

ARTIGO ORIGINAL DE TEMA LIVRE

PAPAÍNA-UREIA COMO AGENTE DESBRIDANTE: REVISÃO DE LITERATURA*Emily Quintana Xavier de Araújo^a**Juliana Bastoni da Silva^a**Elenice Valentim Carmona^a**Eliana Pereira de Araújo^a**Maria Helena de Melo Lima^a***Resumo**

A remoção do tecido inviável da ferida é um passo importante para o processo de cicatrização. O desbridamento enzimático é um dos métodos utilizados pela equipe de enfermagem para tal fim, consistindo na aplicação de enzimas exógenas no leito da ferida, a fim de obter a degradação do tecido necrosado, sem prejuízo do viável. Dentre os produtos disponíveis para tal desbridamento, a associação papaína-ureia apresenta resultados satisfatórios. Entretanto, ainda é pouco utilizada no Brasil. Assim, o presente estudo é uma revisão de literatura, cujo objetivo foi identificar artigos científicos sobre o uso da papaína-ureia como agente desbridante em feridas. A busca se deu nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane, LILACS e SciELO. O período considerado foi de 2000 a 2012, utilizando os descritores: desbridamento, papaína-ureia, papaína, ureia e suas respectivas versões em inglês. De acordo com a literatura, o uso de papaína-ureia promove dissolução do tecido não viável e melhora a aparência da lesão: ocorre redução de edema, eritema, odor e exsudato. Favorece, assim, o processo de granulação e epitelização. Entretanto, as evidências científicas ainda são poucas e mais estudos precisam ser realizados.

Palavras-chave: Desbridamento. Papaína. Ureia. Cicatrização. Cuidados de enfermagem.

^aFaculdade de Enfermagem da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Elenice Valentim Carmona – Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz – CEP: 13083-887 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: elenicevalentim@uol.com.br

Abstract

The removal of infeasible tissue from a wound is an important step to the healing process. Enzymatic debridement is one of the methods used by nursing staff for this, what consists in the application of exogenous enzymes on wound in order to obtain necrotic tissue degradation without prejudice to feasible tissues. Among the available products for such debridement, the association of papain and urea produces satisfactory results. However, it is not widely used in Brazil. Therefore, this literature review aimed to identify papers on using papain-urea as debriding agent for wounds. The search took place in the following databases: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane, LILACS and SciELO. The considered period was from 2000 to 2012, using the following keywords in Portuguese and English: debridement, papain-urea, papain, and urea. According to literature, the use of papain-urea causes dissolution of non-viable tissue and improves the appearance of lesions: it decreases edema, erythema, odor, and exudate. Thus, it favors granulation and tissue epithelialization. However, there are few scientific evidences regarding this issue and more studies must be conducted.

Keywords: Debridement. Papain. Urea. Wound healing. Nursing care.

PAPAÍNA-UREA COMO AGENTE DEL DESBRIDAMIENTO: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Resumen

La eliminación de tejido no viable de la herida es un paso importante en el proceso de cicatrización. Desbridamiento enzimático es uno de los métodos utilizados por el personal de enfermería, que consiste en la aplicación de las enzimas exógenas en la herida con el fin de obtener la degradación de tejido necrótico, sin daño para viables. Entre los productos disponibles para tal desbridamiento, la asociación de la papaína y urea produce resultados satisfactorios. Sin embargo, no se utiliza ampliamente en Brasil. Por lo tanto, este estudio es una revisión de la literatura que tuvo como objetivo identificar artículos sobre el uso de papaína-urea como agente de desbridamiento para las heridas. La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane, LILACS y SciELO. El período considerado fue 2000-2012, utilizando las palabras clave en Portugués y Inglés: desbridamiento, papaína-urea, papaína y urea. Según la literatura, aplicación de la papaína-urea promueve disolución del tejido no viable, así como mejora la apariencia de

la lesión: produce reducción de edema, eritema, olor y exudado. Por lo tanto favorece el proceso de granulación y epitelización. Pero, las evidencias científicas son aún pocas y más estudios necesitan ser realizados.

Palabras clave: Desbridamiento. Papaína. Urea. Cicatrización de heridas. Atención de enfermería.

INTRODUÇÃO

A partir da solução de continuidade da pele, diversas respostas biológicas são ativadas com o objetivo de restaurar a área lesada.^{1,2} O processo de cicatrização envolve as fases inflamatória, proliferativa e de remodelamento, as quais culminam no reparo tissular. Contudo, nem todas as feridas cicatrizam sem complicações ou dentro do período esperado. A presença de tecido desvitalizado ou necrose é um dos fatores que interferem de forma indesejável nesse processo, havendo necessidade de sua remoção para propiciar meio adequado para a continuidade da cicatrização. Assim, o desbridamento é o procedimento realizado para facilitar o reparo tecidual, sendo definido como remoção de material estranho e tecido desvitalizado ou contaminado do leito da ferida até que o tecido saudável fique exposto.³⁻⁵

Dentre os métodos de desbridamento, o enzimático é frequentemente utilizado na prática clínica brasileira, principalmente pelo seu baixo custo. Esse método consiste na aplicação de enzimas exógenas no leito da ferida, a fim de obter a degradação do tecido necrosado, sem que haja prejuízo ao tecido viável ou de granulação.^{6,7} As enzimas utilizadas para o desbridamento são do tipo proteolíticas (proteases), ou seja, com capacidade de quebrar ligações peptídicas entre os aminoácidos. Dessa maneira, essas enzimas são capazes de causar a lise de uma variedade de substâncias do tecido necrótico, o que facilita a migração e proliferação das células viáveis da borda para dentro do leito da ferida.⁷⁻⁹

As proteases ou proteinases são classificadas segundo o mecanismo usado para clivar uma ligação peptídica: proteinases da serina (quimotripsina, tripsina, plasmina, elastase); proteases de cisteína (papaína); proteinases aspárticas (renina, pepsina) e metaloproteinases (colagenase). Entre as preparações enzimáticas com foco no desbridamento da ferida temos a colagenase, a papaína e a papaína-ureia. As proteinases da serina e da cisteína envolvem a formação de um resíduo de aminoácido. As proteinases aspárticas levam à formação de uma molécula de água, enquanto as metaloproteinases são capazes de degradar o grupo carbonil da ligação peptídica.⁷⁻¹⁰

Os primeiros estudos sobre a combinação papaína-ureia¹⁰⁻¹³ surgiram na década de 1950, com efeito significativo no desbridamento de feridas, sem prejuízo ao

tecido saudável. O primeiro relato de sucesso dessa associação como agente desbridante foi um estudo que tratou úlceras por pressão.¹³ Participaram desse estudo 37 pacientes, dentre esses, 28 com úlcera por pressão e os demais com úlcera venosa. Pacientes que não apresentaram resultados satisfatórios ao tratamento tópico com antibiótico foram tratados com a combinação de papaína-ureia. O curativo foi trocado uma vez ao dia ou quando necessário. Os autores concluíram que o tempo necessário para a completa cicatrização foi inferior ao do tratamento convencional com o antibiótico tópico, sendo que a ação desejada ocorreu dentro de três a cinco dias de tratamento.¹³

Nessa associação papaína-ureia, a papaína tem a função de destruir qualquer proteína que contenha resíduos de cisteína. Uma vez que tal ação não é seletiva, a maioria das proteínas que contém resíduos de cisteína, incluindo os fatores de crescimento, sofre a ação da papaína.¹⁴⁻²² O colágeno não sofre tal ação por não possuir resíduos de cisteína.^{15,16,19}

A ureia, por sua vez, tem a função de facilitar a ação proteolítica da papaína, ou seja, ela expõe ativadores da papaína no tecido necrótico, pela alteração da estrutura tridimensional das proteínas, interrompendo a ligação de hidrogênio. Além disso, desnatura proteínas não viáveis, o que faz com que essa combinação seja duas vezes mais potente na proteólise de proteínas.¹⁵⁻¹⁷

A combinação papaína-ureia é estável, com pH variando de 3,0 a 12,0 e temperatura de 15 a 30°C. Entretanto, pode se tornar inativa na presença de peróxido de hidrogênio, sulfadiazina de prata, gentamicina e de produtos à base de álcool.¹⁵

Uma vez que a associação papaína-ureia ainda é utilizada de maneira incipiente no contexto brasileiro de assistência à saúde e o tratamento de feridas é um amplo campo de estudo e de atuação para a equipe de saúde, em especial para o enfermeiro, o presente estudo tem como objetivo identificar e analisar estudos científicos sobre o uso da papaína-ureia em feridas, com o intuito de oferecer subsídios para decisões para a prática clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura²³ que buscou identificar estudos desenvolvidos sobre o uso da associação papaína-uréia em feridas. Para tanto, as seguintes etapas foram seguidas: delimitação do tema; definição de descritores e de bases de dados para a pesquisa; estabelecimento dos critérios para seleção dos estudos; avaliação geral dos resultados de busca; análise dos dados e interpretação dos resultados.²⁴

O levantamento de estudos científicos foi realizado nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane, LILACS e SciELO. A busca foi delimitada

de 2000 a 2012, utilizando os descritores “desbridamento”, “papaína” e “ureia”, além da palavra-chave “papaína-ureia”, bem como as respectivas versões em inglês: *debridement*; *papain*; *urea* e *papain-urea*.^{23,24}

Foram incluídos artigos publicados em português, espanhol e inglês, com resumos disponíveis e que faziam referência à ação desbridante da associação papaína-ureia, abordando seu efeito na reparação tecidual. Foram excluídos os artigos que se tratavam de revisão de literatura. A seleção inicial foi realizada a partir da leitura dos títulos e resumos dos estudos. Após a leitura completa dos artigos selecionados houve necessidade de excluir muitos deles por não atenderem aos critérios mencionados e por não terem o método claramente descrito.

Não houve necessidade de submissão do presente estudo a um comitê de ética em pesquisa por se tratar de revisão de literatura e, portanto, não ser estudo que envolva seres humanos.

RESULTADOS

Foram encontrados 59 artigos relacionados ao objetivo do estudo. Desses, foram selecionados cinco estudos por tratarem da associação papaína-ureia como agente desbridante, facilitador do reparo tecidual e por apresentarem o método claramente descrito. Esses estudos foram denominados como E1, E2, E3, E4 e E5 (Quadro 1).

As publicações não apresentaram a associação papaína-ureia como tema central, mas descreveram estudos comparativos entre tal associação e outro agente enzimático desbridante: a colagenase. Ou ainda abordaram o acréscimo de clorofilina à combinação papaína-ureia.

A colagenase destrói as células de colágeno do tecido desvitalizado. Já a clorofilina é uma antiaglutinina: impede a aglutinação dos eritrócitos.^{12,13} Esses agentes, como a combinação papaína-ureia, ajudam a promover um ambiente limpo na base da ferida, bem como a formação de tecido de granulação, o controle da inflamação e a redução do odor.^{12,13}

Os estudos selecionados foram avaliados quanto à qualidade metodológica, de acordo com a ferramenta *Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MAStARI) do Joanna Briggs Institute (JBI), cuja pontuação tem variação de 0 a 10, sendo que 0 zero representa o pior nível da qualidade metodológica e 10, o melhor. Segundo tal ferramenta, é desejável que o estudo receba pelo menos cinco pontos.²⁵ A pontuação dos estudos selecionados variou de 5 a 7 (Tabela 1). Assim, a qualidade metodológica dos mesmos foi considerada boa.

Quadro 1 – Descrição dos estudos selecionados segundo autor, objetivo, tipo de estudo e amostra, tipo de lesão e resultados. Campinas, 2013

Autores	Objetivo do estudo	Tipo de estudo e amostra	Tipo de lesão	Resultados
E ₁ ¹⁵ Alvarez et al., 2000	Avaliar e comparar a eficácia de dois desbridantes enzimáticos: papaína-ureia versus colagenase	Estudo clínico randomizado, com 21 pacientes: 10 com uso de colagenase e 11 com papaína-ureia	Úlcera por pressão	<p>Ambas as pomadas foram de fácil aplicação e não foram associadas com dor ou desconforto</p> <p>A papaína-ureia apresentou resultados mais satisfatórios em relação à colagenase: (a) mais eficaz para o desbridamento, em média 2,6 vezes melhor na dissolução de tecido não viável; (b) redução percentual na área de tecido necrótico foi maior para o grupo de papaína-ureia na 3ª semana ($p < 0,05$) e na 4ª semana ($p < 0,01$); (c) no período de 6,8 dias as lesões que receberam papaína-ureia apresentaram 50% de tecido de granulação em toda área, o que levou 28 dias para ocorrer no grupo em uso de colagenase; mais eficaz na dissolução de fibrina</p> <p>A evolução global da ferida, considerando a redução relativa do tecido necrosado e aparência da ferida (edema, granulação, eritema, odor, tipo de exsudato e epiteliação) foi significativamente superior ($p < 0,01$) em úlceras tratadas com papaína-ureia</p> <p>Sem diferenças significativas na cicatrização e na carga bacteriana entre os dois grupos</p>
E ₂ ¹⁶ Alvarez et al., 2002	Comparar papaína-ureia e colagenase na remoção de tecido desvitalizado e formação de tecido de granulação	Estudo clínico randomizado com 26 pacientes: 12 em uso de colagenase e 14 de papaína-ureia	Úlcera por pressão	<p>Ambas as pomadas foram de fácil aplicação e não associadas a dor ou desconforto</p> <p>No período entre a 2ª e a 4ª semana, a pomada de papaína-ureia foi significativamente mais eficaz na dissolução de tecido não viável ($p < 0,0167$)</p> <p>Score visual mostrou maior presença de tecido de granulação no grupo que recebeu tratamento com papaína-ureia ($p < 0,0167$)</p> <p>Nesse estudo a papaína-ureia foi mais eficaz para o desbridamento de úlceras por pressão, tanto na avaliação clínica quanto na planimetria (medição de tecidos não viáveis)</p>
E ₃ ¹⁷ Telgenhoff et al., 2007	Avaliar as alterações na derme e epiderme de lesões que receberam o tratamento tratamentos diferentes	Estudo experimental com 4 grupos de 5 animais cada, sob os seguintes tratamentos: (1) papaína-ureia clorofilina (PUC); (2) papaína-ureia; (3) clorofilina-ureia; e (4) ureia. As amostras foram extraídas em 0, 1, 4, 8, 14 e 21 dias após a realização das lesões	Lesão de 2 cm no dorso do animal, onde se inoculou: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Fusobacterium</i> sp. e <i>Staphylococcus aureus</i> coagulase-negativa	<p>Não houve diferença clínica quanto a edema, granulação ou escara em quaisquer uns dos tratamentos, quando comparados com o controle</p> <p>Não houve diferença histológica entre os grupos na fase inflamatória (células mononucleares e neutrófilos infiltrados inflamatórios)</p> <p>A reepitelização foi evidenciada a partir do 14º dia e completou-se por volta do 21º dia nos tratados com PUC e papaína-ureia. Esses dois tratamentos também mostraram maior aumento na espessura da epiderme e na formação da rede de capilares, além de aumento nas fibras grossas de colágeno e maior expressão de citoqueratina na camada basal da pele</p>

Continua...

Quadro 1 – Continuação

Autores	Objetivo do estudo	Tipo de estudo e amostra	Tipo de lesão	Resultados
E ₄ ¹⁸ Payne et al., 2008	Avaliar os efeitos microbiológicos das ações da colagenase ou papaína-ureia em um modelo de ferida crônica infectada	Estudo experimental, com três grupos de tratamento: solução salina (controle); papaína-ureia e colagenase (n=15)	Queimadura de 30 cm ² no dorso de cada animal. As lesões foram inoculadas com <i>Escherichia coli</i>	Houve redução significativamente maior dos níveis de bactérias teciduais em feridas tratadas com ambas as enzimas, quando comparadas ao controle Papaína-ureia reduziu os níveis teciduais bacterianos para <10 ⁵ por grama de tecido em comparação com o controle e colagenase (p<0,05) A taxa de cicatrização da ferida foi maior nos grupos tratados com colagenase ou papaína-ureia, em comparação com o controle (p<0,05)
E ₅ ¹⁹ Vijaykumar et al., 2011	Comparar a eficácia entre colagenase e papaína-ureia para desbridamento de úlceras crônicas e cicatrização	Ensaio clínico randomizado com 100 pacientes: 50 em uso de colagenase e 50 com papaína-ureia	Úlceras crônicas em membros	A redução de esfacelo e tecido necrótico foi de 22,54 para 5,07 cm ² no grupo tratado com papaína-ureia, enquanto no grupo tratado com colagenase reduziu de 21,76 para 6,12 cm ² Houve diferença significativa na porcentagem de tecido de granulação nos tratados com papaína-ureia (2,4 para 6,82 cm ²) Na avaliação clínica da lesão houve melhora em 28% dos pacientes no grupo tratado com papaína-ureia, em comparação a 12% dos tratados com colagenase

Tabela 1 – Avaliação dos estudos selecionados, segundo a ferramenta MASTARI/JBI. Campinas, 2013 (n=5)

Estudo	Alvarez et al. (2000) ¹⁵	Alvarez et al. (2002) ¹⁶	Telgenhoff et al. (2007) ¹⁷	Payne et al. (2008) ¹⁸	Vijaykuma et al. (2011) ¹⁹
Avaliação	5/10	5/10	6/10	6/10	7/10

DISCUSSÃO

Dentre os estudos clínicos randomizados, E1¹⁵ avaliou a eficácia da papaína-ureia como agente desbridante em comparação com a colagenase. Nos pacientes que receberam o tratamento com papaína-ureia, observou-se que a resolução do desbridamento nas lesões ocorreu no período de até 4 semanas, com aumento do tecido de granulação em 50% de toda a área da ferida. O resultado nesse grupo de pacientes foi melhor do que o do grupo controle, que teve a ferida desbridada com colagenase. Quando avaliada a carga bacteriana e o tempo de cicatrização da ferida, diferenças significativas não foram encontradas.

No E2,¹⁶ os pacientes com úlceras por pressão que receberam o tratamento com papaína-ureia apresentaram maior dissolução de tecido não viável, entre a segunda e a quarta semana de tratamento, além do crescimento do tecido de granulação também ter sido superior ao do grupo que usou colagenase. Já no E5,¹⁹ pacientes com úlceras crônicas de membros que receberam o tratamento com papaína-ureia, estando as úlceras colonizadas com bactérias semelhantes, apresentaram melhora na contração da lesão, porém sem

diferença estatística em comparação com aqueles que usaram a colagenase. Em relação à ação sobre o tecido desvitalizado, a papaína-ureia foi superior, com aumento significativo do tecido de granulação quando comparada ao outro agente desbridante.

Estes três estudos (E1,¹⁵ E2¹⁶ e E5¹⁹) tiveram como sujeitos pacientes adultos, em unidades de internação e/ou instituições de longa permanência, com úlcera por pressão ou úlcera em membros. Verificou-se que os três trazem resultados satisfatórios quanto à ação desbridante da papaína-ureia e na melhora do tecido de granulação. Entretanto, nesses estudos não houve diferença significativa na contração das bordas das feridas.

Quanto aos estudos experimentais, no E3¹⁷ as lesões foram realizadas no dorso de animais e inoculadas com *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium* sp. e *Staphylococcus aureus* *coagulase-negativa*. Essas feridas foram tratadas de forma diferente em cada grupo: (a) papaína-ureia clorofilina (PUC); (b) papaína-ureia; (c) clorofilina-ureia e (d) ureia. Não houve diferença histológica na fase inflamatória entre os grupos tratados. Nos grupos (a) e (b) foi observado início da reepitelização por volta do 14º dia, o que se completou no 21º dia. Nesses mesmos grupos também houve melhora na espessura do epitélio, na formação da rede de capilares e nas fibras grossas de colágeno.

No estudo E4,¹⁸ também realizado com animais, as feridas provocadas foram do tipo queimaduras e inoculadas com *Escherichia coli*, caracterizando um modelo de ferida crônica infectada. Isso com o objetivo de avaliar a ação bactericida da papaína-ureia. Os autores descreveram redução significativa da bactéria nos tecidos, quando comparado ao grupo controle (tratado com solução salina). Também relataram que o tempo de cicatrização foi melhor no grupo tratado com papaína-ureia.

No Brasil, a papaína-ureia é comercializada apenas em fórmulas manipuladas quando prescrita por um profissional da saúde. Essa associação estimula a degradação do tecido desvitalizado, visto que a ureia facilita a ação proteolítica da papaína, pela alteração tridimensional na estrutura das proteínas e pela quebra das pontes de hidrogênio. A ureia leva à redução das pontes dissulfeto e à exposição dos resíduos de cisteínas, o que favorece a ação da papaína. Assim, tal associação torna a ação duas vezes mais efetiva na digestão de proteínas.⁷

Recentemente, publicação da *Food and Drug Administration* (FDA)²⁶ notificou a suspensão do uso da papaína e suas combinações como agente desbridante nos Estados Unidos da América, em função de não existirem evidências nos estudos disponíveis sobre eficácia e segurança. Há relatos de eventos adversos relacionados ao seu uso, como hipersensibilidade resultando em reações anafiláticas, que necessitam de tratamento de emergência. Em alguns casos ocorreram eventos cardiovasculares como hipotensão e

taquicardia. Soma-se a isso o fato de pacientes alérgicos a látex serem potencialmente alérgicos à papaína.

Embora a papaína não esteja mais disponível no mercado norte-americano, ela ainda é utilizada de forma frequente na prática clínica brasileira, mas sem a combinação com ureia. Assim, vale ressaltar que, de acordo com os resultados desta revisão, a associação papaína-ureia apresenta efeitos benéficos sobre o tecido desvitalizado. O que sugere a necessidade do desenvolvimento de mais ensaios clínicos randomizados em nosso contexto, com maior número de sujeitos, para oferecer resultados que possam auxiliar especialistas na escolha de agentes enzimáticos.

CONCLUSÃO

Nos estudos encontrados, a aplicação de papaína-ureia em feridas apresentou efeito desejável, alcançando uma dissolução eficaz do tecido não viável em curto período de tempo, o que reafirma sua ação como agente desbridante. Seu uso também gerou melhora na resposta geral da ferida: maior presença de tecido de granulação; diminuição de edema e odor; melhor aspecto do exsudato e diminuição da carga bacteriana. Entretanto, tal produto não foi eficaz na contração das bordas das feridas.

As conclusões deste estudo são limitadas devido ao pequeno número de artigos encontrados, bem como amostras reduzidas. Portanto, faz-se necessário investir no desenvolvimento de mais pesquisas clínicas de boa qualidade metodológica para respaldo às decisões terapêuticas na prática profissional, visando maior segurança para o paciente.

Espera-se que este estudo inspire enfermeiros e outros profissionais de saúde a somarem esforços para a construção e divulgação do conhecimento, bem como superação dos desafios no tratamento das feridas.

REFERÊNCIAS

1. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341(10):738-46.
2. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314-21.
3. Falanga V. Wound bed preparation and the role of enzymes: a case for multiple actions of therapeutic agents. *Wounds*. 2002;14(2):47-57.
4. Brem H, Kirsner RS, Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. *Am J Surg*. 2004;188(1A Suppl):1-8.

5. Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, Schneider JS, Boulton AJ. Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):193S-209S.
6. Hoppe IC, Granick MS. Debridement of chronic wounds: a qualitative systematic review of randomized controlled trials. *Clin Plast Surg*. 2012;39(3):221-8.
7. Ramundo J, Gray M. Enzymatic wound debridement. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2008;35(3):273-80.
8. Smith RG. Enzymatic debriding agents: an evaluation of the medical literature. *Ostomy Wound Manage*. 2008;54(8):16-34.
9. Moali C, Hulmes DJ. Extracellular and cell surface proteases in wound healing: new players are still emerging. *Eur J Dermatol*. 2009;19(6):552-64.
10. Guzman AV, Guzman MGS. The enzymatic debridement of suppurations, necrotic lesions and burns with papain. *J Int Coll Surg*. 1953;20(6):695-702.
11. Morrison JE, Casali JL. Continuous proteolytic therapy for decubitus ulcers. *Am J Surg*. 1957;93(3):446-8.
12. Burke JF, Golden T. A clinical evaluation of enzymatic debridement with papain-urea-chlorophyllin ointment. *Am J Surg*. 1958;95(5):828-42.
13. Carter CH. Chronic ulcers: treatment with papain-urea-chlorophyllin ointment in cases resistant to anti-bacterial therapy. *Med Times*. 1958;86(11):1382-90.
14. Wright JB, Shi L. Accuzyme® papain-urea debriding ointment: a historical review. *Wounds*. 2003;15(5):2S-12S.
15. Alvarez OM, Fernandez-Obregon A, Rogers RS, Bergamo L, Masso J, Black M. Chemical debridement of pressure ulcers: a prospective, randomized, comparative trial of collagenase and papain-urea formulations. *Wounds* 2000;12(2):15-25.
16. Alvarez OM, Fernandez-Obregon A, Rogers RS, Bergamo L, Masso J, Black M. A prospective, randomized, comparative study of collagenase and papain-urea for pressure ulcer debridement. *Wounds*. 2002;14(8):293-301.
17. Telgenhoff D, Kam L, Ransay S, Vasquez V, Villareal K, Slusarewicz P, et al. Influence of papain urea copper chlorophyllin on wound matrix remodeling. *Wound Repair Regen*. 2007;15(5):727-35.
18. Payne WG, Salas RE, Ko F, Naidu DK, Donate G, Wright TE, et al. Enzymatic debriding agents are safe in wounds with high bacterial bioburdens and stimulate healing. *Eplasty*. 2008;8(17):151-6.

19. Vijaykuma H, Pai SA, Pandey V, Kamble P. Comparative study of collagenase and papain-urea based preparations in the management of chronic nonhealing limb ulcers. *Indian J Sci Technol.* 2011;9(4):1096-1100.
20. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen.* 2003;11(Suppl 1):S1-8.
21. Nayak BS, Ramdeen R, Adogwa A, Ramsuhag A, Marshall JR. Wound healing potential of ethanol extract of *Carica papaya* (Caricaceae) seeds. *Int Wound J.* 2012;9(6):650-5.
22. Gurung S, Skalko-Basnet N. Wound healing properties of *Carica papaya* latex: in vivo evaluation in mice burn model. *J Ethnopharmacol.* 2009;121(2):338-41.
23. Volpato ESN. Pesquisa bibliográfica em ciências biomédicas. *J Pneumologia.* 2000;26(2):77-80.
24. Gil AC. Métodos e técnicas de pesquisa social. 5ª ed. São Paulo: Atlas; 1999.
25. The Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2011 edition [Internet]. Australia: JBI; 2011. Disponível em: [<http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-2011.pdf>], acesso em [10 de agosto de 2013].
26. U.S. Food and Drug Administration. Questions and answers about FDA's enforcement action regarding unapproved topical drug products containing papain [Internet]. Disponível em: [<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/SelectedEnforcementActionsonUnapprovedDrugs/ucm119646.htm>], acesso em [16 de julho de 2009].

Recebido em 19.09.2013 e aprovado em 12.11.2014.