva para dentro do copo até atingir a marca de 10 ml. A segunda recolha corresponde à saliva estimulada com parafina, que é uma cera branca inodora e insípida (figura4). Pediu-se assim aos pacientes que mastigassem cerca de 1g de parafina numa posição confortável e, em seguida, repetir todo o protocolo levado a cabo na recolha da amostra anterior (anexos 3 e 4).



Figura 4: Parafina usada para a estimulação salivar

3.7. Métodos de medição do pH salivar

Foram usados dois métodos distintos de medição de pH salivar em cada uma das amostras recolhidas. Cada paciente foi submetido a duas recolhas em cada período do tempo estipulado. Foram obtidos quatro valores distintos de medições de pH em cada tempo:

- Saliva estimulada com medidor digital;
- Saliva estimulada com tiras de papel reativas;
- Saliva não estimulada com medidor digital;
- Saliva não estimulada com tiras de papel reativas.

Foram efetuadas 336 medições de amostras.

3.7.1. Medidor digital

O medidor digital de pH usado apresenta uma amplitude de pH de 0 a 14, sendo um método mais específico relativamente às tiras de papel reativas, visto que apresenta valores com casas decimais (figura 5).

Este aparelho possui um mecanismo de compensação automática de temperatura, visto que o valor do pH é dependente da temperatura. Deste modo, o medidor digital corrige automaticamente os valores de pH obtidos consoante a temperatura da amostra a ser analisada.

O elétrico que vai ser inserido dentro da solução e medir o pH salivar, verifica-se logo ao retirar a tampa do medidor.

A calibração de regulação do aparelho é estritamente necessária, principalmente se o aparelho for usado com elevada frequência. Neste caso, a calibração foi apenas feita antes das medições das amostras de saliva. Para realizar esta calibração, é necessário introduzir o elétrico em soluções específicas de calibração. Neste estudo, foram usadas 3 soluções teste, a primeira correspondente a um pH de 7 e a segunda de pH 10 ou pH 4, sempre usadas na mesma ordem (figuras 6,7 e 8).

Após seguir todas as indicações do fabricante, o medidor digital foi introduzido durante cerca de 2 minutos nas amostras salivares. Após esse tempo, o valor registado no ecrã foi apontado.



Figura 5: Medidor de pH digital



Figura 6: Solução calibradora pH4

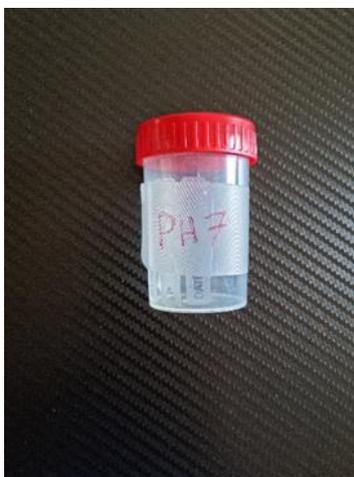


Figura 7: Solução calibradora pH7



Figura 8: Solução calibradora pH10

3.7.2. Tiras de papel reativas

As tiras de papel universais usadas são compostas por um indicador (tornesol), apresentando uma graduação de cores para os diferentes valores da escala de pH, de 0 a 14, sendo 0 o mais ácido e 14 o mais alcalino. O tamanho das tiras de papel é de 8 x 0,6cm e é composta por 4 cores diferentes, sendo estas alteradas consoante o pH da solução imergidas.

Cada embalagem contém 100 tiras de papel reativas, trazendo uma escala com as cores consoante o pH (figura 9).

Após serem imersas por trinta segundos na amostra recolhida, compara-se as cores obtidas com as cores das escalas da embalagem, determinando assim o valor do pH salivar.



Figura 6: Tiras de papel reativas medidoras de pH

4. Análise estatística

Após a recolha de dados, a análise estatística foi realizada com o apoio da versão 26.0 do programa SPSS (Statistics Package for Social Sciences) para Windows (IBM; Armonk Nova Iorque, EUA).

Na análise descritiva foram calculadas medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão e amplitude interquartis). Foi utilizado o teste Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição dos dados. Tendo em conta que algumas das variáveis não apresentaram uma distribuição Normal, foram utilizados testes não paramétricos para a análise inferencial. Para a análise de diferenças significativas no pH entre os três momentos (T0, T1 e T2) foi utilizado o teste de Friedman para k amostras emparelhadas e o teste post-hoc de Dunn, com correção de Bonferroni, caso houvesse diferenças significativas, algo que não se verificou. Para a análise de diferenças significativas entre os valores de pH recolhidos com parafina e sem parafina foi utilizado o

teste de Wilcoxon para duas amostras emparelhadas. O nível de significância adotado no presente estudo foi de 5%.

5. Resultados

De acordo com o observado nos gráficos 1, 2, 3 e 4, quando se utiliza o medidor digital (com e sem parafina) a distribuição de dados apresenta-se tenuemente assimétrica e, ao mesmo tempo, nota-se a presença de alguns *outliers* moderados. Quando foram analisados os dados obtidos através do uso das tiras reativas de papel (com e sem parafina), foram encontrados *outliers* severos e uma dispersão de dados reduzida, pois a distribuição centra-se no valor de pH 7.

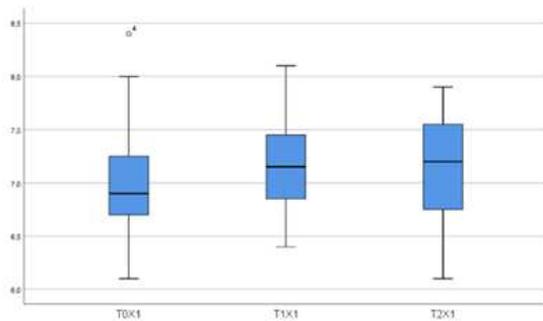


Gráfico 1: Diagrama de extremos e quartis do pH salivar (medidor digital, sem parafina) nos momentos T0, T1 e T2

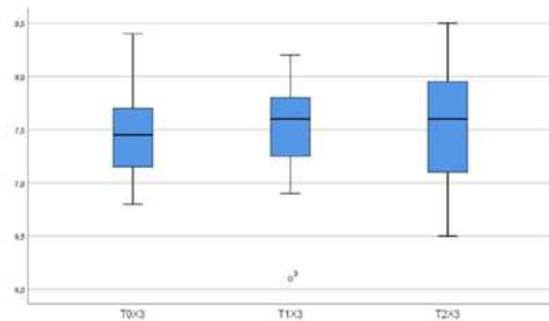


Gráfico 2: Diagrama de extremos e quartis do pH salivar (medidor digital, com parafina) nos momentos T0, T1 e T2

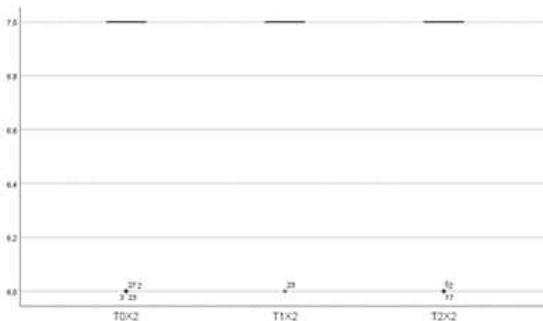


Gráfico 3: Diagrama de extremos e quartis do pH salivar (tiras de papel, sem parafina) nos momentos T0, T1 e T2

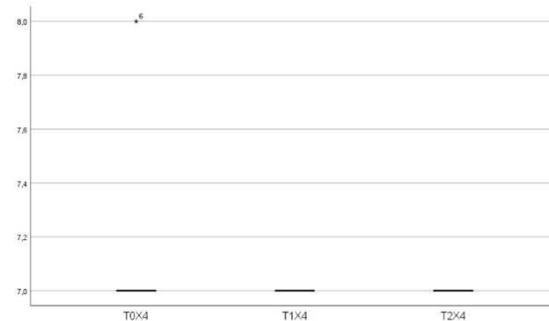


Gráfico 4: Diagrama de extremos e quartis do pH salivar (tiras de papel, com parafina) nos momentos T0, T1 e T2.

No que toca ao uso do medidor digital, os valores da média obtidos das amostras sem parafina e com parafina, entre T0 e T2, aumentaram. Exceto nos valores com parafina que diminuíram entre T1 e T2 (Tabela1). No entanto, estas diferenças não são estatisticamente significativas ($p > 0.05$).

Os valores de pH obtidos com parafina são significativamente superiores aos obtidos sem parafina, em cada um dos três momentos ($p < 0.05$).

Tabela 1: Comparação dos valores de pH salivar obtidos com medidor digital (n = 28)

	pH salivar (Medidor Digital)						Valor p ^a
	T0		T1		T2		
	M (DP)	Med(AI)	M (DP)	Med(AI)	M (DP)	Med(AI)	
Sem Parafina	6,98	6,90	7,12	7,15	7,14	7,20	0,460
	0,54	0,58	0,40	0,65	0,53	0,85	
Com parafina	7,47	7,45	7,52	7,60	7,50	7,60	0,371
	0,40	0,58	0,44	0,58	0,57	0,88	
Valor p ^b	0,000		0,000		0,000		

Notas: M – Média; DP – Desvio Padrão; Med – Mediana; AI – Amplitude Interquartis.

^a Teste de Friedman; ^b Teste de Wilcoxon.

Relativamente às tiras de papel reativas, o valor médio de pH na saliva não estimulada varia ligeiramente. Entre T0 e T1 houve um aumento, havendo depois um decréscimo entre T1 e T2. Na saliva estimulada há também uma ligeira alteração dos valores médios de pH. Há uma diminuição entre T0 e T1, sendo que depois entre T1 e T2 há um aumento para valores idênticos a T0.

Como nos dados referentes ao medidor digital, também aqui as oscilações dos valores obtidos não são estatisticamente significativas ($p > 0.05$).

Em termos comparativos a saliva estimulada apresenta os valores médios de pH salivar mais elevados do que os dados da saliva não estimulada, exceto em T1 que são idênticos.

Tabela 2: Comparação dos valores de pH salivar obtidos com tiras de papel reativas (n = 28)

	pH salivar (tiras de papel reativas)						Valor p ^a
	T0		T1		T2		
	M (DP)	Med(AI)	M (DP)	Med(AI)	M (DP)	Med(AI)	
Sem Parafina	6,86	7,00	6,96	7,00	6,89	7,00	0,311
	0,36	0,00	0,19	0,00	0,31	0,00	
Com parafina	7,04	7,00	6,96	7,00	7,04	7,00	0,368
	0,19	0,00	0,19	0,00	0,19	0,00	
Valor p^b	0,250		1,000		0,046		

Notas: M – Média; DP – Desvio Padrão; Med – Mediana; AI – Amplitude Interquartis.

^a Teste de Friedman; ^b Teste de Wilcoxon.

6. Discussão

O tratamento com alinhadores invisíveis (material termoplástico) é cada vez mais utilizado em Medicina Dentária, pelo facto de ser mais confortável e mais estético devido à sua capacidade de remoção no momento da alimentação e higienização. Com isto, é de grande interesse tentar perceber os seus efeitos quer positivos quer negativos na cavidade oral, tais como as suas forças exercidas para a correção de qualquer caso com tratamento ortodôntico, mas principalmente na sua relação com o desenvolvimento e progressão da cárie dentária que é o alvo principal desta investigação. ^(2,4,5,12-16)

Apesar das preocupações existentes de que os alinhadores invisíveis pudessem levar a uma decadência da saúde oral devido à total cobertura das superfícies dentárias e, conseqüentemente, dificultar os mecanismos de autolimpeza por parte da saliva, todos os estudos analisados refutam essa ideia, uma vez que conseguem comprovar que os pacientes tratados com alinhadores invisíveis não apresentam alterações significativas na quantidade de bactérias existentes na cavidade oral. Para além destes fatores, também não apresentam alterações de grande significância na saúde periodontal. ^(4,5,14)

Embora ainda não haja pesquisas na literatura que examinem as mudanças no nível de acidez da saliva em pacientes submetidos ao uso de alinhadores, esta investigação pode ser correlacionada com os estudos que analisam as bactérias presentes na boca desses pacientes. Isso ocorre porque quanto maior a quantidade de bactérias que produzem ácido na cavidade oral, maior será o nível de acidez da saliva. ⁽¹⁷⁾

No que toca à capacidade tampão da saliva, esta permaneceu inalterada em diversos estudos. Isto permite manter o seu potencial de manutenção de uma boa saúde oral, bem como a mineralização dentária, visto que o nível de cálcio é altamente dependente do pH e das taxas de fluxo salivar. Esta capacidade tampão da saliva, cujos principais componentes são os fosfatos, ureia e bicarbonatos, de neutralizar os ácidos existentes na cavidade oral, é mais elevada nas taxas de fluxo de saliva estimulada que na saliva não estimulada. ^(11,17,18)

De acordo com as pesquisas realizadas, embora o uso dos alinhadores por várias horas reduza os mecanismos de autolimpeza da saliva, os pacientes tratados com Invisalign® demonstraram um aumento na frequência de escovagem e melhores hábitos de higiene oral. Como resultado, em comparação com o tratamento ortodôntico fixo convencional, essa opção de tratamento não prejudicou a saúde oral dos pacientes nem causou alterações estatisticamente significativas na diversidade bacteriana da saliva na cavidade oral.

Durante o tratamento com Invisalign®, uma vez que os dentes estão revestidos pelos alinhadores, estes atuam como uma barreira entre os nutrientes presentes na saliva e as bactérias presentes na cavidade oral. Isto resulta numa diminuição na formação de ambientes suscetíveis para o crescimento bacteriano. Mesmo que os mecanismos de autolimpeza sejam diminutos, o facto de ser removível facilita em grande escala a higienização.

É de referir que existem estudos que relatam que os pacientes com tratamento ortodôntico fixo convencional apresentam um maior risco de desenvolver cárie dentária, comparativamente aos pacientes com tratamento ortodôntico removível, uma vez que o uso de alinhadores proporcionou uma menor colonização bacteriana. ⁽⁴⁾

Ainda assim, por ser um material termoplástico, apresenta irregularidades e microabrasões na sua superfície. Por conter ranhuras e ser de configuração ondulada torna este aparelho mais propício à acumulação de bactérias. É de ressaltar que zonas como as pontas das cúspides ou as concavidades correspondentes aos *attachments*, estão mais suscetíveis a reter maior quantidade de biofilme em relação às superfícies mais planas. Relembrar que, para os *attachments*, o material de fixação pode ser tanto de resina composta, como de resina fluída. Isto depende das instruções do fabricante. ⁽¹²⁾

Posto isto, uma maior adesão microbiana e o aumento dos níveis intraorais de bactérias salivares pode ser justificada pela morfologia dos alinhadores e pela utilização de *attachments* ortodônticos nos dentes dos pacientes durante o tratamento ortodôntico. ⁽⁵⁾

Actinomyces israelii, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus milleri* e *Veillonella* têm potencial cariogénico, mas o *Streptococcus mutans* e o *Lactobacillus spp.* é que apresentam uma grande capacidade de diminuir o pH salivar devido ao seu potencial acidogénico,

conduzindo assim ao processo de desmineralização do esmalte e conseqüentemente formação de cárie dentária, sendo por isso consideradas as duas principais bactérias cariogénicas. ⁽¹⁷⁾

A cárie dentária é a doença com maior prevalência a nível mundial, sendo considerado um grande problema a nível de saúde pública em certos países. Esta doença, se não for devidamente tratada, provoca a destruição dos tecidos duros dos dentes. As bactérias responsáveis em conjunto com meios ricos em hidratos de carbono, possuem capacidade de baixar o pH na cavidade oral, iniciando assim o processo de formação de cárie com a desmineralização dos dentes. ⁽¹⁷⁾

Os resultados desta investigação estão em concordância com a maioria dos estudos analisados. Embora o facto de os alinhadores serem um material estranho dentro da cavidade oral e terem características que facilitam a acumulação de placa bacteriana, por mais mínima que seja, levaria a uma diminuição do pH salivar ao longo do tempo. Algo que com este estudo não se verificou, pois no tempo decorrido entre T0 e T2 mantêm-se inalterado, não sendo as variações estatisticamente significativas.

Assim sendo, e independentemente de não haver alteração de relevo, é imperial que o ortodontista incentive e motive os pacientes a realizarem uma higienização adequada da cavidade oral, tal como dos próprios alinhadores, a fim de evitar que bactérias se possam acumular nas superfícies, nomeadamente as de maior relevo, e serem um meio de infeções para a cavidade oral. ⁽⁵⁾

A ingestão de carboidratos é associada à formação de cárie dentária, mas pouco se sabe em relação à restante alimentação se tem influência ou não, ou que tipo de influência. Sabe-se, por exemplo, que as ingestões de fibras ajudam na saúde da cavidade oral. ⁽⁸⁾ Tentou-se assim, a implementação de uma nova variável, a alimentação. Algo que não foi possível de se avaliar, uma vez que a logística para controlar toda a investigação já se tornou bastante complexa, tendo-se chegado à conclusão que não seria uma boa opção nestas condições. Para se poder proceder da melhor maneira teriam de ser feitos planos alimentares rigorosos de modo a "controlar" a alimentação dos participantes do estudo para que no final existissem estudos mais fidedignos. No entanto, se mais condicionantes fossem aplicadas, o número de desistências previstas de participação seriam maiores.

Uma sugestão futura, de modo a ultrapassar algumas limitações, podia passar por aumentar o tamanho da amostra, investigar por um período mais alargado e verificar os valores de pH nos pós tratamento ortodôntico. Outra sugestão seria utilizar também tiras de papel reativas de pH específicas para saliva.

7. Conclusão

Tendo em conta os resultados obtidos na presente investigação podemos chegar à conclusão que:

- Apesar de haver diferenças quer na medição dos valores da saliva estimulada com o medidor digital e com as tiras de papel reativas, quer na medição dos valores da saliva não estimulada com os mesmo dois métodos atrás referidos, estas não são estatisticamente significativas ($p > 0.05$).
- Nas amostras de saliva não estimulada medidas digitalmente, os valores do pH aumentaram entre T0 e T2.
- Nas amostras de saliva estimulada medidas de forma digital, os valores do pH aumentaram de T0 a T1 e diminuíram entre T1 e T2.
- Nas amostras de saliva sem o uso de parafina medidas com tiras de papel reativas, os valores do pH variam ligeiramente. Entre T0 e T1 houve um aumento, havendo depois um decréscimo entre T1 e T2.
- Nas amostras de salivas com o uso de parafina medidas com tiras de papel reativas, os valores de pH variam entre T0 e T1 havendo uma diminuição, sendo que depois entre T1 e T2 há um aumento para valores idênticos a T0.
- Os valores de pH de saliva estimulada medidos digitalmente são ligeiramente superiores aos valores medidos com as tiras de papel reativas.
- Os valores de pH de saliva não estimulada medidos através de tiras de papel reativas são ligeiramente inferiores aos valores das amostras em que se usou o medidor digital.
- Não existem muitos estudos que avaliem o pH salivar em pacientes com tratamentos com alinhadores, não podendo assim haver grandes comparações. Daí a necessidade de haver estudos mais alargados, tanto a nível de pacientes como no número de variáveis, ultrapassando certas limitações de estudos anteriores.

8. Referências Bibliográficas

1. Kaklamanos EG, Makrygiannakis MA, Athanasiou AE. Oral Health-Related Quality of Life throughout Treatment with Clear Aligners in Comparison to Conventional Metal Fixed Orthodontic Appliances: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 17 de fevereiro de 2023;20(4):3537.
2. Zhao R, Huang R, Long H, Li Y, Gao M, Lai W. The dynamics of the oral microbiome and oral health among patients receiving clear aligner orthodontic treatment. *Oral Dis*. março de 2020;26(2):473–83.
3. Marya A, Venugopal A, Vaid N, Alam MK, Karobari MI. Essential Attributes of Clear Aligner Therapy in terms of Appliance Configuration, Hygiene, and Pain Levels during the Pandemic: A Brief Review. Gazerani P, editor. *Pain Res Manag*. 8 de dezembro de 2020;2020:1–6.
4. Lin E, Julien K, Kesterke M, Buschang PH. Differences in finished case quality between Invisalign and traditional fixed appliances: *Angle Orthod*. 1 de março de 2022;92(2):173–9.
5. Luca L, Novara F, Margherini S, Tenconi C, Raspanti M. Scanning electron microscopy analysis of the growth of dental plaque on the surfaces of removable orthodontic aligners after the use of different cleaning methods. *Clin Cosmet Investig Dent*. dezembro de 2015;125.
6. Campobasso A, Lo Muzio E, Battista G, Ciavarella D, Crincoli V, Lo Muzio L. Taxonomic Analysis of Oral Microbiome during Orthodontic Treatment. Gasparro R, editor. *Int J Dent*. 28 de outubro de 2021;2021:1–12.
7. Contaldo M, Lucchese A, Lajolo C, Rupe C, Di Stasio D, Romano A, et al. The Oral Microbiota Changes in Orthodontic Patients and Effects on Oral Health: An Overview. *J Clin Med*. 16 de fevereiro de 2021;10(4):780.

8. Laine MA, Tolvanen M, Pienihäkkinen K, Söderling E, Niinikoski H, Simell O, et al. The effect of dietary intervention on paraffin-stimulated saliva and dental health of children participating in a randomized controlled trial. *Arch Oral Biol.* fevereiro de 2014;59(2):217–25.
9. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: A new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta.* agosto de 2007;383(1–2):30–40.
10. Neyraud E. Role of Saliva in Oral Food Perception. Em: Ligtenberg AJM, Veerman ECI, editores. *Monographs in Oral Science* [Internet]. S. Karger AG; 2014 [citado 8 de julho de 2023]. p. 61–70. Disponível em:
<https://www.karger.com/Article/FullText/358789>
11. Wang K, Zhou X, Li W, Zhang L. Human salivary proteins and their peptidomimetics: Values of function, early diagnosis, and therapeutic potential in combating dental caries. *Arch Oral Biol.* março de 2019;99:31–42.
12. Lin S, Huang L, Li J, Wen J, Mei L, Xu H, et al. Assessment of preparation time and 1-year Invisalign aligner attachment survival using flowable and packable composites: *Angle Orthod.* 1 de setembro de 2021;91(5):583–9.
13. da Silva VM, Ayub PV, Massaro C, Janson G, Garib D. Comparison between clear aligners and 2 × 4 mechanics in the mixed dentition: a randomized clinical trial. *Angle Orthod.* 1 de janeiro de 2023;93(1):3–10.
14. Al-Moghrabi D, Johal A, O'Rourke N, Donos N, Pandis N, Gonzales-Marin C, et al. Effects of fixed vs removable orthodontic retainers on stability and periodontal health: 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* agosto de 2018;154(2):167-174.e1.
15. Dallel I, Ben Salem I, Merghni A, Bellalah W, Neffati F, Tobji S, et al. Influence of orthodontic appliance type on salivary parameters during treatment. *Angle Orthod.* 1 de julho de 2020;90(4):532–8.

16. Premaraj T, Simet S, Beatty M, Premaraj S. Oral epithelial cell reaction after exposure to Invisalign plastic material. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* janeiro de 2014;145(1):64–71.
17. Galvão J, Proença L, Barroso H. Prevalência da cárie dentária e presença de bactérias cariogénicas no dorso lingual – Estudo seccional cruzado. *Rev Port Estomatol Med Dentária E Cir Maxilofac.* janeiro de 2012;53(1):11–6.
18. Mummolo S, Nota A, Albani F, Marchetti E, Gatto R, Marzo G, et al. Salivary levels of *Streptococcus mutans* and *Lactobacilli* and other salivary indices in patients wearing clear aligners versus fixed orthodontic appliances: An observational study. Bencharit S, editor. *PLOS ONE.* 24 de abril de 2020;15(4):e0228798.
19. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* fevereiro de 2001;85(2):162–9.
20. Putrino A, Barbato E, Galluccio G. Clear Aligners: Between Evolution and Efficiency — A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 11 de março de 2021;18(6):2870.
21. Zhang B, Huang X, Huo S, Zhang C, Zhao S, Cen X, et al. Effect of clear aligners on oral health-related quality of life: A systematic review. *Orthod Craniofac Res.* novembro de 2020;23(4):363–70.
22. Marti-Alamo S, Mancheno-Franch A, Marzal-Gamarra C, Carlos-Fabuel L. Saliva as a diagnostic fluid. Literature review. *J Clin Exp Dent.* 2012;e237-243.
23. Sifakakis I, Papaioannou W, Papadimitriou A, Kloukos D, Papageorgiou SN, Eliades T. Salivary levels of cariogenic bacterial species during orthodontic treatment with thermoplastic aligners or fixed appliances: a prospective cohort study. *Prog Orthod.* dezembro de 2018;19(1):25.
24. Carpenter GH. The Secretion, Components, and Properties of Saliva. *Annu Rev Food Sci Technol.* 28 de fevereiro de 2013;4(1):267–76.

9. Anexos

Anexo 1



TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

"Avaliação do pH salivar em pacientes ortodônticos tratados com alinhadores"

Pretende-se desenvolver um estudo de carácter científico na área de Ortodontia no Instituto Superior de Ciências da Saúde do Norte, para obtenção do grau de mestre em Medicina Dentária, em pacientes tratados com alinhadores (Invisalign®).

Será realizado um questionário, uma observação clínica e, posteriormente, uma recolha de saliva para medição do pH.

Este estudo não envolve procedimentos que não se enquadrem na prática clínica normal nem pretende testar novos produtos ou medicamentos.

Ao aceitar participar neste estudo, pode efetuar todas as questões que achar pertinentes para o seu esclarecimento. Em qualquer momento poderá ter acesso aos resultados obtidos que lhe serão facultados se assim o desejar.

Os dados que constam na ficha clínica serão apenas utilizados pelo investigador, sendo que a informação recolhida será tratada com a máxima confidencialidade e o seu nome codificado, tendo apenas os investigadores acesso a essa mesma informação para fins estatísticos. As amostras salivares recolhidas são despejadas na pia da cadeira do dentista.

A participação neste estudo é totalmente voluntária, não implicando quaisquer custos, podendo retirar o seu consentimento informado da participação a qualquer momento do estudo, sem necessidade de facultar explicações aos seus responsáveis.

Eu, _____, responsável legal de _____, autorizo que os dados do meu/seu processo sejam usados para este estudo e, declaro que fui devidamente informado e esclarecido dos objetivos da pesquisa supra citada, dos seus riscos e limitações e, concordo em participar voluntariamente no estudo.

Assino este documento de livre e espontânea vontade, estando ciente do seu conteúdo.

_____, ____ de _____, 202__

(Prof. Dr.ª Primavera Santos)

(Responsável Legal)

(Luís Carlos Costa Carqueijo)

Anexo 2

"Avaliação do pH salivar em pacientes ortodônticos tratados com alinhadores"

Nome:

Código:

Idade:

Data de nascimento:

Sexo:

Patologia Sistêmica:

Medicação:

Fumador:

Hora da Colheita:

Hora da última refeição e o que:

T0 – dia da colocação do 1º alinhador (__ / __ / __)

	Saliva Não Estimulada	Saliva estimulada
Medidor Digital		
Tiras de Papel Reativas		

T1 – __ semanas depois (__ / __ / __)

	Saliva Não Estimulada	Saliva estimulada
Medidor Digital		
Tiras de Papel Reativas		

T2 – __ semanas depois (__ / __ / __)

	Saliva Não Estimulada	Saliva estimulada
Medidor Digital		
Tiras de Papel Reativas		

Anexo 3

"Avaliação do pH salivar em pacientes ortodônticos tratados com alinhadores"

Protocolo de Recolha de Saliva Não Estimulada

É de extremo interesse ter em atenção os procedimentos para a recolha de saliva e o cumprimento de todas as instruções que se seguem para assegurar o mínimo erro de variação entre as recolhas e/ou erros de metodologia e viabilidade dos dados recolhidos.

A recolha da amostra da saliva será realizada apenas num momento, de forma não invasiva.

Antes da recolha

- ✓ Não ingerir alimentos, chicletes ou bebidas, no mínimo, 1 hora antes da colheita;
- ✓ Não escovar os dentes, no mínimo, nos 45 minutos que antecedem a recolha;
- ✓ Não deve ser efetuado nenhum tratamento dentário nas 24 horas antes da recolha;
- ✓ A amostra salivar com contaminação de sangue deve ser descartada e de novo recolhida.

Protocolo

1. Pedir ao paciente para armazenar a saliva na boca;
2. Colocar o copo de recolha junto à boca do paciente;
3. Numa posição confortável, com a cabeça ligeiramente inclinada para a frente, o paciente deve deixar cair a saliva dentro do copo de recolha;
4. Repetir o processo até obter a quantidade de saliva necessária;
5. Medição do pH salivar com dois métodos diferentes;
6. No método com tiras reativas, introduzir a tira na saliva durante 30s e no método com medidor digital até estabilizar o valor;
7. Descartar a saliva para um contentor especializado de lixo biológico.

Anexo 4

"Avaliação do pH salivar em pacientes ortodônticos tratados com alinhadores"

Protocolo de Recolha de Saliva Estimulada

É de extremo interesse ter em atenção os procedimentos para a recolha de saliva e o cumprimento de todas as instruções que se seguem para assegurar o mínimo erro de variação entre as recolhas e/ou erros de metodologia e viabilidade dos dados recolhidos.

A recolha da amostra da saliva será realizada apenas num momento, de forma não invasiva.

Antes da recolha

- ✓ Não ingerir alimentos, chicletes ou bebidas no mínimo, 1 horas antes da colheita;
- ✓ Não escovar os dentes, no mínimo, nos 45 minutos que antecedem a recolha;
- ✓ Não deve ser efetuado nenhum tratamento dentário nas 24 horas antes da recolha;
- ✓ A amostra salivar com contaminação de sangue deve ser descartada e de novo recolhida.

Protocolo

1. Mastigar aproximadamente 1g de parafina durante 30 segundos;
2. Pedir ao paciente para armazenar a saliva na boca;
3. Colocar o copo de recolha junto à boca do paciente;
4. Numa posição confortável, com a cabeça ligeiramente inclinada para a frente, o paciente deve deixar cair a saliva dentro do copo de recolha;
5. Repetir o processo até obter a quantidade de saliva necessária;
6. Medição do pH salivar com dois métodos diferentes;
7. No método com tiras reativas, introduzir a tira na saliva durante 30s e no método com medidor digital até estabilizar o valor;
8. Descartar a saliva para um contentor especializado de lixo biológico.

Anexo 5

Testes de Normalidade

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estatística	gl	Sig.	Estatística	gl	Sig.
T0X1	,106	28	,200 [*]	,955	28	,265
T0X2	,513	28	,000	,419	28	,000
T0X3	,104	28	,200 [*]	,951	28	,209
T0X4	,539	28	,000	,188	28	,000
T1X1	,137	28	,193	,972	28	,633
T1X2	,539	28	,000	,188	28	,000
T1X3	,159	28	,067	,917	28	,029
T1X4	,539	28	,000	,188	28	,000
T2X1	,110	28	,200 [*]	,950	28	,200
T2X2	,526	28	,000	,361	28	,000
T2X3	,128	28	,200 [*]	,953	28	,241
T2X4	,539	28	,000	,188	28	,000

*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

Tabela 3: Testes de distribuição normal

Anexo 6

	T0				T1				T2			
	Sem parafina		Com parafina		Sem parafina		Com parafina		Sem parafina		Com parafina	
	Medidor digital	Tiras de papel										
1	7,1	7	7,5	7	6,6	7	7,5	7	6,6	7	7,5	7
2	7,2	6	7,8	7	6,5	7	6,9	7	7,2	6	8	7
3	6,3	6	7	7	6,4	7	6,1	7	7,5	7	8,1	7
4	8,4	7	8,4	7	6,9	7	7	7	7,3	7	8	7
5	6,9	7	7,5	7	7,4	7	7,9	7	6,2	6	6,6	7
6	7,2	7	7,7	8	6,8	7	7,7	7	7,2	7	7,9	7
7	6,1	7	7,1	7	8,1	7	8,2	7	6,4	7	6,7	7
8	6,3	7	7,2	7	6,6	7	7,5	7	7,3	7	8,3	7
9	7,3	7	7,5	7	7,1	7	7,3	7	7,5	7	7,8	7
10	7,2	7	7,6	7	7,1	7	8,1	7	7,9	7	8,5	7
11	7,3	7	7,2	7	7,5	7	7	7	7	7	7,3	7
12	6,8	7	7,4	7	7,3	7	7,6	7	7,7	7	8,3	7
13	7	7	7,6	7	6,9	7	7,8	7	7,5	7	8	7
14	6,6	7	7,4	7	7,2	7	8	7	6,1	7	6,5	7
15	6,8	7	7,4	7	6,7	7	7,2	7	7,6	7	7,1	7
16	6,8	7	7,1	7	6,9	7	7,4	7	7,8	7	7,7	7
17	6,7	7	6,8	7	7,2	7	7,6	7	6,8	6	6,9	7
18	8	7	8,1	7	7,5	7	7,9	7	6,7	7	7,1	7
19	7,4	7	7,7	7	6,9	7	7,1	7	7,7	7	7,9	7
20	7,8	7	8,4	7	6,9	7	7,7	7	6,8	7	7,8	7
21	7,4	7	7,7	7	6,8	7	7,1	7	7,1	7	7,8	7
22	6,4	7	6,9	7	7,5	7	7,6	7	7,9	7	7,6	7
23	6,1	6	7	7	7,3	6	7,8	7	7,1	7	7,4	7
24	6,9	7	7,1	7	7,5	7	7,5	7	7	7	7,2	7
25	6,7	7	7,3	7	7,3	7	7,8	7	7,8	7	7,6	7
26	6,8	7	7,3	7	7,5	7	7,9	7	7,3	7	7,1	7
27	6,8	6	7,8	7	7,8	7	7,8	7	6,4	7	6,6	7
28	7	7	7,6	7	7,2	7	7,6	7	6,4	7	6,7	7

Tabela 4: Tabela de resultados

Anexo 7



Comissão de Ética

Exmo. Senhor Investigador
Luís Carlos Costa Carqueijo

N/Ref.º: CE/IUCS/CESPU-19/23

Data: 2023/setembro/27

Assunto: - Parecer relativo ao Projeto de Investigação: 15/CE-IUCS/2023

- Título do Projeto: "Avaliação do PH salivar em pacientes submetidos a tratamento ortodôntico com alinhadores - Estudo longitudinal"

- Investigador responsável: Luís Carlos Costa Carqueijo

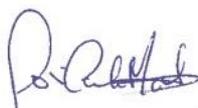
- Orientadora responsável: Prof. Doutora Primavera da Conceição Martins Sousa

Exmo. Senhor,

Informo V. Exa. que o projeto supracitado foi analisado na reunião da Comissão de Ética do IUCS, da CESPU, CrI, no dia 13/07/2023.

A Comissão de Ética é favorável à realização do projeto tal como apresentado.

Com os melhores cumprimentos.



Prof. Doutor José Carlos Márcia Andrade
Presidente da Comissão de Ética do IUCS



CESPU - INSTITUTO UNIVERSITÁRIO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
(ANTERIOR INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - NORTE)
DENOMINAÇÃO E RECONHECIMENTO DE INTERESSE PÚBLICO ALTERADOS PELO DECRETO-LEI Nº 57/2015, DE 20-04
RUA CENTRAL DE GANDRA, 1317, 4585 116 - GANDRA PRD - T. +351 224 157 100 - F. +351 224 157 101
CESPU - COOPERATIVA DE ENSINO SUPERIOR, POLITÉCNICO E UNIVERSITÁRIO, CRL
CONTR: 501 577 840 - CAP. SOCIAL 1.250.000,00 EUR - MAT. CONS. R. C. PORTO Nº 216 - WWW.CESPU.PT

Tabela 5: Parecer Comissão de Ética do IUCS, CESPU