

Protocolo de injeção intra-cordal de plasma rico em plaquetas

Artigo Original

Autores

- Joana Freitas Rebelo**
Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho
- Eugénia Castro**
Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho
- Mónica Teixeira**
Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho
- Catarina Pinto**
Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho
- Nuno Medeiros**
Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho
- Leandro Ribeiro**
Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho
- Pedro Oliveira**
Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho

Correspondência:
Joana Freitas Rebelo
JoanaRFR@gmail.com

Artigo recebido a 23 de Abril de 2025.
Aceite para publicação a 10 de Agosto de 2025.

Resumo

Introdução: A atrofia, cicatrizes e sulcos das cordas vocais (CVs) são patologias benignas caracterizadas pela remodelação inadequada da lâmina própria (LP), condicionando a vibração das mesmas. O tratamento destas condições é complexo e apresenta frequentemente resultados insatisfatórios, pelo que tem sido crescente a investigação do potencial regenerativo das terapêuticas biológicas, nomeadamente o Plasma Rico em Plaquetas (PRP). A injeção intra-cordal deste produto autólogo tem revelado ser segura e eficaz na melhoria da qualidade vocal.

Objetivos: Propor um protocolo de preparação e injeção intra-cordal de PRP e posterior avaliação da sua segurança e eficácia.

Material e Métodos: Revisão da literatura científica.

Resultados: O protocolo define os critérios de seleção da população-alvo e descreve a técnica de preparação e aplicação do PRP e o método de monitorização após a intervenção.

Conclusão: É fundamental inovar o tratamento destas patologias para aumentar a eficácia de otimização da qualidade vocal. Perante os resultados promissores da injeção intra-cordal de PRP, a realização deste protocolo irá permitir a sua integração sistematizada na prática clínica e o desenvolvimento da investigação científica nesta área.

Palavras-chave: laringologia; disfonia; corda vocal; atrofia; sulco; cicatriz; laringoplastia de injeção; plasma rico em plaquetas

Introdução

A atrofia, sulco e cicatriz das CVs são condições benignas caracterizadas por défice de matriz extracelular e remodelação inadequada ao nível da lâmina própria (LP).^{1,2}

A atrofia apresenta-se pelo afilamento e “bowing” das cordas vocais, e alargamento do ventrículo resultante do défice do tônus muscular associado.^{1,2} O sulco define-se por uma depressão longitudinal no bordo livre da corda vocal decorrente da invaginação do epitélio às restantes camadas da LP.^{1,3,4} A cicatriz corresponde à deposição inadequada

de colagénio e tecido fibroso nesta camada.^{1,5,6} Estas condições apresentam em comum uma disrupção da microarquitetura das CVs, pelo que afetam de forma similar a sua viscoelasticidade e vibração, e geram insuficiência glótica, manifestando-se por disфонia, fadiga e tensão vocal.^{1,2,5,7} A literatura advoga uma abordagem sequencial, sugerindo complementar a terapia da fala, quando esta se revela insuficiente, com tratamentos cirúrgicos minimamente invasivos, embora não esteja definida uma técnica padrão-ouro.⁴ O tratamento cirúrgico inclui técnicas diretas, que envolvem a manipulação da LP com o objetivo de restaurar as propriedades vibratórias das CVs, e indiretas, que garantem a medialização das mesmas com consequente correção da insuficiência glótica.^{4,8} Perante os resultados insatisfatórios na restauração eficaz e duradoura da fonação obtidos por meio das técnicas convencionais^{2,8-11}, tem sido crescente a investigação na área das terapêuticas biológicas,^{15,16} nomeadamente fatores de crescimento,^{2,14-17} células estaminais¹⁸⁻²⁰ e plasma rico em plaquetas (PRP).^{7,21-25} O PRP é um produto autólogo derivado da centrifugação de uma amostra sanguínea constituído por uma elevada concentração de plaquetas, fatores de crescimento, citocinas e moléculas de adesão.^{7,9,21} Estes agentes bioativos apresentam efeitos anti-inflamatório, anti-fibrótico e regenerativo na LP, atuando de forma parácrina em células estaminais mesenquimatosas, endoteliais e fibroblastos, promovendo a proliferação e migração celular, angiogénese e produção de matriz extracelular.^{7,11-13} A segurança e eficácia na otimização da qualidade vocal a curto-prazo desta técnica, nomeadamente a diminuição das percentagens do *jitter* e *shimmer* e Índice de Desvantagem Vocal (VHI) foi demonstrada por alguns estudos^{7,11-13,22,25}, e corroborada pela revisão sistemática e metanálise publicada em Agosto de 2023⁹. Não foram documentados efeitos adversos ou complicações periprocedimento significativas, tendo sido registados casos de lipotímia, pequeno hematoma da corda vocal

num doente anticoagulado, tosse, pigarreio e odinofagia transitórias.^{7,11,21,22,25}

Recentemente, Peak Woo²⁵ e Georgia Mackay¹³ documentaram pela primeira vez resultados benéficos da injeção intra-cordal de PRP na qualidade vocal a longo prazo, em particular no tempo máximo de fonação, classificação GRBAS, VHI e parâmetros acústicos. Assim, este protocolo foi desenvolvido com a intenção de promover a integração pioneira sistematizada do PRP na prática clínica em Laringologia em Portugal.

Material e Métodos

Este protocolo foi realizado tendo por base uma revisão bibliográfica de artigos publicados, centrando-se fundamentalmente no método descrito por Peak Woo.²⁵ A população-alvo inclui doentes com atrofia, sulco e cicatriz das cordas vocais cujo tratamento médico e /ou cirúrgico prévio se revelou insuficiente. Descreve a avaliação inicial da história clínica, a análise de dados estroboscópicos e parâmetros da voz através de escalas universalmente utilizadas e validadas. Além disso, é proposto o plano de monitorização e avaliação dos resultados obtidos, assim como a orientação terapêutica após a administração deste agente biológico.

Resultados

Protocolo Clínico

Seleção de doentes

Doentes com atrofia, sulco e cicatriz das cordas vocais cujo tratamento médico e /ou cirúrgico prévio revelaram ser insuficientes.

Avaliação em consulta de Voz

- Obtenção de dados demográficos e clínicos

Avaliação inicial em consulta de Voz com obtenção de informação clínica: idade, género, antecedentes pessoais, medicação habitual, tratamento médico e /ou cirúrgico prévio para a patologia vocal considerada.

- Avaliação da voz:

1. Endoscopia laríngea com Videoestroboscopia
2. Avaliação audio-percetiva: escala GRBAS

3. Análise aerodinâmica: tempo máximo de fonação
4. Análise acústica: parâmetros *shimmer*, *jitter*, proporção harmônico-ruído
5. Questionário de auto-avaliação sobre o impacto funcional da disfonia: VHI.

- Entrega e discussão de consentimento informado que esclarece o uso *off-label* de um produto sem aprovação oficial da sua aplicação em Laringologia, no qual é descrito detalhadamente o processo de preparação e aplicação do PRP, fazendo referência aos benefícios e efeitos adversos descritos na literatura.

Preparação do PRP

1. Colheita de 17 mL de sangue venoso, e distribuição em tubos com solução anticoagulante (ex: citrato de dextrose)
2. Centrifugação dupla, a primeira etapa permitirá a separação do plasma em diferentes componentes mediante as suas densidades, e a segunda irá potenciar a concentração das plaquetas:

- Primeira centrifugação
- 100xg durante 10 minutos.

Transferência do plasma para um tubo estéril.

- Segunda centrifugação - 200xg durante 15 minutos.

3. Extração do PRP

- Remoção e rejeição de 80% da solução disposta superiormente, correspondente a plasma pobre em plaquetas.
- Recolha dos restantes 20%, correspondente a 1 mL de PRP.

Aplicação do PRP:

Administração mensal de três injeções de PRP.

Injeção subepitelial bilateral, exceto no caso de patologia estrutural unilateral, de 0.5 mL em cada corda vocal, ao nível da porção média da corda vocal membranosa.

A via de administração irá ser determinada consoante as características anatómicas, tolerância e preferência do doente e/ou profissionais condições logísticas da Instituição.

Figura 1
Esquema de preparação do PRP

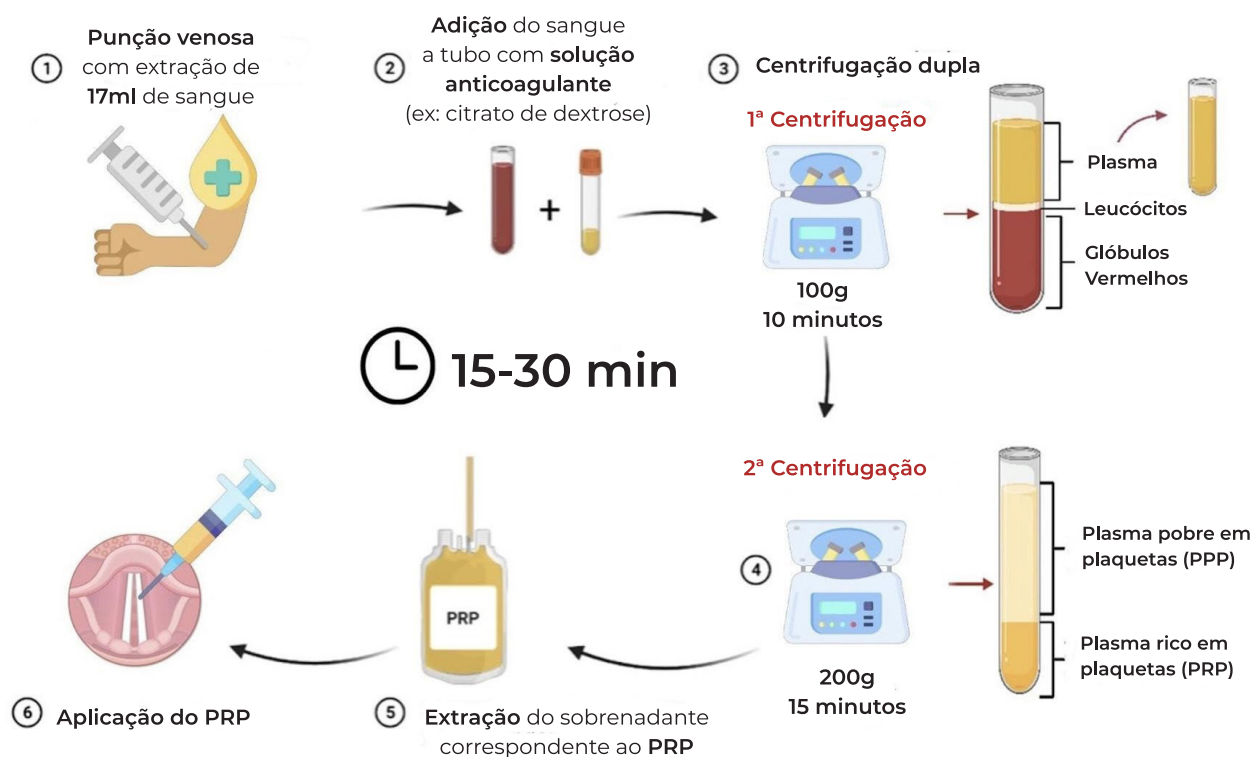
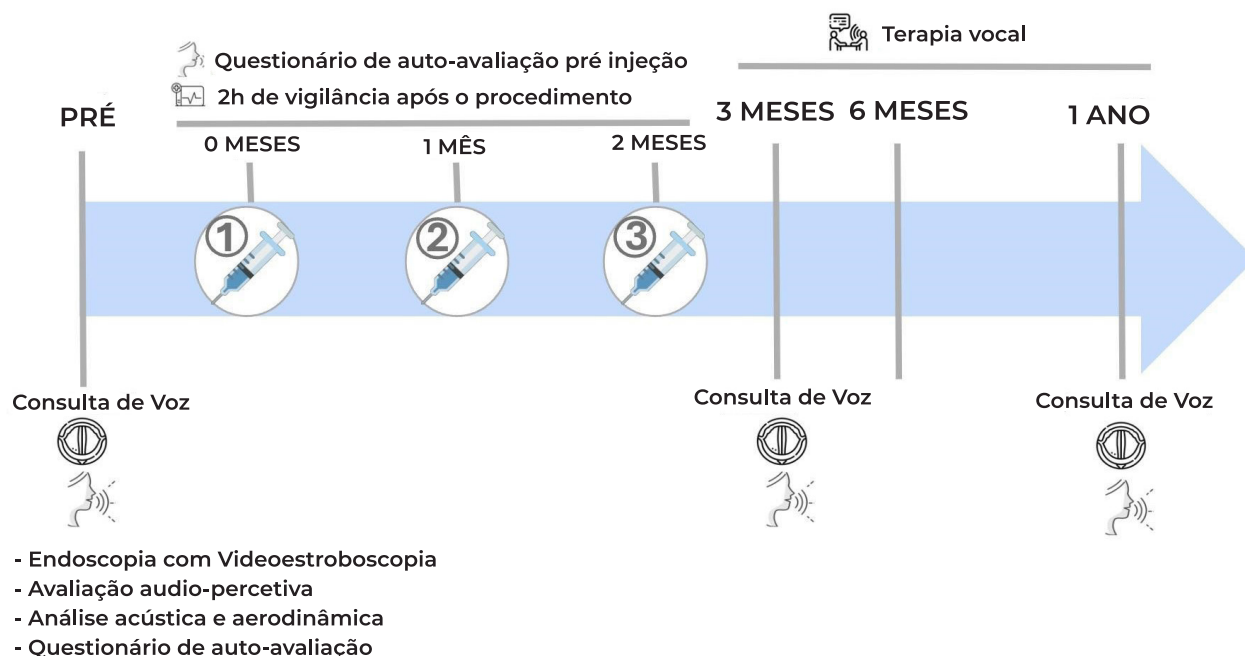


Figura 2

Esquema do protocolo de aplicação do PRP, avaliação dos resultados e orientação terapêutica futura



- Via trans-cervical guiada por endoscopia com agulha 25-G
- Via trans-oral guiada por endoscopia com agulha 25-G
- Via microlaringoscopia em suspensão com agulha 25-G

Após o procedimento os doentes ficam em vigilância durante 2 horas, ou em regime de internamento se não forem reunidas condições para ambulatorização.

Avaliação dos resultados

A avaliação será realizada após três, seis meses e um ano após a primeira injeção.

Avaliação da voz:

1. Endoscopia laríngea com Videoestroboscopia
2. Avaliação audio-percetiva: escala GRBAS
3. Análise aerodinâmica: tempo máximo de fonação
4. Análise acústica: parâmetros *shimmer*, *jitter*, proporção harmónico-ruído
5. Auto-avaliação do impacto funcional da disfonia na qualidade de vida: Questionário de Índice de Desvantagem Vocal (VHI).

Adicionalmente este questionário será entregue antes de cada injeção de PRP.

Orientação terapêutica futura A reabilitação vocal em consulta de Terapia da Fala será iniciada uma semana após a última injeção. Este tratamento adjuvante será fundamental para a retificação de comportamentos fonatórios que condicionando fonotrauma, podem contribuir para a recidiva da patologia vocal, comprometendo o sucesso terapêutico da aplicação de PRP.

Discussão

O tratamento da atrofia, sulco e cicatriz das cordas vocais revela ser complexo e desafiante dado que o benefício obtido com as técnicas convencionais revela ser insuficiente, pelo que tem sido crescente a investigação de novas terapêuticas, nomeadamente a injeção intra-cordal de PRP.^{2,4,8-11} Este produto biológico, integrado na Medicina Regenerativa, tem sido amplamente utilizado em outras especialidades, nomeadamente Ortopedia, Cirurgia Plástica e Oftalmologia e mais recentemente em Otorrinolaringologia. O potencial do PRP na regeneração histológica

da estrutura multicamadas das cordas vocais foi comprovada em estudos em animais^{22,23}. Deste modo, e uma vez que se trata de um produto autólogo e tecnicamente fácil de obter foi aplicado em CVs humanas, demonstrando um bom perfil de segurança uma vez que não se associou a reações inflamatórias e/ou complicações.^{7,11-13, 25} Além disso está isento de dilemas éticos e legislativos inerentes a outros tipos de tratamento biológico.^{12,13} O contributo do PRP na recuperação das propriedades viscoelásticas e vibratórias das cordas vocais e consequente otimização dos parâmetros objetivos e subjetivos da qualidade vocal foi objetivada a curto prazo,^{7,9,11-13,25} e mais recentemente a longo prazo.^{13,25} Apesar dos resultados promissores, a evidência do benefício deste tratamento baseia-se num reduzido número de estudos, sem padronização dos seus protocolos de preparação e administração.

Conclusão

Dada a ineficácia do tratamento convencional da atrofia, sulco e cicatriz das cordas vocais, tem sido alvo de interesse da comunidade científica a introdução de técnicas inovadoras nomeadamente a injeção intra-cordal de PRP, um agente biológico com potencial regenerativo e anti-fibrótico. A literatura revela resultados promissores da sua aplicação, o que poderá vir a causar uma mudança de paradigma na abordagem destas patologias da LP. Contudo é fundamental investir na investigação nesta área de modo a contribuir com resultados mais robustos relativamente à sua eficácia a curto e longo prazo.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Simpson B, Rosen C. Operative Techniques in Laryngology. Heidelberg: Springer Berlin; 2008. 312 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-68107-6>
2. Hirano S, Sugiyama Y, Kaneko M, Mukudai S, Fuse S, Hashimoto K. Intracordal injection of basic fibroblast growth factor in 100 cases of vocal fold atrophy and scar. *Laryngoscope*. 2021 Sep;131(9):2059-2064. doi: 10.1002/lary.29200.
3. Pierri IG, Bueno da Fonseca AR, Mendes Tavares EL, Martins RHG. Sulcus vocalis: clinical and surgical aspects. *J Voice*. 2023 Oct 28:S0892-1997(23)00277-1. doi: 10.1016/j.jvoice.2023.09.005.
4. Medeiros N, Castro MEM, van Lith-Bijl JT, Desuter GRR. A systematic review on surgical treatments for sulcus vocalis and vocal fold scar. *Laryngoscope*. 2022 Apr;132(4):822-830. doi: 10.1002/lary.29665.
5. Hirano S. Current treatment of vocal fold scarring. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Jun;13(3):143-7. doi: 10.1097/01.moo.0000162261.49739.b7.
6. Hantzakos A, Dikkers FG, Giovanni A, Benninger MS, Remacle M, Sjögren EV. et al. Vocal fold scars: a common classification proposal by the American Laryngological Association and European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Aug;276(8):2289-2292. doi: 10.1007/s00405-019-05489-3.
7. Suresh A, Balouch B, Martha VV, Sataloff RT. Laryngeal applications of platelet rich plasma and platelet poor plasma: a systematic review. *J Voice*. 2024 Jan;38(1):248.e1-248.e13. doi: 10.1016/j.jvoice.2021.07.007.
8. Welham NV, Choi SH, Dailey SH, Ford CN, Jiang JJ, Bless DM. Prospective multi-arm evaluation of surgical treatments for vocal fold scar and pathologic sulcus vocalis. *Laryngoscope*. 2011 Jun;121(6):1252-60. doi: 10.1002/lary.21780.
9. Zagzoog FH, Bukhari M, Almohizea MI, Almothahbi AS. Efficacy of platelet-rich plasma (PRP) in benign vocal fold lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024 Jan;281(1):13-21. doi: 10.1007/s00405-023-08226-z.
10. Dailey SH, Ford CN. Surgical management of sulcus

vocalis and vocal fold scarring. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006 Feb;39(1):23-42. doi: 10.1016/j.otc.2005.10.012.

11. Mallur PS, Rosen CA. Vocal fold injection: review of indications, techniques, and materials for augmentation. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010 Dec;3(4):177-82. doi: 10.3342/ceo.2010.3.4.177.

12. Mackay G, Allen J. Platelet rich plasma injection of the vocal folds in benign vocal pathologies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024 Oct;281(10):5419-5428. doi: 10.1007/s00405-024-08824-5.

13. Mackay G, Allen J. Platelet-rich plasma applications in the larynx: snake oil or stupendous? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024 Dec 1;32(6):374-382. doi: 10.1097/MOO.0000000000001019.

14. Hirano S, Kawamoto A, Tateya I, Mizuta M, Kishimoto Y, Hiwatashi N. et al (2018) A phase I/II exploratory clinical trial for intracordal injection of recombinant hepatocyte growth factor for vocal fold scar and sulcus. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018 Apr;12(4):1031-1038. doi: 10.1002/term.2603.

15. Nozawa M, Takahashi S, Kanazawa T, Kurakami K, Hasegawa T, Hirotsaki M. et al. Intracordal injection therapy for vocal fold scarring: Steroid versus basic fibroblast growth factor. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022 Sep 22;7(5):1465-1473. doi: 10.1002/liv.2.881.

16. Erndt-Marino JD, Jimenez-Vergara AC, Diaz-Rodriguez P, Kulwatno J, Diaz-Quiroz JF, Thibeault S. et al. In vitro evaluation of a basic fibroblast growth factor-containing hydrogel toward vocal fold lamina propria scar treatment. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018 Apr;106(3):1258-1267. doi: 10.1002/jbm.b.33936.

17. Okui A, Konomi U, Kanazawa T, Komazawa D, Nakamura K, Matsushima K. et al. Therapeutic efficacy of basic fibroblast growth factor in patients with vocal fold atrophy. *Laryngoscope.* 2020 Dec;130(12):2847-2852. doi: 10.1002/lary.28541.

18. Li X, Wang H, Xu W. HGF and bFGF secreted by adipose-derived mesenchymal stem cells revert the fibroblast phenotype caused by vocal fold injury in a rat model. *J Voice.* 2022 Sep;36(5):622-629. doi: 10.1016/j.jvoice.2020.08.023.

19. Hiwatashi N, Bing R, Kraja I, Branski RC. Mesenchymal stem cells have antifibrotic effects on transforming growth factor- β 1-stimulated vocal fold fibroblasts. *Laryngoscope.* 2017 Jan;127(1):E35-E41. doi: 10.1002/lary.26121.

20. Hertegård S, Nagubothu SR, Malmström E, LeBlanc K. Treatment of vocal fold scarring with autologous bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells—first phase I/II human clinical study. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Mar 20;11(1):128. doi: 10.1186/s13287-020-01632-8.

21. van der Woerd B, O'Dell K, Castellanos CX, Bhatt N, Benssousan Y, Reddy NK. et al. Safety of platelet-rich plasma subepithelial infusion for vocal fold scar, sulcus, and atrophy. *Laryngoscope.* 2023 Mar;133(3):647-653. doi: 10.1002/lary.30288.

22. Woo P, Murry T. Short-term voice improvement after repeated office-based platelet-rich plasma PRP injection in patients with vocal fold scar, sulcus, and atrophy. *J Voice.* 2023 Jul;37(4):621-628. doi: 10.1016/j.jvoice.2021.02.022.

23. Woo SH, Jeong HS, Kim JP, Koh EH, Lee SU, Jin SM. et al. Favorable vocal fold wound healing induced by platelet-rich plasma injection. *Clin Exp Otorhinolaryngol.*

2014 Mar;7(1):47-52. doi: 10.3342/ceo.2014.7.1.47. ¹¹¹¹¹¹¹¹SEPSEP

24. Özgürsoy SK, Tunçkaşık F, Tunçkaşık ME, Akıncioğlu E, Doğan H, Beriat GK. Histopathologic evaluation of hyaluronic acid and plasma-rich platelet injection into rabbit vocal cords: an experimental study. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Mar;56(1):30-35. doi: 10.5152/tao.2018.2942.

25. Woo P. Platelet-rich plasma in treatment of scar, atrophy, and sulcus: short- and long-term results. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2023 Sep 5;8(5):1304-1311. doi: 10.1002/liv.2.1143.