

PAPAÍNA (*Carica papaya*) COMO CICATRIZANTE EM FERIDAS

FERREIRA, Thiago Francez Cordeiro
SOARES, Veronica Cristina Gomes

RESUMO

A papaína é uma enzima proteolítica complexa obtida do látex do mamoeiro, mais especificamente das folhas e dos frutos do mamão papaia (*Carica papaya*) ainda verdes. Avaliar por meio de revisão bibliográfica disponível, a eficiência terapêutica, diversidade de formas farmacêuticas e aplicações da utilização da papaína (*Carica papaya*) para cicatrização de feridas por trauma. Existem algumas vantagens em utilizar extratos de papaína, como cicatrizante, entre elas está relacionada o baixo custo para obtenção e facilidade de acesso, a atividade antioxidante do extrato, já que a expressão excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), aumenta a atividade da prostaglandina sintetase (iNOS) que gera aumento na produção de óxido nítrico (NO), prostaglandinas E2 (PGE2), ciclooxigenase-2 (COX-2), causando os danos teciduais e piorando o processo de inflação e dificultando a cicatrização. Embora não tenham sido encontrados muitos estudos, a papaína é um agente cicatrizante com bons resultados e que pode ser agregada, com facilidade e segurança, em membranas de quitosana, o que melhoraria a sua performance. Doses recomendadas de uso são de 2,5% a 5% em formulações tópicas, como: gel, pomada e cremes. Novos ensaios clínicos são necessários, mas a utilização é promissora.

Palavras-chave: Papaína; Cicatrização e Feridas.

ABSTRACT

Papain is a complex proteolytic enzyme obtained from the latex of the papaya tree, more specifically from the leaves and fruits of the papaya (*Carica papaya*) that are still green. To evaluate, through available literature review, the therapeutic efficiency, diversity of pharmaceutical forms and applications of the use of papain (*Carica papaya*) for healing trauma wounds. There are some advantages to using papain extracts, as a healing agent, including the low cost to obtain and ease of access, the antioxidant activity of the extract, since the excessive expression of reactive oxygen species (ROS), increases the activity of prostaglandin synthetase (iNOS) which generates an increase in the production of nitric oxide (NO), prostaglandins E2 (PGE2), cyclooxygenase-2 (COX-2), causing tissue damage and worsening the process inflation and making healing difficult. Although not many studies have been found, papain is a healing agent with good results and can be easily and safely added to chitosan membranes, which would improve their performance. Recommended doses for use are 2.5% to 5% in topical formulations, such as: gel, ointment and creams. New clinical trials are needed, but the use is promising.

Key words: Papain; Wound healing.

INTRODUÇÃO

A papaína é uma enzima proteolítica complexa obtida do látex do mamoeiro, mais especificamente das folhas e dos frutos do mamão papaia (*Carica papaya*) ainda verdes. Essa substância tem como função degradar proteínas, causando a dissociação da necrose de tecidos desvitalizados, sem alterar tecidos saudáveis. A papaína tem ação tópica e atua como debridante enzimático e autolítico, dispondo ainda de propriedades anti-inflamatórias e bactericidas, esta última se mostrando eficaz, na concentração de 10%, no combate de bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (Aguiar, *et al.*, 2015).

Existem registros do uso da papaína por tribos africanas e latino-americanas em atos de “curandeirismo”. O primeiro artigo citado sobre o assunto é de 1885 (Martin, 1885), no entanto, somente em 1978 um estudo moderno realizado no Instituto de Aperfeiçoamento Médico do Ministério de Saúde Pública da Rússia, encabeçado por Starkov, observou que o uso de papaína interferia de forma positiva no processo de cicatrização de ferimentos. No Brasil existem dados de sua utilização no tratamento de feridas e escaras desde 1983. Mesmo com um longo histórico de uso com finalidade terapêutica, a literatura disponível, ainda, se demonstra insuficiente e escassa (Rogenski, *et al.*, 1995).

As feridas de complexidade, como as úlceras de pressão e grandes traumas são um tipo de lesão que geram interesse de saúde pública, devido as demandas de caráter socioeconômico que acarretam. O tratamento dessas lesões pode levar um tempo significativo, dependendo de sua gravidade, gerando o afastamento ocupacional do paciente por tempo indeterminado e ocasionando a demanda de uma série de profissionais da área da saúde para o tratamento. A possibilidade de um afastamento definitivo ou, até mesmo, perda na qualidade de vida do paciente são levados em consideração quando se analisa a qualidade de vida de uma população (Abbade, Lastória, 2006).

Atualmente, o debridamento com enzimas proteolíticas, está padronizado para o tratamento de feridas, sendo recomendado para remoção rápida e não traumática de material proteico indesejável nas lesões, sem risco para o paciente. A papaína, por ser uma enzima proteolítica, acelera a cicatrização,

reduz a inflamação e promove o alinhamento das fibras de colágeno, resultando em um crescimento tecidual uniforme e cicatrização mais plana. Este processo de cicatrização ocorre juntamente com outros cuidados necessários, como repouso do membro e a correta manutenção do tratamento pelo paciente (Otuka, Pedrazzani, Pioto, 1996).

Existem características indesejáveis quanto ao uso da papaína. A associação da substância com agentes oxidantes como ferro, oxigênio, nitrato de prata, derivados de iodo e peróxido de hidrogênio promove a inativação da enzima, o que exige uma equipe multidisciplinar treinada para evitar perdas de produto devido a má utilização. Outro inconveniente que merece destaque é a baixa estabilidade em temperatura ambiente, mesmo em um curto espaço de tempo que reduz sua atividade biológica e, por tanto, sua eficiência. Desvantagens como a baixa durabilidade das soluções feitas com água destilada ou soro fisiológico e desnaturação de proteínas promovida pela exposição ao calor e a luz são outros empecilhos a serem observados (Ribeiro, *et al.*, 2015).

A regulamentação de produtos que contêm papaína e seu uso em tratamentos médicos no Brasil envolve diversas normas e resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a mais antiga sendo a Lei nº 6.360/1976 que estabelece normas para o controle sanitário do comércio de produtos farmacêuticos, equipamentos e insumos, até a RDC nº 305/2019 que determina as regras para a notificação e acompanhamento de eventos adversos relacionados a medicamentos e produtos para a saúde, o que é relevante para monitorar os efeitos da papaína quando utilizada. Embora não haja uma legislação específica exclusivamente para a papaína, ela se enquadra em diretrizes gerais que regem medicamentos e produtos para a saúde (ANVISA, 2024).

O tratamento e acompanhamento de pacientes com feridas complexas é um dos desafios das equipes multidisciplinares do Sistema Único de Saúde (SUS), segundo a Resolução nº 290, emitida em 24 de março de 2004 pelo Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), que regulamentou a incorporação de práticas integrativas e complementares na enfermagem. Em 2008, foi estabelecida a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o Sistema Único de Saúde (RENISUS), que lista 71 espécies vegetais, entre elas a papaína. No ano seguinte, o Ministério da Saúde lançou a Política Nacional de

Práticas Integrativas e Complementares (PICs) no SUS. Mais adiante, foram desenvolvidas a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Através dessas regulamentações e o fato do farmacêutico ser o profissional que apresenta competência para manejo de fitoterápicos tornou-se parte integral do tratamento de feridas (Ferreira *et al.*, 2019).

Diante dos artigos expostos, entende-se que o cuidado com as úlceras venosas requer atualização constante, devido ao impacto socioeconômico e psicossocial, portanto, a elaboração e aplicação de protocolos clínicos que promovam a melhoria do cuidado às feridas e a capacitação permanente da equipe multidisciplinar são de extremo valor e podem servir de base para mais pesquisas sobre o assunto.

A taxa de prevalência global de feridas, como as úlceras de pressão, varia entre 0,5 e 2%, e ultrapassa 4% em indivíduos com mais de 65 anos. As taxas de incidência variam entre dois e cinco novos casos por mil pessoas por ano. Além de um número expressivo de pacientes afetados e custo para tratamento pode alcançar valores acima de R\$1.000,00, isso sem considerar a soma da inflação ou correção monetária dos últimos nove anos, semanais quando o leito venoso é atingido. Os custos financeiros podem ser estimados, no entanto as implicações psicológicas não, o que tornam as lesões e úlceras de pressão uma questão de saúde pública (Rodrigues, *et al.*, 2015).

O cenário de saúde pública no Brasil tem demonstrado uma crescente demanda por serviços farmacêuticos que vão além da dispensação de medicamentos. As farmácias, como estabelecimentos amplamente acessíveis, têm a oportunidade de contribuir de maneira mais participativa para o cuidado de pequenos traumas e ferimentos.

OBJETIVO

Avaliar através de revisão bibliográfica disponível a eficiência terapêutica, diversidade de formas farmacêuticas e aplicações da utilização da papaína (*Carica papaya*) para cicatrização de feridas por trauma.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática, que visa sintetizar de maneira rigorosa e objetiva as evidências existentes sobre o uso de papaína (*Carica papaya*) como cicatrizante em feridas. Para coleta de artigos relevantes, foram utilizadas as seguintes bases de dados acadêmicos: Unites State National Library of Medicine (PubMed), Google Acadêmico e Scientific Electronic Library Online (Scielo). Foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS/MeSH): papaína, cicatrização e ferida nos idiomas inglês, português e espanhol. Critério de inclusão: artigos publicados, completos e gratuitos, estudos clínicos em humanos e estudos duplo cego randomizados e revisões bibliográficas. Foram excluídos, após leitura, todos os artigos que não se encaixavam nos critérios de inclusão, como artigos incompletos, pagos e os que não traziam os descritores.

A tabela a seguir apresenta a comparação entre os sites de busca quando os critérios de inclusão metodológico foram aplicados a busca.

Tabela 1 — Comparação entre os sites de busca acadêmicos quando os critérios de inclusão foram aplicados.

Descritor - Papaína			
Site de Busca	Pubmed	Google Acadêmico	Scielo
Artigos Completos	12.179 artigos	13.100 artigos	37 artigos
Primeiro ano de publicação	Primeiro 1885	N/E*	Primeiro 1987

Descritor – Papaína + Cicatrização			
Site de Busca	Pubmed	Google Acadêmico	Scielo
Artigos Completos	105	2.030	15
Primeiro ano de publicação	1954	N/E*	1995
Limite de período (5 anos)	18	11	0
Artigos Completos	18	N/E*	6
Estudo clínico	0	5	6
Estudo de Caso	0	3	0
Estudo Duplo Cego Randomizado	0	N/E*	1
Revisão	1	3	1

*N/E: Não Encontrado o critério de inclusão no site de busca.

Fonte: Elaborado pelo Autor.

Para utilização das fotos de antes e depois da utilização de creme de papaína a 10%, o paciente assinou Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e o projeto foi submetido como parte de um estudo de feridas, Comitê de Pesquisa em Humanos, Universidade Paulista, número de aprovação (CAEE: 60579916.7.0000.5512).

DESENVOLVIMENTO

Histórico de desenvolvimento de Fitoterápicos

O desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos oferece a possibilidade de tratamentos mais naturais e com menor risco de efeitos colaterais, mas enfrenta desafios significativos. A padronização da matéria-prima, a comprovação de eficácia e segurança, a regulamentação rigorosa e os custos elevados são obstáculos que precisam ser superados para que os fitoterápicos se tornem uma alternativa viável e acessível para a saúde pública. A inovação em métodos de análise, formulação e cultivo sustentável de plantas pode ajudar a superar esses desafios e impulsionar o mercado de fitoterápicos (Simões, Mentz, Schenkel, 2017).

A utilização de gel ou formas de aplicação de papaína em feridas, embora de conhecimento etnofarmacológico e amplamente utilizado no sistema de saúde, apresenta poucos estudos que comprovem por meio de ensaios clínicos a sua eficácia e segurança. Ao realizar este levantamento ficou evidente que embora seja possível encontrar revisões sobre o assunto, principalmente bibliográficas, estudos duplo-cego randomizado, são raros e muitas vezes com problemas metodológicos.

Mecanismo de ação da papaína

Em produtos naturais nem sempre é possível identificar somente um mecanismo de ação, pois os extratos ou formas de aplicação são formados por fitocomplexos e não produtos isolados. A Figura 1, demonstra um possível mecanismo de ação para utilização de papaína, em forma tópica, par tratamento de feridas (Leite *et al.*, 2012).

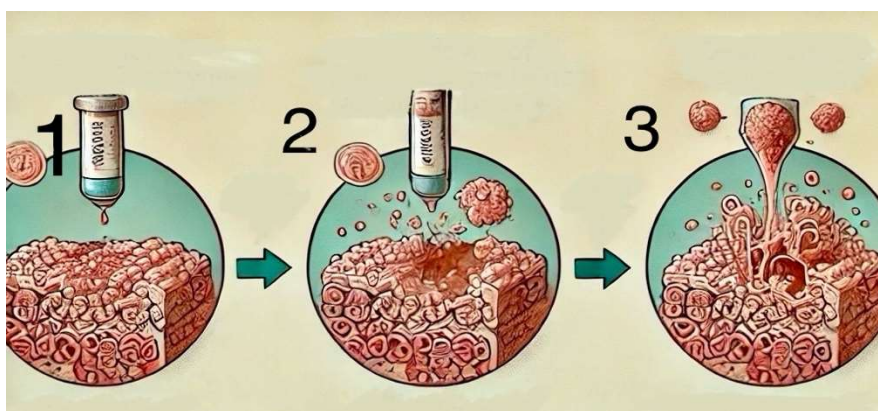


Figura 1. Mecanismo de ação proposto para utilização de papaína, de forma tópica, para tratamento de feridas, descrição: 1 – Aplicações a papaína em tecido danificado; 2- “Quebra” de proteínas necróticas do tecido; 3- Debridamento do tecido para regeneração (Imagem Gerada por Inteligência Artificial, 2024).

A aplicação de formas farmacêuticas tópicas, como: gel, pomada, creme, entre outras é um pouco desconfortável para muitos pacientes, principalmente para os mais idosos e sem muita mobilidade, uma vez que as feridas de extremidades são as mais frequentes e difíceis de tratar. A aplicação pode ser melhorada e foi essa a proposta de um estudo que fixou a papaína, em uma membrana de quitosana. Essas membranas possuem propriedades que podem ser ajustadas de acordo com a composição, permitindo personalização para diferentes aplicações. No estudo ficou evidente que a membrana de quitosana, pode ser usada para aplicação de papaína, em concentrações de 2,5 a 5% e que como benefício apresentou liberação prolongada (Da Silva Melo, *et al.*, 2023).

Existem algumas vantagens em utilizar extratos de papaína, como cicatrizante, entre elas está relacionada o baixo custo para obtenção e facilidade

de acesso, a atividade antioxidante do extrato, pois a expressão excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), aumenta a atividade da prostaglandina sintetase (iNOS) que gera aumento na produção de óxido nítrico (NO), prostaglandinas E2 (PGE2), ciclooxigenase-2 (COX-2), causando os danos teciduais e piorando o processo de inflamação e dificultando a cicatrização (Chotphruethipong, *et al.*, 2021).

Os extratos de papaína não são estudados apenas em cicatrização de feridas em pele. Um artigo de 2024, estudou a cicatrização de ferida de mucosa oral pós extração dentária. O extrato foi realizado a partir de folhas de *Carica papaya*, a concentração foi de 275mg/5ml, para aplicação tópica 2x ao dia, 7 dias por 70 dias. O extrato foi melhor em promover a cicatrização do que o tratamento preconizado, que no caso era a hemocoagulase (Vijayakumar, *et al.*, 2024).

A presença de compostos fitoquímicos como: ácido caféico, miracetina, quercetina, papaína, alfa-tocoferol, benzil-isotiocinato e kaempferol, estes bioativos atuam sobre a pele em diversas formas como esfoliantes, aumentando a expressão do colágeno tipo I, diminui mieloperoxidase proteinase e sinalizadores como Activator Protein-1 (AP-1), Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) e Nuclear Factor Erythroid 2 – Related Facto 2 (Nrf2), esses são responsáveis por vias celulares de resposta a inflamação e aumentando as enzimas antioxidantes como Superóxido Desmutase (SOD), Catalase (CAT), Glutaciona Peroxidase (GSH). Atividade antioxidante tem sido o principal mecanismo de ação de extratos de papaína (Leite *et al.*, 2012)

Aplicabilidade da papaína (Antes x Depois)

A papaína é utilizada em feridas, devido ao seu potencial para melhora de todas as fases de inflamação. Os tópicos abaixo são relevantes no processo de cicatrização:

- **Aparência da Ferida:** Tecido necrótico (escuro ou amarelado) cobrindo a ferida, impedindo a cicatrização.
- **Inflamação:** Vermelhidão, inchaço ao redor da área, e possível secreção, sinalizando presença de bactérias ou infecção.

- **Desconforto e Dor:** Feridas abertas ou úlceras de pressão geralmente causam bastante dor e sensibilidade.



Figura 2. Foto de uma ferida, em decorrência de queda de veículo motocicleta, data (08/11/2021) (Fonte: próprio autor)

Após aplicação da forma tópica da papaína, creme em 10% é possível verificar a melhora da ferida, nos seguintes tópicos:

- **Limpeza da Ferida:** A área da ferida tende a estar mais limpa, com o tecido necrosado removido, expondo tecido saudável.
- **Redução de Inflamação:** Menor inchaço e vermelhidão ao redor, com um aspecto mais saudável.
- **Início da Cicatrização:** Em estágio avançado, a ferida apresenta sinais de regeneração tecidual e redução no tamanho.



Figura 3. Foto de uma ferida, em decorrência de queda de veículo motocicleta, após conclusão do processo de cicatrização data: 14/04/2022 (Fonte: próprio autor).

Diante do exposto e os bons resultados dos extratos nos artigos avaliados, a papaína pode ser muito efetiva para o tratamento de feridas, porém mais estudos, principalmente clínicos, são necessários.

CONCLUSÃO

A RDC 44/2009 visa regular pequenos procedimentos de saúde em farmácias (como curativos e administração tópica de medicamentos) estabelecendo condições mínimas para a infraestrutura destes estabelecimentos, exigindo capacitação de funcionários e definindo protocolos específicos para garantir a esterilidade e a correta administração dos procedimentos. A principal importância do estudo para a área farmacêutica é propagar a eficácia da papaína em comparação com outros métodos tradicionais de tratamento de feridas, examinando e adequando sua utilização dentro das normas estabelecidas para garantir a segurança dos pacientes e a conformidade regulatória (ANVISA, 2009).

Embora não tenham sido encontrados muitos estudos clínicos, a papaína é um agente cicatrizante com bons resultados e que pode ser agregada, com facilidade e segurança, em membranas de quitosana, o que melhoraria a sua performance. Doses recomendadas de uso são de 2,5% a 5% em formulações tópicas, como: gel, pomada e cremes. Novos ensaios clínicos são necessários, mas a utilização se mostrou promissora.

REFERÊNCIAS

ABBADE, L. P. F.; LASTÓRIA, S.. **Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 81, n. 6, p. 509–522, nov. 2006.

AGUIAR JR, A. C. et al. **Análise do atendimento clínico de portadores de úlceras crônicas em membros inferiores**. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica, v. 30, n. 2, p. 258–263, abr. 2015.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 44**, de 17 de agosto de 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0044_17_08_2009.pdf. Acesso em: 11 nov. 2024.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 305**, de 24 de setembro de 2019. Disponível em:

https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3254343/RDC_305_2019_COMP.pdf/ee134aeb-17c7-4fe6-b55c-0c4340466015. Acesso em: 11 nov. 2024.

CHOTPHRUETHIPONG, L. et al. **In vitro antioxidant and wound-healing activities of hydrolyzed collagen from defatted Asian sea bass skin as influenced by different enzyme types and hydrolysis processes.** RSC Advances, v. 11, n. 30, p. 18144–18151, 2021.

DA SILVA MELO, A. E. C., et al. **Immobilization of Papain in Chitosan Membranes as a Potential Alternative for Skin Wounds.** Pharmaceutics, v. 15, n. 12, p. 2649–2649, 21 nov. 2023.

FERREIRA, E. T. et al. **A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro / The use of medicinal and phytotherapy plants: an integrational review on the nurses 'performance.** Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/A-utiliza%C3%A7%C3%A3o-de-plantas-medicinais-e-fitoter%C3%A1picos%3A-Ferreira-Santos/8eae7a2f641dfa45d99b5ee1a5488825f78885f>>. Acesso em: 17 nov. 2024.

LEITE, A. P. et al.. **Uso e efetividade da papaína no processo de cicatrização de feridas: uma revisão sistemática.** Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 33, n. 3, p. 198–207, set. 2012.

MARTIN, S. H. (1885). **Papaïn-Digestion.** *The Journal of physiology*, 5(4-6), 213–230. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1885.sp000165>.

OTUKA, E. S.; PEDRAZZANI, E. S.; PIOTO, M. P.. **Uso da papaína na úlcera plantar.** Revista Brasileira de Enfermagem, v. 49, n. 2, p. 207–214, abr. 1996.

RIBEIRO, A. P. L. et al. **Effectiveness Of 2% And 4% Papain Gels In The Healing of Venous Ulcers.** Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 49, n. 3, p. 394–400, jun. 2015.

RODRIGUES, A. L. S. et al. **Effectiveness of papain gel in venous ulcer treatment: randomized clinical trial.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 23, n. 3, p. 458–465, maio 2015.

ROGENSKI, N. M. B. et al.. **Uso de papaína em infecções de vísceras.** Revista Brasileira de Enfermagem, v. 48, n. 2, p. 140–143, abr. 1995.

SIMÕES, Celso M. O.; MENTZ, Lisete A.; SCHENKEL, Egon P. **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 6ª ed. Porto Alegre: Editora UFRGS, 2017.

VIJAYAKUMAR, G. et al. **Comparison of Efficacy of Topical Carica papaya Leaf Extract and Hemocoagulase in Postoperative Wound Healing After Therapeutic Orthodontic Premolar Extractions: a Split Mouth Study.** Cureus, v. 16, n. 6, p. e61946, ago. 2024.