

CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
UNILEÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

PAULA JAYANNE DA SILVA NERY

**ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODELADORA DO EXTRATO ETANÓLICO
DA CASCA E DA FOLHA DE *Anacardium occidentale* L. (CAJUEIRO)**

Juazeiro do Norte – CE

2019

PAULA JAYANNE DA SILVA NERY

**ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DO EXTRATO ETANÓLICO
DA CASCA E DA FOLHA DE *Anacardium occidentale* L. (CAJUEIRO)**

Artigo Científico apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^a Esp. Lívia Maria Garcia
Leandro

Coorientador: Orlando de Menezes Dantas
Junior

Juazeiro do Norte – CE

2019

PAULA JAYANNE DA SILVA NERY

**ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DO EXTRATO ETANÓLICO
DA E DA FOLHA CASCA DE *Anacardium occidentale* L. (CAJUEIRO)**

Artigo Científico apresentado à Coordenação do
Curso de Graduação em Biomedicina do Centro
Universitário Leão Sampaio, em cumprimento
às exigências para a obtenção do grau de
bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^a Esp. Lívia Maria Garcia
Leandro

Coorientador: Orlando de Menezes Dantas
Junior

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof(a): _____

**Esp. Lívia Maria Garcia Leandro
Orientadora**

Prof(a): _____

**Ma. Rakel Olinda Macêdo da Silva
Examinador 1**

Prof(a): _____

**Me. Cícero Roberto Nascimento Saraiva
Examinador 2**

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DO EXTRATO ETANÓLICO DA CASCA DE *Anacardium occidentale* L. (CAJUEIRO)

Paula Jayanne da Silva Nery¹, Livia Maria Garcia Leandro².

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo avaliar a atividade antibacteriana e moduladora do extrato etanólico da casca e das folhas frescas de *Anacardium occidentale* L., diante de cepas bacterianas padrões de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* ATCC 10536 e multirresistentes de *Staphylococcus aureus* 358 e *Escherichia coli* 27. Esse estudo é experimental de caráter quantitativo, cujo extrato etanólico foi utilizado para análise da concentração inibitória mínima (CIM) através de teste de microdiluição e para modulação de aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina). Os testes foram feitos em triplicata e submetidos a análise estatística de variância (ANOVA) com teste de significância para $p < 0,05$. Realizados os testes de CIM do extrato etanólico de *A. occidentale*, foram observados os resultados $\geq 1024\mu\text{g/mL}$. As combinações dos extratos da casca e das folhas frescas quando testado com os antibióticos amicacina e gentamicina apresentaram sinergismo frente à bactéria *S. aureus*. O teste realizado com a bactéria *E. coli* apresentou valor não significativo quando o antibiótico gentamicina foi usado com o extrato da casca da planta. Assim, a utilização de *A. occidentale* pode se tornar uma alternativa promissora na luta contra a resistência bacteriana, contudo são necessários outros estudos com o extrato para um melhor entendimento dos mecanismos observados nesse trabalho.

Palavras-chave: *Anacardium occidentale*. Plantas medicinais. Produtos naturais. Resistência bacteriana.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND MODULATOR OF THE ETHANOL EXTRACT OF THE BARK OF *Anacardium occidentale* L. (CASHEW)

ABSTRACT

The present study aims to evaluate the antibacterial and modulating activity of the ethanolic extract of the bark and fresh leaves of *Anacardium occidentale* L., in the face of standard and multidrug resistant bacterial strains of *Staphylococcus aureus* 358 and *Escherichia coli* 27. This study is quantitatively experimental, whose ethanol extract was used to analyze the minimum inhibitory concentration (MIC) through microdilution test and for modulation of aminoglycosides (amikacin and gentamycin). The tests were performed in triplicate and submitted to statistical analysis of variance (ANOVA) with significance test for $p < 0.05$. *A. occidentale* ethanol extract MIC tests were performed, the results $\geq 1024\mu\text{g/mL}$ were observed. The combinations of peel extracts and fresh leaves when tested with amikacin and gentamycin antibiotics presented synergism in the face of the bacterium *S. aureus*. The test performed with the bacterium *E. coli* showed no significant value when the antibiotic gentamycin was used with the extract from the plant bark. Thus, the use of *A. occidentale* may become a promising alternative in the fight against bacterial resistance, however other studies with the extract are needed for a better understanding of the mechanisms observed in this study.

Keywords: *Anacardium occidentale*. Medicinal plants. Natural products. Bacterial resistance.

¹Discente do curso de biomedicina, Centro Universitário Leão Sampaio, paulinha_nekinha@hotmail.com

²Docente do curso de biomedicina, Centro Universitário Leão Sampaio, livialeandro@leaosampaio.edu.br

1 INTRODUÇÃO

No Brasil a utilização de plantas para tratamento de enfermidades teve início com os povos indígenas que faziam uso destas em seus rituais de cura, porém a popularização das plantas medicinais aconteceu nas décadas de 70 e 80 e hoje o comércio de ervas corresponde a quase 5% do comércio total de medicamentos. E de acordo com o Ministério da saúde, a busca por tratamentos tendo como base a fitoterapia, aumentou cerca de 161% entre 2013 e 2015 (PORTAL BRASIL, 2017).

Nesse cenário destaca-se a utilização do cajueiro (*Anacardium occidentale L.*), em especial casca e caule, principalmente para infusão (chá) que se destina ao tratamento de diabetes, proteção cardiovascular e redução dos triglicérides, tratamento de cáries dentárias além de funções antissépticas, bactericidas, anti-inflamatórias (em particular inflamação na gengiva), amenizar mau hálito, efeito laxativo, diurético devido sua ação depurativa e como afrodisíaco (GREENME, 2017; AGRA et al., 2007).

O cajueiro, planta tropical e originalmente brasileira, pertencente à família *Anacardiaceae* a qual reúne cerca de 70 gêneros cuja distribuição, apesar de ser encontrada em todas as regiões do país, concentra-se no nordeste, em especial nos estados da Bahia, Ceará, Piauí e Rio grande do Norte (CERRATINGA, 2016), tornando-os os principais centros de produção de caju, castanha de caju e óleo do país (SERRANO; OLIVEIRA, 2013).

Hoje, proporcional ao aumento do uso de plantas para fins medicinais está o aumento nos casos de resistência bacteriana, em especial no ambiente hospitalar, sendo visto como um grande problema de saúde pública, tendo em vista que não se trata de um evento recente, cabendo às autoridades o monitoramento e implantação de medidas para um melhor entendimento e controle das infecções, bem como seu diagnóstico (WHO, 2010).

Assim, os agentes antibacterianos naturais estão ganhando mais destaque pelo seu uso associado à tecnologia emergente para a conservação de alimentos, estando os mesmo de grande importância mundial, devido à utilização na indústria e também estando associado a uma fonte valiosa na medicina tradicional, mas a viabilidade do uso dos extratos de plantas medicinais, ainda é baixa, por apresentarem pouca disponibilidade no mercado (PEREIRA, 2017).

Dessa forma, os microrganismos mais conhecidos por provocarem mortes devido a sua capacidade de resistência a inúmeras drogas são *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* cujos episódios infecciosos geralmente estão associados à alta letalidade e aos elevados custos

de tratamento, o que representa grande preocupação para a saúde pública (DEMAIN; SANCHEZ, 2009)

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDO E LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

Analítico descritivo experimental de caráter quantitativo. O presente estudo foi realizado no Laboratório de Microbiologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio (UNILEÃO), localizado na cidade de Juazeiro do Norte-CE.

2.2 SELEÇÃO E COLETA DO MATERIAL VEGETAL

As amostras de *Anacardium occidentale L.*, foram coletadas no município de Juazeiro do norte, Ceará, Brasil, foram identificados e uma exsicata da espécie foi depositada no Herbário Dárdano de Andrade Lima da Universidade Regional do Cariri – URCA.

2.3 PREPARAÇÃO E OBTENÇÃO DO EXTRATO ETANÓLICO

Para preparação e obtenção dos extratos foram coletadas folhas e cascas da *Anacardium occidentale L.*, as quais foram triturados e posteriormente acondicionados em recipientes individualizados contendo solvente superfície para submergir todo material vegetal por 72 horas, após esse período foi filtrado em papel filtro e concentrado em conservador rotativo a vácuo e ultratermal banho (BRASILEIRO et al, 2006).

2.4 PREPARO DAS SOLUÇÕES A PARTIR DO EXTRATO

No preparo da solução inicial, o extrato foi solubilizado em dimetilsulfóxido (DMSO-Merck, Darmstadt, Alemanha), foram observadas as seguintes proporções: 30 mg de extrato solubilizados em 1 ml de DMSO, obtendo uma concentração inicial de 30 mg/mL. Em seguida, esta solução foi diluída em água destilada estéril atingindo concentração de extrato de 1024 µg/mL, reduzindo a concentração de DMSO para 10% e a partir desta, foram

efetuadas diluições seriadas 1:2 durante o teste de microdiluição, o qual foi obtido as concentrações de extrato variando de 512 a 8 µg/mL e DMSO para 5% da concentração.

2.5 MICRORGANISMOS

Os microrganismos utilizados nos testes foram linhagens padrão das seguintes bactérias: *Escherichia coli* (ATCC 10536) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), e multirresistentes da espécie *Escherichia coli* 27 e *Staphylococcus aureus* 358, disponibilizadas pelo Centro Universitário Doutor Leão Sampaio-UNILEÃO e utilizados nos ensaios biológicos os seguintes meios de cultura: Agar Heart Infusion-HIA (DifcoLaboratoriesLtda.), Brain Heart Infusionbroth-BHI (concentração indicada pelo fabricante e 10%). Todos os meios de cultura serão preparados segundo as especificações do fabricante e esterilizados em autoclave.

2.7 PREPARO E PADRONIZAÇÃO DO INÓCULO BACTERIANO

Culturas de bactérias ficaram mantidas a 4°C em Heart Infusion Agar (HIA). Antes dos testes, as linhagens foram repassadas para o meio citado e incubadas a 37°C por 24 horas. As linhagens repicadas que foram testadas foram inoculadas em Caldo Brain Heart Infusion (BHI) e incubadas na mesma situação antes do teste. Suspensões com crescimento bacteriano foram diluídas até a obtenção de 10^5 céls/mL (COCKERILL et al., 2012).

2.8 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM)

Os ensaios para determinação da CIM do extrato etanólico foram efetuados através do método de microdiluição em caldo, com concentrações variando de 512 a 8 µg/mL.

Esse método utilizou o menor volume de meio de cultura e das soluções teste preparadas a partir dos extratos, distribuídos em cavidades de microplacas estéreis. Foi utilizada concentração dobrada das soluções teste (1024µg/mL) em relação à inicial definida, e volumes de 100µL que posteriormente foram diluídas seriadamente na proporção de 1:2 em caldo BHI 10%. Para cada cavidade, foram distribuídos 100µL do meio e nesse diluído amostra da suspensão de bactéria na proporção 1:10. Os poços de cada placa continham um controle negativo (contendo somente o meio) e um controle positivo (meio + inóculo), assim como controles de inibição que utilizaram em sua composição antibióticos em concentrações

variando de 512 a 8µg/mL. As placas preenchidas foram incubadas durante 24 horas à uma temperatura de 35°C (MANN; MARKHAM, 1998; PALOMINO et al., 2002).

Para leitura da CIM das amostras, foi preparada uma solução de Resazurina sódica (Sigma) em água destilada estéril na concentração de 0,01% (p/v). Após a incubação, 20µL da solução indicadora foi adicionada em cada cavidade e após o período de 1 hora à temperatura ambiente, foi possível realizar a interpretação dos resultados. A mudança de coloração azul para rosa devido à redução da Resazurina, indicou o crescimento bacteriano (COUTINHO et al., 2008).

2.8.1 Avaliação da interferência do extrato sobre a resistência aos antibióticos

Para analisar os extratos como moduladores da ação, a CIM de antibióticos (amicacina e gentamicina) foi avaliada na presença e na ausência dos extratos em microplacas estéreis (COUTINHO et al., 2009; MATIAS et al., 2010).

Os extratos foram diluídos em caldo BHI 10% em concentrações subinibitórias (MIC/8). As preparações das soluções de antibióticos foram realizadas com a adição de água destilada estéril em concentração dobrada (5000 µg/mL) em relação à concentração inicial definida e volumes de 100 µL diluídas de forma seriada 1:2 em caldo BHI 10%. Cada cavidade apresentou a suspensão bacteriana diluída de 1:10 e os mesmos controles utilizados na determinação da CIM para os extratos foram utilizados. As placas foram incubadas a 35°C por 24 horas e posteriormente foi adicionada resazurina para a leitura dos resultados (COUTINHO et al., 2008).

2.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes foram realizados em triplicata e os resultados foram expressos em média geométrica. Para análise estatística foi aplicada a análise de variância de duas vias seguida do teste de Bonferroni utilizando o software *GraphPad Prism* 6.0.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 mostra a Concentração Inibitória Mínima (CIM) em $\mu\text{g/mL}$ dos extratos etanólicos da casca (EECAO) e da folha (EEFAO) de *Anacardium occidentale* frente às bactérias *Escherichia coli* 27 e ATCC 10536 e *Staphylococcus aureus* 358 e ATCC 25923.

Realizados os testes de Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos etanólico da casca e das folhas frescas de *Anacardium occidentale* diante de cepas multirresistentes de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* obteve-se os resultados: $\geq 1024\mu\text{g/mL}$ (Tabela 1).

Tabela 1: Concentração inibitória mínima (CIM) ($\mu\text{g/mL}$) do extrato etanólico de *Anacardium occidentale*.

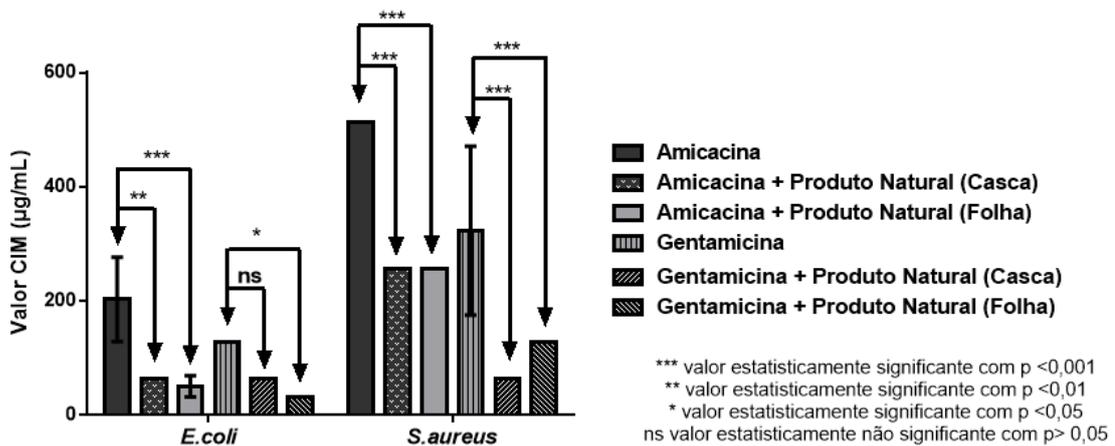
EXTRATOS	EC 27	EC – ATCC 10536	SA 358	SA – ATCC 25923
EECAO	$\geq 1024\mu\text{g}$	$\geq 1024\mu\text{g}$	$\geq 1024\mu\text{g}$	$\geq 1024\mu\text{g}$
EEFAO	$\geq 1024\mu\text{g}$	$\geq 1024\mu\text{g}$	$\geq 1024\mu\text{g}$	$\geq 1024\mu\text{g}$

EECAO – Extrato Etanólico da Casca de *Anacardium occidentale*; EEFAO – Extrato Etanólico da Folha de *Anacardium occidentale*; EC – *Escherichia coli*; SA – *Staphylococcus aureus*.

Fonte: Primária

O gráfico 1 apresentou resultados clinicamente relevantes e pode-se constatar que houve sinergismo entre o extrato etanólico das cascas e das folhas frescas com os antibióticos amicacina e gentamicina diante da bactéria *S. aureus* 358. Quando testado com a bactéria *E. coli* 27, obteve-se resultados relevantes para a associação entre amicacina e os extratos das cascas e das folhas frescas bem como gentamicina com o extrato das folhas frescas, mas não houve valor significativo para o extrato das cascas quando associado ao antibiótico gentamicina.

GRÁFICO 1: Concentração Ininibitória Mínima (CIM) ($\mu\text{g/mL}$) de antibióticos aminoglicosídeos na presença e na ausência do extrato etanólico da casca e das folhas de *Anacardium occidentale* frente a *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.



Fonte: Primária

Os resultados demonstrados nesse trabalho vão de encontro com a avaliação prévia feita por Akinpelu (2001) em diversas bactérias da linhagem de *Staphylococcus aureus* com o extrato metanólico da casca de *Anacardium occidentale*, o popularmente conhecido cajueiro.

Observa-se que as combinações dos extratos da casca e da folha quando testado com os antibióticos amicacina e gentamicina apresentaram sinergismo frente à bactéria *Staphylococcus aureus*, ou seja, $p < 0,001$. Dessa forma, entende-se que uma diversidade de produtos naturais tem a capacidade de reverter a resistência bacteriana por meio da eliminação de plasmídios ou inativando a bomba de efluxo. Os metabólitos presentes nesses produtos podem mudar a ação de antibióticos, tornando melhor o desempenho dos mesmos e reduzindo a dose terapêutica (MATIAS, 2010).

Levando em consideração a vasta gama de constituintes existentes em plantas, a ação antimicrobiana favorável do extrato de *Anacardium occidentale* (casca e folha) diante de amostras de *Staphylococcus aureus*, pode ser explicada pela presença de compostos polifenólicos como os taninos e os alcaloides inicialmente encontrados nessa árvore - o cajueiro - tendo em vista a comprovada atividade antimicrobiana e que estes compostos dispõem de ações específicas sobre a bactéria prejudicando a formação da mesma, inibindo sistemas enzimáticos e rompendo sua parede celular (SILVA et al., 2007).

De acordo com Miranda et al (2013), no extrato de *Anacardium occidentale* são encontrados compostos antioxidantes de características fenólicas como o ácido gálico, rutina e quercitina. Esses compostos agem na membrana celular, causando a lise dos microrganismos. O teste realizado com a bactéria *Escherichia coli* apresentou valor não significativo quando o antibiótico gentamicina foi usado com os extratos provenientes da casca da planta, uma vez

que o mesmo antibiótico atuando individualmente apresentou, mesmo que baixo, um valor estaticamente significativa com $p < 0,05$.

O efeito prejudicial no crescimento bacteriano devido à atuação de extratos de plantas está baseado na interação de compostos hidrofóbicos com a camada dupla de lipídeos dos microrganismos, comprometendo a produção de energia por afetar sua cadeia respiratória (TINTINO et al., 2013). Esses extratos passam a ser avaliados não somente pela ação antimicrobiana, como também pelos agentes que modificam a resistência bacteriana pela associação estratégica de planta/antibiótico, atingindo um ou vários alvos, permitindo a atuação de forma sinérgica assim como antagônica ou indiferente de diversos componentes (MATIAS, 2012).

Os aminoglicosídeos testados apresentaram resposta satisfatória ao efeito modulador do extrato etanólico de *Anacardium occidentale*, apesar do resultado sem valor significativo quando combinado com o antibiótico gentamicina diante da bactéria *E. coli* 27 (extrato da casca). O efeito significativo da ação moduladora sobre os aminoglicosídeos aparece como opção para reduzir as reações adversas provocadas pelo uso de antimicrobianos, uma vez que a combinação extrato e antibiótico foi capaz de agir na CIM dessas drogas (FIGUEREDO, 2013).

4 CONCLUSÃO

Os resultados provenientes desse trabalho mostram que o extrato etanólico da casca e das folhas frescas de *Anacardium occidentale* L., pode se tornar uma alternativa promissora na luta contra a resistência bacteriana, uma vez que apresentam valores clinicamente relevantes quando associado aos antibióticos amicacina e gentamicina. Contudo, estudos futuros com o extrato dessa planta tornam-se necessários para um melhor esclarecimento dos mecanismos observados aqui. Dessa forma, esse trabalho poderá servir como comparativo para outros estudos, demonstrando que as espécies vegetais oriundas da flora brasileira tem grande potencial farmacológico.

REFERÊNCIAS

AKINPELU, E. C. Antimicrobial activity of *Anacardium occidentale* bark. **Fitoterapia**, v. 72 p.286-287, 2001.

BRASILEIRO, B. G. et al. Antimicrobial and cytotoxic activities screen in some Brazilian medicinal plants used in Governador Valadares district. **Rev.Bras.Ciê.Farm.** v. 42, n. 1, 2006.

CERRATINGA. Instituto sociedade, população e natureza – INSP, 2016. Disponível em: <<http://www.cerratinga.org.br/caju/>> Acesso em 30 de Março de 2019.

CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, São Paulo-SP, v. 48, n. 4, p. 247-249, 2012.

COUTINHO, H. D. M. et al. Herbal therapy associated with antibiotic therapy: Potentiation of the antibiotic activity against methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* by *Turnera ulmifolia* L. **BMC Complement and Altern.Med**, v.9, n. 2, p.13. João Pessoa, 2009.

DEMAIN, A. L.; SANCHEZ, S. J. **Antibiot.** V. 5, p. 62, 2009.

FIGUEREDO, F. G. et al. Modulation of the Antibiotic Activity by Extracts from *Amburana cearensis* A. C. Smith and *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan. **BioMed Research International**, p. 1-5, 2013.

FIRMO, W. C. A. et al. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antibacteriana de *Lafoensia pacari* (Lythraceae). Publicatio UEPG: **Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 20, n. 1, p. 7-12, 2014.

FRACAROLLI, I. F. L. et al. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: Revisão integrativa. **Acta paulista de Enfermagem**, v. 30, n.6, p.651-657, 2017.

GREENME. Farei bem a terra. Usos e benefícios. 2017. Disponível em: <<https://www.greenme.com.br/usos-beneficios/4116-cajueiro-medicinal-alimentar-planta-do-nordeste>> Acesso em 13 de Março de 2019.

HAFIDH RR, A. V. et al. Inhibition of growth of highly resistant bacterial and fungal pathogens by a natural product. **Open Microbiol J**, v.5, n.4, p.96-106, 2011.

JAVADPOUR, M. M. et al. Antimicrobial peptides with low mammalian cell toxicity. **Journal of Medicinal Chemistry** v.39, p.3107–3113, 1996.

MATIAS, E. F. F. et al. Screening the in vitro modulation of antibiotic activity of the extracts and fractions of *Ocimum gratissimum* L. **African Journal of Microbiology Research**, v.6, n. 9, p. 1902-1907, 2012.

MATIAS, E. F. F. et al. Enhancement of antibiotic activity by *Cordia verbenacea* DC. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 29, n. 6, p. 1049-1052, 2010.

MATIAS, F. F. E. Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora da resistência bacteriana a aminoglicosídeos de extratos polares e apolares de *Croton campestris* A. (velame), *Ocimum gartissimum* (alfavaca) e *Cordia verbanacea* DC. (erva-baleeira). Dissertação (metrado) Programa de Pós-graduação em Bioprospecção molecular de produtos naturais e microbiologia. Universidade Regional do Cariri-URCA. Crato-CE, 2010.

MATOS, F. J. A. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. 2ª Ed. – Fortaleza: UFC. 1997.

MIRANDA, G. S. et al. In vitro antibacterial activity of four plant species at different alcoholic contents. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n.1, p. 104-11, 2013.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Adverte sobre doenças resistentes a medicamentos, 2010. Disponível em: <http://unicrio.org.br/oms-adverte-sobre-doencas-resistentes-a-medicamentos/> Acesso em 28 de outubro, 2019.

PALOMINO, S. S. Screening of South American Plants against Human Immunodeficiency Virus: Preliminary Fractionation of Aqueous Extract from *Baccharis trinervis*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, 2002.

PEREIRA, N. L.F., et al. Antibacterial activity and antibiotic modulating potential of the essential oil obtained from *Eugenia jambolana* in association with led lights. **Journal of Photochemistry & Photobiology**, v. 174, n. 1, p. 144-149, 2017.

SERRANO, L. A. L, OLIVEIRA, V. H. Aspectos botânicos, fenologia e manejo de cultura do cajueiro. Agronegócio caju: práticas e inovações, **Embrapa informação tecnológica**, p. 77-165, Brasília, 2013.

SILVA, J. G. et al. Atividade antimicrobiana do extrato de *Anacardium occidentale* Linn., em amostras multirresistentes de *Staphylococcus aureus*. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 17, n. 4, p. 572-577, 2007.

TINTINO, S. R. et al. Atividade moduladora de extratos etanólico e hexânico de raiz de *Costus cf. arabicus* sobre drogas antimicrobianas. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 11, n. 2, p. 157-162, abr./jun. 2013.