

## Avaliação de atividade enzimática de solução aquosa de papaína em diferentes temperaturas de armazenagem

▲ LARISSA DE CASSIA CUSTÓDIO

▲ STEPHANIE CRISTIE DOS SANTOS ROCHA

▲ BRUNO GUEDES FONSECA

### **Resumo:**

Diversos estudos mostram que formulações à base de papaína têm sido eficientemente empregada em tratamentos de desbridamento e cicatrização de feridas, proporcionando um tratamento rápido e não traumático na remoção do material proteico não desejável. No entanto, as condições de armazenamento desses produtos, bem como as características da formulação farmacêutica, podem interferir negativamente na estabilidade do princípio ativo. Diante disso, o presente estudo verificou a estabilidade de soluções aquosas de papaína em diferentes condições de armazenamento. Para isso, as soluções aquosas de papaína (3 e 10% m/v) foram acondicionadas em frascos de vidro fechados e incubadas em diferentes temperaturas (7, 25 e 37°C) por um período de 21 dias. Os resultados mostraram que a solução de papaína 10% m/v manteve-se estável por todo período de estudo, quando armazenada a 7°C. No entanto, para as demais condições de temperatura avaliadas, não foram verificadas atividade enzimática nesta concentração. Na solução 3% m/v, a papaína foi completamente degradada, em todas as condições estudadas. Conclui-se então que a enzima é muito instável, podendo degradar e perder sua atividade enzimática, caso seja armazenada fora de um ambiente refrigerado por um longo período.

### **Palavras-Chave:**

Solução aquosa de papaína, Atividade enzimática, Condições de acondicionamento, Desbridamento e Cicatrização.

**Abstract:**

The papain has been efficiently employed in debridement and wound healing treatments. Papain formulations provide a rapid and non-traumatic treatment in the undesirable protein material removal in skin lesions. However, chemical instability of this enzyme is a major problem to be circumvented by the pharmaceutical industry. The present study verified the stability of papain solutions in different storage conditions. For this, papain solutions (3 and 10%) were incubated at different temperatures (7, 25 and 37 ° C) for 21 days. Organoleptic characteristics, pH and proteolytic activity (gelatinization method) of solutions were evaluated. The papain solution (10%) remained stable throughout the study period when stored at 7° C. At the other temperature, no enzymatic activity was observed in this concentration. For the 3% solution, the papain was completely degraded, regardless of packaging temperature. Therefore, it is concluded that the enzyme is very unstable and may degrade and lose its enzymatic activity if stored outside a refrigerated environment for a long time.

**Keywords:**

Aqueous papain solution; Enzymatic activity; Storage conditions, Debridement; Cicatrization.

## INTRODUÇÃO

O mamoeiro (*Carica papaya* L.) é uma planta herbácea perene, pertencente à família Caricaceae, que desempenha um importante papel na economia mundial. Essa importância se dá pelo fato de ser uma das plantas frutíferas mais consumidas no mundo, sendo amplamente cultivada em regiões tropical e subtropical, como México, Panamá, África tropical, África do Sul, Filipinas, Índia, Ceilão, Malásia, Austrália e América do Sul, incluindo o Brasil (1,2)

A diversidade química das diferentes partes da papaia associada a grande quantidade de resíduos que geram do cultivo do fruto, como semente, raiz, folha e casca, tem despertado interesse em vários setores industriais, principalmente no setor farmacêutico e cosmético (3). A semente, por exemplo, contém alcaloi-

des, gorduras, flavonoides, glicosídeos, polifenóis, proteínas, açúcares redutores, saponinas, esteroides, taninos e terpenóides. As frutas contêm proteínas, gorduras, fibras, carboidratos, minerais, cálcio, fósforo, ferro, vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, aminoácidos, ácidos cítricos e compostos voláteis. Nas raízes podem ser encontradas enzimas, como a mirosina; nas folhas, alguns alcaloides e as vitaminas C e E, e na casca são encontrados diversos açúcares, como a glicose, frutose, sacarose e galactose (4,5). Tais compostos podem apresentar atividade antioxidante, anti-hipertensiva, anti-inflamatória, antimicrobiana, antifúngica, hepatoprotetores, histaminérgicos, diuréticos, antitumoral, anti-helmínticos e antimaláricos. A Tabela 1 apresenta os principais usos medicinais das diferentes partes da *Carica papaya*.

Tabela 1. Principais empregos medicinais da *C. papaya* de acordo com cada parte da planta

Partes da planta	Uso medicinal
Fruto maduro	Diurético, diarreia crônica, disenteria, feridas de tratos urinários e estomacais, micose, sedativo e tônico.
Fruto verde	Diurético, atividade antibacteriana, laxante, usado na mordida de cobra para remover o veneno, abortivo
Semente	Irritações cutâneas, tratamento da micose e da psoríase. Raiz Atividade antifúngica, diurética, verificar sangramento irregular do útero.
Raiz	Atividade antifúngica, diurética, verificar sangramento irregular do útero.
Folha	Asma, beribéri, febre, aborto, feridas (folhas frescas), atividade antibacteriana, icterícia, gonorreia, queixas urinárias, vermífugo.
Flor	Febrífugo, icterícia, propriedades peitorais.
Casca	Atividade antifúngica, icterícia, atividade anti-hemofílica
Látex	Agente bacteriostático, bactericida e anti-inflamatório

Fonte: Vij e Prashar (4).

Dentre os principais produtos extraídos do mamão, destaca-se a enzima papaína, uma cisteína protease não específica particularmente importante na indústria farmacêutica, que é produzida no látex leitoso do fruto do mamão verde (6-8). A papaína é uma enzima alcaloide de baixa massa molar (KDa = 23,406), solúvel em água e glicerol, praticamente insolúvel em álcool, éter e clorofórmio, sendo incolor ou ligeiramente amarelada em solução aquosa. Após cristalização, a papaína apresenta-se como um pó de coloração leitosa, com forte odor característico de enxofre. Esta enzima foi cristalizada pela primeira vez em 1939, empregando como matéria-prima o látex fresco (9). No entanto, devido aos elevados custos e a escassez desta forma de látex, em 1953, a enzima foi cristalizada a partir do látex seco, proporcionando uma maior economia e rapidez, uma vez que o nível de pureza da papaína alcançado neste processo foi superior ao obtido pelo fruto seco (10).

A atividade enzimática da papaína é decorrente da presença de um radical sulfidrila pertencente ao aminoácido cisteína. Assim, a enzima é capaz de degradar qualquer proteína que contenha resíduos deste aminoácido (4-5,11-12). A enzima pode atuar como desbridante químico, facilitando

o processo cicatricial, além de proporcionar o crescimento tecidual uniforme e agir como potente digestivo de material morto proteico. Uma vez que a papaína pode reduzir o pH do leito da ferida, tornando o meio desfavorável ao crescimento microbiano, ela também tem sido empregada como agente bacteriostático, bactericida e anti-inflamatório. O amplo uso da papaína como agente de desbridamento e cicatrização de feridas e queimaduras, se dá pelo fato de ser um tratamento rápido e não traumático na remoção do material proteico não desejável nas lesões, com a vantagem de oferecer poucos riscos ao paciente (13).

O mecanismo de ação da papaína sobre as feridas e queimaduras apresenta diferentes explicações. A enzima pode proporcionar o crescimento uniforme do tecido, promovendo o alinhamento das fibras que compõem o colágeno (14), ou agir apenas no tecido lesado, uma vez que este tecido não apresenta a  $\alpha 1$ -anti-tripsina, uma antiprotease plasmática que impede a ação proteolítica de enzima em tecidos sadios (15). Outra explicação, é que a papaína neutraliza as interações entre os aminoácidos aglomerados em forma espiralar e que se dispõem aleatoriamente, evitando, assim, a formação de quelóides, que é um aglomerado

aleatório de fibras que formam o tecido conjuntivo (16).

As soluções de papaína em diferentes concentrações oferecem diversas vantagens no tratamento destas enfermidades, como a fácil aplicação, geralmente uma única dose diária; pouco ou nenhum efeito colateral e o baixo custo final. Seu uso é indicado para todas as fases do processo de cicatrização, sejam feridas secas e exsudativas, colonizadas ou infectadas, com ou sem áreas de necrose (17). A maior vantagem do uso tópico da papaína é sua segurança e desbridamento de tecidos necróticos com pouco ou nenhum dano ao tecido sadio, e mesmo em queimaduras mais densas, o desbridamento cirúrgico não se faz necessário (18).

A papaína também tem sido empregada como promotora de penetração cutânea na absorção de fármacos. A enzima já foi imobilizada juntamente com o fármaco antipirina, o que facilitou a absorção cutânea deste medicamento (19). Em outro estudo, foi investigado a ação promotora de penetração da papaína e óleo de pequi em formulações contendo diclofenaco de sódio. Os resultados mostraram que a papaína pode ser empregada como agente potencializador de penetração em administrações cutâneas da droga. Além disso, a papaína

apresentou maior auxílio na absorção que o segundo promotor, sendo considerada inócua, segura e eficaz (20).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a estabilidade de soluções aquosas de papaína, nas concentrações mais empregadas terapêuticamente (3 e 10% m/v), quando armazenadas em diferentes condições de temperatura por um período de três semanas.

## **METODOLOGIA**

### **AValiação DA ESTABILIDADE DE SOLUÇÕES AQUOSAS DE PAPAÍNA**

A matéria-prima empregada no presente estudo apresentou-se como pó branco higroscópico com odor característico, grau farmacopeico 6000 UI/mg, solúvel em água, insolúvel em etanol e clorofórmio e pH 5,8 em solução 2% m/v (segundo laudo emitido pelo distribuidor Pharma Nostra).

Para o preparo das soluções enzimáticas de papaína 3 e 10% m/v, foram adicionados 9 e 30 g da enzima em 300 mL de água destilada estéril, respectivamente. Os ensaios foram realizados em frascos de vidro fechados contendo 30 mL da solução enzimática, os quais foram acondicionados, imediatamente após o preparo, em temperatura controlada sob diferentes condições (7, 25 e 37°C), por um período de 21 dias. Durante os experimentos,

foram retiradas amostras em intervalos semanais para análise organoléptica e atividade proteolítica. O pH das soluções foi determinado no tempo zero e tempo final do experimento. Os ensaios foram realizados em triplicata e empregado água destilada estéril como controle.

#### **AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**

Para avaliar as características organolépticas das soluções de papaína, foram considerados o aspecto geral, homogeneidade e odor. Tais características fornecem dados simples, porém relevantes sobre o estado da solução analisada. De acordo com a coloração, odor e homogeneidade, pode-se determinar o grau de degradação da enzima, considerando que as soluções devam se encontrar sem coloração, com odor característico e não conter precipitado ou turbidez. Para essa avaliação foram considerados:

- Odor – Normal: sem alteração característico; Levemente modificado: apresentando odor de enxofre característico de degradação da papaína; Modificado: com forte odor de enxofre característico de degradação da papaína.
- Homogeneidade – Normal: homogêneo; Levemente modificado: marcado pelo início de

alteração como separação de fase e corpo de fundo; Modificado: com alteração caracterizada de separação de fase ou precipitado.

- Cor – Normal: coloração transparente; Levemente modificado: com coloração amarelo claro; Modificado: com forte coloração amarelada.

#### **DETERMINAÇÃO DE PH**

Os valores de pH das diferentes soluções enzimáticas foram determinados por potenciometria, em equipamento devidamente calibrado com soluções tampão (pH = 4,0 e 7,0) imediatamente antes da leitura do pH.

#### **ATIVIDADE PROTEOLÍTICA**

Para avaliar a atividade proteolítica das soluções de papaína, foi empregada gelatina como substrato proteico, cuja integridade pode ser facilmente monitorada por meio do processo de gelatinização. Para isso, adicionou-se a gelatina em um béquer contendo água destilada em uma proporção de 1:10, levando a banho-maria à 60°C até completa solubilização. Em seguida, 3 mL de cada solução avaliada (incluindo o controle) foram adicionados em um tubo de ensaio contendo 10 mL da gelatina dissolvida e submetidos a uma pequena agitação. Após

agitação, os tubos foram levados à refrigeração por aproximadamente 20 minutos. A fim de se comparar e concluir sobre os dados finais obtidos, foi preparado um controle negativo produzido apenas com gelatina e água. A ocorrência ou não da reação enzimática foi observada indiretamente mediante a viscosidade do meio.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A análise organoléptica das soluções enzimáticas iniciais (soluções padrão de papaína 3 e 10% m/v) correspondeu às características descritas na literatura. Tais soluções apresentaram-se com odor característico de papaína, sendo que a solução 3% m/v encontrou-se transparente (límpida), enquanto a solução 10% m/v apresentou coloração levemente amarelada. Em contrapartida, após período de incubação em diferentes temperaturas, as soluções de papaína tiveram suas características sensoriais alteradas. Isso foi possível observar, uma vez que durante todo o período avaliado, as características organolépticas das soluções aquosas foram monitoradas, considerando

a homogeneidade, odor e cor. A análise organoléptica possibilitou identificar sinais de instabilidade em todas as amostras submetidas ao estresse térmico.

A Tabela 2 apresenta a variação dessas características ao decorrer do tempo de estocagem, considerando as diferentes concentrações e temperaturas avaliadas. O odor característico de papaína esteve presente nas amostras avaliadas durante todo o período do experimento, não sendo observado odor de enxofre, o que poderia caracterizar a degradação da enzima. No entanto, em relação a homogeneidade, ambas as soluções (3 e 10% m/v) apresentaram-se modificadas, sendo visível a presença de um precipitado branco nas amostras após 21 dias de incubação. O mesmo comportamento foi observado na coloração das amostras. Após término do experimento, as amostras encontraram-se com uma forte coloração amarelada. Para o controle (contendo apenas água), não foi observado modificação no odor, homogeneidade e coloração, sendo transparente e inodoro após 21 dias de armazenamento.

Tabela 2. Análise organoléptica das soluções aquosas de papaína nas diferentes temperaturas de armazenamento avaliadas após 21 dias de incubação

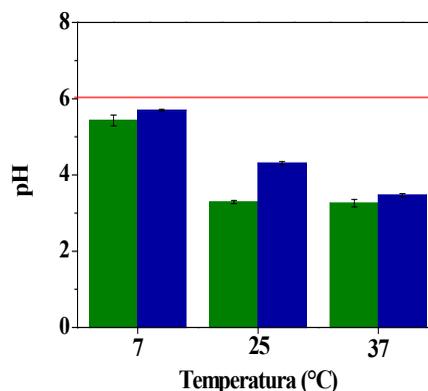
Amostras	Características Organolépticas	Tempo de estocagem (dias)	Temperatura de armazenamento (°C)		
			7	25	37
Controle (água destilada)	Odor	7	■	■	■
		14	■	■	■
		21	■	■	■
	Homogeneidade	7	■	■	■
		14	■	■	■
		21	■	■	■
	Cor	7	■	■	■
		14	■	■	■
		21	■	■	■
Solução aquosa 3% m/v	Odor	7	■	■	■
		14	■	■	■
		21	■	■	■
	Homogeneidade	7	■	■	■
		14	■	■	■
		21	■	■	■
	Cor	7	■	■	■
		14	■	■	■
		21	■	■	■
Solução aquosa 10% m/v	Odor	7	■	■	■
		14	■	■	■
		21	■	■	■
	Homogeneidade	7	■	■	■
		14	■	■	■
		21	■	■	■
	Cor	7	■	■	■
		14	■	■	■
		21	■	■	■

Normal (■), levemente modificado (■) e modificado (■).

Comportamento diferente foi observado por Borella et al. (21) ao avaliar a estabilidade de soluções de papaína contendo adjuvantes farmacotécnicos, estocados a 5-10 e 30-35°C. Os autores não verificaram alteração da homogeneidade e coloração das soluções durante período de estocagem (2 meses). Este comportamento pode ser explicado pela presença dos adjuvantes empregados nestes experimentos. No presente estudo não foi empregado nenhum adjuvante, uma vez que o objetivo principal foi avaliar a estabilidade de soluções aquosas contendo apenas papaína, sem adição de adjuvantes

A Figura 1 apresenta os valores de pH das soluções aquosas de papaína no início e fim dos ensaios. Verifica-se que o pH inicial de ambas as soluções de papaína foi de 6,0 (apresentado na Figura por uma linha vermelha contínua). De acordo com Leite et al. (17), o pH de uma solução aquosa de papaína pode variar de 4,8 a 6,2. A Figura 1 mostra também que a temperatura de incubação foi determinante para a redução do pH das soluções avaliadas. Verifica-se que o aumento na temperatura de armazenamento acarretou em um maior decaimento deste parâmetro, alcançando 46% de redução no ensaio empregando solução 3% m/v, quando incubadas a 25 e 37°C. Nas

amostras incubadas a 7°C, foi verificada uma redução inferior a 10% no valor de pH para ambos os casos. Para as amostras em que foram empregadas 3% m/v de papaína, o valor de pH final variou de 3,3 a 5,4, quando armazenadas a 37 e 7°C respectivamente. Comportamento semelhante foi observado nas amostras empregando 10% m/v de papaína. Estes resultados sugerem que o aumento na temperatura de incubação pode degradar a enzima e alterar os valores de pH, afetando significativamente a atividade enzimática da papaína, a qual é máxima em pH 4,8-6,2.



**Figura 1.** Valores de pH das amostras de papaína incubadas em diferentes temperaturas: pH inicial de ambas as soluções (---), pH final das soluções de papaína 3% m/v (■) e 10% m/v (■).

Para confirmar a degradação da papaína nas soluções aquosas incubadas em diferentes temperaturas, foram realizados testes de atividade enzimática empregando gelatina como substrato

proteico. Nesta metodologia, a atividade enzimática da solução de papaína foi confirmada pela não gelatinização da amostra, uma vez que a gelatina não realiza seu processo de gelatinização quando em presença de intensa atividade proteolítica, uma vez que a enzima é capaz de quebrar as ligações peptídicas das cadeias proteicas. É válido ressaltar que todas as amostras foram comparadas com um branco, onde empregou-se água em substituição à solução de papaína.

A Tabela 3 apresenta a variação da atividade enzimática das soluções de papaína 3 e 10% m/v durante o período de estocagem estudado. Na amostra controle foi verificada a inexistência de atividade enzimática, confirmada pela gelatinização total do meio após 20 minutos em ambiente refrigerado. Para as soluções contendo papaína, pode-se verificar que após 7 dias de incubação, a estabilidade dos meios foi comprometida, independente da concentração empregada. Neste período, foi observado gelatinização completa da solução de papaína 3% m/v quando incubada a 37°C. Quando armazenado a 7°C, foi observado uma queda de 50% da atividade enzimática após 14 dias de incubação. Para esta concentração de papaína, foi observado perda de atividade enzimática em todos os casos, com gelatinização total de todas as amostras após 21 dias de incubação. Este re-

sultado está de acordo com a literatura. Velasco et al. (22) avaliaram o comportamento de soluções aquosas de papaína 2% m/v armazenadas a 5°C e observaram uma redução de 60% na atividade enzimática. Borella et al. (21) também encontraram resultados semelhantes aos observados no presente estudo. Os autores verificaram que soluções de papaína 2, 6 e 10% m/v preparadas sem adição de adjuvantes, exibiram um rápido decaimento na atividade enzimática quando incubadas a 5-10 e 30-35°C, enquanto as que foram preparadas com adição de adjuvante permaneceram inalteradas ou sofreram pouca degradação. Os autores verificaram ainda que para as soluções contendo adjuvantes, quando armazenadas a 5-10°C, as atividades enzimáticas se mantiveram nos primeiros dias de estocagem, alcançando seu valor máximo após uma semana de armazenamento. Passado esse período, os autores observaram um decréscimo da atividade enzimática, com valores próximos a zero após 2 meses de incubação. Para os autores, este fato pode ser explicado pela gradual ativação dos sítios catalíticos presentes em porções da enzima disponível na solução e pela alteração da estrutura proteica. Além disso, a adição dos adjuvantes farmacotécnicos, como o propilenoglicol e EDTA dissódico, foi capaz de estabilizar a ação catalítica e retardar a desnaturação da papaína.

**Tabela 3. Variação da atividade enzimática das soluções de papaína durante período de incubação**

Concentração de papaína (%m/v)	Temperatura (°C)	Tempo de incubação (dias)		
		7	14	21
3	7	NG	GP (50%) *	GT
	25	NG	GT	GT
	37	GT	GT	GT
10	7	NG	NG	NG
	25	NG	NG	GT
	37	GP (54%) *	GT	GT

NG: não foi observado gelatinização, GP: gelatinização parcial do meio e GT: gelatinização total do meio. As análises foram realizadas em triplicata. \*Os valores de porcentagem equivalem a quantidade de solução que permaneceu líquida após 20 minutos em geladeira. Esses valores foram calculados considerando o volume inicial da solução (13 mL) e o volume final após processo de gelatinização.

A Tabela 3 mostra ainda que a solução de papaína 10% m/v apresentou atividade enzimática mesmo após 21 dias de incubação a 7°C. Tais resultados estão de acordo com a literatura, que aponta perda de atividade enzimática da papaína diretamente relacionada com a temperatura de armazenamento, uma vez que elevadas temperaturas, alteram a estrutura química da enzima. Além disso, os resultados de atividade enzimática corroboram com os observados nos testes organolépticos e variação de pH da solução 10% m/v armazenada sob temperatura de 7°C. Borella et al. (21) verificaram comportamento diferente quando incubada a solução de papaína 10% m/v a 5-10°C e 30-35°C. Os autores verificaram que em todas as concentrações de papaína avaliadas

(2, 6 e 10% m/v), os maiores valores de atividade enzimática foram encontrados nas preparações armazenadas entre 5-10°C. No entanto, as soluções 10% m/v tiveram suas atividades completamente reduzidas após 1 semana de incubação, fato não observado no presente estudo. Sim et al. (23) verificaram uma queda de quase 80% na atividade da papaína após 20 dias de incubação a 25°C. Quando submetidas a 45°C, a mesma queda de atividade foi observada em apenas 10 dias de incubação.

Atualmente a papaína é comercializada na forma de polpa, pó, gel, pomada, creme ou spray. Diversos estudos têm relatado a eficiência de géis de papaína no tratamento de feridas e queimaduras. Rodrigues et al. (24) avaliaram a efetividade do gel

de papaína 2% m/v no tratamento de úlceras venosas a partir de um ensaio aleatório, quando comparado com gel de carboximetilcelulose na mesma concentração. Os autores verificaram uma redução na área das lesões, especialmente no período de 5 a 12 semanas de tratamento com a enzima. De acordo com os autores, a papaína apresentou maior efetividade ao reduzir a área das lesões, quando comparado ao gel de carboximetilcelulose. No entanto, resultado similar para os dois géis foi observado em relação a quantidade de exsudado e tecido desvitalizado. Em outro estudo, Araújo et al. (25) compararam a ação de gel de fibrina e gel de papaína 8% m/v acrescidos de carbopol na cicatrização de úlceras venosas crônicas, através de um ensaio clínico randomizado. Neste trabalho, os pacientes receberam tratamento a cada 15 dias por um período de 2 meses, e foi verificada uma redução significativa da área da úlcera, infecção local, exsudação e epitelização. De acordo com os autores, não foram observados efeitos adversos em nenhum tratamento, além da eficácia clínica não diferenciar entre as formulações empregadas. Ribeiro et al (26) analisaram a eficácia de géis de papaína 2 e 4% m/v no reparo tecidual de úlceras venosas. Os resultados mostraram uma diminuição média de 7,9 cm<sup>2</sup>

(50% do tamanho original) nas feridas após 90 dias de tratamento com a enzima; sendo que 20% das úlceras foram completamente curadas em aproximadamente 57 dias.

No entanto, a solução aquosa de papaína oferece diversas vantagens no tratamento de feridas, como fácil aplicação e baixo custo final, além de apresentar pouco ou nenhum efeito colateral. De acordo com Carvalho et al. (27), a concentração das soluções aquosas de papaína é dependente das características de cada fase da cicatrização. Em casos de feridas secas ou com tecido de granulação, a indicação é o uso de soluções na concentração de 2 % m/v. Em presença de exsudato purulento com infecções, a concentração indicada é de 6% m/v. Em presença de tecido necrótico abundante, recomenda-se a utilização de papaína na concentração de 10 % m/v. Monetta (14) avaliou a evolução na cicatrização de lesões de pele de 15 pacientes durante tratamento com solução de papaína. No decorrer do tratamento, o autor observou uma diminuição progressiva da secreção e crescimento do tecido de granulação, fase caracterizada pelo aparecimento de uma borda de tecido cicatricial que foi aumentado de fora para dentro. É válido ressaltar ainda que neste estudo também não foi observado nenhum caso de reação

indesejável ou alérgica à papaína. Em outro estudo, Rogenski et al. (28) avaliaram o emprego de solução de papaína 1% m/v na irrigação de vísceras em pacientes com infecções graves. Os autores observaram que após 72 horas de tratamento, houve redução acentuada da secreção purulenta, e que o tempo médio de cicatrização total das lesões foi de 30 dias.

Apesar de a papaína ser muito empregada no tratamento de feridas e queimaduras, sua utilização ainda gera dúvidas nos profissionais da saúde. Em um estudo realizado por Silva e Rogenski (29), foi relatado que 95% dos enfermeiros entrevistados em um hospital da cidade de São Paulo, Brasil, utilizavam a papaína para o tratamento de feridas. No entanto, algumas dúvidas eram presentes entre os entrevistados, como, por exemplo, quais as situações para utilização da papaína, tempo de duração da solução de papaína após diluição e aspectos relacionados ao seu armazenamento.

## **CONCLUSÃO**

Na avaliação da estabilidade enzimática de soluções aquosas de papaína 3 e 10% m/v, conclui-se que a solução 10% m/v apresentou maior estabilidade química quando comparada a solução 3% m/v. O

armazenamento das soluções à temperatura de 7°C foi a melhor condição para soluções contendo 10% m/v de papaína. Nestas condições, a solução apresentou o pH, coloração e homogeneidade mais adequados, quando comparada com as outras condições avaliadas. Além disso, a atividade da enzima desta solução mostrou-se inalterada, mesmo após 21 dias de incubação.

A análise organoléptica de soluções a base de papaína não é a melhor forma de avaliar a degradação da enzima, uma vez que não foram observadas modificações no odor das soluções após período de incubação, mesmo sendo constatado, a partir da redução do pH e da atividade enzimática, diminuição na atividade da papaína.

Análises quantitativas são necessárias para confirmar a atividade enzimática da papaína 10% m/v, uma vez que no presente trabalho foi empregada apenas análise qualitativa.

A escolha da terapia tópica com papaína a ser utilizada no tratamento de feridas deve ser feita com profundo conhecimento, não só do produto a ser utilizado, mas do processo de cicatrização e das condições clínicas do paciente.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA). **A cultura do mamão**. 3ª. Ed. Brasília, Brasil, 119p; 2009.

Yogiraj V, Goyal PK, Chauhan CS, Goyal A, Vyas B. *Carica papaya* Linn: An Overview. **Int J Herb Med**, 2014; 2(5):01-08.

Krishna KL, Paridhavi M, Patel JA. Review on nutritional, medicinal and pharmacological properties of Papaya (*Carica papaya* Linn.). **Nat Prod Radiance**, 2008; 7(4):364-373.

Vij T, Prashar Y. A review on medicinal properties of *Carica papaya* Linn. **Asian Pac J Trop Dis**, 2015; 5(1):1-6.

Dobhal R, Singh N, Sexna P, Balkrishna A, Upadhyaya PP. Review on different kinds of vegetables with reference of nephroprotective activity. **Annu Res Rev Biol**, 2017; 12(1):1-21.

Amri E, Mamboya F. Papain, a plant enzyme of biological importance: A Review. **Am J Biochem Biotechnol**, 2012; 8(2):99-104.

Upadhyay RK. Latex and plant food allergens, its clinical effects and diagnosis: A review. **Int J Chem Biochem Sci**, 2013; 3:120-131.

Macalood JS, Vicente HJ, Gorospe JG, Boniao RD, Roa EC. Revisiting *Carica Papaya* L. latex potentials may resolve agricultural infestation problems. **Int J Sci Tech Res**, 2014; 3(1):95-98.

Balls AK, Lineweaver H., 1939, Isolation and properties of crystalline papain. **J. Biol. Chem. Baltimore**, 1939; 130:669-686.

Kimmel JR, Smith EL. crystalline papain: Preparatlon, specificity, and activation. **J Biol Chem**, 1953; 207(2):515-31.

Sangeetha K, Abraham TE. Chemical modification of papain for use in alkaline medium. **J Mol Catal B-Enzym**, 2006; 38:171-177.

Malek K, Norazan M, Ramaness P, Othman NZ, Malek R, Aziz R, Aladdin A, Enshasy H. Cysteine proteases from *Carica papaya*: An important enzyme group of many industrial applications. **J Pharm Biol Sci**, 2016; 11(2):11-16.

Ayello EA, Cuddigan JE. Debridement: Controlling the necrotic/cellular burden. **Adv Skin Wound Care**, 2004; 17(2):66-75.

Monetta L. Uso da papaína nos curativos feitos pela enfermagem. **Rev Bras Enferm**, 1987; 40(1):66-73.

Flindt N. Health and safety of working with enzymes. **Proc Biochem**, 1978; 13(8): 3-7.

Masini E, Calamo MA. Uma forma de tratamento de lesões cutâneas com papaína e sacarose. **Rer Bras Clin Terap**, 1986; XV(8):49-53.

Leite AP, Oliveira BGRB, Soares MF, Barrocas DLR. Uso e efetividade da papaína no processo de cicatrização de feridas: uma revisão sistemática. **Rer Gaúcha Enferm**, 2012; 33(3):198-207.

Rosemberg L, Lapid O, Bogdanov-Berezovsky A, Glesinger R, Krieger Y, Silberstein E, Sagi A, Judkins K, Singer K. Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic burn débridement: a preliminary report. **Burns**, 2004; 30:843-850.

Sim YC, Nam YS, Shin YH, Shin E, Kim S, Chang IS, Rhee JS. Proteolytic enzyme conjugated to SC-glucan as an enzymatic transdermal drug penetration enhancer. **Pharmazie**, 2003; 58(4):252-256.

Lopes PS, Pinto Caso, Baby AR, Velasco VR, Taqueda ME, Kaneko TM. Evaluation of in vitro percutaneous enhancement effect of papain and pequi oil on diclofenac sodium permeation through human skin. **Braz J Pharm Sci**, 2008; 44(2):225-231.

Borella JC, Simões RF, Puga RLA, Stevanato MCB. Avaliação da estabilidade e da atividade enzimática de soluções de papaína utilizadas no

desbridamento e cicatrização de feridas. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, 2016; 28(3):179-181.

Velasco MVRP, Rodrigues LB, Dazzi C, Yamamoto JK, Kaneko TM. Avaliação da estabilidade da solução de papaína 2% p/v pelo método de coagulação do leite. **Rer Farm Quím**, 1999; 32(4):8-13.

Sim YC, Lee DC, Kang BY, Park KM, Lee JY, Kim MS, Chang IS, Rhee JS. Stabilization of papain and lysozyme for application to cosmetic products. **Bio-technol Lett**, 2000; 22:137-140.

Rodrigues ALS, Oliveira BGRB, Futuro DO, Secoli SR. Efectividad del gel de papaína en el tratamiento de úlceras venosas: ensayo clínico aleatório. **Rev Latino-Am Enfermagem**, 2015; 23(3):458-465.

Araújo IC, Defune E, Abbade LP, Miot HA, Bertanha M, Carvalho LR, Ferreira RR, Yoshida WB. Fibrin gel versus papain gel in the healing of chronic venous ulcers: A double-blind randomized controlled trial. **Phlebology**. 2016 Oct 4.

Ribeiro APL, Oliveira BGB, Soares MF, Barreto MF, Futuro DO, Castilho SR. Efetividade dos géis de papaína a 2% e 4% na cicatrização de úlceras venosas. **Rev Esc Enferm USP**, 2015; 49(3):395-402.

Carvalho FIC, Silva JPN, Bittencourt MC, Brito-Júnior LC. Uso de papaína no tratamento de lesões ulcerativas de pacientes portadores de pé diabético: Relato de cinco casos. **Rev Para Med**, 2010; 24(2):65-70.

Rogenski NMB, Guedes ML, Baptista CMC, Costa LDF. Uso de papaína

em infecções de vísceras. **Rev Bras Enferm**, 1995; 48(2):140-143.

Silva CCR, Rogenski NMB. Uso da papaína: Conhecimento de enfermeiros em um hospital da cidade de São Paulo. **Rev Estima**, 2010; 8(1):12-17.

