

POLISSACARÍDEOS NATURAIS: ANACARDIUM OCCIDENTALE L. E SUAS APLICAÇÕES NA OBTENÇÃO DE SCAFFOLDS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Data de aceite: 01/11/2023

Maria Crisnanda Almeida Marques

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí, Teresina-Piauí

Geovanna Bomfim Soares

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí, Teresina-Piauí

Hernane da Silva Barud

Pesquisador/Professor associado a Universidade de Araraquara, São Paulo e coordenador do Laboratório de Biopolímeros e Biomateriais (BioPolMat)

Lívio Cesar Cunha Nunes

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

melhor biocompatibilidade com os tecidos biológicos, biodegradabilidade e apresentarem baixa citotoxicidade. Os *scaffolds* são estruturas poliméricas porosas que podem ser aplicadas na regeneração de tecidos e na entrega e liberação de fármacos de forma direcionada e controlada diminuindo as doses e tempo de administração de fármacos. Este estudo tem como objetivo evidenciar as aplicações de *scaffolds* para a liberação de fármacos e sua obtenção através de polissacarídeos naturais como bem como destacar a espécie *Anacardium occidentale L.*, como potencial aplicação no desenvolvimento dessas formulações.

PALAVRAS-CHAVE: *Scaffolds*. Polissacarídeos. Liberação controlada de fármacos. Anacardium.

RESUMO: Os polissacarídeos podem ser extraídos de diversas fontes naturais como vegetal, animal e dos microrganismos, apresentam uma variedade de aplicações biomédicas devido às suas propriedades físico-químicas, reológicas e atividades biológicas. Esses biomateriais se destacam como opções sintéticas por possuírem

NATURAL POLYSACCHARIDES: ANACARDIUM OCCIDENTALE L. AND ITS APPLICATIONS IN DRUG-LOADED SCAFFOLD DEVELOPMENT

ABSTRACT: Polysaccharides can be extracted from various natural sources, such as plants, animals and microorganisms, and have a variety of biomedical applications

due to their physicochemical and rheological properties and biological activities. These biomaterials stand out from synthetic options because they have better biocompatibility with biological tissues, biodegradability and low cytotoxicity. Scaffolds are porous polymeric structures that can be used in tissue regeneration and in the targeted and controlled delivery and release of drugs, reducing drug doses and administration times. The aim of this study is to highlight the applications of scaffolds for the release of drugs and their production using natural polysaccharides, as well as to highlight the species *Anacardium occidentale* L. as a potential application in the development of these formulations.

KEYWORDS: Scaffolds. Polysaccharides. Controlled drug release. *Anacardium*.

1 | INTRODUÇÃO

Polissacarídeos são polímeros constituídos de dez ou mais ligações o-glicosídicas, presentes na natureza em plantas, fungos e bactérias, exercendo funções diversas como constituinte de membrana e função energética. Possuem atividades biológicas e tecnológicas, além de baixa toxicidade, o que tem destacado esses polímeros para a pesquisa (Xue *et al.*, 2023).

As atividades biológicas dos polissacarídeos podem ser direcionadas a aplicações como excipiente farmacêutico na produção de formulações convencionais e nanoestruturadas para melhorar as propriedades como estabilidade, solubilidade e ainda podem agregar propriedades biológicas (Si *et al.*, 2021).

Como fonte de polissacarídeos, as frutas representam uma matriz abundante de obtenção, presente em diversas partes como cascas e sementes que são normalmente descartadas após o processamento (Gao *et al.*, 2023). Nesse sentido, o *Anacardium occidentale* representa uma fonte promissora para obtenção de polissacarídeo vegetal com potencial de aplicação em formulações farmacêuticas, uma vez que a goma já é bastante explorada por suas atividades biológicas e tecnológicas (Ribeiro *et al.*, 2020).

Os polissacarídeos podem ser usados em formulações destinadas a regeneração de tecidos e liberação prolongada de medicamentos, como os *scaffolds* que são estruturas poliméricas tridimensionais biodegradáveis utilizados como suportes mecânicos para proliferação de tecidos, possuem uma rede porosa com propriedades adequadas para proliferação celular e devem ser compatíveis e semelhantes com o tecido que será aplicado (Janmohammadi *et al.*, 2023).

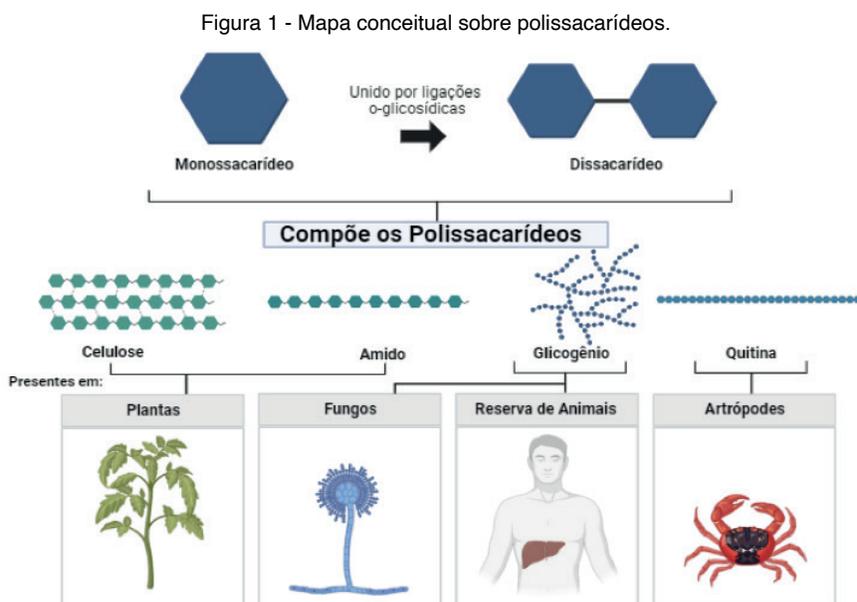
Para a distribuição de fármacos, a estrutura porosa do *scaffold* permite a incorporação de substâncias ativas e liberação em órgão ou tecido alvo, protegendo o fármaco antes da liberação controlada, mantendo os níveis terapêuticos, apresenta ainda compatibilidade superior com tecidos biológicos, se comparada com outras formulações (Calori *et al.*, 2020).

Polímeros vegetais são uma alternativa ainda mais vantajosa, pois além de apresentarem propriedades físico-químicas que permite a produção deste tipo de formulação ainda possuem atividades biológicas que somam com o efeito terapêutico pretendido para

o *scaffold* (Sabino *et al.*, 2020). Diante disso, o objetivo do presente trabalho é trazer um panorama sobre os polissacarídeos naturais, sobretudo o polissacarídeo extraído da espécie *Anacardium occidentale*, e suas aplicações na obtenção de *scaffolds* para liberação de fármacos.

2 | POLISSACARÍDEOS NATURAIS

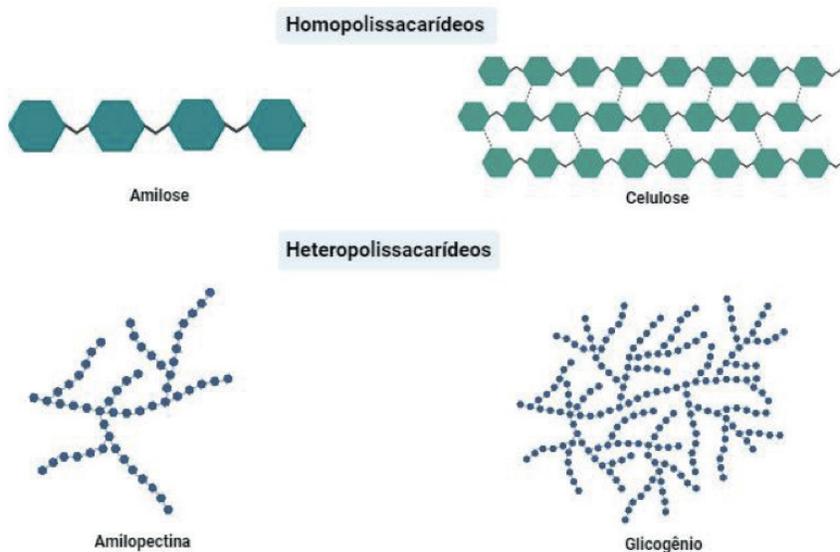
Polissacarídeos são polímeros formados por numerosos monômeros (Figura 1) unidos por ligações α -glicosídicas, que possuem função estrutural ou de armazenamento como amido e glicose, promovendo estrutura física e estabilidade. Estes polímeros têm sido objeto de investigações devido às suas vantagens, como: biodegradabilidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade, boa solubilidade e não imunogenicidade, destacando-se sobre os polímeros sintéticos (Koyyada, 2021; Tudu; Samanta, 2023).



Fonte: Elaborada pelos autores.

Devido à sua origem natural, esses polissacarídeos podem ser adquiridos de fontes renováveis e ainda demonstram potencial devido a várias atividades biológicas distintas. Também podem ser obtidos de microrganismos, por processos enzimáticos, extraídos de fontes animais e vegetais de forma abundante e com variedade (Koyyada, 2021; Tudu; Samanta, 2023). Nesse sentido, de acordo com as unidades monoméricas da sua composição, os polissacarídeos classificam-se em homopolissacarídeos (amilose e celulose) e heteropolissacarídeos (amilopectina e glicogênio) (Figura 2), e podem ser agrupados de acordo com sua origem, que pode ser vegetal, animal, microbiana (fungos, leveduras e bactérias) ou de algas (Mukherjee *et al.*, 2021).

Figura 2 - Estrutura molecular da amilose, celulose, amilopectina e glicogênio.



Fonte: Elaborada pelos autores.

As suas propriedades físico-químicas variam de acordo com a massa molecular, quanto mais alto esta massa maior a viscosidade, a baixa solubilidade, estabilidade físico-química e, conseqüentemente, a sua atividade bioativa (Wang *et al.*, 2023). Esses biomateriais, além de possuírem propriedades físico-químicas que favorecem sua aplicação em formulações, ainda apresentam potencial farmacológico descritos na literatura, tais como atividade antioxidante, antibacteriana, antitumoral, antiviral e imunomoduladora expandindo sua aplicação como insumo farmacêutico (Xia *et al.*, 2020; Mukherjee *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2021; Hu *et al.*, 2022; Ray *et al.*, 2023).

Além disso, a variedade e as propriedades permitem a aplicação dos polissacarídeos na indústria farmacêutica, como excipientes, com a função de espessar, gelificar, emulsificar e estabilizar, sendo que celulose, alginato, amido, já são bem estabelecidos quanto sua utilização na produção de fórmulas para entrega de drogas, hidrogéis, dispersão sólida e engenharia de tecidos (Liu, Willfor; Xu, 2015; Tudu; Samanta, 2023).

Os polissacarídeos vegetais podem se dividir de acordo com a função desempenhada, que pode ser de armazenamento, alimento, componente de parede celular e goma. Estes ainda apresentam potencial de aplicação no desenvolvimento de novas fórmulas farmacêuticas, pois ao unir as propriedades físico-químicas, reológicas e bioativas é possível obter formulações: mucoadesivas (Wang *et al.*, 2018), nanoestruturadas para entrega de substâncias antimicrobianas e anticancerígenas (Khan *et al.*, 2022) e formulações com administração de medicamentos direcionada ao local de ação (Azehaf *et al.*, 2023).

Os polissacarídeos naturais são destacados como alternativa aos polímeros sintéticos por possuírem características como biodegradabilidade e compatibilidade com os tecidos pela sua origem natural. Uma outra característica muito importante é a baixa toxicidade e a segurança para o uso desse biomaterial (Makvandi *et al.*, 2020).

A análise da composição química de plantas devido aos seus potenciais benefícios para a saúde têm despertado o interesse de pesquisadores (Lima *et al.*, 2021). Nas plantas superiores, a obtenção de polissacarídeos pode ocorrer a partir de exsudatos (como goma arábica e tragacanto), sementes (guar, alfarroba, tamarindo), frutos (pectinas) e tubérculos (amido e inulina) (Cunha; Feitosa, 2009).

Nesse contexto, os resíduos de frutas da *Anacardium occidentale* L. são uma fonte promissora para extração de macromoléculas como polissacarídeo e substâncias bioativas, devido seu grande volume de consumo, o que resulta na geração de resíduos que necessitam de um destino final. A composição dos resíduos varia de acordo com a fruta, mas na grande maioria há a presença de pectina e fibras alimentares (Antonisamy *et al.*, 2022).

3 | ANACARDIUM OCCIDENTALE L.

A espécie *Anacardium occidentale* (Figura 3), pertencente à família *Anacardiaceae*, é uma planta nativa do Brasil e presente na América do Sul. Também conhecida como cajueiro, essa espécie apresenta grande diversidade na região nordeste do Brasil, que é responsável por 98% da produção de caju do país (Borges, 2021).

Figura 3 - *Anacardium occidentale* L.



Fonte: Arquivo pessoal.

A cajucultura produz duas matérias-primas, a castanha, de onde é extraído a amêndoa comestível e o óleo/líquido amplamente usado na indústria, e o pseudofruto, que pode ser consumido *in natura* e usado para produção de suco, doce, licor e diversos produtos alimentícios (Costa *et al.*, 2020).

O suco de caju é rico em taninos, alcalóides e carotenóides, ácido oxálico e minerais como cobre, zinco e ferro. Reina *et al.* (2022) caracterizou a composição do bagaço de caju e identificou a presença de taninos, carotenóides, celulose, lignina, proteína e pectina, os autores também identificaram atividade antioxidante para o material vegetal analisado. O pseudofruto do cajueiro representa a maior parte do fruto, sendo que após o despulpamento, o bagaço ainda representa 15% da massa, considerado um dos principais resíduos dessa cultura. Devido sua baixa estabilidade pós-colheita, sua utilização ainda é limitada (Padilha *et al.*, 2020).

Na medicina popular, as folhas e cascas são utilizadas para tratar diabetes, úlceras e câncer (Taiwo *et al.*, 2017), a literatura aponta atividade antifúngica e citotóxica para o extrato da casca do cajueiro destacando sua composição rica em ácido gálico (Costa *et al.*, 2021), além de que o pseudofruto também apresenta rica composição fenólica livre, com presença de atividade antimicrobiana e antioxidante (Sruthi, Roopavathi, Naidu, 2023).

A goma extraída do cajueiro (GC) representa um subproduto importante da indústria de caju, com um notável potencial de aplicação em diversas áreas industriais. Nesse contexto, é inquestionável que o desenvolvimento de novos bioprodutos derivados dos polissacarídeos do cajueiro se apresenta como uma opção viável para agregar valor à cajucultura, ao mesmo tempo em que possibilita a criação de produtos baseados em recursos locais, com uma relação custo/benefício favorável (Silva *et al.*, 2013; Porto *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2020).

No grupo dos polissacarídeos naturais, as gomas têm atraído crescente interesse de pesquisadores e diversos segmentos da economia. Isso se deve principalmente às suas características de composição e estrutura físico-química, que conferem a essa classe de compostos uma notável atividade biológica, biocompatibilidade, biodegradabilidade e ausência de toxicidade (Koyyada; Orsu, 2021).

3.1 Polissacarídeo extraído da *Anacardium occidentale* L.

Os resíduos industriais de fruta representam um grande volume de rejeitos uma vez que a indústria de processamento de frutas possui um grande mercado. Durante o processamento industrial, boa parte das frutas são descartadas, partes como casca, caroço e sementes podem representar até 60% do peso total do fruto. Esses subprodutos são uma fonte promissora para extração de moléculas bioativas e polissacarídeos que podem ter aplicações biomédicas (Antonisamy *et al.*, 2022; Ashique *et al.*, 2023).

Nessa direção, os resíduos de *Anacardium occidentale* L. contendo frações da casca, fibra e polpa proveniente de rejeito agroindustrial foi utilizado para extração de fração solúvel de polissacarídeo, obtendo material de superfície compacta com leve enrugados e nenhum inchaço, com rica composição de glicose, resíduos de arabinogalactanos e galactose na porção péctica, apresentando alta estabilidade térmica e heterogeneidade nas cadeias de polissacarídeos (Sabino *et al.*, 2020)

O ensaio de citotoxicidade realizado por Sabino *et al.* (2020) mostrou que o polissacarídeo extraído do resíduo do *Anacardium occidentale* L. não apresenta citotoxicidade. E que, entre os polissacarídeos extraídos no estudo, a fração do caju apresentou melhor atividade antioxidante, já o ensaio *in vivo* mostrou que o polissacarídeo foi essencial para manutenção dos níveis de glutatona no tecido estomacal e reduziu o nível de malondialdeído na mucosa lesada indicando seu potencial antioxidante frente a peroxidação lipídica.

Anacardium occidentale também é rico em polissacarídeos pécticos, evidenciado no estudo de Tamiello-Rosa *et al.* (2019), que realizou a extração da pectina com os frutos maduros do caju, obtendo 6,5% de rendimento para a fração solúvel após etapas de purificação, as frações solúveis e insolúveis em água fria apresentaram alto teor de glicose. A fração solúvel em água fria foi tratada com α -amilase, apresentando homogalacturonano com alto teor de metil esterificado e arabinogalactano tipo II, esses polímeros possuem atividade bioativa prebiótica, antiangiogênico e efeito sobre o sistema imunológico.

O resíduo de *Anacardium occidentale* além de possuir polissacarídeos em sua composição ainda apresenta alto teor de carotenóides e ácido anacárdicos, como demonstrado por Sousa *et al.* (2021), neste estudo o extrato de caju também apresentou atividade antimicrobiana frente a *Listeria monocytogenes*, resultado associado ao seu alto teor de compostos bioativos, testando o resíduo de caju como material promissor.

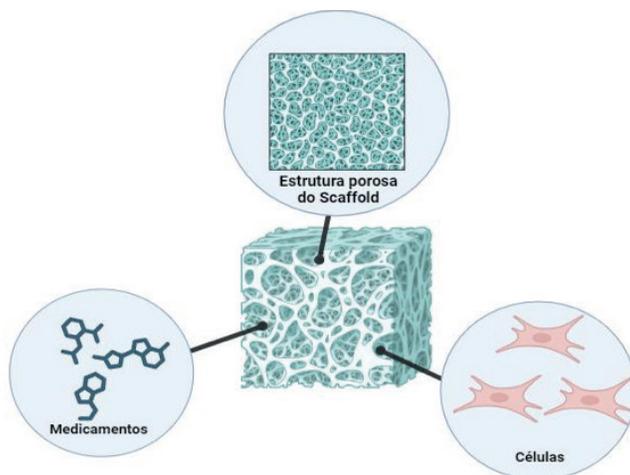
O método de extração de polissacarídeos depende da composição e solubilidade, os métodos clássicos envolvem água quente, ácida ou alcalina associada a um solvente para precipitação (Antonisamy *et al.*, 2022). Devido às limitações dos métodos convencionais de extração, como a demora e uso de grande quantidade de solventes, métodos mais modernos, como extração por solvente supercrítico, micro-ondas e ultrassom, foram desenvolvidos para otimizar o processo de extração (Ray *et al.*, 2023).

Uma vasta gama de polímeros, tanto naturais quanto sintéticos, tem sido empregada no desenvolvimento dessas estruturas de suporte, conhecidas como *scaffolds*. Os polímeros de origem natural, em particular, destacam-se como uma escolha atraente na área da medicina regenerativa e são reconhecidos como biomateriais de destaque. Essa abordagem possibilita o uso de polímeros como base para o desenvolvimento de dispositivos médicos avançados, que desempenham um papel fundamental na medicina regenerativa e engenharia de tecidos (Almeida, 2018).

4 | SCAFFOLDS E APLICAÇÕES NA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Scaffolds são implantes poliméricos flexíveis ou não, que podem ter duas ou três dimensões, obtidos por polímeros naturais ou sintéticos, e são utilizados como suporte para proliferação celular, na reparação de tecidos ou na cura de doenças (Figura 4). Suamte e colaboradores (2022) define como aquele que apresenta bioatividade, biocompatibilidade, biodegradabilidade, porosidade e propriedade antioxidante. Outras características imprescindíveis para esse tipo de formulação são as propriedades mecânicas ideais para fornecer uma estrutura adequada e a compatibilidade da superfície com o ambiente de aplicação (Kim et al., 2021).

Figura 4 - Estrutura do *scaffold*



Fonte: Elaborada pelos autores.

Os polissacarídeos naturais podem ser usados para produção de *scaffolds*, pois apresentam biocompatibilidade com os tecidos, biodegradabilidade, baixo custo por ser uma fonte renovável e baixa toxicidade, além de propriedades físico-químicas e reológicas compatíveis (Senthilkumar *et al.*, 2022). Esses biopolímeros ainda são passíveis de modificação química que melhoram as características estruturais e podem adicionar grupos funcionais que potencializam atividades biológicas (Mukherjee *et al.*, 2021).

Existe uma variedade de polímeros que podem ser usados na produção de *scaffolds*, pois sua versatilidade permite utilização de suas propriedades de acordo com a aplicação final. Os *scaffolds* podem ser produzidos com homopolímeros, copolímeros, polímeros modificados e suas misturas, podendo ser usado polissacarídeos naturais ou sintéticos (Calori *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o *scaffold* produzido com polissacarídeo de goma do *Anacardium occidentale* L. apresentou bom comportamento térmico, com porosidade homogênea

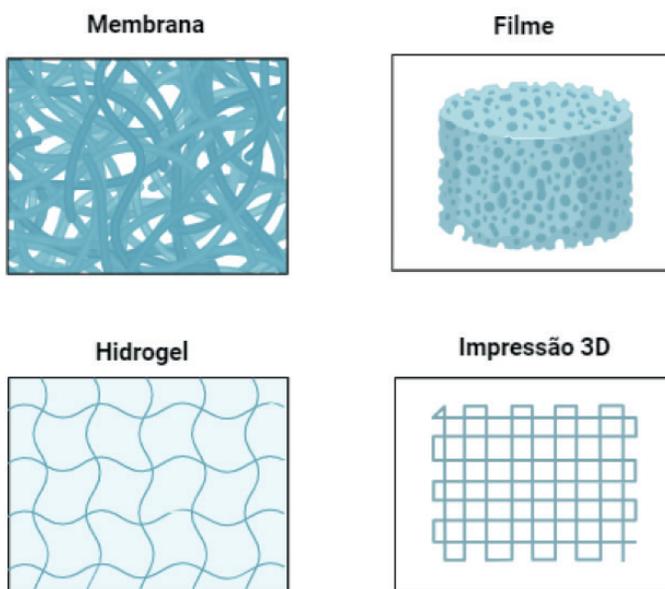
adequada para a incorporação de células ou substâncias. Um ensaio de citotoxicidade mostrou aumento da viabilidade celular demonstrando baixa ou nenhuma citotoxicidade, além de ser hemocompatível (Rocha *et al.*, 2023).

A produção de *scaffolds* utilizando a espécie *Anacardium occidentale* L. ainda é exclusivamente com a goma, Chagas *et al.* (2022) desenvolveu uma membrana polimérica usando o polissacarídeo extraído da goma do cajueiro e álcool polivinílico, obtendo uma membrana porosa, que apresentou reação tecidual moderada, demonstrando sua biocompatibilidade com tecido e baixa degradabilidade.

Do mesmo modo, Leite *et al.* (2023) utilizou a goma de caju ftalada e quitosana para produzir um *scaffold* destinado ao suporte de células-tronco dentárias, criando um material poroso e boas propriedades de inchaço que se mostrou com capacidade de adesão celular, comprovando a eficiência dessa formulação e da aplicação da goma de caju para essa aplicação.

Existem várias técnicas de obtenção de *scaffolds*, entre elas destaca-se a fundição por solvente, lixiviação de sal, liofilização, separação de fases induzida termicamente, eletrofiliação, e impressão 3D. Cada técnica resulta em implantes poliméricos com características e funcionalidades diferentes, sendo os principais tipos membrana polimérica, filme fino, hidrogel, dispositivo 3D impresso e convencional (Figura 5), assim a metodologia de produção deve ser escolhida de acordo com as propriedades do polímero e a aplicação final (Calori *et al.*, 2020; Suamte *et al.*, 2023).

Figura 5 - Tipos de *scaffolds*



Fonte: Elaborada pelos autores.

Essas estruturas poliméricas podem ser usadas na regeneração de tecido criando um microambiente favorável no local de aplicação somada a liberação sustentada de substâncias precursoras (Liu *et al.*, 2022), como curativo carreador de substância antimicrobiana (Senthilkumar *et al.*, 2022). A citocompatibilidade dos *scaffolds* à base de polissacarídeo natural permite a cicatrização de feridas (Chen *et al.*, 2021) e a entrega de medicamentos em local específico com liberação controlada com objetivo terapêutico (Gentile *et al.*, 2016).

O *scaffold* apresenta a possibilidade de carregar moléculas terapêuticas em sua estrutura porosa, para isso é empregado técnicas de incorporação de fármacos, a mais comum consiste em dissolver polímero e fármaco com mesmo solvente e misturar previamente, assim a droga é incorporada antes da formação do implante, essa forma apresenta desafios como encontrar um solvente comum, solubilidade do fármaco no processo de obtenção e limitação das drogas termosensíveis (Calori *et al.*, 2020).

A incorporação de fármaco também pode ocorrer de forma indireta, por meio da imersão do *scaffold* pronto em solução do fármaco ou por pré-carregamento da substância na forma de micro ou nanopartículas, que pode ocorrer antes ou depois da fabricação. Essas metodologias são viáveis e efetivas na liberação de fármacos a depender da compatibilidade polímero-fármaco, taxa de liberação e aplicação final (Dorj *et al.*, 2014).

A liberação de fármacos por meio deste material pode ocorrer por dissolução, onde seu interior permeia para o exterior liberando a substância ativa, regulado por difusão, o implante polimérico pode absorver o conteúdo externo aumentando o volume e liberando o fármaco. Este pode ainda sofrer erosão e no processo de degradação do polímero o fármaco é liberado, ou ser dependente de estímulos para a liberação da substância (Bharathi *et al.*, 2022).

Scaffold de gelatina e quitosana incorporados com sinvastatina foram testados na engenharia de tecidos para regeneração do tecido ósseo, observando uma liberação controlada e lenta do fármaco o que resultou em aumento da proliferação celular (Gentile *et al.*, 2016). Outro exemplo é a utilização deste material para entrega de antibióticos, que traz vantagens como diminuição do tempo de administração e diminui a necessidade de doses elevadas que consequentemente leva a menores efeitos adversos (Bharathi *et al.*, 2022).

Nesse sentido, esse pode servir como suporte para a entrega de drogas anticancerígenas. A liberação de cisplatina e paclitaxel em *scaffold* de quitosana foi testada por Gupta *et al.* (2023), sendo possível observar a diminuição dose dependente da proliferação celular de linhagens de células de câncer de mama, próstata e câncer oral, trazendo novas possibilidades de quimioterapia localizada através da utilização desses suportes poliméricos.

A citocompatibilidade é um aspecto fundamental para a utilização de *scaffold* devido a sua aplicação localizada. Poornima e Korrapati (2017) realizaram ensaios de citocompatibilidade por MTT com *scaffold* de quitosana-policaprolactona, mostrando

viabilidade celular maior que 90% se comparado com os compostos puros, demonstrando a citocompatibilidade do material produzido.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disso, ficou evidente que é possível produzir *scaffolds* com polissacarídeos naturais, pois apresentam biocompatibilidade com os tecidos, biodegradabilidade, baixo custo por ser uma fonte renovável e baixa toxicidade, além de propriedades físico-químicas e reológicas compatíveis com esse tipo de formulação. A espécie *Anacardium occidentale* L. apresenta potencial de obtenção de biopolímeros, embora a goma seja o material mais usado, os resíduos fibrosos apresentam composição polissacarídica que pode ser explorada e destinada à produção de *scaffolds*.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

REFERÊNCIAS

AKILBEKOVA, D., SHAIMERDENOVA, M., ADILOV, S., BERILLO, D. Biocompatible scaffolds based on natural polymers for regenerative medicine. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 114, p. 324–333, jul. 2018.

ALMEIDA, Teresa Isabel Marques de. **Desenvolvimento de scaffolds poliméricos padronizados para aplicação em engenharia de tecidos**. 2018. Dissertação de Mestrado.

ANTONISAMY, A. J., MARIMUTHU, S., MALAYANDI, S., RAJENDRAN, K., LIN, Y. C., ANDALURI, G., PONNUSAMY, V. K. Sustainable approaches on industrial food wastes to value-added products—a review on extraction methods, characterizations, and its biomedical applications. **Environmental Research**, p. 114758, 2022.

ASHIQUE, S., AFZAL, O., KHALID, M., AHMAD, M. F., UPADHYAY, A., KUMAR, S., KHANAM, A. Biogenic nanoparticles from waste fruit peels: Synthesis, applications, challenges and future perspectives. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 643, p. 123223, 2023.

AZEHAF, H., BENZINE, Y., TAGZIRT, M., SKIBA, M., KARROUT, Y. Microbiota-sensitive drug delivery systems based on natural polysaccharides for colon targeting. **Drug Discovery Today**, v. 28, n. 7, p. 103606, 2023.

BHARATHI, R., GANESH, S. S., HARINI, G., VATSALA, K., ANUSHIKAA, R., ARAVIND, S., SELVAMURUGAN, N. Chitosan-based scaffolds as drug delivery systems in bone tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2022.

BORGES, JULIANO. Cashew tree (*Anacardium occidentale*): Possible applications in dermatology. **Clinics in Dermatology**, v. 39, n. 3, p. 493-495, 2021.

CALORI, I. R., BRAGA, G., DE JESUS, P. D. C. C., BI, H., TEDESCO, A. C. Polymer scaffolds as drug delivery systems. **European Polymer Journal**, v. 129, p. 109621, 2020.

CHAGAS, A. D. L. D., OLIVEIRA, L. P. D., CRUZ, M. V., MELO, R. M. D., MIGUEL, M. P., FERNANDES, K. F., MENEZES, L. B. D. Polysaccharide-Based Membrane Biocompatibility Study of *Anacardium occidentale* L. and Polyvinyl Alcohol after Subcutaneous Implant in Rats. **Materials**, v. 15, n. 4, p. 1296, 2022.

CHEN, F., ZHANG, Q., WU, P., ZHAO, Y., SUO, X., XIAO, A., CHEN, Y. Green fabrication of seedbed-like *Flammulina velutipes* polysaccharides-derived scaffolds accelerating full-thickness skin wound healing accompanied by hair follicle regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 167, p. 117-129, 2021.

COSTA, A. R., ALMEIDA-BEZERRA, J. W., DA SILVA, T. G. PEREIRA, P. S., DE OLIVEIRA BORBA, E. F., BRAGA, A. L., BARROS, L. M. Phytochemical profile and anti-*Candida* and cytotoxic potential of *Anacardium occidentale* L. (cashew tree). **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 37, p. 102192, 2021.

COSTA, A. R., DE LIMA SILVA, J. R., DE OLIVEIRA, T. J. S., DA SILVA, T. G., PEREIRA, P. S., DE OLIVEIRA BORBA, E. F., BARROS, L. M. Phytochemical profile of *Anacardium occidentale* L. (cashew tree) and the cytotoxic and toxicological evaluation of its bark and leaf extracts. **South African Journal of Botany**, v. 135, p. 355-364, 2020.

CUNHA, P. L. R. D.; PAULA, R. C. M. D.; FEITOSA, J. Polissacarídeos da Biodiversidade Brasileira: Uma Oportunidade de Transformar Conhecimento em Valor Econômico. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 649-660, 2009.

CUNHA, M. N. C.; NASCIMENTO, M. C.; MORAIS, C. L.; BATISTA, J. M. S.; OLIVEIRA, V. M.; PORTO, A. L. F. **Potencial Farmacológico da Goma do Cajueiro (*Anacardium occidentale* L.): Um Biopolímero do Nordeste Brasileiro**. In: *Ciência, Tecnologia e Inovação: do Campo à Mesa*. 1ª ed. Recife-PE: Instituto Internacional Despertando Vocações, 2020. v. 1, p. 428-445.

DORJ, B., WON, J. E., PUREVDORJ, O., PATEL, K. D., KIM, J. H., LEE, E. J., KIM, H. W. A novel therapeutic design of microporous-structured biopolymer scaffolds for drug loading and delivery. **Acta biomaterialia**, v. 10, n. 3, p. 1238-1250, 2014.

GAO, Y., TAN, J., SANG, Y., TANG, J., CAI, X., XUE, H. Preparation, structure, and biological activities of the polysaccharides from fruits and vegetables: A review. **Food Bioscience**, p. 102909, 2023.

GENTILE, P., NANDAGIRI, V. K., DALY, J., CHIONO, V., MATTU, C., TONDA-TURO, C., RAMTOOLA, Z. Localised controlled release of simvastatin from porous chitosan-gelatin scaffolds engrafted with simvastatin loaded PLGA-microparticles for bone tissue engineering application. **Materials Science and Engineering: C**, v. 59, p. 249-257, 2016.

GUPTA, A. A., KHEUR, S., BADHE, R. V., VARADARAJAN, S., SHEKATKAR, M., PATIL, V. R., BHONDE, R. Potential use of anti-cancer drugs coated scaffolds for local drug delivery in cancer cell lines. **Oral Oncology Reports**, v. 6, p. 100032, 2023.

HU, T. G., ZHU, W. L., YU, Y. S., ZOU, B., XU, Y. J., XIAO, G. S., WU, J. J. The variation on structure and immunomodulatory activity of polysaccharide during the longan pulp fermentation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 222, p. 599-609, 2022.

JANMOHAMMADI, M., NAZEMI, Z., SALEHI, A. O. M., SEYFOORI, A., JOHN, J. V., NOURBAKHS, M. S., AKBARI, M. Cellulose-based composite scaffolds for bone tissue engineering and localized drug delivery. **Bioactive Materials**, v. 20, p. 137-163, 2023.

KEAN, T., THANOU, M. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. **Advanced drug delivery reviews**, v. 62, n. 1, p. 3-11, 2010.

KHAN, S., HUSSAIN, A., ATTAR, F., BLOUKH, S. H., EDIS, Z., SHARIFI, M., FALAHATI, M. A review of the berberine natural polysaccharide nanostructures as potential anticancer and antibacterial agents. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112531, 2022.

KIM, S., UROZ, M., BAYS, J. L., CHEN, C. S. Harnessing mechanobiology for tissue engineering. **Developmental cell**, v. 56, n. 2, p. 180-191, 2021.

KOYYADA, A., ORSU, P. Natural gum polysaccharides as efficient tissue engineering and drug delivery biopolymers. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102431, 2021.

LIU, H., CHEN, F., ZHANG, Y., WU, P., YANG, Z., ZHANG, S., WU, M. Facile fabrication of biomimetic silicified gelatin scaffolds for angiogenesis and bone regeneration by a bioinspired polymer-induced liquid precursor. **Materials & Design**, v. 222, p. 111070, 2022.

LIU, J., WILLFÖR, S., XU, C. A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications. **Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre**, v. 5, n. 1, p. 31-61, 2015.

LIMA, Y. V., VIANA FILHO, A. B., MARIANO, M. S., & ARAÚJO, T. D. S. L. Polissacarídeos naturais como abordagem terapêutica experimental no trato gastrointestinal: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e524101523239-e524101523239, 2021.

MAKVANDI, P., GHOMI, M., ASHRAFIZADEH, M., TAFAZOLI, A., AGARWAL, T., DELFI, M., MAITI, T. K. A review on advances in graphene-derivative/polysaccharide bionanocomposites: Therapeutics, pharmacogenomics and toxicity. **Carbohydrate polymers**, v. 250, p. 116952, 2020.

MUKHERJEE, S., BERA, K., JANA, S., PAL, S., ANAND, N., RAY, B., RAY, S. Conjugation reaction with ferulic acid boosts the antioxidant property of arabinogalactan-protein and enhances its ability to form complex with β -lactoglobulin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 167, p. 587-594, 2021.

PADILHA, C. E. A., DA COSTA NOGUEIRA, C., OLIVEIRA FILHO, M. A., DE SANTANA SOUZA, D. F. DE OLIVEIRA, J. A., DOS SANTOS, E. S. Valorization of cashew apple bagasse using acetic acid pretreatment: production of cellulosic ethanol and lignin for their use as sunscreen ingredients. **Process Biochemistry**, v. 91, p. 23-33, 2020.

POORNIMA, B., KORRAPATI, P. S. Fabrication of chitosan-polycaprolactone composite nanofibrous scaffold for simultaneous delivery of ferulic acid and resveratrol. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 1741-1749, 2017.

PORTO, B. C., FURTADO, R. F., CRISTIANINI, M. Caracterização de emulsão de goma de cajueiro modificada quimicamente para o microencapsulamento de D-limoneno. **Embrapa Agroindústria Tropical - Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento (INFOTECA-E)**, 2017.

RAY, A., DUBEY, K. K., MARATHE, S. J., SINGHAL, R. Supercritical fluid extraction of bioactives from fruit waste and its therapeutic potential. **Food Bioscience**, v. 52, p. 102418, 2023.

RIBEIRO, F. D. O. S., DE FRANÇA DOURADO, F., SILVA, M. F. S., BRITO, L. M., PESSOA, C., DE LIMA, L. R. M., DA SILVA, D. A. Anti-proliferative profile of Anacardium occidentale polysaccharide and characterization by AFM. **International journal of biological macromolecules**, v. 156, p. 981-987, 2020.

ROCHA, L. B. N., SOUSA, R. B., DOS SANTOS, M. V. B., NETO, N. M. A., DA SILVA SOARES, L. L., ALVES, F. L. C., SILVA-FILHO, E. C. Development of a new biomaterial based on cashew tree gum (Anacardium occidentale L.) enriched with hydroxyapatite and evaluation of cytotoxicity in adipose-derived stem cell cultures. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 242, p. 124864, 2023.

SABINO, L. B. S., DA COSTA GONZAGA, M. L., DE SIQUEIRA OLIVEIRA, L., DUARTE, A. S. G., E SILVA, L. M. A., DE BRITO, E. S., DE SOUSA, P. H. M. Polysaccharides from acerola, cashew apple, pineapple, mango and passion fruit co-products: structure, cytotoxicity and gastroprotective effects. **Bioactive Carbohydrates And Dietary Fibre**, [S.L.], v. 24, p. 100228, out. 2020.

SENTHILKUMAR, C., KANNAN, P. R., BALASHANMUGAM, P., RAGHUNANDHAKUMAR, S., SATHIAMURTHI, P., SIVAKUMAR, S., MADHAN, B. Collagen-Annona polysaccharide scaffolds with tetrahydrocurcumin loaded microspheres for antimicrobial wound dressing. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v. 3, p. 100204, 2022.

SI, Y., LUO, H., ZHOU, F., BAI, X., HAN, L., SUN, H., CHA, R. Advances in polysaccharide nanocrystals as pharmaceutical excipients. **Carbohydrate Polymers**, v. 262, p. 117922, 2021.

SILVA, R. A. O., MARQUES, L. G. A., DE FREITAS, R. M., DOS SANTOS, M. D. S. F., AVALCANTI DA SILVA FILHO, E., DO Ó PESSOA, C., SANTOS, M. R. D. M. C. Prospecção tecnológica: aplicação da goma do cajueiro (Anacardium occidentale) em nanotecnologia. **Revista GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias**, 3(4), 055-069, 2013.

SINGH, P., SHUKLA, P., NARULA, A. K., DESWAL, D. Polysaccharides and lipoproteins as reactants for the synthesis of pharmaceutically important scaffolds: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 124884, 2023.

SRUTHI, P., ROOPAVATHI, C., NAIDU, M. M. MADHAVA. Profiling of phenolics in cashew nut (Anacardium occidentale L.) testa and evaluation of their antioxidant and antimicrobial properties. **Food Bioscience**, v. 51, p. 102246, 2023.

SUAMTE, L., TIRKEY, A., BARMAN, J., BABU, P. J. Various manufacturing methods and ideal properties of scaffolds for tissue engineering applications. **Smart Materials in Manufacturing**, v. 1, p. 100011, 2023.

SUAMTE, L., TIRKEY, A., BABU, P. J. Design of 3D smart scaffolds using natural, synthetic and hybrid derived polymers for skin regenerative applications. **Smart Materials in Medicine**, 2022.

TAIWO, B. J., FATOKUN, A. A., OLUBIYI, O. O., BAMIGBOYE-TAIWO, O. T., VAN HEERDEN, F. R., WRIGHT, C. W. Identification of compounds with cytotoxic activity from the leaf of the Nigerian medicinal plant, Anacardium occidentale L. (Anacardiaceae). **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 25, n. 8, p. 2327-2335, 2017.

- TAMIELLO-ROSA, C. S., CANTU-JUNGLES, T. M., IACOMINI, M., CORDEIRO, L. M. Pectins from cashew apple fruit (*Anacardium occidentale*): Extraction and chemical characterization. **Carbohydrate research**, v. 483, p. 107752, 2019.
- TUDU, M., SAMANTA, A. Natural polysaccharides: Chemical properties and application in pharmaceutical formulations. **European Polymer Journal**, p. 111801, 2022.
- WANG, L., WU, Y., LI, J., QIAO, H., DI, L. Rheological and mucoadhesive properties of polysaccharide from *Bletilla striata* with potential use in pharmaceuticals as bio-adhesive excipient. **International journal of biological macromolecules**, v. 120, p. 529-536, 2018.
- WANG, Z., ZHOU, X., SHU, Z., ZHENG, Y., HU, X., ZHANG, P., LI, N. Regulation strategy, bioactivity, and physical property of plant and microbial polysaccharides based on molecular weight. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 125360, 2023.
- XIA, G. X., WU, Y. M., BI, Y. F., CHEN, K., ZHANG, W. W., LIU, S. Q., LIU, R. H. Antimicrobial properties and application of polysaccharides and their derivatives. **Chinese Journal of Polymer Science**, v. 39, p. 133-146, 2021.
- XIE, L., SHEN, M., HONG, Y., YE, H., HUANG, L., XIE, J. Chemical modifications of polysaccharides and their anti-tumor activities. **Carbohydrate Polymers**, v. 229, p. 115436, 2020.
- XUE, H., HAO, Z., GAO, Y., CAI, X., TANG, J., LIAO, X., TAN, J. Research progress on the hypoglycemic activity and mechanisms of natural polysaccharides. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 126199, 2023.
- ZHANG, Q., LI, Y., LIN, Z. Y. W., WONG, K. K., LIN, M., YILDIRIMER, L., ZHAO, X. Electrospun polymeric micro/nanofibrous scaffolds for long-term drug release and their biomedical applications. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 9, p. 1351-1366, 2017.
- ZHAO, H. P., ZHANG, Y., LIU, Z., CHEN, J. Y., ZHANG, S. Y., YANG, X. D., ZHOU, H. L. Acute toxicity and anti-fatigue activity of polysaccharide-rich extract from corn silk. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 90, p. 686-693, 2017.