



UNIÃO EUROPEIA

Fundos Europeus Estruturais
e de Investimento

PROPOSTA DE CANDIDATURA

PARTE B

(ANEXO TÉCNICO)


SISTEMA DE INCENTIVOS À INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO (SI I&DT)

AVISO Nº 31/SI/2017

PROJETOS EM CO-PROMOÇÃO



Na preparação da sua candidatura, por favor siga a estrutura (tópicos) deste template. O mesmo foi desenhado com o objetivo de assegurar que os aspetos importantes do projeto fiquem evidentes e claros de forma a permitir aos peritos avaliadores uma avaliação eficaz.

 **Limites de páginas:** As secções não devem no seu conjunto ultrapassar as **70 páginas** (excluindo as páginas dedicadas à apresentação dos beneficiários e à apresentação dos Curriculum Vitae dos recursos críticos).

O tamanho mínimo da letra é 11 pontos. As páginas devem seguir o tamanho A4, e todas as margens (superior, inferior, esquerda, direita) devem ter pelo menos 3 cm (excluindo cabeçalhos e rodapés).

O índice do anexo técnico não deve ser alterado.

Após preenchimento, o anexo deverá ser convertido para o formato PDF (Portable Document Format) e submetido (por upload) previamente à submissão da candidatura.

Índice

| | |
|---|----|
| Acrónimo e Título do Projeto: | 4 |
| Síntese (Português) | 4 |
| Síntese (Inglês) | 6 |
| 1. Descrição do projeto com identificação dos objetivos e metas | 8 |
| 1.1. Descrição do problema | 8 |
| 1.2. Objetivos | 9 |
| 1.3. Conceito e solução proposta | 11 |
| 1.4. Descrição do estado da arte e identificação das características inovadoras do produto/processo/serviço objeto do projeto | 13 |
| 2. Plano de Implementação do projeto | 16 |
| 2.1. Estrutura e lógica do plano de trabalhos | 16 |
| 2.2. Descrição detalhada das atividades e tarefas | 20 |
| 2.3. Apresentação do consórcio | 30 |
| 2.4. Gestão do projeto | 34 |
| 2.5. Descrição e justificação do plano de investimentos | 39 |
| 3. Impacto do projeto | 41 |
| 3.1. Estratégia de Valorização Económica dos Resultados do Projeto | 41 |
| 3.2. Plano de divulgação alargada de resultados | 42 |
| 4. Mérito do projeto | 45 |

Acrónimo e Título do Projeto:



conceção e desenvolvimento de discos bioativos para tratamento de disfunções da articulação temporomandibular

Síntese (Português)

As disfunções temporomandibulares (DTM) são a causa mais comum de dor orofacial de origem não dentária. As DTM podem ser atribuídas a um grupo heterogéneo de patologias que afetam a articulação temporomandibular (ATM), os músculos do maxilar ou ambos. Quanto aos primeiros, os pacientes que sofrem de DTM severa beneficiariam com a existência de uma solução aloplástica adequada para mimetizar o disco da ATM. De facto, mesmo com uma intensa investigação neste domínio, não existe um método apropriado que contribua para uma satisfatória reconstrução completa da ATM. Atualmente, não existem opções aloplásticas para substituir de forma segura e eficaz um disco degenerado e não reparável em humanos. Acreditamos que as falhas dos implantes são, geralmente, devido à falta de conhecimento completo sobre características celulares, bioquímicas e biomecânicas do disco. Assim, há uma evidência clara de altos valores de recorrência (> 50%) ao usar as técnicas de reconstrução disponíveis (por exemplo, silicone, fáscia temporal, gordura bucal). Estas técnicas estão associadas também a complicações por desgaste do material e agravamento da sintomatologia. Do mesmo modo, para regenerar a cartilagem articular à base de implantes bioativos que imitam a estrutura e função dos tecidos continua a ser um grande desafio. O principal objetivo do presente projeto é desenvolver uma nova abordagem de medicina regenerativa para reconstruir o disco da ATM, usando um método baseado em fabricação aditiva. É uma abordagem longitudinal e integrada, focada na caracterização (anatômica e mecânica) do disco, desenvolvimento de implantes que mimetizem o disco original, testes de simulação computacional e *in vitro*, e testes *in vivo* de implantes em estudos pré-clínicos com metodologia rigorosa. Para atingir os objetivos referidos, uma equipa multidisciplinar irá integrar conhecimento diversificado que irá convergir para o desenvolvimento de um novo implante. Além disso, a equipa proposta tem uma forte experiência no desenvolvimento de novos biomateriais, nos métodos de processamento (por exemplo, os processos de extrusão inovadores para produzir estruturas com topologia

controlada) e investigações realizadas em modelo animal. Inicialmente, os discos da ATM serão extraídos do modelo ovino para serem caracterizados. Alguns testes preliminares já foram realizados, mostrando que é possível obter o modelo 3D do disco através de um sistema de digitalização 3D de luz branca; a confiabilidade intra-avaliador e inter-avaliador mostrou consistência muito forte para os resultados obtidos. Para a avaliação das propriedades mecânicas, um tensómetro instrumentado será usado para avaliar a curva tensão-deformação tanto para compressão quanto para tensão. Reunindo os dados obtidos em relação ao modelo 3D e as propriedades mecânicas, o método dos elementos finitos será usado para prever o comportamento mecânico do disco da ATM. Em segundo lugar, os novos biomateriais promissores serão desenvolvidos antes do processamento. Pelo menos 3 procedimentos experimentais serão utilizados, pois já apresentaram resultados encorajadores em investigações anteriores realizadas pela equipa do projeto. Para o processamento desses biomateriais, será utilizado um novo sistema que permitirá associar as técnicas de extrusão e de fotopolimerização no mesmo implante. Isso proporcionará estruturas híbridas que devem imitar o disco nativo e ser coerentes com as análises realizadas. Em terceiro lugar, as estruturas que cumpram os requisitos estabelecidos serão testados *in vitro*, incluindo avaliação de propriedades anatómicas e mecânicas, conforme realizado para os discos nativos. Os testes de citocompatibilidade, viabilidade celular, degradação enzimática e percentagem da perda de peso também serão testadas. Finalmente, os implantes produzidos pelo método descrito através de um processo rigoroso serão testados em ambos os lados dos modelos ovinos por métodos cirúrgicos minimamente invasivos. Os ensaios *in vivo* permitirão um follow-up de 9 meses, após o qual os animais serão sacrificados. Através de avaliadores em ocultação para a intervenção será observada a capacidade de adaptação da ATM ao novo implante e a capacidade de regeneração do implante. O tecido regenerado será avaliado por análise histológica (outcome primário), imagiológica e avaliação funcional. A novidade do projeto reside na pesquisa de novos biomateriais e técnica de projeto para a reconstrução da fibrocartilagem com base numa necessidade clínica.

No **-bio-discus**, pretendemos ir além do estado da arte sugerindo futuras tendências para reduzir a reanquiose da ATM desenvolvendo o primeiro implante que imita as características celulares, bioquímicas e biomecânicas do disco nativo da ATM.

Síntese (Inglês)

The most prevalent orofacial pain disorders of nondental origin are the Temporomandibular disorders (TMD). Those disorders can be due to a heterogeneous group of pathologies affecting the temporomandibular joint (TMJ), the jaw muscles, or both. Regarding the former, patients suffering from TMJ ankylosis and severe dysfunctional TMJ would benefit with the existence of an appropriate alloplastic solution to mimetize TMJ disk. In fact, even with intensive research, there is no appropriate method that would lead to a complete satisfactory TMJ reconstruction. Currently, no alloplastic options exist to safely and effectively replace a degenerative, non-repairable TMJ disk in humans. We do believe that implants failures are usually due to lack of complete knowledge on cellular, biochemical and biomechanical characteristics of TMJ disk. Thus, there is a clear evidence of high recurrence values (>50%) when using the available reconstruction techniques (e.g. silicone, temporal fascia, buccal fat). Likewise, to regenerate articular cartilage based on bioactive implants that mimic the tissues zonal structure and function remains a great challenge. The main aim of the present project is to develop a novel regenerative medicine approach to reconstruct the TMJ disk, using a scaffold-based method. It is a longitudinal and integrated approach focusing on the characterization (anatomical and mechanical) of the TMJ disk, development of scaffolds that mimic the original disk, in vitro and FEM simulation testing and implementation of the implants that pass our rigorous screening. In order to achieve the referred aims, a multidisciplinary team will enrol in this project bringing diverse knowledge that will converge in the development of the new implant. Furthermore, the proposed team has a strong experience working with the development of new biomaterials, their processing methods, and investigations conducted in animal models. Initially, TMJ disks will be extracted from the ovine model to be anatomical and mechanical characterized. Some experiments were already carried on, showing that it is suitable to obtain the 3D model of the disk through a white light 3D scanning system; intra-rater and inter-rater reliability showed very strong consistency for the obtained results. For the mechanical properties assessment, a instrumented tensometer will be used to assess the stress-strain curve for both compression and tension. Gathering the obtained data regarding the 3D model and the mechanical properties, FEM will be used to predict the mechanical behaviour of the TMJ disk. Secondly, promising new biomaterials will be developed before processing. At least 3 experimental procedures will be used, as they already presented encouraging results in previous investigations taken by the research team. For processing those biomaterials, a novel system that enables extrusion and hydrogels photopolymerization in the same scaffold will be developed. This will provide hybrid structures that should mimic the native disk and be coherent with the performed FEM analysis. Thirdly, the

scaffolds that accomplish the established requirements will go through in vitro testing, including anatomical and mechanical properties assessment as performed for the native disks. Citocompatibility, cell viability, enzymatic degradation, percentage of weight loss will also be tested. Finally, the produced implants that pass the rigorous screening will be implemented in both sides of TMJ ovine models by mini invasive surgical methods. The in vivo trials will allow the evaluation of 9 months of recovery, after which animals will be sacrificed. In an experienced laboratory of Histology and Comparative Pathology a double blind TMJ analysis will allow to support the adaptive capacity of TMJ to the new implant. The regenerated tissue will be evaluated by morphometric analysis and functional assessment. The project novelty resides on the research of new biomaterials and design technique for cartilage reconstruction based on a real clinical problem.

In **-bio-discus** we intend to go beyond the state-of-the-art suggesting future trends to reduce TMJ re-ankylosis developing the first implant that mimics the cellular, biochemical and biomechanical characteristics of the TMJ disk.

| | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Empresa líder do projeto: | Instituto Português da Face |
|----------------------------------|-----------------------------|

| | |
|---|---|
| 1 - Total de copromotores (2+3): | 3 |
| 2 - Empresas | 2 |
| 3 - Entidades Não Empresariais do Sistema de I&I | 1 |
| 4 - Parceiros: | 0 |

| | |
|---------------------------|------------------------|
| Data de início: | 01 de janeiro de 2019 |
| Data de conclusão: | 31 de dezembro de 2021 |
| Duração (meses): | 36 meses |

Lista de copromotores

| N.º | NIF | Designação Social da Entidade | Tipo de Entidade | Entidade NE do SI&I | Público/Privado |
|-----|-----------|-------------------------------|------------------|---------------------|-----------------|
| 1 | 514183675 | IPFace | Empresa | Não | Privado |
| 2 | 506971244 | IPLeiria | Centro de I&D | Sim | Público |
| 3 | 510222480 | AMCubed | Empresa | Não | Privado |

1. Descrição do projeto com identificação dos objetivos e metas

1.1. Descrição do problema

A articulação temporomandibular (ATM) é uma bicondilomeniscartrose complexa do corpo humano, formada entre o osso temporal e o côndilo mandibular. Um disco fibrocartilaginoso localiza-se entre a fossa temporal e o côndilo tendo como principais funções: absorver o impacto, distribuir as cargas mastigatórias, diminuir a incongruência entre as estruturas ósseas e lubrificar as superfícies de movimento mastigatório. Decorrente da sua elevada solicitação diária (mastigar, falar, etc., totalizando mais de 2000 movimentos diários), trata-se de uma articulação onde frequentemente ocorrem lesões. Representam a principal causa de dor orofacial de origem não dentária, podendo estar associadas a morbilidade nos doentes com patologia mais avançada (categoria 3-5 na classificação de *Dimitroulis*). Essas lesões inibem a pessoa de manter a sua atividade diária básica de forma funcional, acarretando dores e limitações ao nível de abrir e fechar a boca. No entanto, as soluções para este problema são escassas e na maioria das vezes não permitem repor a funcionalidade perdida. O tratamento recomendado é predominantemente cirúrgico, sendo maioritariamente realizada através de discopexia ou discectomia. Os resultados destas intervenções constituem um atual tema de debate, principalmente no caso da discectomia, uma vez que a ATM fica sem o disco articular.

A engenharia de tecidos, que emergiu nos anos 70, tem pautado as novas descobertas para o desenvolvimento de implantes que permitam regenerar tecidos lesionados. Os avanços têm sido inúmeros em várias aplicações (e.g. osso, pele, cartilagem hialina), no entanto, poucos no que se refere às disfunções da ATM. Fundamentalmente, pelo elevado desafio, decorrente da elevada complexidade, que esta estrutura apresenta. Em 1991, a primeira tentativa de produzir implantes sintéticos para ATM em Teflon (Proplast-Teflon®) causou degeneração óssea progressiva devido a uma resposta do corpo estranho mediada imunologicamente, o que causou graves consequências para os pacientes. Naquela época, faltava uma clara e completa compreensão das características do disco, bem como da sua função. Posteriormente, várias experiências foram realizadas para identificar um biomaterial apropriado para a construção de um implante adequado, biomecânica e biologicamente. Essas experiências trouxeram uma significativa contribuição para a compreensão do mecanismo de substituição do disco da ATM, mas ainda está em falta uma abordagem sistemática que permita objetivar a medicina translacional.

O exposto, permite perceber o problema existente para os pacientes com disfunções da ATM, revelando a importância de realizar trabalhos que permitam desenvolver

discos bioativos que possam ser implantados no paciente, tendo em vista a criação de neotecido.

1.2. Objetivos

De forma a obter um disco bioativo que mimetize o disco nativo, é obrigatório que ensaios 3D *in vitro*, sejam validados com resultados *in vivo*. No entanto, devido à dificuldade em imitar a estrutura zonal do disco nativo, esta tem sido uma difícil barreira para o sucesso da maioria das técnicas de reparação e regeneração. Barreira essa que só pode ser ultrapassada, com o desenvolvimento de biomateriais e técnicas de processamento, que otimizem as propriedades mecânicas e biológicas **-bio-discus** permitirá desenvolver os primeiros discos de arquitetura e morfologia customizada, recorrendo a compósitos controlados.

A engenharia de tecidos é um campo científico multidisciplinar, aplicando uma ampla variedade de metodologias. Assim, as equipas de pesquisa multidisciplinar podem fornecer contributos adequados para o seu desenvolvimento. Um dos principais objetivos é produzir substitutos biológicos para restaurar, manter ou melhorar a função do tecido, utilizando estruturas de suporte biocompatíveis e biodegradáveis. Uma das abordagens que nos parece mais adequada para o fazer, será por recurso à fabricação aditiva. De facto, esta parece ser uma limitação de investigações passadas, onde métodos convencionais foram utilizados, produzindo resultados pouco fiáveis. A fabricação aditiva permite uma elevada capacidade, e reprodutibilidade, para produzir estruturas 3D complexas com elevado nível de controle, geometria predefinida, tamanho e interligação dos poros.

Portanto, um esforço contínuo para construir novas estruturas que podem imitar o disco da ATM parece fundamental para o sucesso clínico generalizado. Isso só pode ser alcançado, incluindo estudos *in vitro* e *in vivo*.

Assim, podemos enumerar como principais objetivos do presente projeto:

- 1) desenvolver um compósito (à base de colagénio) que promova propriedades biomecânicas e biológicas similares à da fibrocartilagem humana (a ser patenteado);
- 2) conceber uma bioimpressora que permita o processamento de compósitos por extrusão, ao mesmo tempo que permite a deposição e fotopolimerização de hidrogéis;
- 3) obter discos bioativos, com adequada resposta *in vitro* e *in vivo* (a ser patenteado e avançado para ensaios pré-clínicos).

Desafio e objetivos científicos:

Inicialmente, pretende-se identificar as limitações existentes para permitir objetivar o desenvolvimento de biomateriais e o seu processo de fabricação que, por características próprias dos produtos, pretendem aproximar a comunidade médica do trabalho de laboratório. Desta forma, é possível fortalecer o trabalho existente para soluções otimizadas. Este projeto irá desenvolver um sistema inovador para a utilização de recursos naturais em biofabricação, aliando-se às novas tecnologias no âmbito do fabrico aditivo ao explorar dinâmicas acentuadas entre as valências dos produtos naturais e os implantes customizados para aplicação em regeneração de tecidos. Estas soluções customizadas encontradas pretendem contribuir para os problemas colaterais que advêm destas situações, assim como as complicações inerentes às tradicionais técnicas de transplante. Para isso é necessário a caracterização e avaliação do uso dos compósitos nas tecnologias de biofabricação.

Desafio e objetivos tecnológicos:

O **-bio-discus** vai envolver o uso de tecnologias de bioimpressão 3D oferecendo novas oportunidades quer para o fabrico “on-demand” de implantes, quer no desenvolvimento de produtos de acordo com as especificidades de cada indivíduo. Pretende-se dar origem a produtos inovadores e de elevado valor acrescentado para a área da saúde. Pretende-se desenhar e implementar uma unidade piloto protótipo de ambiente laboratorial (com parte de esterilização) orientada para a produção e formulação de compostos para aplicações médicas com funcionalidades especiais, de forma a poder entrar no mercado no âmbito dos implantes que poderão fornecer soluções para laboratórios de investigação nos domínios da biotecnologia e a longo prazo diretamente o circuito de clínica.

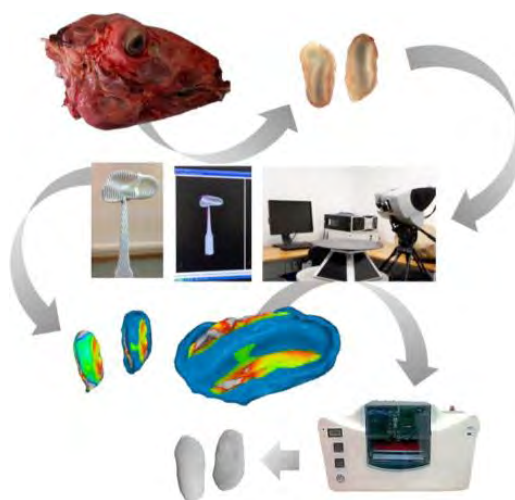
Desafio e objetivos estratégicos:

Com a instalação da unidade piloto protótipo de ambiente laboratorial, a empresa IPFACE pretende entrar no mercado no âmbito de implantes bioativos para a regeneração do disco da ATM, que poderão fornecer soluções para laboratórios de investigação nos domínios da biotecnologia e a longo prazo entrar no circuito de clínicas. Tendo em conta as limitações existentes da empresa e analisando objetivamente a conceção e a implementação deste sistema, fará todo o sentido recorrer ao auxílio do CDRsp-IPLeiria devido ao seu conhecimento, experiência e domínio técnico/científico nas áreas de Biofabricação e à AMCubed pela sua expertise em Engenharia Mecânica para auxiliar o desenvolvimento do projeto proposto.

1.3. Conceito e solução proposta

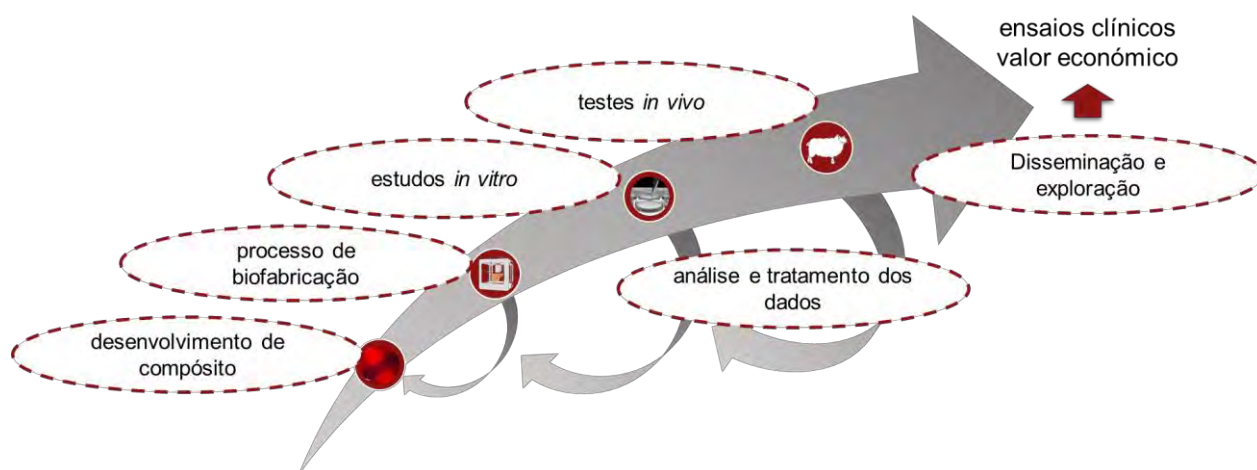
Historicamente a discectomia da ATM é a técnica cirúrgica mais realizada para tratamento de patologia intra-articular. Com vários estudos a evidenciar resultados satisfatórios pós-discectomia, esta técnica continua a ser utilizada com frequência, sendo no entanto controversa por eliminar da articulação um elemento estrutural importante, o disco articular. Vários grupos tentaram, através de estudos pré-clínicos, compreender o efeito histológico da discectomia mas os resultados foram dispares tornando-os inconclusivos. A heterogeneidade dos resultados pode estar associada a: (1) uso de diferentes modelos de animais, (2) desenhos de estudo pouco rigorosos, (3) uso da articulação contralateral como controlo, (4) limitação das variáveis estudadas à radiologia e histologia.

No entanto, com os avanços tecnológicos que têm existido no domínio da engenharia biomédica, é exetável que ocorra o desenvolvimento de novos implantes topologicamente customizados ao paciente. A proposta passa por uma aprofundada compreensão das características biomecânicas e biológicas dos discos nativos da ATM (modelo animal e modelo humano), como forma de compreender os requisitos a cumprir no implante. Antecedendo a realização do **-bio-discus**, houve a realização de trabalho preliminar envolvendo o IPFace e o IPLeiria. Já se demonstrou a validade de utilização do modelo ovino para o estudo da ATM, assim como se analisou os efeitos das técnicas cirúrgicas sobre o desempenho da articulação. Assim, no projeto, pretende-se aprofundar essa avaliação, recorrendo no modelo animal da ovelha black merino; acoplando o modelo humano com a literatura científica existente e os dados imagiológicos (com posterior recurso a análises de elementos finitos). Posteriormente, serão dados passos sequenciais no desenvolvimento otimizado de implantes que mimetizem os discos nativos, conforme ilustrado abaixo.



Os estudos pré-clínicos assumem um papel importante para o desenvolvimento da medicina, representando uma indispensável fronteira entre a investigação *in vitro* e os ensaios clínicos em humanos. Um fármaco ou dispositivo médico inicia o seu desenvolvimento com múltiplos testes e ensaios *in vitro*. Após verificados os perfis de toxicidade e/ou viabilidade celular seguem-se estudos em animais para avaliar o comportamento do fármaco ou dispositivo (e.g. metabólico, farmacocinético, farmacodinâmico e perfis de segurança).

Quando analisados os estudos pré-clínicos mais relevantes na área da ATM ($n = 32$) foi possível verificar que, além das incertezas em relação ao animal mais apropriado a utilizar, nenhum estudo respeitava as *ARRIVE guidelines*. Como tal, o **-bio-discus** irá proceder em conformidade com as referidas *guidelines*, orientando-se pelo fluxograma abaixo ilustrado.



De um modo sumário, podemos enumerar que iniciaremos o projeto por atualizar o conhecimento na área (sendo uma área emergente, tem-se constatado uma constante produção científica que auxiliará à atividade 1) e definindo detalhadamente a abordagem técnico-científica. Na atividade 2 será criado um ciclo de tarefas entre modelos virtuais, otimização de biomateriais e de processos. Aqui será dado particular relevo ao recurso a biomateriais naturais (e.g. colagénio e celulose (bacteriana e não-bacteriana)). Obtendo resultados satisfatórios como prova de conceito, serão desenvolvidos e otimizados os protótipos a serem validados em ambiente laboratorial (atividade 3). Só após obtido um elevado grau de sucesso em termos biomecânicos e biológicos, os implantes desenvolvidos serão testados no modelo animal, ao longo da atividade 4. Quer a prestação da articulação (em regime de follow-up), como a formação de neotecido, serão devidamente avaliadas. A promoção de divulgação dos

resultados do projeto ocorrerá através de diversos mecanismos (atividade 5), sendo que será privilegiada a produção de trabalho científico com interação e coautoria de membros dos diferentes co-promotores. A atividade 6 será realizada durante toda a duração do projeto, assegurando um tratamento e análise de dados adequados, bem como, um gerenciamento apropriado do projeto.

1.4. Descrição do estado da arte e identificação das características inovadoras do produto/processo/serviço objeto do projeto

A articulação temporomandibular (ATM) é a articulação responsável pela relação do côndilo mandibular com a cavidade glenóide do osso temporal. Esta articulação contempla um disco articular, uma importante unidade funcional da ATM, interposto entre as duas superfícies ósseas, contribuindo para o movimento harmonioso desta articulação. Trata-se da articulação mais utilizada do corpo humano, contabilizando cerca de 2000 movimentos por dia. A ATM é essencial para manter as funções básicas oromaxilares do dia-a-dia (e.g. mastigar, falar, deglutir e bocejar).

Relativamente à problemática do modelo animal mais adequado para investigação da ATM, em termos pré-clínicos na área de regeneração intra-articular e desenvolvimento de materiais de interposição articular a literatura não é clara, consensual ou unânime. Se por um lado o rato parece ser um modelo adequado para estudos pré-clínicos relacionados com investigação de mecanismos inflamatórios e dor na ATM, animais de maior porte serão necessários para compreender corretamente o comportamento de biomateriais intra-articulares, condição essencial para evoluir para uma medicina de translação.

A par com outras articulações móveis, a ATM é caracterizada por ter uma membrana sinovial que reveste a cápsula articular, englobando as superfícies articulares. A articulação é dividida em compartimento superior e inferior pelo disco articular fibrocartilaginoso, permitindo um deslizamento suave destas estruturas ósseas. O disco articular é composto por uma população mista de fibroblastos e condrócitos que secretam maioritariamente colagénio tipo 1. O disco é na sua grande maioria avascular, aneural e alinfático. As características da ATM e do disco articular são únicas e não devem ser comparadas por exemplo ao menisco do joelho. O disco articular tem como principais funções lubrificar a ATM, absorver/distribuir as forças mastigatórias e estabilizar o movimento desta articulação. Em média no adulto o disco tem 19 mm no sentido mesiolateral e 13 mm no sentido anteroposterior. A superfície inferior do disco apresenta uma excelente adaptação à forma do côndilo articular, reduzindo assim os níveis de atrito nos movimentos de rotação e translação. A membrana sinovial desempenha um papel importante na função da articulação, principalmente na

produção de líquido sinovial, principal fonte de nutrientes para o disco e cartilagem articular. A cartilagem que reveste a superfície óssea é não hialina tornando esta articulação atípica. Os condrócitos que caracterizam a cartilagem hialina podem ser identificados em 4 zonas na cartilagem: superficial, média, profunda e calcificada. Em contraste, a cartilagem da ATM tem zonas de fibrocartilagem e de cartilagem tipo hialina representada por uma zona fibrosa superficial fibroproliferativa e uma zona inferior com características hialina. Esta zona inferior apresenta sobretudo colagénio tipo 1 e fibroblastos. Na camada inferior são encontradas células mesenquimais indiferenciadas, dando o nome de zona proliferativa, constituindo uma zona reserva para a camada fibrosa superficial.

Esta articulação desempenha também uma função importante no crescimento da mandíbula, pois o côndilo tem uma área de atividade de crescimento. No recém-nascido, a fossa mandibular é aplanada e não existe eminência articular. Só após a erupção dos primeiros dentes definitivos, por volta dos 6-7 anos de idade, a eminência articular começa a ser mais proeminente e a fossa temporal a ser moldada pelo côndilo.

As disfunções temporomandibulares (DTM) podem resultar de diversos fatores etiológicos como o trauma, perda de dentes, parafunções, infecção, autoimunidade, sobrecarga articular e diminuição da lubrificação articular. As DTM representam a principal causa de dor orofacial de origem não-dentária no humano. Estas disfunções têm assumido uma importância crescente na comunidade médica, pela relevante prevalência na população geral (5-32,5%), pelo grande impacto na qualidade de vida dos doentes e custos importantes para os sistemas de saúde. Tamaña incidência levou a que se preveja que no ano de 2030 dupliquem as intervenções cirúrgicas com próteses totais da ATM nos Estados Unidos. Concomitantemente, a comunidade científica tem-se debruçado exaustivamente sobre esta temática, levando a um crescimento evidente dos trabalhos publicados na Web of Science® (Figura abaixo).

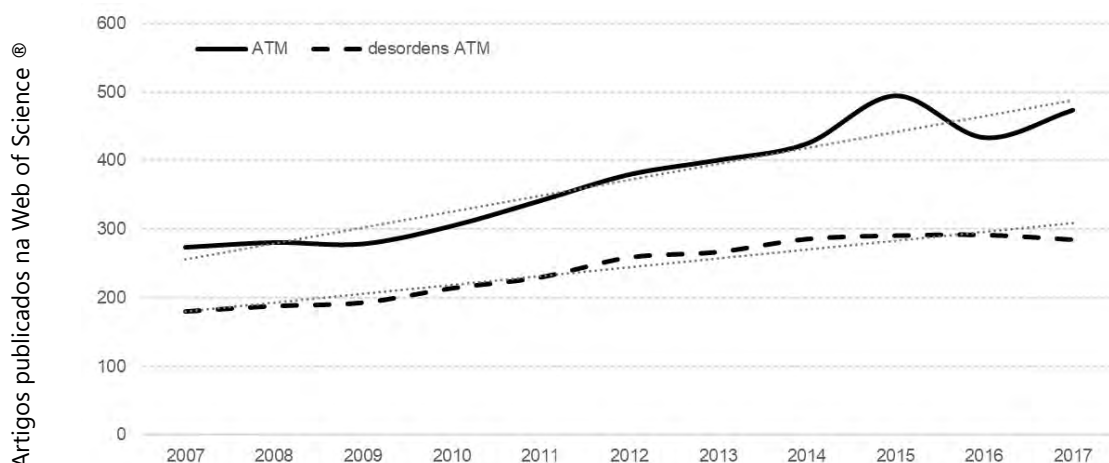


Ilustração representativa do número e linha de tendência de trabalhos originais publicados na Web of Science® no domínio da ATM e das disfunções da ATM.

Recentemente, foi proposta uma abordagem interessante. Um grupo de pesquisa dos EUA usou um implante composto por matriz extracelular derivada de porco para reconstruir o disco da ATM (Brown et al., 2012)¹. Embora usassem um modelo canino, eles tiveram resultados promissores que deveriam ser explorados, nomeadamente com modelos mais parecidos com humanos. Outra investigação com resultados interessantes usou poli (glicerol de sebacato) (PGS) como biomaterial para produção de scaffold porosa (Hagandora et al., 2012)². Com resultados interessantes, esses autores mostraram que a densidade e o tempo de cultura celular deveriam ser considerados para testes in vitro. Assim, os ensaios in vivo e outras abordagens para fabricação de scaffolds que melhorem a semelhança com os discos nativos ainda não foram desenvolvidos. Uma vez que o disco ATM é relativamente avascular e não se regenera ou se repara naturalmente in vivo, tornou-se um alvo para a engenharia de tecidos (Hagandora et al., 2012)². Na verdade, o tecido da cartilagem tem uma estrutura muito singular que desafia vários grupos de pesquisa para conseguir sua regeneração.

No domínio oral e maxilofacial, uma variedade de técnicas foram descritas na literatura, mas nenhuma técnica demonstrou ser universalmente bem sucedida na redução da recorrência da anquilose e reprodução da função ATM. Devido a essas limitações e ao desenvolvimento de novas tecnologias para a engenharia de implantes, é obrigatório envolver os esforços sobre esta questão.

¹ Brown, B. N., et al. (2012). Inductive, scaffold-based, regenerative medicine approach to reconstruction of the temporomandibular joint disk. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(11), 2656-2668.

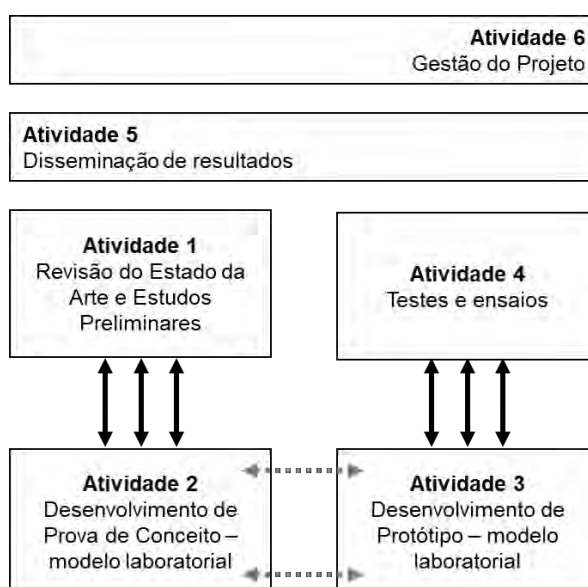
² Hagandora, C. K. et al. (2012). Poly (glycerol sebacate): a novel scaffold material for temporomandibular joint disc engineering. *Tissue engineering Part A*, 19(5-6), 729-737.

| Características Inovadoras | Unidade medida | Situação no Mercado | Objetivos do Projeto | Importância Relativa (%) |
|--|----------------------------|--|---|--------------------------|
| Bioimpressora customizada de pequenas dimensões | n = 1: M2 | Existem alguns modelos no mercado internacional (e.g. Cellink), demasiado dispendiosos | Conceber um equipamento que possa funcionar em ambiente estéril, não sendo necessário integrá-lo numa câmara de fluxo laminar | 30% |
| Desenvolvimento de biodiscos, com validação in vitro e in vivo | 12: M3, 6: M5, 2: M6 | Não existe | Avaliar as estruturas tridimensionais produzidas através de testes in vitro e in vivo | 70% |

2. Plano de Implementação do projeto

2.1. Estrutura e lógica do plano de trabalhos

O projeto proposto consiste em 6 atividades interligadas, como apresentado na figura. Cada uma destas atividades integra várias tarefas específicas, que serão realizadas com recursos humanos e técnicos da empresa líder e co-promotores envolvidos, que foram selecionados de acordo com as competências e capacidades necessárias para responderem aos desafios propostos em candidatura. As tarefas propostas pelo consórcio estão suficientemente detalhadas, são as estritamente necessárias e correspondem aos trabalhos que têm de ser realizados para atingir os objetivos do projeto, bem como existem um conjunto de milestones, que estão devidamente adequados e definidos para um eficaz controlo e acompanhamento do projeto. As atividades do projeto têm como responsáveis os promotores que detêm mais competências, ou conhecimentos críticos para o desenvolvimento das mesmas.



Identificação das Atividades de I&DT

| Nº da Atividade | Designação da Atividade | Classificação | Entidade responsável |
|-----------------|--|------------------------------|----------------------|
| 1 | Revisão do Estado da Arte e Estudos Preliminares | Investigação Industrial | IPFace |
| 2 | Desenvolvimento de Prova de Conceito – modelo laboratorial | Investigação Industrial | IPFace |
| 3 | Otimização de Protótipo – modelo laboratorial | Desenvolvimento experimental | CDRsp-IPLeiria |
| 4 | Testes e ensaios | Desenvolvimento experimental | IPFace |
| 5 | Disseminação de resultados | Gestão Técnica | CDRsp-IPLeiria |
| 6 | Gestão do Projeto | Gestão Técnica | IPFace |

Calendarização das atividades/tarefas

| Atividade 1 | | Revisão do Estado da Arte e Estudos Preliminares | |
|--------------|---|--|-------------------|
| Nº de Tarefa | Designação da Tarefa | Data de Início | Data de Conclusão |
| 1.1 | Atualização do Estudo do Estado da Arte: Caracterização de práticas correntes | 01-01-2019 | 31-03-2019 |
| 1.2 | Planeamento Técnico/Científico detalhado, com normas e requisitos | 01-01-2019 | 30-06-2019 |

| Atividade 2 | | Desenvolvimento de Prova de Conceito – modelo laboratorial | |
|--------------|--|--|-------------------|
| Nº de Tarefa | Designação da Tarefa | Data de Início | Data de Conclusão |
| 2.1 | Desenvolvimento do modelo virtual | 01-01-2019 | 31-12-2019 |
| 2.2 | Desenvolvimento e otimização dos biomateriais | 01-04-2019 | 31-03-2020 |
| 2.3 | Desenvolvimento e otimização dos processos de bioimpressão | 01-08-2019 | 30-09-2020 |
| 2.4 | Conceção, desenvolvimento e otimização do modelo físico | 01-04-2019 | 30-09-2020 |

| Atividade 3 | | Otimização de Protótipo – modelo laboratorial | |
|--------------|--|---|-------------------|
| Nº de Tarefa | Designação da Tarefa | Data de Início | Data de Conclusão |
| 3.1 | Validação laboratorial do modelo | 01-01-2020 | 31-12-2020 |
| 3.2 | Integração de protótipo final em ambiente laboratorial | 01-01-2020 | 31-03-2021 |

| Atividade 4 | | Testes e Ensaaios | |
|---------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Nº de Tarefa | Designação da Tarefa | Data de Início | Data de Conclusão |
| 4.1 | Produção de séries em ambiente cirúrgico | 01-10-2020 | 30-12-2021 |
| 4.2 | Validação em ambiente cirúrgico | 01-01-2021 | 31-12-2021 |

| Atividade 5 | | Disseminação de resultados | |
|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Nº de Tarefa | Designação da Tarefa | Data de Início | Data de Conclusão |
| 5.1 | Promoção e divulgação de resultados | 01-06-2019 | 31-12-2021 |

| Atividade 6 | | Gestão do Projeto | |
|---------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Nº de Tarefa | Designação da Tarefa | Data de Início | Data de Conclusão |
| 6.1 | Gestão/acompanhamento técnico e administrativo/ financeiro | 01-01-2019 | 31-12-2021 |

Cronograma do projeto:

-bio-discus

conceção e desenvolvimento de discos bioativos para tratamento de distúrbios da articulação temporomandibular

[illegible]

2.2. Descrição detalhada das atividades e tarefas

| Nº de Atividade | Título da Atividade |
|---|--|
| 1 | Revisão do Estado da Arte e Estudos Preliminares |
| Objetivos da Atividade | |
| <p>A atividade 1 tem como objetivo a atualização do estado da arte, ao nível de novos desenvolvimentos em implantes para a ATM. Esse enquadramento será efetuado tendo em consideração os materiais, assim como os processos, utilizados. Uma análise crítica do estado da arte, possibilitará a adequação estratégica de um planeamento técnico e científico detalhado (tendo em linha de conta o apresentado no presente AT).</p> | |
| Descrição das Tarefas | |
| <p>Tarefa 1.1 - Atualização do Estudo do Estado da Arte: Caracterização de práticas correntes</p> <p>Promotor líder da tarefa: CDRsp-IPLeiria Copromotores da tarefa: IPFACE; AMCubed Planeamento: 01-01-2019 a 31-03-2019</p> <p><u>Descrição da tarefa:</u></p> <p>- a atividade pretende efetuar uma atualização do estado-da-arte relativamente aos avanços efetuados na área da regeneração da fibrocartilagem. Tratando-se de uma área emergente, o número de investigações neste domínio tem sofrido um crescimento exponencial. Assim, pretende-se fazer um levantamento aprofundado das práticas correntes, no sentido de analisar as vantagens e desvantagens das metodologias existentes.</p> | |
| <p>Tarefa 1.2 - Planeamento Técnico/Científico detalhado</p> <p>Promotor líder da tarefa: IPFACE Copromotores da tarefa: CDRsp-IPLeiria; AMCubed Planeamento: 01-01-2019 a 30-06-2019</p> <p><u>Descrição da tarefa:</u></p> <p>- tendo por base o levantamento efetuado em 1.1, será elaborado um planeamento minucioso quanto aos biomateriais, processos e testes a abordar. O referido planeamento servirá como linha condutora de atuação ao longo do projeto, tendo em consideração as características a otimizar. Por exemplo, com base no levantamento dos tipos de biomateriais que se poderão utilizar, serão examinadas e planificadas as suas técnicas de extração e processamento. Neste domínio importa referir que será dada preferência ao recurso de biomateriais naturais, em detrimento dos sintéticos. Adicionalmente, ir-se-á identificar riscos e formas de mitigação, relativamente às potencialidades dos métodos de impressão customizada, examinando as possibilidade de criação de estruturas híbridas funcionais com recurso à extrusão (polímeros) e fotopolimerização (hidrogéis).</p> | |

Descrição dos entregáveis (deliverables) e marcos (milestones)

E1.1 base de dados com práticas correntes, potencialidades de biomateriais, métodos de processamento e standardização de testes.

E1.2 documento com definição pormenorizada das metodologias técnicas e científicas a serem executadas no decorrer do projeto, em cumprimento das normas e requisitos em vigor.

M1 definição das especificações dos recursos a serem usados.

| Nº de Atividade | Título da Atividade |
|-----------------|--|
| 2 | Desenvolvimento de Prova de Conceito – modelo laboratorial |

Objetivos da Atividade

A atividade 2 engloba a conceção e o desenvolvimento do novo biodisco a produzir no âmbito do projeto **-bio-discus**. Tendo em conta este pressuposto, a atividade será iniciada pelo desenvolvimento do modelo virtual, com base no disco nativo de modelo ovino e recorrendo à modelação 3D e dinâmica computacional de fluidos, e terminará com a otimização dos biomateriais e processos para a sua bioimpressão 3D.

Descrição das Tarefas

Tarefa 2.1 Desenvolvimento do modelo virtual

Promotor líder da tarefa: CDRsp-IPLeiria

Copromotor da tarefa: IPFACE

Planeamento: 01-01-2019 a 31-12-2019

Descrição da tarefa:

- nesta tarefa será criado o modelo tridimensional do biodisco. Iniciará por caracterizar os discos nativos da ATM no modelo ovino, considerando as suas propriedades anatómicas, mecânicas e histológicas. Embora a equipa do **-bio-discus** já tenha efetuado vasto trabalho neste domínio, as propriedades mecânicas necessitam ser melhor compreendidas com recurso a um tensómetro que analise a tração em situação de compressão. Para realizar esta caracterização, os discos serão recolhidos de ovelhas Merino (pretende-se dar especial ênfase aos 3Rs em experimentação animal, fazendo coincidir esta recolha com o sacrifício de animais que irá ocorrer em outros projetos que estão a decorrer no CDRsp-IPLeiria), bilateralmente, e armazenados a 4°C. Utilizando um sistema de digitalização 3D em luz branca (Steinbichler - COMET 5), serão obtidos os modelos 3D, dois por disco, permitindo uma maior precisão em modelos médios, para a definição de uma arquitetura aprimorada. Embora constituídos principalmente por tecidos moles, os discos serão submetidos a uma análise de tomografia computadorizada (Skyscan 1174, Kontich, Bélgica) para avaliar os seus limites de densidade e mineralização; fornecerá informações adicionais sobre a sua estrutura interna. Posteriormente, um tensómetro instrumentado desenvolvido pelo CDRsp-IPLeiria será usado para avaliar as propriedades mecânicas do disco. Este equipamento permitirá testar o comportamento mecânico de tração e compressão simultâneas, e sincronizada com a análise de dispersão por raios-X. A metodologia

proposta, usando vários discos, e vários ensaios, é de importância crucial para obter uma maior precisão para o desenvolvimento de um válido e fiável modelo virtual 3D.

Tarefa 2.2 Desenvolvimento e otimização dos biomateriais

Promotor líder da tarefa: CDRsp-IPLeiria

Copromotor da tarefa: IPFACE

Planeamento: 01-04-2019 a 31-03-2020

Descrição da tarefa:

- através de constante pesquisa bibliográfica, e de recolha de informação através das entidades empresariais detentoras de grande conhecimento na área médica e de biomateriais, serão selecionados três biomateriais (2 naturais e 1 sintético) que tenham aplicabilidade na regeneração de tecidos (fibrocartilagem). Proceder-se-á à extração dos biomateriais através de fontes naturais, bem como a sua caracterização, avaliando todos os aspetos envolventes na sua conceção com as características desejadas, de forma a poderem ser aplicados na área médica. Nesta fase, serão estabelecidos protocolos, selecionados materiais que apresentem a formulação mais adequada e avaliada a sua possível utilização para produção de biodiscos. A caracterização dos biomateriais será realizada posteriormente, e consistirá na análise dos mesmos por meio de várias técnicas de caracterização, nomeadamente DSC, TGA e FTIR. A caracterização térmica e química dos biomateriais obtidos permitirá confirmar os métodos mais apropriados para a obtenção de determinado biomaterial, garantindo que as propriedades dos mesmos não sejam alteradas no decorrer do processo de extração.

Tarefa 2.3 Desenvolvimento e otimização dos processos

Promotor líder da tarefa: AMCubed

Copromotor da tarefa: CDRsp-IPLeiria

Planeamento: 01-08-2019 a 30-09-2020

Descrição da tarefa:

- uma das questões que mais debate tem trazido à área da medicina regenerativa, é a sua capacidade translacional. Parece consensual que a produção de implantes em laboratórios, fisicamente distantes das salas cirúrgicas, coloca inúmeros entraves à sua aplicabilidade. Como tal, é pertinente que sejam desenvolvidas bioimpressoras adequadas ao ambiente cirúrgico, e que possibilitem as funcionalidades pretendidas. Para esta tarefa a AMCubed detém experiência acumulada no desenvolvimento de sistemas de bioimpressão, sendo pretendido a criação de uma bioimpressora de pequenas dimensões, que garanta a esterilidade da fabricação e com um design atrativo. Tendo em consideração o tecido que se pretende regenerar, o equipamento irá contar com uma cabeça de extrusão, uma seringa para disposição de hidrogéis e uma fonte de UV. Deverá ainda dispor de um painel de controlo com um software user-friendly que permita ao cirurgião ser utilizador independente.

Tarefa 2.4 Conceção, desenvolvimento e otimização do modelo físico

Promotor líder da tarefa: CDRsp-IPLeiria

Copromotor da tarefa: AMCubed

Planeamento: 01-04-2019 a 30-09-2020

Descrição da tarefa:

- a segunda tarefa da atividade 2 baseia-se na produção, por fabricação aditiva, do modelo desenvolvido na tarefa 2.1, com interação direta e recíproca com as tarefas 2.2 e 2.3. O promotor líder da tarefa dispõe de vários sistemas de bioimpressão, nomeadamente baseados na técnica de extrusão ou fotopolimerização, que permitirão testar diversos biomateriais. Assim, de acordo com o modelo obtido, serão desenvolvidas e otimizadas estruturas 3D, que se pretendem híbridas e funcionais. Adicionalmente, serão examinadas todas as características que permitirão extrapolar o processo de produção da fabricação aditiva para uma futura intervenção translacional. O modelo obtido em 2.1 será transcrito em formato *.STL, recorrendo aos softwares em G-code já desenvolvidos por um membro da equipa do projeto. Serão estudadas as arquiteturas (camada-a-camada), procurando mimetizar as propriedades morfológicas e mecânicas obtidas.

Descrição dos entregáveis (deliverables) e marcos (milestones)

E2.1 relatório de funcionamento do modelo virtual tridimensional.

E2.2 relatório de otimização dos biomateriais.

E2.3 relatório de otimização dos processos de bioimpressão.

E2.4 relatório com as experimentações efetuadas (falhadas e promissoras).

M2 bioimpressora (n = 1) de dimensões reduzidas, constituída por uma extrusora e um sistema de disposição de hidrogéis.

M3 biodiscos (n = 12) com propriedades morfológicas e mecânicas que mimetizem o disco nativo do modelo ovino.

| Nº de Atividade | Título da Atividade |
|--|---|
| 3 | Otimização de Protótipo – modelo laboratorial |
| Objetivos da Atividade | |
| Na atividade 3 pretende-se obter a validação das estruturas produzidas (em 2.4) em laboratório, examinando a sua integração como protótipo final. A atividade subdivide-se em duas tarefas que, reciprocamente, vão transmitindo informações necessárias ao seu desenvolvimento. É expectável que no final da atividade, se disponha de 6 estruturas que garantam um intervalo de confiança quanto às suas propriedades, em relação ao disco nativo, de 95%. | |
| Descrição das Tarefas | |
| Tarefa 3.1 - Validação laboratorial do modelo | |
| Promotor líder da tarefa: CDRsp-IPLeiria | |
| Copromotores da tarefa: IPFACE | |
| Planeamento: 01-01-2020 a 31-12-2019 | |
| <u>Descrição da tarefa:</u> | |

- biocompatibilidade, biodegradabilidade, porosidade, alinhamento, e adesão, proliferação e diferenciação celular, e propriedades mecânicas serão validadas. A biocompatibilidade será testada usando o teste de citotoxicidade MTT (contato direto e extrato) seguindo a ISO 10993-5. No ensaio de contacto direto, as células L929 serão mantidas em cultura durante 24h formando uma camada semi-confluyente; as estruturas serão colocadas no topo das células. Para a análise, será utilizado o MTT amarelo solúvel em água. Cumulativamente, células L292 também serão colocadas em placas de poço e mantidas em cultura por 24h. Em seguida, o meio será mudado para o meio que estava em contato com as scaffolds produzidas. Após 24h de exposição, as células serão incubadas por 2h com solução de MTT e a formação de formazan é determinada; percentagem de viabilidade da célula é calculada. A avaliação in vitro da adesão e proliferação celular será avaliada por Alamar Blue (AB) usando MSCs. A caracterização celular será realizada por análise de citometria de fluxo (FACs). A morfologia celular e a matriz extracelular (MEC) produzida serão verificadas usando diferentes colorações, como dapi e faloidina e alcian blue, respectivamente. Além disso, a reação em cadeia da polimerase em tempo real (rtPCR) será realizada para obter uma expressão génica relativa das diferentes linhagens de diferenciação. O teste de degradação enzimática será realizado para avaliar a degradação do scaffold em ambientes fisiológicos simulados. A porosidade e o alinhamento das fibras terão sido previamente determinados e posteriormente confirmados por SEM. As propriedades mecânicas serão realizadas utilizando análise mecânica dinâmica com o tensómetro já referido.

Tarefa 3.2 - Integração de protótipo final em ambiente laboratorial

Promotor líder da tarefa: IPFACE

Copromotores da tarefa: CDRsp-IPLeiria; AMCubed

Planeamento: 01-01-2020 a 31-03-2021

Descrição da tarefa:

- nesta tarefa, os resultados obtidos nas tarefas 2.4 e 3.1 serão examinados e analisados adequadamente, promovendo a sua otimização. Não só, haverá um grande interesse no desenvolvimento adequado do implante, mas também nos resultados da sua implementação. Antes de cada análise, será realizado o cálculo adequado do tamanho da amostra. A consistência e a confiabilidade (ICC e Alfa de Cronbach, respetivamente) serão avaliadas quanto aos modelos e scaffolds obtidas, e a variabilidade (coeficiente de variação) será analisada. Por outro lado, uma análise multifatorial baseada em medidas repetidas controlando a variância inerente (MANOVA e MANCOVA) será realizada para identificar possíveis diferenças entre grupos experimentais e / ou implantes. Testes post-hoc, tamanho do efeito e análise de potência serão realizados para examinar a magnitude das diferenças obtidas. A análise estatística será realizada usando o pacote de software SPSS (SPSS Inc., Chicago, EUA) e o G-Power v3.1.9.2 para Windows® (University of Kiel, Alemanha).

Descrição dos entregáveis (deliverables) e marcos (milestones)

E3.1 relatório de avaliação das estruturas produzidas.

E3.2 relatório de seleção das estruturas produzidas.

M4 ensaios de caracterização das estruturas produzidas; avaliação das scaffolds através de ensaios in vitro.

M5 descrição documentada das atividades de controlo de integração do implante.

| Nº de Atividade | Título da Atividade |
|---|---------------------|
| 4 | Testes e Ensaios |
| Objetivos da Atividade | |
| <p>A atividade 4 visa pegar nas 3 estruturas que obtiveram melhores resultados nas fases anteriores, e testá-las e validá-las no modelo ovino. Pretende-se que as estruturas sejam produzidas na sala cirúrgica, momentos antes da cirurgia, garantindo uma aproximação translacional.</p> | |
| Descrição das Tarefas | |
| <p>Tarefa 4.1 - Produção de séries em ambiente cirúrgico Promotor líder da tarefa: IPFACE Copromotores da tarefa: CDRsp-IPLeiria Planeamento: 01-10-2020 a 31-12-2021 <u>Descrição da tarefa:</u> - a tarefa terá como objetivo a avaliação do comportamento biológico pré-clínico das scaffolds produzidas, em modelo animal, de acordo com a norma ISO 10993-6(E) e a Diretiva Europeia 86/609/EEC, após aprovação do protocolo pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e pela Comissão de Ética do Instituto Politécnico de Leiria. O estudo experimental será realizado em modelo animal no biotério da IPFace. O uso de ovelhas como modelo cirúrgico está relacionado a semelhanças dimensionais, funcionais e morfológicas com a ATM humana, sendo o tamanho da amostra definido como 6 ovelhas para cada material de teste (total de 12 ovelhas). Este valor foi obtido para detetar, pelo menos, uma diferença de duas unidades de deterioração da escala entre a intervenção e o lado do controle do côndilo, na comparação pareada, considerando um desvio padrão de 1 a 5% de significância e um poder de 80% . Isso é equivalente a um nível de não-inferioridade de -2 para a diferença pareada. Cefalogramas laterais e TC serão realizados no início do estudo e após 9 meses. A cirurgia da ATM será realizada sob anestesia geral, utilizando o protocolo cirúrgico estabelecido e aprovado pela comissão de ética em animais. A fixação do disco será realizada com mini âncoras TMJ Mitek®. Durante todo o período experimental, a ovelha vai viver no seu ambiente natural, o que é relevante para a análise pretendida. O peso mensal, os sinais vitais, os registros orais de movimentos abertos e laterais serão realizados.</p> | |
| <p>Tarefa 4.2 - Validação em ambiente cirúrgico Promotor líder da tarefa: IPFACE Copromotores da tarefa: CDRsp-IPLeiria</p> | |

Planeamento: 01-01-2021 a 31-12-2021

Descrição da tarefa:

- o principal objetivo desta tarefa será avaliar as alterações destrutivas no osso do côndilo devido aos implantes da ATM. Resumidamente, ambas as articulações serão fixadas em formalina e descalcificadas; secções macroscópicas cortadas sagital e coronariamente ao longo da parte central da ATM serão obtidas e embebidas em parafina; e secções de 4µm serão coradas com hematoxilina e eosina para análise histológica. Cada cartilagem do côndilo será classificada com base no grau de divergência de configuração cartilagem normativo, e serão realizadas por dois observadores independentes, cego para os grupos experimentais e os seguintes critérios:
- (1) sem alterações: cartilagem padrão condilar Com cinco camadas básicas bem organizadas: camada fibrosa (F), a camada de células de reserva (R), da camada hipertrófica superior (UH), camada inferior hipertrófica (LH), e a zona erosiva (E) com ossificação endocondral em direção ao osso subcondral (B);
- (2) pequenas alterações: camadas intactas, mas com espessura ligeiramente alterada de camadas separadas, indicação de atrofia celular;
- (3) modificações moderadas: ausência de camadas específicas de cartilagem, hipo ou hiperplasia moderada, atrofia celular modesto, de indicação de feixes fibrosos na vertical entre a camada fibrosa e do osso subcondral;
- (4) alterações graves: perda de organização das camadas, pronunciada hiperplasia hipo ou cartilagem, atrofia celular grave, feixes fibrosos aparentes vertical entre a camada fibrosa e do osso subcondral;
- (5) alterações destrutivas: desdobramento ou ausência de cartilagem condilar - osteoartrose.

Será realizada análise pareada da ATM e controle contralateral, objetivando-se menos de 2 unidades de diferença, com nível de significância de 5% e potência de 80%.

Descrição dos entregáveis (deliverables) e marcos (milestones)

E4.1 relatório com ensaios in vivo dos scaffolds testados in vitro e validados na tarefa 3.2.

E4.2 relatório com descrição pormenorizada das alterações anatómicas e mecânicas induzidas pelos testes.

M6 descrição documentada das atividades de controlo e validação final.

| Nº de Atividade | Título da Atividade |
|---|----------------------------|
| 5 | Disseminação de resultados |
| Objetivos da Atividade | |
| Esta atividade deve garantir que os resultados do projeto sejam conhecidos e estejam disponíveis para a comunidade científica e para a sociedade em geral. É destinado a integrar e otimizar o aumento de escala das técnicas de bioimpressão, como um dos mais promissores caminhos para produção de implantes customizados. Pretende-se | |

ainda proporcionar uma via clara para tradução clínica, sendo dada importância significativa à exploração dos produtos.

Descrição das Tarefas

Tarefa 5.1 - Promoção e divulgação de resultados

Promotor líder da tarefa: CDRsp-IPLeiria

Copromotores da tarefa: IPFACE; AMCubed

Planeamento: 01-06-2019 a 31-12-2021

Descrição da tarefa:

- o Plano Estratégico de Divulgação será a referência para todas as atividades de disseminação que serão realizadas durante a vida do projeto. Irá incluir uma estratégia voltada para o futuro, com objetivos mensuráveis e realistas, que adere a um cronograma maximizando o uso dos resultados do projeto pelos grupos-alvo. Também garantirá que todos os membros do consórcio conheçam os seus papéis e responsabilidades. Será concebido um website (conforme regulamentação em vigor) do projeto que será constantemente atualizado com informações sobre as tarefas e resultados contínuos do projeto. Adicionalmente, serão utilizadas as redes sociais (Facebook, Twitter, LinkedIn e canal do YouTube) para garantir uma comunicação e promoção bem-sucedidas. Para alargar as atividades de comunicação para o público, os comunicados de imprensa para a media serão entregues. Além disso, a participação na ciência pública nacional e internacional, bem como iniciativas relacionadas em eventos em escolas para estudantes (de diferentes graus de ensino) serão canais eficazes para promover os resultados do projeto. Finalmente, serão publicados artigos científicos, em coautoria de elementos das diferentes instituições, garantindo multi- e interdisciplinaridade, em revistas com revisão por pares, indexadas, e de elevado impacto na Engenharia Biomédica, Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa, bem como em conferências e capítulos de livros. Isso terá como alvo principal as atividades desenvolvidas no projeto, resultando em publicações conjuntas.

Descrição dos entregáveis (deliverables) e marcos (milestones)

E5.1 Website: instalado e em funcionamento, constantemente atualizado.

E5.2 Relatório sobre as atividades de divulgação, incluindo uma lista detalhada de publicações, eventos, comunicações, resumos, posters e materiais de comunicações orais, informações adicionadas aos suportes e estatísticas de visitas na Web, bem como atividades gerais e materiais utilizados, produzidos e disseminados.

M7 plano estratégico de divulgação aprovado pelo plenário.

| Nº de Atividade | Título da Atividade |
|--|---------------------|
| 6 | Gestão do Projeto |
| Objetivos da Atividade | |
| Esta atividade pretende garantir a gestão geral adequada do -bio-discus para fortalecer e apoiar a equipa de trabalho, para alcançar os objetivos, completar os | |

marcos no tempo estimado e obter sucesso nos resultados finais. Assim, a coordenação será liderada pelo IPFACE, que gerenciará as atividades e seu progresso, através de uma rotina contínua. Cumulativamente em todas as tarefas, é obrigatório manter altos níveis de qualidade. Logo, o coordenador do projeto garantirá a aplicação de padrões de alta qualidade no desempenho das atividades e serviços, proporcionados pelo cumprimento da legislação e referências internacionais e normativas aplicáveis.

Descrição das Tarefas

Tarefa 6.1 - Gestão/acompanhamento técnico e administrativo/ financeiro

Promotor líder da tarefa: IPFACE

Copromotores da tarefa: CDRsp-IPLeiria; AMCubed

Planeamento: 01-01-2019 a 31-12-2021

Descrição da tarefa:

- a empresa líder manterá a relação com os outros parceiros regularmente e supervisionará a ligação com as entidades financiadoras e reguladoras. A fim de minimizar os riscos inesperados durante o decurso do projeto, o processo de gestão inclui o seguinte: cada instituição será responsável por fornecer a avaliação de risco, a cada seis meses em i) identificação de riscos (atualização); ii) análise qualitativa e quantitativa (se aplicável), priorizando e avaliando sua probabilidade e impacto; iii) planejar respostas a riscos, desenvolvendo opções e ações para aumentar as oportunidades e reduzir as ameaças aos objetivos do projeto; iv) controle de risco, implementação do plano de resposta, monitoramento dos riscos atuais e identificação de novos. Exemplo: deteção de propriedades mecânicas instáveis das construções híbridas; Medidas de mitigação propostas: Aumentar o número de amostras e otimizar o processo de biofabricação. Considerando a dimensão do projeto e a ligação entre os diversos participantes, a comunicação deve ser feita de maneira simples e direta, e apoiada por tecnologias de informação e comunicação, como e-mail e videoconferência. Todas as reuniões presenciais terão minutas associadas indicando a tomada de decisão relacionada, com os seguintes campos: data, local, tópicos discutidos e decisões importantes. Uma área de colaboração será criada na nuvem para armazenamento de informações comuns (entregas, relatórios, etc.), permitindo edição e revisão de documentos.

Descrição dos entregáveis (deliverables) e marcos (milestones)

E6.1 relatório anual sobre as diretrizes.

M8 relatório final.

Quadro resumo dos entregáveis (deliverables)

| Nº do Entregável | Nº da Tarefa | Título do Entregável | Data | Tipo de Entregável | Nível de Divulgação |
|------------------|--------------|---|----------------------------------|--------------------|---------------------|
| E1.1 | T1.1 | base de dados com práticas, potencialidades, métodos e standardização | 31.03.19 | Base de dados | Público |
| E1.2 | T1.2 | documento com definição pormenorizada das metodologias | 30.06.19 | Documento | Confidencial |
| E2.1 | T2.1 | relatório de funcionamento do modelo virtual tridimensional | 31.12.19 | Relatório | Confidencial |
| E2.2 | T2.2 | relatório de otimização dos biomateriais | 31.03.20 | Relatório | Confidencial |
| E2.3 | T2.3 | relatório de otimização dos processos de bioimpressão | 30.06.20 | Relatório | Confidencial |
| E2.4 | T2.4 | relatório com as experimentações efetuadas | 30.09.20 | Relatório | Confidencial |
| E3.1 | T3.1 | relatório de avaliação das estruturas produzidas | 31.12.20 | Relatório | Confidencial |
| E3.2 | T3.2 | relatório de seleção das estruturas produzidas | 31.03.21 | Relatório | Confidencial |
| E4.1 | T4.1 | relatório com ensaios in vivo dos scaffolds | 31.12.21 | Relatório | Confidencial |
| E4.2 | T4.2 | relatório com descrição pormenorizada das alterações anatómicas e mecânicas induzidas | 31.12.21 | Relatório | Confidencial |
| E5.1 | T5.1 | website: instalado e em funcionamento, constantemente atualizado | 01.06.19 | Website | Público |
| E5.2 | T5.2 | relatório sobre as atividades de divulgação | 31.12.19 31.12.20 31.12.21 | Relatório | Público |
| E6.1 | T6.1 | relatório anual sobre as diretrizes | 31.12.19 31.12.20 31.12.21 | Relatório | Confidencial |

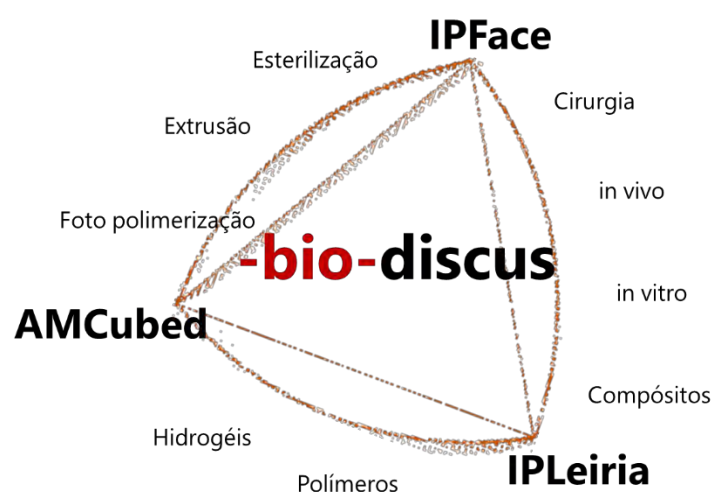
Quadro resumo dos marcos (milestones)

| Nº do Marco/Milestone | Nº da Tarefa | Data | Título do Marco/Milestone | Meios de Verificação |
|-----------------------|--------------|----------|---|--|
| M1 | T1.1 e T1.2 | 30.06.19 | definição das especificações dos recursos a serem usados | Relatório de conclusões |
| M2 | T2.3 | 30.09.20 | bioimpressora (n = 1) de dimensões reduzidas, constituída por uma extrusora e um sistema de disposição de hidrogéis | Equipamento em funcionamento (fiabilidade com CoefVar < 10%) |
| M3 | T2.4 | 30.09.20 | biodiscos (n = 12) com propriedades morfológicas e mecânicas que mimetizam o disco nativo do modelo ovino | Relatório de resultados |
| M4 | T3.1 | 31.12.20 | ensaios de caracterização das estruturas produzidas; avaliação das scaffolds através de ensaios in vitro | Relatório de resultados |
| M5 | T3.2 | 31.03.21 | descrição documentada das atividades de controlo de integração do implante | Documento com descrição e procedimentos |
| M6 | T4.1 e T4.2 | 31.12.21 | descrição documentadas das atividades de controlo e validação final | Documento com descrição e procedimentos |
| M7 | T5.1 | 31.12.19 | plano estratégico de divulgação | Plano aprovado pelo plenário |
| M8 | T6.1 | 31.12.21 | relatório final | Relatório aprovado pelo plenário |

2.3. Apresentação do consórcio

O projeto **-bio-discus**, conceção e desenvolvimento de discos bioativos para tratamento de distúrbios da articulação temporomandibular, envolve o esforço conjunto e concertado das capacidades complementares dos membros do consórcio com vista à prossecução dos objetivos preconizados no mesmo.

Neste consórcio participam a empresa Instituto Português da Face, na qualidade de promotor líder e principal interessado e responsável pelo desenvolvimento e industrialização da solução apresentada, ou seja, a implementação de um novo procedimento médico capaz de regenerar o disco da articulação temporomandibular. A empresa preponente deste projeto apresenta grandes competências na área da medicina regenerativa, fundamental para o desenvolvimento do sistema apresentado. O CDRsp-IPLeiria, Centro de Investigação do Instituto Politécnico de Leiria, é o principal responsável pelas atividades de carácter científico e de investigação. O centro tem as competências complementares aos restantes co-promotores do presente projeto, sendo de destacar o seu know-how e recursos técnicos e tecnológicos no âmbito de desenvolvimento de equipamentos de tecnologia aditiva para uso médico, passando pela fase de engenharia de componentes, conjugação de técnicas de fabricação indireta e, ainda, caracterização detalhada de materiais e estruturas produzidas.



Instituto Português da Face

A equipa do IPFace apresenta uma forte experiência clínica na área do tratamento de doentes com disfunções da articulação temporomandibular. De entre a equipa do IPFace destacam-se as seguintes competências:

- Doutor David Ângelo, Diretor Clínico do IPFace, que apresenta uma grande experiência clínica e científica na área da articulação temporomandibular. É o único médico português a integrar a European Society of Temporomandibular Joint Surgeons e realizou o seu doutoramento na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa avaliando o impacto de diferentes técnicas cirúrgicas na ATM da ovelha. Nos últimos anos realizou mais de 20 palestras internacionais na área da ATM e mais de 50 palestras nacionais. Coordena e organiza o curso Ibérico de Cirurgia da ATM em Portugal em colaboração com a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Ganhou nos últimos anos 7 prémios de investigação, o mais importante em 2015, da Fundação Grunenthal. Tem curso FELSA B para realização de estudos pré clínicos. Publicação de diversos artigos científicos em revistas indexadas como primeiro autor.
- Dr. David Sanz, é médico cirurgião do IPFace com elevada experiência no tratamento das disfunções da ATM. Adicionalmente, é docente na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e autor de diversos trabalhos científicos.
- Nuno Cordeiro, é o diretor financeiro do IPFace, e TOC certificado com ampla experiência na gestão de projetos financeiros.

Centro para o Desenvolvimento Rápido e Sustentado de Produto - IPLeiria

A equipa dos investigadores que constituem o CDRsp-IPLeiria apresenta fortes competências no domínio do projeto, processos de fabrico e materiais e sua detalhada caracterização. De entre a equipa do CDRsp-IPLeiria afeta ao projeto, sublinham-se as seguintes competências/currículos:

- Doutor Pedro Morouço, é um jovem investigador muito dinâmico e empenhado. Atualmente é investigador principal do Grupo de Biofabricação de I&D do Centro para o Desenvolvimento Rápido e Sustentado de Produto - Instituto Politécnico de Leiria, Portugal. É o investigador principal do "2bio4cartilage - Programa de intervenção integrada para prevenção e tratamento de lesões de cartilagem; POCI-01-0145-FEDER-023423 cofinanciado pelo COMPETE2020 sob o programa PT2020, e apoiado pelo FEDER ", e o Diretor Científico de "print-on-organs: Engineering Bioinks and Processes for Direct Printing on Organs"; e sua atividade de pesquisa concentra-se, principalmente, na engenharia de produtos e processos, com o objetivo de diminuir a distância entre o laboratório e as aplicações in vivo. Embora ainda se trate de um jovem investigador, o seu dinamismo levou-o a ser convidado para colaborar em vários projetos nacionais e internacionais, proporcionando um financiamento significativo para o Grupo de Biofabricação (atualmente possui 9 bolseiros afetos a ele). Na sua atividade está constantemente à procura de oportunidades de investigação, estando de

momento a aguardar o resultado de várias propostas nacionais (n=5) e europeias (n=2). Resultado do seu empenho, coeditou livros, foi autor e coautor de mais de 200 trabalhos científicos, é membro dos comités científicos em várias conferências, membro do Conselho Consultivo em Engenharia Biomédica para a Cambridge Scholars Publishing, e membro editorial e revisor de inúmeros periódicos. O seu trabalho foi apresentado como orador principal em Stem Cell e Regenerative Medicine 2016 (Manchester, Reino Unido), Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2016 (Berlim) e 2017 (Barcelona) e International Conference on Advances in Skin, Wound Care and Tissue Science 2017 (Frankfurt). Acima de tudo, Pedro é um humilde investigador que entende os valores de trabalhar em equipa. Líder natural para reforçar os pontos fortes e as fraquezas do seu grupo, desenvolvendo novas ideias e “pensando fora da caixa”. Finalmente, Pedro está ciente do papel da ciência para a conscientização da sociedade. Assim, desenvolveu competências para atingir públicos mais vastos (2 prémios nos Concursos Nacionais de Comunicação Científica e representante de Portugal num evento internacional, vencedor do Concurso The Publishing Method da American Journal Experts, 2017, foi distinguido com o New Investigator Prémio 2014 e Prémio Pesquisador Emergente Hans Gros 2017 do ISBS, Prestigiado Prémio 2017 pela Câmara Municipal de Leiria e nomeado uma das Personalidades para 2017 pela imprensa regional).

- Doutor Nelson Ferreira, Especialista em Algoritmos topológicos, Processamento e Controlo numérico - Doutorado em Matemática. Licenciado em Matemática Aplicada e Computação pela Universidade de Aveiro, mestrado em Geometria Combinatória na mesma instituição e doutorado em Matemática pela Universidade de Cape Town, África do Sul. No seu progresso académico adquiriu competências ao nível da programação computacional, estatística e otimização, bem como ao nível da análise clássica, álgebra e geometria. É Professor Adjunto no Instituto Politécnico de Leiria. Publicou cerca de 40 artigos em revistas internacionais especializadas, possui 3 capítulos de livros publicados e apresentou cerca de 50 comunicações científicas. Possui 1 software e outros 10 itens de produção técnica. O investigador Nelson Ferreira, terá como principal tarefa o desenvolvimento de ferramentas computacionais que permitam a conversão de dados DICOM e seleção de materiais, parâmetros e técnicas de processamento, e algoritmos de processamento de dados obtidos por monitorização durante a produção. Na divulgação, irá colaborar na elaboração de artigos científicos sobre os algoritmos desenvolvidos no âmbito do projeto.

- Sara Biscaia, licenciada em Biomecânica e Mestre em Engenharia da Concepção e Desenvolvimento do Produto, ambos pela Escola Superior de Tecnologia e Gestão do Instituto Politécnico de Leiria. No CDRsp-IPLeiria tem desenvolvido trabalho na área

dos materiais para aplicações médicas, tendo adquirido competências nesta área ao nível do processamento de biomateriais poliméricos e compósitos, através de tecnologias de fabricação aditiva e sua caracterização por meio de várias técnicas de avaliação morfológica, térmica e mecânica. Irá contribuir na verificação e análise de regulamentos relativos aos materiais e substâncias autorizadas para a produção e apoio nas análises de monitorização das Boas Práticas de Higiene, bem como na avaliação do risco de LMERT nos operadores.

O CDRsp-IPLeiria pretende também alocar ao projeto um bolsheiro Mestre, a contratar, com formação avançada em Engenharia Biomédica.

AMcubed, Lda.

A AMcubed, Lda é uma jovem empresa de base tecnológica, sediada em Leiria, com o seu Centro de Engenharia na Marinha Grande. A AMcubed (Advanced Manufacturing Cubed), tem como principal objetivo o desenvolvimento de sistemas avançados de fabrico.

Desenvolveu até ao momento diversos sistemas de fabrico aditivo (conhecido por todos como impressão 3D), sistemas de fabrico subtrativo e sistemas híbridos, tirando partido das vantagens de cada um. A empresa apresenta fortes ligações a centros de investigação Nacionais e Internacionais, nomeadamente o Centro para o Desenvolvimento Rápido e Sustentado de Produto do Instituto Politécnico de Leiria, permitindo desta forma uma contínua prospeção tecnológica e atualização. Com alguns produtos já desenvolvidos, a empresa está apostar neste momento na produção em escala com contínuo desenvolvimento de soluções de fabrico avançado inovadoras para aplicação aos mercados doméstico, de escritório, industrial, de laboratório (investigação) e médico.

Os sistemas que desenvolveu têm por base o fabrico camada a camada quer utilizando a fusão de termoplásticos, a deposição controlada de termoendurecíveis ou a fotopolimerização por ação de radiação UV, IR ou mesmo visível. Posto isto, a Amcubed terá um papel importante na construção do equipamento protótipo e no desenvolvimento de soluções avançadas relacionadas com tecnologias de fabricação aditiva. Ao nível da programação e controlo do equipamento de biofabricação, a entidade contribuirá para o desenvolvimento de soluções ao nível dos softwares e montagem de sistemas controlados por computador.

A equipa conta com:

- João Silva, licenciado em Engenharia Eletrotécnica pela Escola Superior de Tecnologia e Gestão de Leiria, com fortes competências ao nível da na área do desenvolvimento e implementação de processos de fabrico aditivo (Impressão 3D), no presente projeto desempenhará funções ao nível do sistema de controlo e automação do equipamento, no que respeita à configuração do sistema no protótipo, interconexão dos componentes e verificação da operacionalização das tecnologias de fabrico.
- Renato Guerra, licenciado em Engenharia Mecânica pela Universidade de Aveiro, atua na área de desenvolvimento e implementação de processos de fabrico aditivo (impressão 3D), digitalização (Scanners 3D) e prototipagem, na empresa AMCubed.
- Ricardo Alfaiate é técnico de desenho e construções mecânicas e iniciou a sua atividade profissional em 2014 como operador de CAD na FARMI. Trabalha desde 2017 na AMCubed como serralheiro mecânico/técnico de impressão 3D. No presente projeto desempenhará funções ao nível da construção e desenvolvimento da impressora 3D multimaterial com pick & drop de eletrónica.

Fundamentação “Consórcio Completo”

O consórcio do projeto **-bio-discus**, constituído por 2 empresas e 1 unidade de investigação, engloba todas as áreas tecnológicas necessárias ao bom desenvolvimento do projeto. Além do conhecimento específico na sua área de ação, é ainda detetada elevada convergência, que potenciará sinergias, entre domínios de atuação das 3 entidades. Com tal, consideramos que se trata de um consórcio completo segundo art. N.º. 66º, n.4, alínea d) o RECI (Regulamento Específico do Domínio da Competitividade e Internacionalização), uma vez que a entidade empresarial que integra o consórcio detém ou pretende deter todas as fases críticas do desenvolvimento do projeto, designadamente o desenvolvimento do implante e subsequente implementação do procedimento clínico. Adicionalmente, esta é uma inovação que integra produtos de alto valor acrescentado, com uma promissora solução na área da saúde.

2.4. Gestão do projeto

Tendo em consideração a dimensão do consórcio, a estrutura organizacional e os mecanismos de tomada de decisão serão rápidos e diretos. Ao longo do projeto, é deliberado o gerenciamento de tarefas, tanto do ponto de vista técnico quanto administrativo-financeiro, levando ao cumprimento de todos os requisitos das

entidades envolvidas do projeto e a assegurar a condução adequada das atividades de IDT. Os principais direitos, deveres e responsabilidades estão definidos no Contrato de Consórcio do projeto.

Os membros do projeto assumem a responsabilidade conjunta pela implementação do projeto. A diversidade de entidades será utilizada para maximizar o conhecimento gerado, com cada elemento que tenha a mesma relevância no processo de tomada de decisão, embora exista uma alocação de tarefas entre as instituições, de acordo com suas habilidades, com um grau de autonomia para a uso adequado dos recursos.

Será formada uma Comissão de Gestão, constituída por um representante de cada um dos copromotores. Do ponto de vista operacional do projeto, serão formados informalmente as seguintes estruturas: (i) Diretor do Projeto; (ii) Comité Técnico-Científico; (iii) Comité Administrativo-Financeiro.

I. Diretor do Projeto:

O Promotor Líder do Projeto (Doutor David Ângelo; nível 7 no momento de submissão da candidatura, mas que possuirá o grau de Doutor no final de maio 2018) assume funções de chefia do consórcio, a quem cabe fundamentalmente:

- ✓ Representar o consórcio nas relações com o organismo técnico, sendo interlocutor privilegiado e, nesse âmbito, assegurar a transmissão de informação e diligências desenvolvidas aos restantes membros do consórcio;
- ✓ Assegurar a gestão e coordenação das atividades previstas nos programas de trabalho;
- ✓ Contribuir para uma correta integração das atividades desenvolvidas no âmbito do programa de trabalhos;
- ✓ Assegurar o cumprimento do plano de trabalhos do projeto e implementar os mecanismos de controlo que se mostrem necessários;
- ✓ Garantir a entrega de relatórios técnicos à Agência Nacional de Inovação, coordenação da execução de entregáveis e do cumprimento dos marcos, salvo em situações acordadas no Comité Técnico-Científico e no Comité Administrativo-Financeiro;
- ✓ Organizar reuniões de consórcio;
- ✓ Rececionar toda a correspondência de âmbito geral do projeto da Agência Nacional de Inovação, sendo também enviada com conhecimento dos restantes membros do consórcio;
- ✓ Apresentação de pedidos de alterações ao contrato, com conhecimento do copromotor em questão;

- ✓ Assegurar o interface com o Coordenador científico e com a coordenação administrativa/ financeira;
- ✓ Terá autoridade para tomar decisões e adotar planos de contingência de índole financeira e administrativa.

II. Comité Técnico-Científico:

Comité composto por um representante de cada membro do consórcio, a quem cabe as seguintes responsabilidades:

- ✓ Decidir sobre questões técnicas-científicas no âmbito do plano de trabalhos do projeto;
- ✓ Controlo direto sobre cada atividade do projeto;
- ✓ Assegurar a qualidade dos entregáveis, publicações, relatórios técnicos a entregar à ANI e demonstradores;
- ✓ Reportar diretamente ao Diretor do Projeto;
- ✓ Integrar os responsáveis de cada Atividade do projeto, podendo integrar também peritos externos se identificada a necessidade ao longo do projeto;
- ✓ Reunir, pelo menos, de 6 em 6 meses;
- ✓ Avaliação e comunicação do acompanhamento das entidades de consultoria científica, sendo que estas poderão participar nas reuniões.

A Coordenação Científica ficará ao cuidado do CDRsp-IPLeiria, na pessoa do Doutor Pedro Morouço, a quem cabe fundamentalmente:

- ✓ Assegurar a coordenação e a qualidade técnica e científica das atividades do consórcio, visando uma efetiva transferência do conhecimento e valorização dos resultados de IDT;
- ✓ Coordenar a elaboração dos relatórios técnicos.

A coordenação Tecnológica aplicada será responsabilidade do IPFace. A estrutura de tomada de decisão definida não é estanque, em todas as decisões deverá existir uma convergência entre o Diretor do Projeto e o Coordenador Científico. Tendo em conta as principais competências e o papel de cada membro deste consórcio neste projeto, foram definidas lideranças pelas respetivas atividades planeadas, designadamente:

Atividade 1. Revisão do Estado da Arte e Estudos Preliminares: IPFace

Atividade 2. Desenvolvimento de Prova de Conceito – modelo laboratorial: IPFace

Atividade 3. Otimização de Protótipo – modelo laboratorial: CDRsp-IPLeiria

Atividade 4. Testes e ensaios: IPFace**Atividade 5.** Disseminação de resultados: CDRsp-IPLeiria**Atividade 6.** Gestão do Projeto: IPFace

A coordenação das atividades será liderada pelo parceiro indicado para o efeito, sendo que cada copromotor define as equipas técnicas, que são formadas pelos técnicos indigitados pelos representantes das entidades, que irão desenvolver as atividades de acordo com o cronograma proposto e aprovado.

III. Comité Administrativo-financeiro:

A Coordenação administrativo-financeira, cabe ao IPFace, que deverá:

- ✓ Assegurar a coordenação e acompanhamento das atividades administrativas e financeiras;
- ✓ Acompanhar a execução financeira do projeto;
- ✓ Comunicar ao Diretor do Projeto e à ANI todas as alterações contratuais;
- ✓ Garantir o cumprimento de condicionantes pré e pós-contratuais, definidas no momento da assinatura de contrato de incentivos.

Todas as ações técnico-financeiras de todo o projeto devem ser debatidas com o Diretor Projeto e com a presença de mais colaboradores, de cada uma das outras entidades. Cada entidade deverá ser representada por especialistas com competências técnicas e competências na área de gestão de projeto. A estratégia económica do projeto deverá ser do consenso de todo o consórcio.

A gestão do projeto será orientada para se alcançar uma ótima relação resultados/esforço que possa maximizar a eficiente utilização dos recursos humanos, financeiros e equipamentos, garantindo a qualidade dos resultados. A articulação entre os copromotores será feita numa base contínua no decorrer dos trabalhos, estando prevista a realização de reuniões regulares de acompanhamento entre as equipas, estando previsto o seguinte planeamento de reuniões e estrutura de colaboração entre os copromotores:

a) Reuniões de gestão:

1. Reunião inicial (mês 1) com a finalidade de ilustrar a visão geral do projeto e estabelecer tarefas e responsabilidade de curto prazo, e informar sobre as diretrizes de gerenciamento administrativo e financeiro do projeto;

2. Reuniões de gestão (semestrais) - terão como objetivo rever o trabalho realizado em meses anteriores e planear o trabalho para os próximos meses. Será dada especial atenção à qualidade dos produtos e à sua relação com a data esperada de entrega. As reuniões do consórcio também serão usadas para discutir aspetos de relatórios, administrativos e financeiros. As reuniões do consórcio serão o principal centro de tomada de decisão de todos os tipos de aspetos técnicos, científicos e financeiros;

3. Reunião de encerramento do projeto (mês 36) - esta reunião servirá para o estabelecimento de lições aprendidas e aspetos relacionados à comunicação e disseminação de resultados que serão continuados e, eventualmente, melhorados.

b) Comunicação regular entre os parceiros:

No que diz respeito ao tamanho do projeto e ao vínculo entre os vários participantes, a comunicação deve ser feita de forma simples e direta, e apoiada por tecnologias de informação e comunicação, como e-mail e videoconferência.

Todas as reuniões presenciais terão minutas associadas que indicam a tomada de decisão relacionada, com os seguintes campos: data, localização, tópicos discutidos e decisões importantes.

c) Documentação:

Uma área colaborativa será criada na nuvem para o armazenamento comum de informações (entregas, relatórios, etc.), permitindo a edição e revisão de documentos.

d) Gerenciamento de riscos:

A fim de minimizar os riscos inesperados durante o decorrer do projeto, o processo de gerenciamento de riscos inclui o seguinte: cada líder de tarefa será responsável por fornecer a avaliação de risco do gestor de projeto, a cada seis meses, com base em i) identificação de risco (atualização); ii) análise qualitativa e quantitativa (se aplicável), priorização e avaliação sua probabilidade e impacto; iii) planear respostas de risco, desenvolvendo opções e ações para aumentar as oportunidades e reduzir as ameaças aos objetivos do projeto; iv) controle de risco, implementando o plano de resposta, monitorando riscos atuais e identificando novos.

Por fim resumimos, na tabela abaixo, os principais riscos que o projeto pode demonstrar e os planos de mitigação:

| Riscos tecnológicos | Ações de mitigação |
|--|--|
| R1: dificuldade na otimização das propriedades desejadas do compósito | - alterar a composição do compósito - alterar as condições do processamento |
| R2: dificuldade em obter um equipamento compacto que englobe os sistemas pretendidos. | - modificar a configuração do equipamento - adaptar os sistemas constituintes do equipamento |
| R3: dificuldade na obtenção dos produtos através de técnicas de fabrico aditivo | - alteração das propriedades reológicas - alteração dos parâmetros de produção |
| R4: dificuldade em obter scaffolds com a forma e dimensão idênticas ao real | - utilização de sistemas de fabrico aditivo alternativos (e.g. SLA) |
| R5: dificuldade em desenvolver um sistema celular, scaffold-célula. | - otimizar a biocompatibilidade do sistema celular - otimizar os protocolos e procedimentos na realização de ensaios in vitro e in vivo |

São assim esperados múltiplos desafios, e dificuldades que podem condicionar o cumprimento imediato dos objetivos a que o consórcio se propõe. No entanto, o consórcio, por acreditar nestas soluções, está preparado para implementar as ações necessárias e realizar os contactos necessários para as ultrapassar.

2.5. Descrição e justificação do plano de investimentos

Dada a natureza global do projeto **-bio-discus**, os seus objetivos gerais e específicos, e os recursos de que já dispõe, foi efetuado um rigoroso trabalho de identificação e análise dos recursos necessários à sua execução com sucesso. Foram consideradas e avaliadas despesas relativas a imputação de pessoal técnico, matérias-primas e componentes, equipamento técnico/científico, despesas com promoção e divulgação, aquisição de serviços a terceiros, despesas com TOC/ROC e ainda custos indiretos. Toda essa avaliação reverteu num plano de orçamentação que envolve um investimento total de 398.136,17€, que está subdividido da seguinte forma pelos promotores:

- ✓ IPFace: 151.897,16€
- ✓ CDRsp-IPLeiria: 177.646,64
- ✓ AMCubed: 51.444,28

| Rúbrica de despesa: Pessoal técnico | | |
|-------------------------------------|----------------|--|
| Justificação | | |
| Promotor | IPFace | Especialista em Cirurgia Experimental e Medicina Regenerativa; Especialista em Cirurgia experimental; Coordenação e Gestão Técnica; Produção de dispositivos médicos e biomateriais |
| | CDRsp-IPLeiria | Processamento de materiais para aplicações médicas e sua caracterização; Especialista em Algoritmos topológicos, Processamento e Controlo numérico; Caracterização e processamento de biomateriais; Mestre em Engenharia Biomédica |
| | AMCubed | Engenheiro Mecânico; Engenheiro Eletrotécnico; Técnico de impressão 3D |

| Rúbrica de despesa: Materiais primas e componentes | | |
|--|----------------|--|
| Justificação | | |
| Promotor | IPFace | Matérias primas e consumíveis de uso geral no laboratório; Animais de experimentação (ovinos) |
| | CDRsp-IPLeiria | Biomateriais; Material para cultura celular; Matérias primas e consumíveis de uso geral no laboratório; Componentes para conceção do tensómetro |
| | AMCubed | Ferramentas e consumíveis para apoio na montagem dos sistemas; Materiais e consumíveis para montagem de sistema, para simulações e testes prévios para posterior montagem e programação final do equipamento a desenvolver; Unidades de controlo de sistemas protótipo |

| Rúbrica de despesa: Aquisição de serviços a terceiros - outras despesas | | |
|---|--------|--|
| Justificação | | |
| Pr | IPFace | Análise de SEM, histologia, histomorfometria |

| Rúbrica de despesa: Aquisição de instrumentos e equipamento científico | | |
|--|---------|---|
| Justificação | | |
| Pr | AMCubed | Workstation dedicado a programação de controlo dos sistemas |

| Rúbrica de despesa: Promoção e divulgação | | |
|---|----------------|---|
| Justificação | | |
| Promotor | IPFace | Promoção e divulgação dos resultados do projeto |
| | CDRsp-IPLeiria | Inscrição em conferências, viagem e estadia; ações de divulgação - submissão de artigos em revistas científicas e em conferências |
| | AMCubed | Ações de Divulgação - Elaboração e preparação de ações direcionadas de divulgação; Suportes de Comunicação - Estudo e desenvolvimento gráfico de suportes variados de comunicação do produto, para aplicação em variados meios de comunicação (imprensa, internet, eventos, etc.). Design e Produção de elementos gráficos de divulgação do produto - brochuras, folhetos, "flyers", convites, painéis, "posters", anúncios, etc. |

| Rúbrica de despesa: Despesas com TOC/ROC | | |
|--|--------|--|
| Justificação | | |
| Pr | IPFace | Intervenção de técnicos oficiais de contas ou revisores oficiais de contas |

| Rúbrica de despesa: Custos indiretos | | |
|--------------------------------------|-------|---|
| Justificação | | |
| Pr | Todos | Custos indiretos sobre o custo elegível |

3. Impacto do projeto

3.1. Estratégia de Valorização Económica dos Resultados do Projeto

O consórcio liderado pela empresa IPFace pretende a implementação do projeto **-bio-discus** tendo objetivos bem definidos, que passam pelo reforço da sua posição no mercado da medicina regenerativa, tanto ao nível nacional como internacional, e ainda alargar a gama de aplicações e mercados-alvo. Os resultados deste ambicioso e inovador projeto possibilitarão obter mais-valias diretas para os promotores do consórcio. Proporcionarão a significativa projeção da imagem do promotor líder junto dos seus clientes nacionais e internacionais como entidade com capacidade de desenvolver projetos com grande grau de inovação, de investigação e desenvolvimento

tecnológico, ao nível da aplicação de biomateriais em aplicações médicas. Também a empresa AMcubed ficará detentora de uma bioimpressora, que pode ser customizada às ambições do cliente, promovendo uma distinta imagem ao nível de desenvolvimento de novos equipamentos. Com os resultados deste projeto de investigação e desenvolvimento tecnológico, todos os membros deste consórcio conseguirão desenvolver uma estratégia de valorização económica que vai de encontro às necessidades dos seus mercados alvo. A importância deste projeto de investigação e desenvolvimento tecnológico dotará os membros do consórcio de um maior conhecimento tecnológico e capacitará a sua equipa de um maior conhecimento global, melhorando a interação entre a comunidade científica, engenheiros e médicos, através de uma linguagem comum.

O IPFace irá adquirir novas qualificações e práticas que lhe permitirão uma melhoria da sua performance na sua imagem no mercado global ao expandir a sua área de atuação, um aumento da sua eficiência global que lhe permita obter um incremento da sua produtividade e da sua capacidade competitiva, e um reforço da sua presença nos mercados internacionais, através do forte investimento na investigação e desenvolvimento. Existe uma procura cada vez maior por soluções tecnológicas que proporcionem vantagens e reduzam custos às empresas. A implementação do produto e procedimento resultante do projeto em questão proporcionará muitos benefícios devido aos seus atributos inovadores. O desenvolvimento com sucesso deste projeto é considerado fundamental pelas entidades envolvidas, pois dele depende a sua capacidade de poderem desenvolver produtos para mercados de valor acrescentado.

Ainda assim, pelo carácter inovador que apresenta, e em função das conclusões que resultarem no final dos trabalhos, será interessante valorizar também os resultados do projeto futuramente aplicando em outras áreas da medicina não estudadas no **-bio-discus**, como, por exemplo, na regeneração de tendões e ligamentos. O IPFace pretende potenciar as suas valências oferecendo uma solução integrada que permita a produção de produtos para aplicar na regeneração de tecidos, apresentando impacto não só nos mercados nacionais, mas especialmente em mercados internacionais, traduzindo-se numa mais valia e num importante salto no campo da medicina, traduzindo-se numa melhoria significativa na qualidade de vida de todas as pessoas.

3.2. Plano de divulgação alargada de resultados

O projeto **-bio-discus** enquadra-se na estratégia e objetivos de crescimento da empresa IPFACE, que procura afirmar-se cada vez mais como uma empresa inovadora explorando nichos de mercado na parte das aplicações biomédicas, apostando no

desenvolvimento de novas soluções para novos setores com elevado valor acrescentado.

No âmbito do projeto, está prevista uma atividade que visa a ampla divulgação e disseminação dos resultados, ao nível nacional e internacional, com o objetivo de capitalizar o trabalho desenvolvido, sendo que a mesma terá início próximo do arranque do projeto, prolongar-se-á durante todo o seu desenvolvimento e estender-se-á após o seu término, de forma a garantir a sustentabilidade dos seus resultados.

1 - Elaboração e desenvolvimento de material promocional:

- Produção de fichas de produto orientadas para marketing e I&D;
- Branding: criação da Identidade visual do projeto (logótipo, layouts, imagens e textos comunicativos, de forma a sinalizar o projeto no mercado e a conferir-lhe valor comunicacional);
- Uma brochura de divulgação do projeto, que estará disponível em Português e Inglês;
- Uma apresentação (.ppt) para que a empresa possa estar preparada para difundir os resultados em qualquer apresentação pública que requeira uma projeção visual de conteúdos;
- Newsletters: divulgação dos avanços do projeto e sua contextualização mundial;
- Especificações técnicas do produto para divulgação a empresas-alvo.

2 - Publicações Técnico-Científicas:

Por outro lado, pretende-se disseminar, a partir de publicações técnico-científicas, conhecimentos gerados pela investigação científica e os resultados práticos alcançados. Desta forma, a empresa pretende a divulgação dos avanços tecnológicos alcançados, através da realização de publicações em coautoria com investigadores da entidade IDT. É pretendido que essas publicações sejam efetuadas em revistas indexadas com elevado fator de impacto (mínimo 3).

3- Conferências, Seminários e Fóruns:

Com os resultados deste projeto, pretende-se efetuar a sua divulgação em conferências técnicas, workshops de divulgação e de sensibilização para o crescimento sustentado, e outros eventos relacionados.

4- Teses de Mestrado e Doutoramento:

No âmbito deste projeto, o IPFACE poderá, não só ajudar a promover o desenvolvimento de teses de mestrado por colaboradores da empresa, como também proporcionar uma divulgação dos resultados mais abrangente, ao permitir o envolvimento também de eventuais colaboradores mestrandos ou doutorandos do CDRsp-IPLeiria.

5- Ações junto dos setores-alvo:

Pretende-se que a empresa participe nas feiras internacionais. Neste tipo de eventos será realizada uma apresentação oficial do processo e dos produtos obtidos através dele, apresentando alguns protótipos obtidos. Este tipo de eventos é efetivamente uma referência de extrema importância para todas as entidades que atuam no setor em questão, quer sejam fornecedores, prestadores de serviços ou outras instituições que operam neste domínio, onde é potenciada a partilha de conhecimentos, experiências e boas práticas.

Outro objetivo é o de promover um conjunto de ações de disseminação junto de utilizadores-alvo, proporcionando uma apresentação dos resultados obtidos junto de empresas-alvo. Assim sendo, é evidente o esforço da empresa na execução de um plano eficaz de divulgação e disseminação alargada de resultados, contribuindo para que os mesmos sejam compreendidos e, mais importante ainda, requisitados.

6- Open Day:

No momento da conclusão do projeto, será promovido um dia aberto, na empresa IPFACE, em colaboração com o CDRsp-IPLeiria e AMCubed, com vista à disseminação alargada de conhecimento a todos os parceiros da empresa, fornecedores, clientes, empresas da área e universidades/institutos.

7- Website do projeto:

Por fim, está também previsto a criação e desenvolvimento de um site de Internet, no qual contarão elementos de comunicação dos resultados do projeto.

4. Mérito do projeto

A – Qualidade do projeto

A1. Coerência e racionalidade do Projeto

Qualidade da metodologia científico-tecnológica / Plano de Trabalhos

O projeto **-bio-discus** tem como principal objetivo conceber e desenvolver os primeiros discos bioativos capazes de mimetizar os discos nativos da ATM. Para tal, auxilia-se em dois objetivos secundários: o de otimizar compósitos que reforcem a estrutura tridimensional a ser fabricada, e o de criar uma bioimpressora, de pequenas dimensões, que contenha uma cabeça de extrusão e um sistema de disposição de hidrogéis. A pretensão de realização deste projeto resultou das experiências de sucesso anteriormente alcançadas nas colaborações entre o IPFace e o CDRsp-IPLeiria (estudos dos efeitos de diferentes técnicas cirúrgicas na ATM do modelo ovino) e a AMCubed e o CDRsp-IPLeiria (conceção de diferentes sistemas de bioimpressão), que permitiram detetar falhas nas soluções propostas e definir potenciais inovações e características decisivas para o sucesso deste projeto, que o diferenciara e cujo produto final se distinguirá relativamente ao existente no mercado.

Este projeto apresenta um plano de trabalhos com duração de 36 meses, a realizar entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020, dividido em 6 atividades, que englobam a investigação industrial, desenvolvimento experimental, ensaios, promoção e divulgação dos resultados e gestão do projeto. Considera-se que este é o período de tempo indicado para a concretização das atividades previstas. Cada uma destas atividades integra várias tarefas específicas, que serão realizadas com recursos humanos e técnicos dos copromotores envolvidos e que foram selecionados de acordo com as competências e capacidades necessárias para responderem aos desafios propostos em candidatura. As tarefas propostas em candidatura correspondem aos trabalhos que têm de ser realizados para atingir os objetivos do projeto. Existe também um conjunto de entregáveis e marcos, que estão devidamente adequados e definidos para um eficaz controlo e acompanhamento do projeto.

A execução do projeto envolve o esforço conjunto e combinado das competências e capacidades complementares dos membros do consórcio com vista à prossecução dos objetivos visados pelo mesmo. Neste consórcio participam a empresa IPFace, na qualidade de promotor líder, cuja ação incidirá, maioritariamente, no desenvolvimento e validação dos biodiscos, e a AMCubed vai atuar maioritariamente no domínio da construção do equipamento de bioimpressão de sistemas integrados. Na qualidade de

entidades do SCT participa o CDRsp-IPLeiria como responsável pelo desenvolvimento de materiais e processos produtivos.

Com a execução do projeto prevê-se obter efeitos benéficos para o promotor líder e que permitirão a prevista inserção num segmento de mercado de alta tecnologia que regista procura dinâmica nos mercados internacionais. A criação de produto, no âmbito deste projeto, que correspondam, do ponto de vista tecnológico, para lá do estado da arte internacional, permitirá aprofundar ligações consistentes e importantes a instituições de investigação, que visem o intercâmbio de conhecimento translacional.

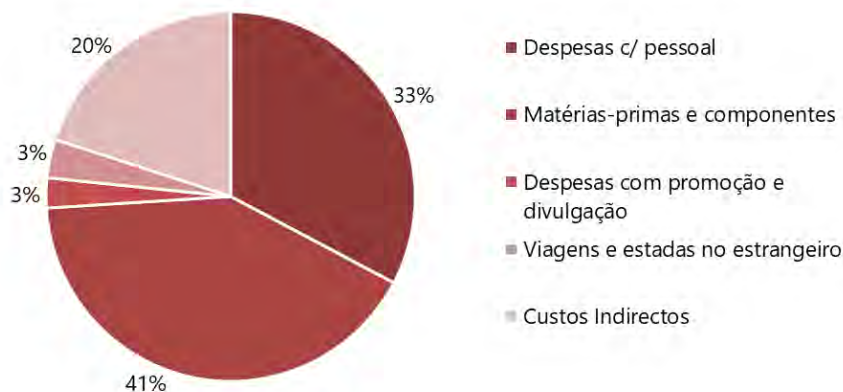
Coerência do plano de investimentos/ adequação dos recursos envolvidos face aos objetivos propostos

O Plano de investimentos que suporta o desenvolvimento do projeto **-bio-discus**, liderado pela empresa IPFace inclui despesas relativas a imputação de Pessoal técnico, aquisição de patentes, matérias-primas e componentes, equipamento técnico/científico, aquisição de software específico, despesas com promoção e divulgação, viagens e estadas, aquisição de serviços a terceiros, despesas com TOC/ROC e ainda custos indiretos, sendo estes últimos inevitavelmente intrínsecos ao projeto. Este é muito coerente com os objetivos do projeto, pois foi desenvolvido tendo em conta a visão integral do projeto e os seus objetivos, e foi realizada uma análise dos recursos disponíveis e os necessários à sua execução com sucesso. Os investimentos mencionados estão distribuídos pelas atividades e respetivas tarefas, ao longo dos 36 meses de duração do projeto, resultando num investimento total de 398.136,17€. Nos gráficos a seguir apresentados está demonstrada a adequação do orçamento para cada copromotor.

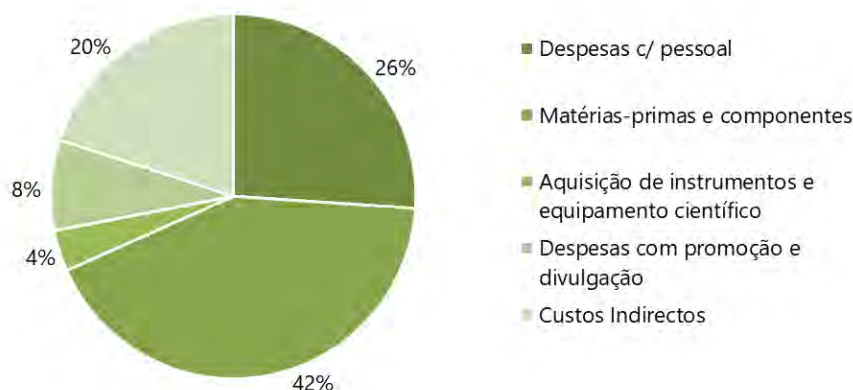
Instituto Português de Face



Centro para o Desenvolvimento Rápido e Sustentado de Produto - IPLeiria



Advanced Manufacturing Cubed



Considera-se, assim, que o plano de investimentos é suficiente e demonstra, elevada coerência e um nível de profundidade de afetação de recursos bastante bem cuidado, tendo sido orçamentado para dar resposta a todas as necessidades do projeto.

A2. Grau de inovação

A ATM é uma das articulações profusamente operacionais do corpo (mais de 2000 períodos de frequência de movimentos por dia). Assim, distúrbios que afetam esta articulação são bastante comuns. As disfunções temporomandibulares (DTM) podem resultar de diversos fatores etiológicos como o trauma, perda de dentes, parafunções, infecção, autoimunidade, sobrecarga articular e diminuição da lubrificação articular. As DTM representam a principal causa de dor orofacial de origem não-dentária no

humano. Estas disfunções têm assumido uma importância crescente na comunidade médica, pela relevante prevalência na população geral (5-32,5%), pelo grande impacto na qualidade de vida dos doentes e custos importantes para os sistemas de saúde. Tanta incidência levou a que se preveja que no ano de 2030 dupliquem as intervenções cirúrgicas com próteses totais da ATM nos Estados Unidos. Como é compreensível, estas disfunções têm um impacto considerável na qualidade de vida, com sintomas crónicos e persistentes. O tratamento recomendado é cirúrgico, sendo maioritariamente realizada através de discopexia ou discectomia. No entanto, os resultados destas intervenções constituem um atual tema de debate, principalmente no caso da discectomia, uma vez que a ATM fica sem o disco articular.

Assim, a Engenharia de Tecidos tem tentado contribuir para a resolução deste problema, em que os estudos pré-clínicos assumem um papel importante para o desenvolvimento da medicina, representando uma indispensável fronteira entre a investigação *in vitro* e os ensaios clínicos em humanos. Um fármaco ou dispositivo médico inicia o seu desenvolvimento com múltiplos testes e ensaios *in vitro*. Após verificados os perfis de toxicidade e/ou viabilidade celular seguem-se estudos em animais para avaliar o comportamento do fármaco ou dispositivo (e.g. metabólico, farmacocinético, farmacodinâmico e perfis de segurança). Atualmente, o procedimento utilizado passa pelo desenvolvimento de estruturas tridimensionais produzidas em laboratório. Posteriormente, as mesmas são preenchidas por células e/ou fatores de crescimento ou fármacos. É realizada uma etapa de proliferação celular *ex vivo* em bioreatores e só depois de cerca de 3 a 4 semanas é que é colocado no paciente. Este projeto diminui o número de etapas, prestando um serviço customizado de forma muito mais rápida, resultando em tempos de recuperação também mais reduzidos. Com a inovação proposta conseguir-se-á atingir a área médica muito mais rapidamente, diminuindo consideravelmente ou até mesmo acabar com a lacuna existente atualmente entre a linguagem médica e de engenharia.

Verifica-se ainda uma falta de ensaios 3D *in vitro* para implantes de cartilagem, validados juntamente com resultados *in vivo*. Além disso, não há nenhuma IDT abordando um entendimento completo sobre a complexidade da ATM (ou seja, com o objetivo de reparar e regenerar o disco fibrocartilaginoso). Em parte devido à dificuldade inerente de mimetizar a estrutura zonal do disco, o que tem sido uma barreira para o sucesso da maioria das técnicas de reparo e regeneração. O **-bio-discus** oferece uma estratégia que reúne ciência e engenharia, através de uma proposta pioneira, colocando à mesma mesa clínicos e engenheiros. Na verdade, acreditamos que os implantes ótimos para a regeneração da cartilagem precisam ter propriedades híbridas. Ou seja, de acordo com diferentes zonas, diferentes biomateriais e processos

precisam ser usados para melhorar seu mimetismo. A falta de opções disponíveis ilustra a necessidade de se desenvolver implantes otimizados e personalizados para tratar disfunções da ATM, especialmente quando o disco da ATM precisa ser substituído.

Em termos de materiais o objetivo foca-se no uso de materiais naturais e sintéticos, dando primazia aos primeiros (polímeros e hidrogéis), de forma a assegurar uma vasta fiabilidade. Estes materiais serão processados por bioimpressão, garantindo a customização do implante a ser desenvolvido. Assim, a inovação preconizada e defendida foca-se em várias frentes, nomeadamente ao nível de produto, processos e serviços. Como se procura atingir um mercado relacionado com a saúde, por si só já apresenta algum caráter de risco. No entanto, com a implementação deste novo procedimento e, conseqüente, diminuição do número de etapas, pretende-se reduzir alguns riscos (no que diz respeito a esterilização, infeções e efeitos secundários devidos ao tempo de espera).

Este projeto prevê obter resultados indubitavelmente interessantes e inovadores, no entanto são esperados múltiplos desafios, e dificuldades que podem condicionar o cumprimento imediato dos objetivos a que o consórcio se propõe. Contudo, o consórcio, por acreditar nestas soluções, está preparado para implementar as ações necessárias e realizar os contactos necessários para as ultrapassar.

A3. Qualificação e adequação das equipas/ consórcio

Os objetivos definidos para o projeto, juntamente com a metodologia de intervenção que foi estruturada de acordo com esses objetivos, reuniram uma equipa multidisciplinar, dotada de habilidades científicas e técnicas nas áreas-chave de intervenção do projeto. Notavelmente, a equipe de pesquisa é composta por vários elementos com o grau de doutor. Entendemos que estes grupos representam um nível profissional e de alta qualidade, nomeadamente em: (i) biomateriais (com forte ênfase nas propriedades químicas dos materiais e suas aplicações); ii) engenharia de tecidos (em que existe atividade reconhecida a nível mundial; por exemplo, <HydroZONES: Bioactivated hierarchical hydrogels the zonal implants for articular cartilage regeneration > um projeto de 13 milhões de euros financiado pelo FP7 da CE; (iii) biofabricação (com ênfase especial nas questões biomecânicas que caracterizam o comportamento das articulações); e (iv) ciências médicas (com extenso trabalho em intervenções cirúrgicas no domínio da face). A seleção rigorosa e cuidadosa dos recursos humanos garantirá a obtenção dos resultados propostos, bem como a

disseminação e extensão de seu impacto em outros ambientes clínicos, ou outras áreas da sociedade onde a intervenção seria bem-vinda e cuja prática possa ser replicada. Acreditamos também que as interações fortalecerão as relações institucionais, alcançando novas formas de trabalho entre pessoas e áreas de conhecimento, e minimizando o sectarismo que perdurou ao longo dos anos.

O consórcio que se propõe para o projeto **-bio-discus** integra parceiros com know-how científico reconhecido e de elevada qualidade. A execução deste projeto envolverá um enorme esforço de todos os membros copromotores, dada a multidisciplinaridade envolvida. Todas as entidades deste consórcio têm provas dadas nas diversas áreas do saber em causa, para além do que alguns dos membros desta equipa têm uma experiência acumulada e de sucesso em projetos como o HydroZONES e insitu,BioMas que poderá ser decisiva para este novo projeto. Acrescente-se que vários elementos das equipas técnicas envolvidas no projeto participaram em vários projetos em áreas de conhecimento idênticas e complementares à deste projeto, designadamente, no âmbito da conceção e desenvolvimento de equipamentos piloto e do desenvolvimento de matrizes tridimensionais através de técnicas de fabricação aditiva.

B – Impacto do projeto na competitividade das empresas

B1. Impacto do projeto na estratégia empresarial

As crescentes preocupações relacionadas com a qualidade de vida, envelhecimento sustentável, os avanços científicos em concomitância com os tecnológicos na medicina em geral têm levado ao aumento da esperança média de vida. Resulta desta tendência uma necessidade permanente de inovação e melhoria nas áreas de especialidade, nomeadamente em problemáticas relacionadas com os tratamentos osteoarticulares, onde se espera que este projeto contribua com novos produtos e serviços de grande importância. Neste sentido, os produtos da empresa satisfazem necessidades de proteção, dever, segurança e tranquilidade emocional junto dos clientes. Consolidando as capacidades internas de I&D, uma vez que o projeto envolve a execução de diversas atividades em áreas distintas, desenvolvimento de tecnologia, transferência de tecnologia, assistência técnica, valorização de resultados, criação de um produto e estudo de mercado, o IPFace irá, certamente, expandir a sua área de atuação. Estas atividades irão permitir a formação abrangente de diversos quadros das empresas envolvidas, bem como, a aplicação efetiva de práticas I&D. Importa, também, referir que a interação constante das empresas com as estruturas I&DT do SCT, irá criar novas

valências nos quadros técnicos da empresa, até porque as instituições do SCT que participam neste projeto são reconhecidas como referências nas áreas respetivas.

De uma forma mais generalista, o mercado internacional move-se atualmente por uma clara aposta na inovação, onde seja possível incorporar as tecnologias mais inovadoras em produtos transacionáveis de alto valor acrescentado. Este projeto permitirá criar uma tecnologia única que resulta da conjunção de importantes valências que já existem na entidade promotora e nos restantes membros do consórcio. O consórcio entende que o produto que se propõe desenvolver neste projeto permitirá apresentar uma solução ao mercado que é claramente diferenciada do que existe, e que colocará a empresa num patamar competitivo muito acima de outras empresas.

Por fim, é de realçar que este é um projeto liderado por um utilizador final. Permitir aos clínicos dispor de uma solução inovadora e altamente especializada, de forma a contornar as habituais complicações inerentes à compatibilidade e transplantação de órgãos, será um fator decisivo para o sucesso num mercado extremamente competitivo, como é o da Engenharia Biomédica e suas aplicações na Saúde. Uma solução efetiva, num mercado tão relevante e competitivo, irá possibilitar a capitalização de toda tecnologia desenvolvida, contribuindo para o crescimento das empresas do consórcio num novo mercado estratégico - a Saúde e Medicina, e novos mercados (geográficos), proporcionando assim a expansão do volume de negócios das empresas envolvidas. Face ao exposto, consideramos que este subcritério deverá ter a pontuação de 5.

B2. Propensão para mercados internacionais

Um dos principais objetivos deste projeto é potenciar novos clientes e novos mercados. No âmbito da internacionalização e penetração em novos mercados, o desafio do IPFace será o de entrar em pelo menos 3 novos mercados até ao ano pós-projeto (Suíça, Países Nórdicos e França), sendo que prevê que 35% dos doentes sejam desses países em 2020. Com base neste enquadramento, o IPFace traça o seu percurso estratégico na direção da internacionalização de uma forma sustentada e direcionada a países/mercados de interesse.

De acordo com a política de inovação do IPFace, a estruturação de um conjunto de recursos dedicados às atividades de investigação industrial e desenvolvimento experimental de forma sistematizada, organizada e planificada, permitiu à empresa reforçar vantagens competitivas face à sua concorrência e sobretudo potenciar a internacionalização da empresa, sendo que 12% em 2017 dos doentes operados são de

nacionalidade estrangeira. Assim, com a implementação do presente projeto pretende-se aumentar a notoriedade e visibilidade do IPFace. Perspetiva-se o lançamento no mercado de um novo serviço, que permita ao IPFace a criação e introdução de uma nova marca, pioneira e líder de mercado num novo segmento de regeneração de fibrocartilagem.

A estratégia de inovação da empresa faz parte integrante do modelo de negócio e é potenciada pela equipa que constitui o IPFace, pela criatividade, necessidade de descoberta e de alcançar as metas qualitativas definidas. O Núcleo de I&D&I é um fator decisivo para que o IPFace aumente o seu volume de negócios de forma sustentada no mercado nacional e, sobretudo, possibilita a projeção internacional da sua atividade, através do estabelecimento de novos contratos com empresas que atuam nos mercados externos. A corrente vertente de industrialização e comercialização da tecnologia (pós-projeto) diretamente ao mercado, e a confirmar-se (por razão direta dos resultados do projeto), representará um complemento relevante (relativamente ao fornecimento exclusivo de um produto ao mercado passível de ser exportado), de capitalização e valorização de resultados. Como tal, consideramos que neste critério de avaliação, o projeto deverá receber a classificação máxima de 5.

B3. Reforço da capacidade de I&D e de inovação

Tendo por base o referencial de mérito do projeto considera-se que o projeto **-bio-discus** contribui de forma relevante para o reforço de competências de I&DT da indústria.

O projeto prevê a contratação de um funcionário e a admissão de um bolseiro. Adicionalmente, o projeto recorrerá a recursos humanos extremamente qualificados, com competências técnicas e científicas adequadas ao desenvolvimento do projeto (e posteriormente de novas aplicações). O peso dos trabalhadores doutorados no projeto é, também, de extrema relevância, permitindo aumentar e consolidar as capacidades de Investigação & Desenvolvimento e reforçar as competências do consórcio.

Com o valor obtido através da resolução das fórmulas de índice I e índice Q e com base no referido no documento de apoio, entendemos que este subcritério deverá ter a pontuação de 3. A razão pela qual se considera esta pontuação, resulta do cálculo do índice I (18.07%) e pela resultante do índice Q (15.17%).

C – Contributo do projeto para a economia

C1. Contributo do projeto para os resultados do PO e para os restantes domínios temáticos do Portugal 2020

Com base nos pressupostos dos Programas Operacionais atualmente em curso, juntamente com a estratégia de política nacional, bem como as declarações no referencial de mérito do projeto, consideramos que o projeto **-bio-discus** contribui de forma significativa e material para os resultados e sucesso dessas iniciativas, sob investimento comunitário e nacional, bem como para os domínios temáticos do Portugal 2020.

Como mencionado anteriormente, acreditamos que a dinâmica multidisciplinar deste projeto será um aspeto muito importante para alcançar os resultados que nos propomos, como permitirá a interligação entre vários campos científicos, e a produção de conhecimento técnico e científico mais sustentado e rigoroso para o desenvolvimento da sociedade. Além disso, percebemos e concordamos que o conhecimento deve ser trabalhado e embutido em redes, aumentando a partilha de informações e experiências. Essa perspetiva reflete-se em todo o espírito do consórcio apresentado, conforme atestado pelo perfil dos vários membros das equipas. O projeto proposto foi elaborado com contribuições de todos os parceiros, incluindo a auscultação a consultores científicos. Em suma, pensamos que isso levará a um conjunto de boas práticas de trabalho, com repercussões na qualidade científica e técnica dos produtos que surgirão, alavancando o impacto que o projeto terá em relação a alguns dos problemas atuais que a nossa sociedade enfrenta.

Conforme previsto na alínea a) do n.º 1 do artigo 74º do RECI, foi calculado o índice P de 2.83%, de acordo com despesas com I&D previstas para o pós projeto de cerca de 12.000€ e o VAB previsto é de cerca de 422.700€. Assim, este subcritério deverá ser pontuado com 5, já que o promotor líder é uma micro empresa.

C2. Impacto estrutural do projeto

O Instituto Português da Face embora se trate de uma empresa jovem, a sua ambição está bem definida e é sustentada numa área evidente e claramente pertinente. O IPFace reconhece que, devido à área em que se insere, a atividade de I&D é fundamental na sua atuação, e que só com uma aposta cada vez maior nesta componente é possível se diferenciar da sua concorrência e concorrer à escala mundial, com tecnologia e serviços de valor acrescentado para os seus pacientes.

Concomitantemente, a estratégia da empresa visou desenvolver no seu seio, de forma sustentada, competências internas de investigação e desenvolvimento e de gestão da inovação, através da criação de uma unidade estruturada com características de permanência e dedicada exclusivamente a atividades de investigação pré-clínica e desenvolvimento experimental na área da Medicina Regenerativa, área em que o IPFace pretende ser uma referência Europeia.

A estratégia de negócio da empresa – ser uma entidade de referência mundial da cirurgia reconstrutiva facial – assenta na modernização contínua das suas metodologias cirúrgicas, incluindo o desenvolvimento de novos serviços que acompanhem, ou mesmo que marquem a dinâmica do mercado. Durante o próximo triénio a empresa pretende apostar em novas metodologias que auxiliem o médico no planeamento e tratamento de cirurgias reconstrutivas, sejam elas devido a razões de doenças, malformações ou mesmo estéticas. Pretende-se soluções centradas nas necessidades do paciente e que lhes devolvam qualidade de vida. As áreas de investigação identificadas tiveram por base esta estratégia. O projeto em apreço, tem um peso central nesta estratégia da medida em que vai permitir que criar uma solução inovadora de planeamento de cirurgias maxilofaciais associadas a malformações congénitas da face também associadas a malformações associadas a tumores ósseos.

C3. Efeito de demonstração, disseminação e valorização dos resultados

É fundamental, para o fortalecimento dos resultados dos parceiros envolventes, a divulgação dos resultados ser realizada em dois níveis principais, salvaguardando os interesses naturais dos membros do consórcio. Uma divulgação técnico-científica, ampliada através de publicações científicas em revistas de alto impacto nas principais áreas envolvidas no projeto e uma ativa participação em cursos, workshops e conferências técnicas nacionais e internacionais. O serviço, materiais e sistemas desenvolvidos, bem como suas propriedades inovadoras, serão amplamente disseminados entre a comunidade científica e empresarial (participação em feiras da especialidade; e.g. Medica em Düsseldorf). Adicionalmente, haverá uma disseminação tecnológica direcionada aos usuários e empresas do setor, com uma sessão na qual os avanços em produtos e serviços serão apresentados, e os resultados obtidos ao longo do projeto e seu potencial serão demonstrados com os resultados alcançados.

Também se pretende disseminar o projeto nos sites dos parceiros, bem como no site do **-bio-discus**. Serão preparados materiais promocionais, com uma breve descrição das tecnologias de bioimpressão e de biomateriais, com as principais diretrizes, sendo

o design gráfico produzido para que possa ser apresentado em diferentes ações de divulgação a serem realizadas.

Mais do que participar em conferências internacionais, o contato com entidades estrangeiras promoverá a implementação de diversos encontros técnicos de atores ligados à problemática do projeto, enriquecendo suas habilidades, valências e necessidades futuras. Pretende-se criar um ambiente favorável à afirmação do empreendedorismo, através do surgimento de projetos de tecnologia e pesquisa na área, e de uma cultura mais empreendedora neste setor.

C4. Externalidades positivas

O IPFace é uma empresa recente, mas que acredita nos efeitos benéficos que a relação com outras instituições (empresas e entidades do SCTN) pode acarretar. Como tal, possibilitar o trabalho conjunto com a empresa AMCubed (a montante), permitirá desenvolver sinergias de elevado valor acrescentado para o utilizador final – o clínico do IPFace. Assim, é mote da empresa líder, promover uma forte aposta na participação em projetos de IDT, nos próximos anos, para o desenvolvimento de diversas e importantes competências tecnológicas no seio da empresa, e o estabelecimento de uma relevante rede de contactos com entidades do sistema científico e tecnológico nacional e internacional.

Do projeto **-bio-discus** resultará um produto que se insere no conceito “Produto Final”, para avanço em estudos clínicos no ser humano. Com a execução e materialização do projeto as empresas constituintes do seu consórcio posicionar-se-ão de forma sólida a nível nacional e internacional. O sistema de biofabricação e sistemas constituintes desenvolvidos valorizarão a montante e a jusante as relações com outras empresas, vários serão os efeitos positivos que a implementação deste projeto irá provocar nos setores em que essas se inserem.

A jusante este projeto espera obter resultados atrativos e inovadores que venham colmatar as problemáticas associadas à escassez de órgãos e as limitações existentes relacionadas com a transplantação de tecidos e órgãos. Deste modo, é concebida uma externalidade positiva ao nível de empresas relacionadas com o setor da saúde, como outros hospitais e clínicas. A valorização por contágio em todos estes atores a jusante é, naturalmente óbvia, não fosse esse um dos propósitos deste projeto. Espera-se assim que o projeto tenha um impacto elevado, associado a mudanças de estratégia com diversificação para outros produtos ou serviços com novos tipos de clientes nacionais e estrangeiros.

Ao longo do projeto o consórcio desenvolverá um programa de promoção e disseminação quer a nível nacional quer internacional, de forma a capitalizar o trabalho desenvolvido. Este programa terá dois resultados práticos: a promoção do novo equipamento e a promoção da capacidade técnica e postura de inovação das entidades envolvidas. De forma a potenciar a capitalização do trabalho desenvolvido serão realizadas ações de divulgação de acordo com o plano, junto do meio empresarial e técnico-científico.

D – Contributo do projeto para a convergência regional

O domínio Saúde é uma das prioridades estratégicas da especialização inteligente do país, resultante do fato de que há, por um lado, críticas científicas relevantes em massa e, segundo, utilizadores avançados e aprimorados para o conhecimento científico produzido.

Apesar do seu potencial, a economia da saúde é, sobretudo, uma questão de cuidado médico, por exemplo, através do desenvolvimento de dispositivos que combinam tecnologia de ponta, interligados, mas eficazes do ponto de vista da promoção da qualidade de vida. De fato, de acordo com a análise SWOT para o campo da saúde, em Portugal, existem inúmeras oportunidades para as quais o presente projeto pode abordar, especificamente: (i) atração de investimentos para atividades económicas no setor de saúde; (ii) atrair empresas com alto potencial de crescimento na área de materiais avançados e medicina regenerativa; (iii) a indústria de dispositivos médicos, a possibilidade de incorporação de soluções avançadas, como os nanomateriais e materiais funcionais e inteligentes; (iv) aproveitar a infraestrutura e a massa crítica de entidades com atuação na área de pesquisa translacional e pesquisa clínica para ensaios clínicos e novos projetos de desenvolvimento de intervenções preventivas e terapêuticas, em parceria com a indústria de dispositivos; (v) desenvolvimentos nas áreas de terapias regenerativas, nanotecnologia e bioimagem aplicadas em produtos inovadores para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças regenerativas; (vi) novas ferramentas de software para o tratamento de vários tipos de dados e maior investimento em bioinformática; (vii) a existência de algumas intervenções relevantes para a tecnologia de produção / expressão de produto inovador nos mercados internacionais.

O projeto **-bio-discus** tem como principal objetivo conceber e desenvolver discos bioativos que mimetizem o disco nativo da ATM, recorrendo a uma nova bioimpressora e novos biomateriais. Assim, acreditamos que atravessa a relevância de vários temas do

conjunto RIS3 para Portugal, sendo as ações enquadradas no campo principal “Saúde”, possuindo diferentes componentes em todas as linhas de ação estabelecidas.

Para tal, mune-se de estratégias que passam por:

1. Adotar e desenvolver tecnologias avançadas de bioimpressão 3D e de maior valor acrescentado;
2. Promover a adoção das melhores e mais rápidas práticas no que respeita ao tratamento (e regeneração) de fibrocartilagem;
3. Recorrer à utilização eficiente dos diferentes tipos de recursos e materiais, dando especial ênfase à utilização de biomateriais sustentáveis;
4. Estreitar a ligação dos sistemas desenvolvidos ao nível das Instituições de Ensino Superior e sua investigação, para as unidades clínicas.

É nosso entendimento que os membros que integram esta candidatura, bem como os termos e a abordagem definidos para a concretização do projeto, permitem alcançar os objetivos propostos naqueles que são os fatores primordiais elencados pelos desafios da regeneração de tecidos.

Assistimos hoje, a uma transformação clara e evidente da nossa sociedade, que se tem caracterizado por um envelhecimento da população e, esta condição, exige uma adaptação dos cuidados de saúde prestados à comunidade, que se querem em maior escala e mais avançados, do ponto de vista científico e tecnológico.

Urge, portanto, continuar a política de aproximação entre o conhecimento científico, assente na investigação, e o desenvolvimento tecnológico, fomentando-se uma dinâmica interdependente entre estas duas realidades. Neste sentido, a saúde, enquanto área fundamental de intervenção em qualquer sociedade evoluída, beneficiará em larga escala do saber apurado e resultando dos projetos de investigação que, se traduzirá, em termos operacionais, no desenvolvimento de novas tecnologias, novos produtos que contribuirão para a melhoria e /ou resolução de patologias (e.g. problemas osteoarticulares).

O presente projeto incide em:

Investigação translacional: o consórcio apresentado tem demonstrado elevada participação em projetos, que têm permitido alavancar esta ideia disruptiva para uma maior aproximação da tecnologia ao serviço da saúde com os profissionais que dela necessitam. O presente projeto contribuirá, inequivocamente, para uma aproximação

aos ensaios clínicos que visem a implementação de um novo procedimento médico para tratamento de disfunções da ATM.

Biotecnologia e saúde: o projeto apresentado visa o desenvolvimento de novos produtos (biodiscos), recorrendo a tecnologias de bioimpressão inovadoras, e soluções efetivas, que permitam o acesso rápido e simplificado aos profissionais de saúde.

Sinergias com Biomateriais: o principal objetivo do presente projeto assenta na conceção, desenvolvimento e implantação, produzidos de forma customizada (recorrendo a tecnologias de fabricação aditiva), que pretende dar a resposta necessária ao nível do equilíbrio entre rapidez e fiabilidade. O recurso a diferentes materiais poliméricos biocompatíveis, possibilitarão avançar com respostas personalizadas para substituição do disco com a individualidade do modelo a utilizar.

Tecnologias avançadas aplicadas à Saúde: o projeto **-bio-discus** irá desenvolver um sistema inovador de bioimpressão, que visa a impressão in situ de biomateriais e hidrogéis. Esta é uma demonstração clara do avanço que a tecnologia pode trazer aos cuidados de saúde, demonstrando que a bioimpressão 3D irá permitir elevar a fiabilidade dos resultados obtidos ao nível da engenharia de tecidos e medicina regenerativa.

Doenças: pretende desenvolver-se soluções customizadas para a regeneração tecidular. Obtendo um profundo conhecimento das especificidades dos diferentes tecidos, a comunidade médica poderá atuar de forma bastante adequada para a sua regeneração. Por exemplo, doenças como a osteoporose ou osteoartrose apresentam uma crescente evidência, e para as quais a engenharia do tecido ósseo e da cartilagem, respetivamente, têm contribuído para o seu tratamento. Adicionalmente, a solução encontrada pretende contribuir para os problemas colaterais que advêm destas situações.

Aplicação de Tecnologias avançadas a matérias-primas e materiais: o projeto **-bio-discus** assenta na utilização da tecnologia avançada de bioimpressão 3D para o desenvolvimento de implantes customizados, recorrendo à síntese de compósitos naturais.

Produtos inovadores e de alto valor acrescentado: atualmente não existe tratamento adequado para as disfunções que obrigam a uma substituição do disco ATM. Assim, não só os possíveis tratamentos são extremamente dispendiosos, como apresentam resultados muito insatisfatórios. O desenvolvimento do biodisco pretendido, será um produto extremamente inovador e que acarreta um valor acrescentado para o serviço clínico.

Desenvolvimento de novos tratamentos e terapias: como referido anteriormente, **-bio-discus** permitirá alavancar um tratamento inovador para disfunções da ATM. A abordagem, baseada na Engenharia de Tecidos, permitirá dar passos significativos para uma medicina translacional, que visa obter de forma célere uma solução customizada para cada paciente.

Valorização de tecnologias avançadas e/ou emergentes: toda a forma de fabricação das estruturas tridimensionais a serem produzidas, se baseará na fabricação aditiva, explorando diferentes técnicas de produção. A possibilidade de ter um equipamento em ambiente cirúrgico é a valorização premente para que se quebrem as atuais barreiras existentes entre os clínicos e os laboratórios de engenharia.