

INOVAÇÃO BIOTECNOLÓGICA E EFICÁCIA CLÍNICA DA PAPAÍNA NO REPARO DE FERIDAS: DA EXTRAÇÃO SUSTENTÁVEL À SINERGIA COM A FOTOBIMODULAÇÃO

BIOTECHNOLOGICAL INNOVATION AND CLINICAL EFFICACY OF PAPAIN IN WOUND REPAIR: FROM SUSTAINABLE EXTRACTION TO SYNERGY WITH PHOTOBIMODULATION

 <https://doi.org/10.63330/sasciencesv6n2-135>

Submetido em: 12/08/2026 e Publicado em: 21/08/2026

SAS: e26361

Karine Valverde da Costa Gomes

Mestranda em Ciência e Tecnologia Ambiental pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Cláudia Cristina Hastenreiter da Costa Nascimento

Mestra em Ciência e Tecnologia Ambiental pela UERJ. Pesquisadora Colaboradora do Laboratório de Análise Química e Biológica (LAQB/UERJ)

Gláucio Diré Feliciano

Doutor em Biologia (Biociências Nucleares) pela UERJ. Professor Associado do Departamento de Farmácia e Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental da UERJ

Resumo

O tratamento de feridas complexas representa um importante desafio assistencial e econômico, demandando estratégias que combinem desbridamento enzimático eficiente e estímulo à regeneração tecidual. A papaína, enzima proteolítica extraída da *Carica papaya L.*, destaca-se pela degradação seletiva de tecidos desvitalizados sem lesionar o parênquima hígido. Paralelamente, avanços em bioprocessos impulsionaram métodos de extração sustentável e a imobilização em matrizes nanostruturadas, aumentando sua estabilidade físico-química e viabilidade comercial. A associação da papaína à fotobimodulação (FBM) surge como uma abordagem sinérgica promissora, atuando simultaneamente na limpeza do leito lesado e no estímulo bioenergético mitocondrial. Este estudo objetivou analisar as evidências científicas acerca da inovação biotecnológica da papaína e seu potencial sinérgico com a fotobimodulação no reparo tecidual. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura desenvolvida segundo o referencial de Whittemore e Knafl, que mapeou rotas de obtenção, sistemas de liberação, aspectos críticos de segurança e desfechos clínicos em bases internacionais (PubMed, ScienceDirect, Scopus, SciELO e Web of Science). Os achados indicam que a fototerapia potencializa a neovascularização, a síntese de colágeno e o controle do estresse oxidativo, complementando a ação enzimática da papaína. Conclui-se que essa integração tecnológica representa um avanço significativo para a terapia avançada de feridas, embora a padronização de protocolos clínicos permaneça como um campo em expansão.



Palavras-chave: Biotecnologia; Cicatrização de Feridas; Desbridamento Enzimático; Fotobiomodulação; Papaína.

Abstract

The management of complex wounds presents a major clinical and economic challenge, requiring strategies that combine efficient enzymatic debridement with tissue regeneration stimulation. Papain, a proteolytic enzyme extracted from *Carica papaya L.*, stands out for its selective degradation of devitalized tissue without harming healthy parenchyma. Concurrently, advances in bioprocesses have driven sustainable extraction methods and immobilization into nanostructured matrices, enhancing its physicochemical stability and commercial viability. Combining papain with photobiomodulation (PBM) emerges as a promising synergistic approach, acting simultaneously on wound bed cleansing and mitochondrial bioenergetic stimulation. This study aimed to analyze scientific evidence regarding the biotechnological innovation of papain and its synergistic potential with photobiomodulation in tissue repair. This is an integrative literature review developed according to Whittemore and Knafl's framework, mapping extraction routes, delivery systems, critical safety aspects, and clinical outcomes across international databases (PubMed, ScienceDirect, Scopus, SciELO, and Web of Science). Findings indicate that phototherapy enhances neovascularization, collagen synthesis, and oxidative stress control, complementing papain's enzymatic action. It is concluded that this technological integration represents a significant advancement in advanced wound care, although clinical protocol standardization remains an expanding field.

Keywords: Biotechnology; Enzymatic Debridement; Papain; Photobiomodulation; Wound Healing.

1 INTRODUÇÃO

O tratamento de feridas complexas permanece como um desafio crítico para os serviços assistenciais em saúde [1, 2]. O acúmulo de tecido necrótico, a alta carga bacteriana e o excesso de exsudato paralisam o processo fisiológico de reparação tecidual [3, 4]. Esse ambiente microbiano desfavorável atua como uma barreira física que impede a migração celular, a proliferação de fibroblastos e a neovascularização [5, 6]. Diante disso, a remoção seletiva e eficaz do tecido desvitalizado por meio do desbridamento enzimático é indispensável para a preparação do leito da lesão e a aceleração da cicatrização [7, 8].

Nesse cenário, a papaína consolida-se como uma das enzimas cisteíno-proteases mais versáteis e aplicadas na prática clínica [9, 10]. Extraída do látex e das folhas da mamoeira (*Carica papaya L.*), ela cliva seletivamente as pontes de dissulfeto do colágeno não viável e da fibrina, preservando o parênquima hígido ao redor [11, 12]. Recentemente, avanços em engenharia de bioprocessos impulsionaram métodos



sustentáveis e verdes para a extração dessa biomolécula [1, 13, 14]. Além disso, a imobilização da papaína em hidrogéis, nanofibras e membranas poliméricas superou limitações históricas relativas à sua instabilidade térmica e degradação autolítica precoce, aumentando sua viabilidade comercial e tempo de prateleira [8, 15, 16].

Apesar dessas inovações em formulações carreadoras, o manejo de lesões refratárias e de difícil resolução exige uma abordagem terapêutica combinada [17, 18]. A estratégia mais promissora consiste em associar a ação desbridante da papaína com os estímulos biofísicos da fotobiomodulação (FBM) [19, 20]. A aplicação de luz em comprimentos de onda específicos atua diretamente no citocromo C oxidase mitocondrial, aumentando a síntese de ATP, atenuando o estresse oxidativo e estimulando a neovascularização [21, 22, 23]. Assim, enquanto a papaína realiza a limpeza seletiva da ferida, a fotobiomodulação fornece o suporte bioenergético necessário para o fechamento tecidual acelerado [24, 25].

Diante dessa perspectiva, torna-se fundamental sintetizar o conhecimento que conecta a biotecnologia da papaína ao uso de tecnologias biofísicas [26, 27]. Este estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas sobre as inovações no processamento da papaína e seu potencial sinérgico com a fotobiomodulação na reparação tecidual. Pretende-se, com isso, fornecer subsídios claros para fundamentar novas diretrizes e condutas na prática clínica assistencial.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e analítico, delineada conforme o referencial metodológico de Whittemore e Knafl. Este método permite a inclusão e sintetização de estudos com diferentes abordagens metodológicas (experimentais, pré-clínicas e clínicas), proporcionando uma compreensão abrangente sobre o processamento biotecnológico da papaína e seu potencial sinérgico com a fotobiomodulação no reparo tecidual.

O percurso metodológico foi estruturado em seis etapas distintas: 1) identificação do tema e formulação da pergunta norteadora; 2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão e busca de amostragem na literatura; 3) extração e categorização dos dados dos estudos selecionados; 4) avaliação crítica dos estudos incluídos; 5) interpretação e discussão dos resultados; e 6) apresentação clara da síntese do conhecimento.

A pergunta condutora do estudo foi formulada por meio da estratégia PICO (População: tecidos lesados/feridas; Intervenção: papaína e fotobiomodulação; Comparação: abordagens isoladas ou métodos convencionais; Desfecho: eficácia no reparo tecidual e inovação biotecnológica): *"Quais são as evidências científicas acerca do processamento biotecnológico da papaína e de sua ação sinérgica com a fotobiomodulação na reparação de feridas?"*



A busca bibliográfica foi realizada em cinco bases de dados reconhecidas internacionalmente: *National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), *ScienceDirect* (Elsevier), *Scopus*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Web of Science*. Utilizaram-se combinações de descritores controlados (MeSH/DeCS) e termos livres nos idiomas português e inglês: "Papain", "Photobiomodulation", "Low-Level Laser Therapy", "Wound Healing", "Enzymatic Debridement" e "Biotechnology", articulados por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Como critérios de inclusão, adotaram-se: a) artigos originais (estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos) e revisões da literatura publicados entre 2015 e 2026; b) estudos que abordassem métodos de extração/purificação, imobilização em matrizes poliméricas, ação desbridante da papaína ou sua associação com a fotobiomodulação; c) publicações disponíveis na íntegra em português ou inglês. Foram excluídos: teses, dissertações, editoriais, cartas ao editor, estudos duplicados entre as bases de dados e trabalhos com dados incompletos ou metodologia inacessível.

A seleção dos manuscritos ocorreu em duas fases independentes por dois avaliadores (triagem por título/resumo e leitura na íntegra). A avaliação da qualidade metodológica e do nível de evidência dos estudos incluídos foi conduzida de forma descritiva, categorizando as produções quanto ao tipo de delineamento (*in vitro*, modelo animal ou ensaio clínico) e relevância científica. A extração dos dados foi tabulada de forma qualitativa e analítica, organizando os achados em eixos temáticos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização metodológica e os resultados primários dos 32 estudos originais que compõem a amostra final estão sintetizados na Tabela 1. Os dados são estruturados para correlacionar inovações biotecnológicas no refinamento molecular da enzima com sua aplicabilidade, estabilidade estrutural e segurança do paciente em ambientes clínicos contemporâneos, destacando seu potencial translacional para protocolos de saúde pública.



Tabela 1 – Matriz de Síntese de Evidências Críticas dos Estudos Incluídos (n = 32)

Autor (ano)	Modelo / Tipo de estudo	Foco metodológico / Método de extração	Desfechos primários e dados-chave (Rendimento, purificação, eficácia)	Limitações Críticas & Preocupações de Segurança / Alergenicidade
1. Adeyi et al. (2022)	<i>In vitro</i> / Otimização	Extração assistida por calor (HAE) das folhas de <i>C. papaya</i>	Otimização de rendimento para fitocomplexos bioativos; valida as LEAVES como uma fonte sustentável e escalável.	Escalabilidade limitada pelo controle de temperatura; degradação potencial das frações termolábeis se não monitorada.
2. Bekavac et al. (2024)	Crítica	Sistemas Aquosos de Duas Fases (ATPS) em isolamento enzimático	Substitui solventes orgânicos tóxicos; rota de purificação verde e ecológica com alta seletividade.	A dinâmica da separação de fases varia conforme o lote do polímero; exige regulação rigorosa da temperatura.
3. Bhadange et al. (2024)	<i>In vitro</i> / Comparativo	Extração assistida por ultrassom (EAU)	Perturbação eficiente da parede celular sem degradação térmica das proteases.	A intensidade da cavitação pode desnaturar estruturas secundárias de proteínas se os limiares de potência forem ultrapassados.
4. Borella et al. (2016)	<i>In vitro</i> / Experimental	Teste de estabilidade operacional térmica e de pH	Mapeou a rápida perda de atividade enzimática e as variações de pH acima de 40°C.	Destaca o requisito rigoroso da cadeia de frio (2–8 °C); as formulações líquidas de papaína sofrem autólise rápida.
5. Cansino-Jácome et al. (2025)	<i>In vitro</i> / Processo	Extração por contracorrente multiestágio	O ajuste fino da polaridade do solvente maximiza o rendimento de frações proteolíticas a partir da biomassa residual.	O processo em múltiplas etapas aumenta os custos operacionais iniciais; os passos de recuperação de solventes são obrigatórios.
6. De Araújo et al. (2017)	Ensaio Clínico (ECR)	Gel de papaína 2% vs. gel de fibrina em úlceras venosas	Desbridamento químico acelerado em ambiente ambulatorial, reduzindo o tecido de slough e necrótico.	Amostra pequena; aplicação não cegada devido a diferenças de textura na formulação; potencial irritação da pele.
7. Dkhar et al. (2025)	Análise / Comparativa	Biocompatibilidade de proteases vegetais vs. enzimas animais	Proteases de cisteína vegetal apresentam menor imunogenicidade e maior biocompatibilidade do que a tripsina.	O risco de hipersensibilidade mediada por IgE permanece em aplicações prolongadas em feridas abertas.
8. Ferreira et al. (2025)	<i>In vitro</i> / Material	Rede semi-IPN quitosano para liberação de papaína	Ação antibacteriana tópica intrínseca combinada com entrega enzimática sustentada.	Etapas complexas de síntese; liberação em rajada observada nas primeiras 2 horas de contato.
9. Filho et al. (2020)	<i>In vitro</i> / Biomaterial	Imobilização em membranas alginadas estruturadas	Curativos bioativos altamente absorventes, ideais para o manejo	A mobilidade reduzida das enzimas dentro da matriz desacelera a



			de exsudato em feridas cavitárias.	atividade catalítica imediata e máxima.
10. Fransiska et al. (2021)	<i>In vitro</i> & formulação	Incorporação de hidrogel à base de carragena	Demonstrou que ajustar o pH da formulação (5,5–6,5) elimina sensações de queimação durante a aplicação.	Concentrações mais altas de polímero reduzem a difusão enzimática geral para o leito da ferida.
11. Glahn et al. (2024)	Coorte Clínica	Laser fracionado pós-ablativo em gel de papaína-ureia	Remoção eficiente de detritos necróticos e zonas de coagulação, acelerando a reepitelialização.	A adição de ureia aumenta a pressão osmótica; pode causar desconforto leve em tecido não necrótico.
12. Hafid et al. (2020)	<i>In vitro</i> / Processo	Particionamento Trifásico (TPP) a partir de látex rudimentar	Purificação a jusante em uma única etapa resultando em uma hiperativação catalítica de 134%.	Requer manejo de sal/solvente orgânico; Fases de reciclagem são necessárias para a viabilidade industrial.
13. Khongla et al. (2026)	Semi-piloto / Bioprocesso	Hidrólise enzimática do biorreator	Alcançou rendimento de 85,39% enquanto enriquecia estruturas secundárias de β turno para maior estabilidade.	Alto consumo de energia durante a operação do reator; requer monitoramento em tempo real da agitação.
14. Mai (2024)	<i>In vivo</i> (Modelo animal)	Matriz polimérica reticulada incorporando papaína	Melhoria da resistência mecânica dos curativos; orientação estética otimizada do colágeno em cicatrizes.	A fisiologia da pele dos modelos de roedores difere da pele humana; validação translacional necessária.
15. Nayak & Gupta (2017)	<i>In vitro</i> / Transdérmico	Adesivos terapêuticos dérmicos à base de queratina	Imita o microambiente da pele, reduzindo significativamente o potencial de irritação tópica.	O processo de extração de queratina é demorado e difícil de padronizar entre lotes.
16. Nguyen et al. (2023)	Revisão Sistemática	Biomateriais para imobilização enzimática em curativos	Estabeleceram parâmetros da matriz-chave (porosidade, índice de inchaço) para manter a estabilidade enzimática.	Foca principalmente em ciência dos materiais; carece de comparações clínicas detalhadas de eficácia.
17. Porsani et al. (2016)	Clínica Veterinária	Creme-gel de papaína em feridas necróticas de animais	Remoção completa da escara em lesões complexas; suporta a aplicação translacional One Health.	Projeto de séries de casos sem grupo de controle; Esquemas de dosagem variáveis utilizados.
18. Rocha et al. (2016)	<i>In vitro</i> / Processo	Particionamento de afinidade com macroligando de alginato	Captura limpa e altamente seletiva da papaína diretamente do látex cru.	O custo dos polímeros pode impactar a adoção em larga escala, a menos que a reciclagem de macroligantes seja implementada.
19. Rodrigues et al. (2015)	Ensaio Clínico (ECR)	Gel ambulatorial de papaína 2% em úlceras venosas	Redução significativa na área da úlcera e no exsudato sob mudanças padronizadas no curativo.	Alta taxa de evasão devido à não adesão dos pacientes; eritema perilesional observado em 12% dos casos.



20. Salehi et al. (2020)	Revisão Sistemática	Desbridamento enzimático vs. excisão cirúrgica em queimaduras	Redução da necessidade de excisões cirúrgicas drásticas, preservando a derme viável para enxerto.	Alta heterogeneidade entre os estudos incluídos; concentrações e tempos de aplicação variados.
21. Santos, C. et al. (2020)	<i>In vivo</i> (Modelo animal)	Tratamento da superfície radicular no replantio retardado de dentes	Redução significativa do infiltrado inflamatório local, favorecendo a remodelação periodontal.	Período curto de acompanhamento (30 dias); risco de anquilose a longo prazo não totalmente avaliado.
22. Santos, T. et al. (2023)	Formulação & Estabilidade	Hidrogéis hidrofílicos com papaína e ureia	Janela de pH ideal definida (4,5–6,5) e necessidade de armazenamento de 2–8 °C.	A liquefação do hidrogel ocorre acima de 30°C, causando perda de adesão tópica.
23. Shaheen et al. (2022)	Análise / Biorrefinaria	Valorização dos resíduos biológicos agroindustriais de mamão	A extração verde integrada reduz o desperdício de biomassa enquanto diminui os custos de produção de enzimas.	A composição dos resíduos brutos varia sazonalmente, afetando o rendimento enzimático de lote para lote.
24. Silva, F. M. et al. (2025)	<i>In vivo</i> / Combinado	Curativo de látex lipossomal + Fotobiomodulação (660 nm)	Erradicação completa do biofilme e contração de 95% da ferida em modelos de ratos diabéticos.	A abordagem de tecnologia dupla aumenta o custo do tratamento; é necessário equipamento preciso para dosagem a laser.
25. Silva Melo et al. (2023)	<i>Estudo de liberação in vitro</i> / Liberação	Papaína imobilizada em membranas quitosanas oxidadas	Cinética de liberação mapeada usando o modelo de Higuchi; liberação sustentada ao longo de 48 horas.	Fragilidade da membrana quando seca; requer reidratação antes da aplicação da ferida.
26. Singla e Sit (2022)	<i>In vitro</i> / Extração	Extração de ATPS de cascas de frutas de mamão maduras	Extraíram proteases de alta pureza de resíduos, demonstrando alta viabilidade comercial.	Requer diagramas precisos de equilíbrio de fases; é sensível ao tipo de sal e ao peso molecular do polímero.
27. Sruthi (2022)	<i>In vitro</i> / Citotoxicidade	Hidrogel de papaína-ureia formador de filme em células Vero	Mapeou a concentração celular segura de limiar (<0,5 mg/mL) para evitar danos a queratinócitos.	A cultura celular bidimensional não replica completamente leitos de feridas tridimensionais complexos.
28. Stremnitzer et al. (2015)	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>	Clivagem das proteínas epidérmicas de junção apertada	Descobriu que a papaína não formulada cliva a Claudina-1, induzindo sensibilização da pele e alergia.	Destaca que a papaína livre requer proteção perilesional rigorosa (barreira de óxido de zinco).
29. Tacias-Pascacio (2021)	Revisão Sistemática	Técnicas ecológicas de imobilização enzimática	Demonstrou que matrizes reutilizáveis imobilizadas reduzem os custos operacionais em até 60%.	A funcionalização inicial dos portadores de suporte requer reagentes químicos (por exemplo, glutaraldeído).



30. Vasconcelos et al. (2024)	<i>In vitro</i> / Biomaterial	Imobilização da membrana de celulose bacteriana oxidada	Aumento significativo da estabilidade térmica (até 50 °C) e mecânica da papaína ancorada.	A produção de celulose bacteriana é lenta e cara em comparação com polímeros vegetais.
31. Vijayakumar et al. (2024)	Clínico / Boca dividida	Extrato tópico <i>de folha de mamão de C.</i> em alvéolos pós- extração	Redução dos marcadores inflamatórios agudos, aceleração da cicatrização do osso alveolar e reparação dos tecidos.	O extrato contém múltiplos compostos não purificados; a sinergia entre componentes ativos é difícil de isolar.
32. Xue et al. (2021)	<i>In vivo</i> (Modelo animal)	Hidrogel híbrido de poli (ácido γ - glutâmico)/quitosana	A liberação controlada suprimiu a hiperproliferação dos fibroblastos, prevenindo cicatrizes hipertróficas.	Rota de síntese complexa; requer acompanhamento de biodegradação de longo prazo em tecido humano.

Fonte: os autores (2026)

3.1 A REVOLUÇÃO NA OBTENÇÃO DA PAPAÍNA: QUÍMICA VERDE E VALORIZAÇÃO DA BIOMASSA

A última década marcou o esgotamento do modelo extrativo tradicional, impulsionando a transição da dependência sazonal do látex *in natura* para processos fundamentados na bioeconomia circular [1, 2]. Essa mudança aborda diretamente a lacuna de sustentabilidade industrial, transformando a biomassa residual em matéria-prima de elevado valor agregado [3].

3.1.1 Da biomassa ao refino estrutural e desafios de escalabilidade

A literatura recente estabelece que a superioridade das cisteíno-proteases de plantas sobre as de origem animal reside na biocompatibilidade e na menor imunogenicidade em relação às enzimas pancreáticas suínas/bovinas [7]. Contudo, o gargalo comercial historicamente decorre de flutuações no rendimento e na instabilidade proteica [4]. Estudos de otimização demonstraram que subprodutos agroindustriais (folhas e cascas) possuem potencial enzimático equivalente ao fruto maduro [1, 26], desde que processados por tecnologias que preservem a atividade catalítica.

A escalabilidade dessa abordagem foi demonstrada em escala semipiloto por Khongla et al. [13]. Os autores alcançaram 85,39% de rendimento na hidrólise proteica e documentaram um aumento de 21% nas conformações de volta-beta (β -turn), estruturas associadas à estabilidade e ao potencial antioxidante da molécula [13].

Análise Crítica e Viabilidade Industrial: Apesar dos dados promissores em escala piloto, a transição para a produção industrial em larga escala enfrenta desafios operacionais. A composição da biomassa residual varia conforme a sazonalidade e o cultivo da *Carica papaya* L., o que exige padronização rigorosa nos lotes de matéria-prima para evitar variações na atividade enzimática final [23]. Além disso, o alto



consumo energético exigido por biorreatores contínuos pode comprometer a margem de sustentabilidade financeira caso não haja integração com fontes renováveis de energia [1].

3.1.2 Seletividade e estabilidade estrutural em ambientes hostis

Embora métodos físicos como a cavitação por ultrassom melhorem a extração bruta [3], a seletividade fina requer métodos suaves para evitar a desnaturação do parênquima proteico. Os Sistemas Aquosos de Duas Fases (ATPS), combinados ao particionamento por afinidade com alginato, demonstraram eficácia na purificação ao eliminar solventes orgânicos tóxicos [2, 18].

A incorporação de líquidos iônicos (ILs) como adjuvantes promoveu um incremento de 12 vezes no fator de purificação da papaína [33]. Clinicamente, a enzima purificada em sistemas IL preserva sua integridade proteolítica mesmo no microambiente exsudativo e acidificado de feridas crônicas [33].

Contradições e Limitações Regulatórias: Embora os ILs elevem a pureza catalítica, a completa remoção de traços de ILs do produto final é uma exigência sanitária complexa. A toxicidade residual de determinados líquidos iônicos para os tecidos humanos demanda etapas adicionais de lavagem e diálise, o que eleva o custo do processo *downstream* e impõe barreiras regulatórias para aprovação em órgãos de vigilância sanitária [22, 33].

3.1.3 O paradigma da hiperativação e a economia da saúde

Para contornar os custos das etapas *downstream* (que podem consumir até 70% do orçamento produtivo), o Particionamento Trifásico (TPP) destaca-se por concentrar e purificar a macromolécula em uma única etapa [12].

A precipitação via TPP desencadeia uma hiperativação enzimática de 134%, atribuída à remoção de inibidores poliméricos naturais presentes no látex bruto [12]. A maior atividade catalítica por unidade de massa permite utilizar concentrações menores do insumo farmacêutico ativo (IFA) no produto final, reduzindo custos e favorecendo a incorporação do insumo em redes públicas de saúde, como o Sistema Unificado de Saúde (SUS) [12, 19].

3.2 DINÂMICA DA EFICÁCIA CLÍNICA E A FRONTEIRA DA NANOBIOTECNOLOGIA

3.2.1 O equilíbrio entre potência e citotoxicidade: Alergenocidade, proteção e cadeia de frio

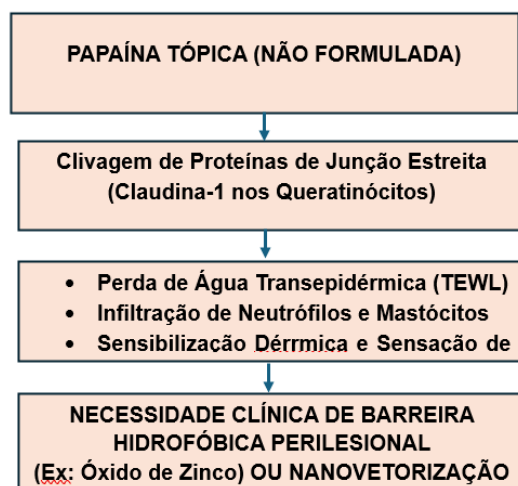
A aplicação clínica da papaína enfrenta um paradoxo: a densidade catalítica necessária para o desbridamento rápido pode induzir sensação de queimação, eritema e sensibilidade dérmica [19]. Embora formulações de papaína a 2% em gel apresentem eficácia na redução dimensional de úlceras venosas [6, 19], o manejo inadequado da pele perilesional correlaciona-se com desfechos desfavoráveis [28].



A dor e a irritação decorrem da capacidade da papaína de clivar proteínas de junção estreita (como a claudina-1), responsáveis pela coesão dos queratinócitos [28]. A quebra da barreira tegumentar aumenta a perda de água transepidérmica (TEWL) e ativa uma cascata inflamatória epicutânea [28].

Conforme ilustrado na Figura 1, a clivagem da Claudina-1 provoca a perda de água transepidérmica.

Figura 1 – Mecanismo de comprometimento da barreira epidérmica pela papaína livre e indicação de proteção perilesional.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026). **Alerta Clínico e Mecanismo Imunológico:** O mapeamento molecular conduzido por Stremnitzer et al. [28] revelou que o potencial alergênico da papaína opera de forma **independente de sua atividade enzimática ativa**. Mesmo a proteína inativada ou desnaturada mantém epítomos capazes de desencadear respostas imunes mediadas por IgE [28]. Essa constatação reforça a obrigação clínica de proteger a pele íntegra perilesional com barreiras hidrofóbicas (ex.: pasta de óxido de zinco ou filmes poliméricos) antes da aplicação do agente proteolítico [28].

Além do controle de difusão, a estabilidade físico-química determina a tolerabilidade da formulação. A papaína é suscetível a variações térmicas e de pH [4, 22]. Géis de papaína mantêm sua bioatividade quando armazenados sob refrigeração contínua (2°C a 8°C) [22]. A exposição a temperaturas de 40°C ou superiores resulta em amarelamento visual, autólise proteica e alterações de pH [4]. Formulações fora da faixa ideal de pH dérmico (4,5 a 6,5) perdem a biocompatibilidade e elevam os escores de dor local [10, 22].

3.2.2 Biopolímeros e matrizes de liberação sustentada

Para mitigar a instabilidade e a irritabilidade tecidual, a engenharia de biomateriais substituiu os veículos convencionais por matrizes tridimensionais. Matrizes de quitosana conferem ação antimicrobiana intrínseca e perfil de liberação sustentada (ajustado ao modelo de Higuchi) [8, 25], enquanto matrizes de alginato favorecem o manejo de exsudatos volumosos em feridas cavitárias [9].

Estruturas à base de queratina e celulose bacteriana oxidada imobilizam a papaína de forma covalente, reduzindo o contato direto do pico enzimático com o leito lesado e elevando a estabilidade térmica da enzima [15, 30]. No controle de cicatrizes hipertróficas, hidrogéis híbridos de poli (ácido γ -



glutâmico) e quitosana fornecem liberação fracionada de papaína, inibindo a proliferação excessiva de fibroblastos e modulando a deposição de colágeno [32].

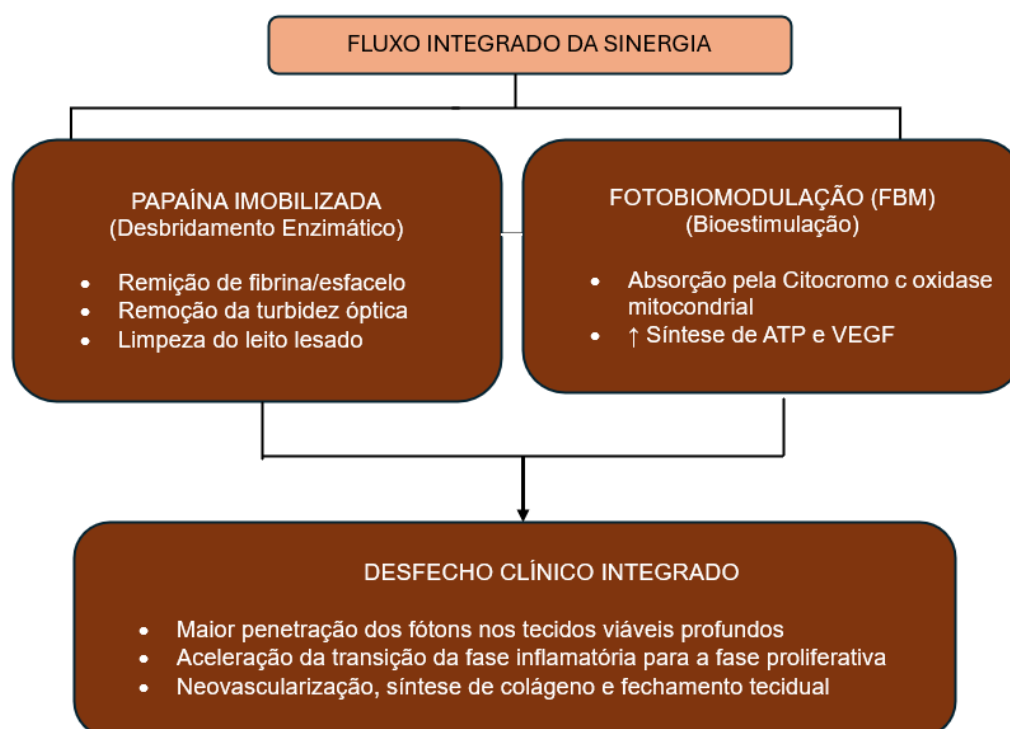
Limitações dos Biomateriais: Apesar dos avanços, os sistemas poliméricos apresentam desvantagens práticas. Hidrogéis de quitosana exibem um efeito inicial de liberação explosiva (*burst release*), liberando até 40% da enzima nas primeiras duas horas [8]. Já as membranas de celulose bacteriana apresentam alto custo de fabricação e rigidez quando secas, exigindo reidratação prévia antes da aplicação clínica [30].

3.2.3 Sinergia biofísica e multidisciplinaridade: Fotobiomodulação e translação clínica

A associação entre nanossistemas e a fotobiomodulação (FBM) busca atuar em diferentes fases do reparo tecidual. A aplicação combinada de lipossomos contendo papaína e irradiação LED no espectro vermelho (650 nm) atua na degradação de biofilmes em úlceras diabéticas [24].

Nessa dinâmica, a papaína atua na digestão do esfacelo e dos detritos necróticos, reduzindo a opacidade e a turbidez do leito da ferida [11, 24]. Essa depuração atua como uma "preparação óptica", permitindo que os fótons da fotobiomodulação penetrem nos tecidos profundos para estimular a citocromo c oxidase mitocondrial, acelerando a síntese de ATP e a proliferação de fibroblastos [18, 24].

Figura 2 – Fluxograma integrado da ação sinérgica entre o desbridamento enzimático da papaína e a fotobiomodulação no reparo tecidual.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026). A aplicabilidade da papaína estende-se a outros contextos clínicos. Na odontologia, o condicionamento de superfícies radiculares e alvéolos com papaína reduz o infiltrado inflamatório e favorece a osteogênese em replantações dentárias [21, 31]. No contexto da saúde integrada (One Health), a enzima é utilizada como adjuvante no desbridamento de queimaduras graves [20] e no tratamento de lesões ulcerativas em medicina veterinária [17].



Moderação das Conclusões e Lacunas da Literatura: Embora os resultados combinados de papaína e fotobiomodulação sejam promissores, a literatura atual é predominantemente composta por estudos *in vitro* e modelos animais [24, 32]. A evidência clínica direta em humanos ainda se apoia em amostras heterogêneas e protocolos não padronizados [6, 19]. São necessários ensaios clínicos randomizados e duplos-cegos para definir parâmetros dosimétricos precisos (faixa de J/cm² do laser e concentração exata do gel de papaína) antes da consolidação de protocolos assistenciais definitivos [11, 20].

4 CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa evidencia que a papaína passa por um importante processo de ressignificação tecnológica, evoluindo de um agente vegetal tradicional de desbridamento para um biopolímero estratégico em formulações avançadas. Os achados sintetizados entre 2015 e 2026 indicam que a convergência entre os princípios da Química Verde e a nanobiotecnologia oferece caminhos promissores para atenuar desafios históricos, como a instabilidade enzimática e a irritação dérmica.

No âmbito biotecnológico, a transição para modelos de biorrefinaria e a adoção de técnicas como o Particionamento Trifásico (TPP) e os Sistemas Aquosos de Duas Fases demonstram potencial para otimizar a purificação e a atividade catalítica da enzima. A valorização de subprodutos agroindustriais (cascas e folhas de *Carica papaya* L.) reforça a viabilidade econômica e a sustentabilidade ambiental desse insumo, alinhando a produção farmacêutica aos preceitos da bioeconomia circular.

Do ponto de vista farmacotécnico e assistencial, a incorporação da papaína em sistemas de liberação sustentada (como hidrogéis híbridos, membranas de quitosana e sistemas lipossomais) auxilia na modulação da citotoxicidade e na proteção da integridade da pele perilesional, contribuindo para a redução do desconforto e para a manutenção da bioatividade no leito da lesão. Paralelamente, a associação com a fotobiomodulação sugere uma ação complementar promissora, na qual a remoção do esfacelo pela papaína melhora as condições ópticas da ferida, favorecendo a penetração da luz e o estímulo bioenergético mitocondrial.

Contudo, cumpre ressaltar as limitações da literatura consultada: a maior parte das evidências sobre a sinergia entre papaína e fotobiomodulação provém de modelos pré-clínicos (*in vitro* e animais), enquanto os estudos clínicos em humanos ainda apresentam amostras heterogêneas e variação expressiva nos protocolos aplicados. Assim, a transferência segura dessas inovações para a rotina de sistemas públicos de saúde, como o SUS, depende da condução de novos ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos e padronizados. Investigações futuras devem focar na definição de janelas dosimétricas precisas (concentração ideal do gel e parâmetros de irradiação laser), na validação de protocolos de proteção perilesional e na consolidação de uma cadeia de frio eficiente para o armazenamento das formulações.



REFERÊNCIAS

- ADEYI, O.; et al. Process optimization, scale-up studies, economic analysis and risk assessment of phenolic-rich bioactive extracts production from *Carica papaya* L. leaves via heat-assisted extraction technology. **Heliyon**. 2022;8(3):e09216.
- BEKAVAC, N.; et al. Advancements in aqueous two-phase systems for enzyme extraction, purification, and biotransformation. **Molecules**. 2024;29(16):3776.
- BHADANGE, Y. A.; CARPENTER, J.; SAHARAN, V. K. A comprehensive review on advanced extraction techniques for retrieving bioactive components from natural sources. **ACS Omega**. 2024;9(29):31274-31297.
- BORELLA, J.; et al. Avaliação da estabilidade e da atividade enzimática de soluções de papaína utilizadas no desbridamento e cicatrização de feridas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 2016;28(3):179-184.
- CANSINO-JÁCOME, F.; et al. Extraction of bioactive compounds from papaya leaves (*Carica papaya* L.) by multistage countercurrent extraction as function of solvent polarity and temperature. **Food Chemistry**. 2025;488:144824.
- DE ARAÚJO, I.; et al. Fibrin gel versus papain gel in the healing of chronic venous ulcers: A double-blind randomized controlled trial. **Phlebology**. 2017;32(7):488-495.
- DKHAR, K.; et al. Plant-derived proteolytic enzymes in modern regenerative medicine: Biocompatibility and immunological compliance. **Biomedical Materials**. 2025;20(2):025001.
- FERREIRA, C.; et al. Synthesis and characterization of antibacterial poly{2-[(methacryloyloxy)ethyl trimethylammonium chloride]/chitosan semi-interpenetrating networks for papain release. **Macromolecular Bioscience**. 2025;25(1):e2400537.
- FILHO, R.; et al. Papain immobilized on alginate membrane for wound dressing application. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. 2020;194:111222.
- FRANSISKA, D.; et al. Physicochemical characterization of kappa-iota carrageenan gel with papain enzyme. **Journal of Physics: Conference Series**. 2021;1943:012175.
- GLAHN, J.; et al. Evaluation of papain-urea for enzymatic debridement of coagulation zones following ablative fractional laser treatment. **Lasers in Surgery and Medicine**. 2024;57(2):112-120.
- HAFID, K.; et al. One-step recovery of latex papain from *Carica papaya* using three phase partitioning and its use as milk-clotting and meat-tenderizing agent. **International Journal of Biological Macromolecules**. 2020;146:798-810.
- KHONGLA, S.; et al. Semi-pilot scale enzymatic hydrolysis of plant proteins: Structural rearrangement and antioxidant activity optimization. **Process Biochemistry**. 2026;162:45-56.
- MAI, N. Investigation of crosslinked hydrogel comprising papain for lesion recovery acceleration. **Journal of Science and Technology**. 2024;14(2):85-94.



- NAYAK, K.; GUPTA, P. Study of the keratin-based therapeutic dermal patches for the delivery of bioactive molecules for wound treatment. **Materials Science and Engineering: C**. 2017;77:1088-1097.
- NGUYEN, H. M.; et al. Biomedical materials for wound dressing: Recent advances and applications. **RSC Advances**. 2023;13(35):24330-24342.
- PORSANI, M.; et al. Uso de gel creme de papaína na cicatrização de feridas em cães: relato de três casos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. 2016;68(5):1201-1206.
- ROCHA, M.; et al. A sustainable affinity partitioning process to recover papain from *Carica papaya* latex using alginate as macro-ligand. **Separation and Purification Technology**. 2016;168:168-176.
- RODRIGUES, A.; et al. Effectiveness of papain gel in venous ulcer treatment: Randomized clinical trial. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. 2015;23(3):458-465.
- SALEHI, S.; et al. Clinical value of debriding enzymes as an adjunct to standard early surgical excision in human burns: A systematic review. **Journal of Burn Care & Research**. 2020;41(4):876-883.
- SANTOS, C.; et al. Delayed tooth replantation after root surface treatment with papain and sodium fluoride in rats: A histological and histomorphometrical evaluation. **Iranian Endodontic Journal**. 2020;15(3):140-146.
- SANTOS, T.; et al. Development and clinical application of hydrogel formulations containing papain and urea for wound healing. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. 2023;59:e20109.
- SHAHEEN, S.; GALANAKIS, C.; FARAG, M. *Carica papaya* biowaste valorization: Biorefinery advances and extraction optimization. **Food Reviews International**. 2022;39(8):4745-4760.
- SILVA, F. M.; et al. Curcumin and papain-loaded liposomal natural latex dressings with phototherapy: A synergistic approach to diabetic wound healing. **Pharmaceutics**. 2025;18(7):1067.
- SILVA MELO, A. E. C.; et al. Immobilization of papain in chitosan membranes as a potential alternative for skin wounds. **Pharmaceutics**. 2023;15(12):2649.
- SINGLA, M.; SIT, N. Isolation of papain from ripe papaya peel using aqueous two-phase extraction. **Journal of Food Measurement and Characterization**. 2022;17(2):1685-1692.
- SRUTHI, R. In vitro cell cytotoxicity and wound healing activity of topical film forming hydrogel of papain urea in Vero cells. **YMER Digital**. 2022;21(2):34-45.
- STREMNITZER, C.; et al. Papain degrades tight junction proteins of human keratinocytes in vitro and sensitizes C57BL/6 mice via the skin independent of its enzymatic activity or TLR4 activation. **The Journal of Investigative Dermatology**. 2015;135(7):1790-1800.
- TACIAS-PASCACIO, V. G.; et al. Immobilization of papain: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**. 2021;188:94-113.
- VASCONCELOS, N.; et al. Oxidized bacterial cellulose membranes immobilized with papain for dressing applications: Physicochemical and in vitro biological properties. **Pharmaceutics**. 2024;16(8):1085.



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**. 2024;16(6):e61946.

XUE, Y.; et al. Poly (γ -glutamic acid)/chitooligo-saccharide/papain hydrogel prevents hypertrophic scar during skin wound healing. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**. 2021;109(8):1234-1245.

YU, L.; ZHANG, H. Separation and purification of papain crude extract from papaya latex using quaternary ammonium ionic liquids as adjuvants in PEG-based aqueous two-phase systems. **Food Analytical Methods**. 2020;13(7):1462-1474.