

Baixa concentração de trans-resveratrol inibe o crescimento e formação de biofilme de *Staphylococcus aureus* UFPEDA 02

Low concentration of trans-resveratrol inhibits the growth and biofilm formation of *Staphylococcus aureus* UFPEDA 02

DOI:10.34115/basrv7n2-001

Recebimento dos originais: 18/04/2023

Aceitação para publicação: 18/05/2023

Regivaldo Silva de Souza

Mestrando em Biologia Celular e Molecular

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Campus I Lot. Cidade Universitária, João Pessoa - PB, CEP: 58051-900

E-mail: regis8900@hotmail.com

Victor Targino Gomes

Mestrando em Biologia Celular e Molecular

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Campus I Lot. Cidade Universitária, João Pessoa - PB, CEP: 58051-900

E-mail: victor.gomes@fpb.edu.br

Luiz Gustavo Pragana

Graduando em Farmácia

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Via Ipê Amarelo s/n, João Pessoa - PB

E-mail: prngustavo@gmail.com

João Antônio Carvalho Bandeira

Graduando em Biotecnologia

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Via Ipê Amarelo s/n, João Pessoa - PB

E-mail: joao.bandeira@academico.ufpb.br

Lucas Ferreira Alves dos Santos

Graduando em Biotecnologia

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Via Ipê Amarelo s/n, João Pessoa - PB

E-mail: lucasferreiraf13@gmail.com

Rafael de Almeida Travassos

Doutor em Produtos Naturais, Sintéticos e Bioativos

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Via Ipê Amarelo s/n, João Pessoa - PB

E-mail: rafaeltravassos@cbiotec.ufpb.br

Ulrich Vasconcelos

Doutor em Engenharia de Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos pela
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Instituição: Universidade Federal da Paraíba
Endereço: Via Ipê Amarelo s/n, João Pessoa – PB
E-mail: u.vasconcelos@cbiotec.ufpb.br

RESUMO

Staphylococcus aureus é uma bactéria de preocupação global, classificada pela Organização Mundial da Saúde como um patógeno prioritário de nível alto e diferentes estratégias são empenhadas para reduzir os riscos de infecções. Este trabalho teve por objetivo avaliar a atividade do trans-resveratrol contra a linhagem de *S. aureus* UFPEDA 02. Foi realizada a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), Concentração Bactericida Mínima (CBM) e o Ensaio *in vitro* de formação do biofilme por 48 h. O trans-resveratrol demonstrou atividade na concentração de 2,5 µg/mL. Houve inibição do crescimento planctônico sem produzir efeito bactericida. O composto promoveu uma ação antibiofilme alta (cerca de 80%), com grau de inibição moderado. Em complemento não foram observadas células com capacidade de formar biofilme, visto que o ponto de corte do teste foi de 0,177. Como conclusão, o trans-resveratrol se mostrou promissor no combate ao crescimento de *S. aureus* UFPEDA 02.

Palavras-chave: ativos botânicos, patógenos prioritários da OMS, biofilme, coleção de culturas UFPEDA.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is a microbe of global concern. It is classified by the World Health Organization as a high-level priority pathogen and different strategies are undertaken to reduce the risks of infections. The aim of this work was to evaluate the activity of trans-resveratrol against the strain *S. aureus* UFPEDA 02. The Minimum Inhibitory Concentration (MIC), Minimum Bactericidal Concentration (MBC) and the *in vitro* biofilm formation assay were performed. Trans-resveratrol showed activity at 2.5 µg/mL. Planktonic growth was inhibited without producing a bactericidal effect. The compound promoted a high antibiofilm action (aprox. 80%) and the degree of inhibition was also demonstrated as moderate. In addition, cells capable of forming biofilms were not observed, since the cutoff was 0.177. In conclusion, trans-resveratrol showed promise in combating the growth of *S. aureus* UFPEDA 02.

Keywords: botanical actives, WHO priority pathogens, biofilm, UFPEDA type culture collection.

1 INTRODUÇÃO

O trans-resveratrol é um polifenol de ocorrência natural encontrado em inúmeras fontes botânicas, especialmente *Vitis vinifera* (Meng et al., 2021; Deus et al., 2020). Nesta planta, os maiores teores do composto ocorrem nas sementes (Li et al., 2011), pele de baga (Tzanova e Peeva, 2018) e folhas (Wang et al., 2013), bem como nos produtos derivados da uva, especialmente o suco (Concenco et al., 2019).

O trans-resveratrol apresenta propriedades farmacológicas, tais como atividade anti-inflamatória (Dull et al., 2019), antioxidante (Pastor et al., 2019), antitumoral (Thipe et al., 2019), cardioprotetora (Xia et al., 2017), hipolipemiante (Bedê et al., 2020) antidiabética (Kuršvietienė et al., 2016) e neuroprotetora (Ranzotto e Zatta, 2014). Além disso, o composto pode ser usado como aditivo em alimentos (Tuffi e Garcia, 2020), como também exibe atividade contra vírus (LIU et al., 2014), protozoários (Passos et al., 2015), leveduras (Lee e Lee, 2015) e bactérias (Abedini et al., 2021). Em complemento, o trans-resveratrol pode agir sobre a adesão microbiana a substratos por diferentes mecanismos, incluindo danos na membrana (Yang et al., 2017; Lee et al., 2014) e inibição da expressão de genes relacionados ao desenvolvimento do biofilme (Ma et al., 2018).

A formação dos biofilmes foi intimamente relacionada à resistência microbiana a antibióticos (Proia et al., 2016). Neste contexto, a Organização Mundial da Saúde listou 12 bactérias como patógenos prioritários globais, dentre eles *Staphylococcus aureus* (Asokan et al., 2019). Esta bactéria é o principal Gram-positivo em infecções hospitalares e infecções adquiridas que no Brasil, variam de 30-80% (Shore et al., 2011; Oliveira, 2014), apresentando taxas significativas de mortalidade e morbidade (Holland et al., 2014). Baseando-se na potencialidade do trans-resveratrol em termos da atividade antimicrobiana e antibiofilme (Sousa e Vasconcelos, 2022), este trabalho teve por objetivo avaliar sua atividade sobre células planctônicas e sésseis de uma linhagem de *S. aureus* multidrogarresistente.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 TRANS-RESVERATROL

Foi utilizado trans-resveratrol (Purifarma, São Paulo, Brasil) adquirido de um estabelecimento comercial, com alto grau de pureza (lote A20210502), produzido na China, isento de metais pesados e pirogênicos.

2.2 LINHAGEM

A linhagem UFPEDA 02 (*Staphylococcus aureus*) foi gentilmente doada pela Prof. Dra. Gláucia Manoella de Souza Lima, curadora da Coleção de Microrganismos UFPEDA, do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco.

2.3 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM) E DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO BACTERICIDA MÍNIMA (CBM)

A determinação da CIM do trans-resveratrol foi realizada utilizando a técnica de microdiluição (Balouiri et al., 2016), com concentrações variando de 2,5 a 0,15 µg/mL. Após 48h de incubação, os valores de CIM foram determinados pela análise visual da inibição do crescimento em cada poço, verificado pela presença de turbidez, comparando os testes com o controle. A CIM foi definida como a menor concentração que conseguiu inibir 100% o crescimento bacteriano observado nas cavidades. O experimento foi realizado em triplicata. Os controles, positivo e negativo, corresponderam, respectivamente, ao caldo sem o composto, inoculado com a linhagem e o caldo MH sem inoculação.

Para a determinação da concentração bactericida mínima (CBM), após a realização do teste de determinação da CIM, foram adicionados 10 µL de solução de resazurina 1% em cada um dos poços e após 2h de incubação, à temperatura ambiente, observou-se a coloração dos caldos. A CBM foi definida como a concentração da droga que resultou na morte da cultura bacteriana, caracterizada pela manutenção da cor azul (Hafidh et al., 2011).

2.4 ENSAIO *IN VITRO* DE FORMAÇÃO DO BIOFILME

O ensaio foi realizado em triplicata pela técnica do cristal violeta (Khare e Arora, 2011). Em tubos de microdiluição, contendo 900 µL de caldo MH; 100 µL de 2,5 µg/mL de trans-resveratrol; e 10 µL da suspensão de *S. aureus* UFPEDA 02 (tubo nº 1 – escala de MacFarland). Após incubação de 24h à 37°C, o conteúdo dos microtubos foi descartado e as paredes lavadas de 3-5 vezes com água de torneira. Depois de secos, os microtubos receberam 1000 µL de cristal violeta 1% e após 20 min, o corante foi descartado e seu excesso nas paredes, removido com água de torneira. Em seguida, foram transferidos 1000 µL de etanol absoluto e 30 minutos após de repouso, a absorbância da solução foi analisada a 590 nm (Kasvi, 4NM) (OD_{590}).

2.5 CRITÉRIO DE INTERPRETAÇÃO

O percentual de adesão foi calculado pela diferença entre as médias da medida em triplicata, das densidades ópticas do teste e do controle, dividido pela média da densidade óptica obtida no controle, multiplicando por 100. A adesão foi considerada fraca (se $\leq 40\%$), moderada (se entre 40 e 80%) ou forte (se $\geq 80\%$) (Rodrigues et al., 2010). O grau

de inibição foi considerado alto se maior que 80% de inibição, abaixo disso, classifica-se como moderado ou baixo (Kwasny e Opperman, 2010). O valor da leitura da OD₅₉₀ na qual denotou a presença de células com capacidade de fixação foi estabelecido como três vezes a densidade óptica do caldo MH não inoculado (Pagano et al., 2004).

3 RESULTADOS

Foi observado que 2,5 µg/mL de trans-resveratrol resultaram atividade em *S. aureus* UFPEDA 02. Houve inibição do crescimento planctônico, sem atividade biocida. No Quadro 1 estão apresentados os resultados do teste do CIM e CBM e sua interpretação.

Quadro 1 – Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) do trans-resveratrol contra a *Staphylococcus aureus* UFPEDA 02 em três repetições

Trans-resveratrol (µg/mL)	CIM	CBM	Atividade
2,50	–	+	Bacteriostática
1,23	+	+	Bacteriostática
0,63	+	+	Bacteriostática
0,32	+	+	Bacteriostática
0,15	+	+	Bacteriostática

Sobre a ação antibiofilme de do trans-resveratrol observou-se uma redução significativa da adesão celular, em cerca de 80,0%. O valor da média da densidade ótica alcançada no tratamento com trans-resveratrol foi 0,098±0,02 (OD₅₉₀ controle = 0,226±0,001). Descontado o valor da absorvância do meio (OD₅₉₀ do meio = 0,059±0,010), estes resultados permitiram afirmar que 2,5 µg/mL de trans-resveratrol produziram um efeito antimicrobiano importante, visto que ao multiplicar o ponto de corte por três (0,177±0,010), o valor obtido estava abaixo do detectado, indicando não haver células com capacidade de formar biofilme no microcosmo. A Tabela 1 resume a interpretação desses resultados no ensaio *in vitro* da formação do biofilme.

Tabela 1 – Classificação do percentual de inibição (±erro padrão) de *Staphylococcus aureus* UFPEDA 02 exposta 2,5 µg/mL de trans-resveratrol

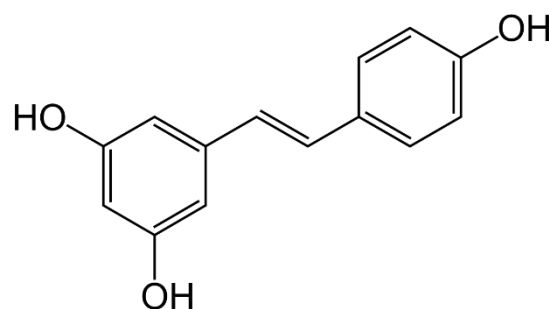
Parâmetros	Resultado
Inibição (%)	76,2±0,2
Tipo de adesão das células ao substrato	Moderada
Grau da inibição do biofilme	Moderado
Valor do ponto de corte	0,177±0,010
Presença de células com capacidade de formar biofilme	Não

4 DISCUSSÃO

Diferentes moléculas de ocorrência natural, como o trans-resveratrol, demonstram sua atividade a partir de concentrações muito baixas (Liu et al., 2021). Em bactérias Gram-positivas, a atividade antimicrobiana do trans-resveratrol ocorre por mecanismos distintos, podendo envolver a regulação negativa de genes requeridos no processo de divisão celular (Harannahalli et al., 2016), bem como por mecanismos únicos, independentes de crescimento microbiano (Qin et al., 2014). Em complemento, o composto exibe atividade antibiofilme, atuando na perturbação dos sistemas bacterianos de *quorum sensing* (QS) (Liu et al., 2021; Thakur et al., 2020; Vasavi et al., 2017), contudo é importante ressaltar que a atividade antibiofilme não ocorre como consequência de uma ação bactericida anterior, sobre células pioneiras, tampouco interfere na motilidade de células em fase de migração (Lee et al., 2013). Por conta dessa característica, sugere-se que o trans-resveratrol é um dos polifenóis botânicos reguladores das interações entre plantas e bactérias (Musilova et al., 2016).

O aumento da concentração de compostos fenólicos na bicamada lipídica bacteriana ocasiona alterações estruturais na membrana celular e extravasamento de conteúdo celular (Bouarab-Chibane et al., 2019). A posição dos grupos -OH nos compostos fenólicos (Figura 1) está diretamente relacionado à eficácia antimicrobiana desses compostos (Wu et al., 2016; Gyawali e Ibrahim, 2014). Além disso, a molécula interage com os principais constituintes da membrana celular, em função de sua lipofilicidade. Assim, acredita-se que a susceptibilidade de *S. aureus* ao trans-resveratrol se deve à ausência da membrana externa em Gram-positivos. Por outro lado, a membrana externa dos Gram-negativos exibe caráter hidrofílico e parece atuar impedindo a difusão de moléculas lipofílicas, como o trans-resveratrol (Paulo et al., 2010).

Figura 1 – Esqueleto químico do isômero trans-resveratrol, composto por dois anéis aromáticos ligados por uma ponte metilênica



Inúmeros estudos que descrevem alguns possíveis mecanismos, pelos quais o trans-resveratrol age sobre células microbianas, tais como inibição de enzimas metabólicas (Dadi et al., 2009), dano oxidativo da membrana celular (Subramanian et al., 2014), comprometimento da divisão celular (Harannahalli et al., 2016), danos ao DNA (Subramanian et al., 2016) e inibição da cadeia transportadora de elétrons e da F₀F₁-ATPase (ATP-sintase/ATPase do tipo F), matando a célula pelo decaimento da produção de energia que mantém as funções vitais celulares (Madrigal-Perez e Ramos-Gomez, 2016), contudo ainda não há consenso sobre o mecanismo de ação exato pelo qual o trans-resveratrol exerce seus efeitos antibacterianos, embora aceite-se que a molécula promova atividade bacterioestática (Nøhr-Meldgaard et al., 2018), observada também neste estudo. Além disso, o trans-resveratrol exibe efeito pleiotrópico espécie-específico (Vestergaard e Ingmer, 2019).

O efeito pleiotrópico talvez seja estocástico entre linhagens de uma mesma espécie porque isolados de diferentes meios podem expressar fenótipos relacionados a fatores e pressões ambientais, mesmo geneticamente idênticos (Tadowski et al., 2018). Neste contexto, é possível que pleiotropia seja observada na atividade antibiofilme mediada pelo trans-resveratrol em *S. aureus* (Cho et al., 2015; Lee et al., 2014). Estima-se que concentrações entre 100 e 1000 µg/mL são suficientes para causar inibição em *S. aureus* (Paulo et al., 2010; Jung et al., 2009; Tegos et al., 2002; Chan et al., 2002; Docherty et al., 2001). Ressalta-se que os resultados deste presente trabalho revelaram uma CIM quarenta vezes menor que o limite inferior de concentração ativa do composto. Não causar a morte, mas levar à perturbação de células planctônicas e sésseis pode ser visto como motivação de estudos futuros utilizando o trans-resveratrol como adjuvante ou bioativo associado com outros antimicrobianos para o combate de bactérias patogênicas.

5 CONCLUSÃO

De acordo com as condições aplicadas neste estudo, conclui-se que o trans-resveratrol foi ativo contra *S. aureus* UFPEDA 02, promovendo redução da comunidade planctônica, sem causar efeito biocida, além de reduzir importantemente a colonização do biofilme. Entretanto, a redução da adesão e o grau de inibição da adesão foram considerados moderados.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular da UFPB.

REFERÊNCIAS

ABEDINI, E.; KHODADADI, E.; ZEINALZADEH, E.; MOADDAB, S.R.; ASGHARZADEH, M.; MEHRAMOUZ, B.; SAMADI KAFIL, H. A comprehensive study on the antimicrobial properties of resveratrol as an alternative therapy. **J Evid Based Complementary Altern Med.** v. 2021, 2021.

ASOKAN, G.V.; RAMADHAN, T.; AHMED, E.; SANAD, H. WHO global priority pathogens list: a bibliometric analysis of Medline-PubMed for knowledge mobilization to infection prevention and control practices in Bahrain. **Oman Med J.** v. 34, n. 3, p. 184, 2019.

BALOUIRI, M.; SADIKI, M.; IBNSOUDA, S. K. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. **J Pharm Anal.** v. 6, n. 2, p. 71-79, 2016.

BEDÊ T.P.; DE JESUS V.; DE SOUZA V.R.; MATTOSO V.; ABREU J.P.; DIAS J.F.; TEODORO A.J.; DE AZEREDO V.B. Effect of grape juice, red wine and resveratrol solution on antioxidant, anti-inflammatory, hepatic function and lipid profile in rats fed with high-fat diet. **Nat Product Res.** v. 35, n. 23, p. 5255-5260, 2021.

BOUARAB-CHIBANE, L.; DEGRAEVE, P.; FERHOUT, H.; BOUAJILA, J.; OULAHAL, N. Plant antimicrobial polyphenols as potential natural food preservatives. **J Sci Food Agric.** v. 99, n. 4, p. 1457-1474, 2019.

CHAN, M. M. Antimicrobial effect of resveratrol on dermatophytes and bacterial pathogens of the skin. **Biochem Pharmacol.** v. 63, n. 2, p. 99-104, 2002.

CHO, H.S.; LEE, J.H.; CHO, M.H.; LEE, J. Red wines and flavonoids diminish *Staphylococcus aureus* virulence with anti-biofilm and anti-hemolytic activities. **Biofouling.** v. 31, n. 1, p. 1-11, 2015.

CONCENCO, F.I.; BROTTTO, G.F.; NORA, L. Grape wine and juice: Comparison on resveratrol levels. **Int J Adv Res Sci Eng Technol.** v. 6, p. 368-386, 2019.

DADI, P.K.; AHMAD, M.; AHMAD, Z. Inhibition of ATPase activity of *Escherichia coli* ATP synthase by polyphenols. **Int J Biolog Macromolec.** v. 45, n. 1, p. 72-79, 2009.

DEUS, M.H.A.; MARTINS, J.M.; D'ALFONSO JUNIOR, G.; ORSOLIN, P.C. Efeito modulador da uva rubi (*Vitis vinífera*) na supressão de tumores epiteliais induzidos por doxorubicina em *Drosophila melanogaster*. **Braz J Health Rev.** v. 3, n. 6, p. 15660-15676, 2020.

DOCHERTY, J.J.; FU, M.M.; TSAI, M. Resveratrol selectively inhibits *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. **J Antimicrob Chemother.** v. 47, n. 2, p. 243-244, 2001.

DULL A-M., MOGA M.A., DIMIENESCU O.G., SECHER G., BURTEA V., ANASTASIU C.V. Therapeutic approaches of resveratrol on endometriosis via anti-inflammatory and anti-angiogenic pathways. **Molecules.** v. 24, n. 4, p. 667, 2019.

GYAWALI, R.; IBRAHIM, S.A. Natural products as antimicrobial agents. **Food Control**. v. 46, p. 412-429, 2014.

HAFIDH, R.R; ABDULAMIR, A.S; VERN, L.S; BAKAR, F.A; ABAS, F; JAHANSHIRI, F; SEKAMI, Z. Inhibition of growth of highly resistant bacterial and fungal pathogens by a natural product. **Open Microbiol J**. v. 5, p. 98-106, 2011.

HARANAHALLI, K.; TONG, S.; OJIMA, I. Recent advances in the discovery and development of antibacterial agents targeting the cell-division protein FtsZ. **Bioorganic Med Chem**. v. 24, n. 24, p. 6354-6369, 2016.

HOLLAND, T.L.; ARNOLD, C.; FOWLER, V. G. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. **JAMA**. v. 312, n. 13, p. 1330-1341, 2014.

JUNG, C.M.; HEINZE, T.M.; SCHNACKENBERG, L.K.; MULLIS, L.B.; ELKINS, S.A.; ELKINS, C.A.; SUTHERLAND, J.B. Interaction of dietary resveratrol with animal-associated bacteria. **FEMS Microbiol Lett**. v. 297, n. 2, p. 266-273, 2009.

KHARE, E.; ARORA, N.K. Dual activity of pyocyanin from *Pseudomonas aeruginosa*-antibiotic against phytopathogen and signal molecule for biofilm development by rhizobia. **Can J Microbiol**. v. 57, n. 9, p. 708-713, 2011.

KURŠVIETIENĖ, L.; STANEVIČIENĖ, I.; MONGIRDIENĖ, A.; BERNATONIENĖ, J. Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. **Medicina**. v. 52, n. 3, p. 148-155, 2016.

KWASNY, S.M.; OPPERMAN, T.J. Static biofilm cultures of Gram-positive pathogens grown in a microtiter format used for anti-biofilm drug discovery. **Curr Protocol Pharmacol**. v. 50, n. 13A, p. 8.1-8.23, 2010. doi: 10.1002/0471141755.ph13a08s50.

LEE, J.; LEE, D.G. Novel antifungal mechanism of resveratrol: apoptosis inducer in *Candida albicans*. **Curr Microbiol**. v. 70, n. 3, p. 383-389, 2015.

LEE J-H.; CHO, H.S.; JOO, S.W.; REGMI, S.C.; KIM, J-A.; RYU, C-M.; CHO, M.H.; LEE, J. Diverse plant extracts and trans-resveratrol inhibit biofilm formation and swarming of *Escherichia coli* O157:H7. **Biofouling**. v. 29, n. 10, p. 1189-1203, 2013.

LEE, K.; LEE, J.H.; RYU, S.Y.; CHO, M.H.; LEE, J. Stilbenes reduce *Staphylococcus aureus* hemolysis, biofilm formation, and virulence. **Foodborne Pathogens Dis**. v. 11, n. 9, p. 710-717, 2014.

LI, Y.; SKOUROUMOUNIS, G.K.; ELSEY, G.M.; TAYLOR, D.K. Microwave-assistance provides very rapid and efficient extraction of grape seed polyphenols. **Food Chem**. v. 129, n. 2, p. 570-576, 2011.

LIU, Y.; WU, L.; HAN, J.; DONG, P.; LUO, X.; ZHANG, Y.; ZHU, L. Inhibition of biofilm formation and related gene expression of *Listeria monocytogenes* in response to four natural antimicrobial compounds and sodium hypochlorite. **Front Microbiol**. v. 11, p. 617473, 2021.

MA, D.S.; TAN, L.T.H.; CHAN, K.G.; YAP, W.H.; PUSPARAJAH, P.; CHUAH, L.H.; GOH, B.H. Resveratrol-potential antibacterial agent against foodborne pathogens. **Front Pharmacol.** v. 9, p. 102, 2018.

MADRIGAL-PEREZ, L.A.; RAMOS-GOMEZ, M. Resveratrol inhibition of cellular respiration: New paradigm for an old mechanism. **Int J Molec Sci.** v. 17, n. 3, p. 368, 2016.

MENG T.; XIAO, D.; MUHAMMED, A.; DENG, J.; CHEN, L.; HE, J. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. **Molecules.** v. 26, n. 1, p. 229, 2021.

MUSILOVA, L.; RIDL, J.; POLIVKOVA, M.; MACEK, T.; UHLIK, O. Effects of secondary plant metabolites on microbial populations: Changes in community structure and metabolic activity in contaminated environments. **Int J Molec Sci.** v. 17, n. 8, p. 1205, 2016.

NØHR-MELDGAARD, K.; OVSEPIAN, A.; INGMER, H.; VESTERGAARD, M. Resveratrol enhances the efficacy of aminoglycosides against *Staphylococcus aureus*. **Int J Antimicrob Agent.** v. 52, n. 3, p. 390-396, 2018.

OLIVEIRA, C. F. The emergency of antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*: a continuing challenge. **Rev Ciênc Méd Biol.** v. 13, n. 2, p. 242-247, 2014.

PAGANO, P.J.; BUCHANAN, L.V.; DAILEY, C.F.; HAAS, J.V.; ENK, R.A. V.; GIBSON, J.K. Effects of linezolid on staphylococcal adherence versus time of treatment. **Int J Antimicrob Agent.** v. 23, n. 3, p. 226-234, 2004.

PASSOS C.L.A.; FERREIRA C.; SOARES D.C.; SARAIVA E.M. Leishmanicidal effect of synthetic trans-resveratrol analogs. **PLoS One.** v. 10, n. 10, p. e0141778, 2015.

PASTOR, R.F.; RESTANI, P.; DI LORENZO, C.; ORGIU, F.; TEISSEDE, P.-L.; STOCKLEY, C.; RUF, J.C.; QUINI, C.I.; TREJEDOR, N.G.; GARGANTINI, R.; ARUANI, C.; PIETRO, S.; MURGO, M.; VIDELA, R.; PENISSI, A.; IERMONI, R.H. Resveratrol, human health and winemaking perspectives. **Critic Rev Food Sci Nut.** v. 59, n. 8, p. 1237-1255, 2019.

PAULO, L.; FERREIRA, S.; GALLARDO, E.; QUEIROZ, J.A.; DOMINGUES, F. Antimicrobial activity and effects of resveratrol on human pathogenic bacteria. **World J Microbiol Biotechnol.** v. 26, n. 8, p. 1533-1538, 2010.

PROIA, L.; VON SCHILLER, D.; SÀNCHEZ-MELSIÓ, A.; SABATER, S.; BORREGO, C.M.; RODRÍGUEZ-MOZAZ, S.; BALCÁZAR, J.L. Occurrence and persistence of antibiotic resistance genes in river biofilms after wastewater inputs in small rivers. **Environ Pollut.** v. 210, p. 121-128, 2016.

QIN, N.; TAN, X.; JIAO, Y.; LIU, L.; ZHAO, W.; YANG, S.; JIA, A. RNA-Seq based transcriptome analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm inhibition by ursolic acid and resveratrol. **Sci Rep.** v. 4, n. 5467, 2014.

RANZOTTO, A.; ZATTA, P. Resveratrol and Alzheimer's disease: message in a bottle on red wine and cognition. **Front Aging Neurosci.** v. 6, p. 95, 2014.

RODRIGUES, L.B.; SANTOS, L.R.; TAGLIARI, V.Z.; RIZZO, N.N.; TRENHAGO, G.; OLIVEIRA, A.P.; GOETZ, F.; NASCIMENTO, V.P. Quantification of biofilm production on polystyrene by *Listeria*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* isolated from a poultry slaughterhouse. **Braz J Microbiol.** v. 41, n. 4, p. 1082-1085, 2010.

SHORE, A.C.; DEASY, E.C.; SLICKERS, P.; BRENNAN, G.; O'CONNELL, B.; MONECKE, S.; COLEMAN, D.C. Detection of staphylococcal cassette chromosome, *mec R1* type XI carrying highly divergent *mec A*, *mec I*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical of clonal complex isolates 130 methicilin-resistant *S. aureus*. **Antimicrob Agent Chemother.** v. 55, n. 8, p. 3765-3773, 2011.

SOUSA, R.S.; VASCONCELOS, U. Recent progresss on inhibition of bacterial biofilms by resveratrol: A systematic review convering a ten-year period. **Appl Microbiol Theor Technol.** v. 3, n. 1, p. 12-19, 2022.

SUBRAMANIAN, M.; SOUNDAR, S.; MANGOLI, S. DNA damage is a late event in resveratrol-mediated inhibition of *Escherichia coli*. **Free Rad Res.** v. 50, n. 7, p. 708-719, 2016.

TADROWSKI, A.C.; EVANS, M.R.; WACLAW, B. Phenotypic switching can speed up microbial evolution. **Sci Rep.** v. 8, n. 8941, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-27095-9.

TAKHOR, S.; RAY, S.J; HUNJHUNWALA, S.; NANDI, D. Insights into coumarin-mediated inhibition of biofilm formation in *Salmonella* Typhimurium. **Biofouling.** v. 36, n. 4, p. 479-491, 2020.

TEGOS, G.; STERMITZ, F.R.; LOMOVSKAYA, O.; LEWIS, K. Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials. **Antimicrob Agent Chemother.** v. 46, n. 10, p. 3133-3141, 2002.

THIPE, V.C.; AMIRI, K.P.; BLOEBAUM, P.; KARIKACHERY, A.R.; KHOOBCHANDANI, M.; KATTI, K.K.; JURISSON, S.S.; KATTI, K.V. Development of resveratrol-conjugated gold nanoparticles: Interrelationship of increased resveratrol corona on anti-tumor efficacy against breast, pancreatic and prostate cancers. **Int J Nanomed.** v. 14, p. 4413, 2019.

TUFFI, L.C.; GARCIA, C.E.R. Propriedades do resveratrol em pesquisas clínicas e na indústria alimentícia. **Braz J Develop.** v. 6, n. 6, p. 35067-35076, 2020.

TZANOVA, M.; PEEVA, P. Rapid HPLC method for simultaneous quantification of trans-resveratrol and quercetin in the skin of red grapes. **Food Anal Method.** v. 11, n. 2, p. 514-521, 2018.

VASAVI, H.S.; SUDEEP, H.V.; LINGARAJU, H.B.; PRASAD, K.S. Bioavailability-enhanced Resveramax™ modulates quorum sensing and inhibits biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. **Microb Pathog.** v. 104, p. 64-71, 2017.

VESTERGAARD, M.; INGMER, H. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. **Int J Antimicrob Agent.** v. 53, n. 6, p. 716-723, 2019.

WANG, L.; XU, M.; LIU, C.; WANG, J.; XI, H.; WU, B.; LOESCHER, W.; DUAN, W.; FAN, P.; LI, S. Resveratrols in grape berry skins and leaves in *Vitis* germplasm. **PLoS One**. v. 8, n. 4, p. e61642, 2013.

WU, Y., BAI, J., ZHONG, K., HUANG, Y., QI, H., JIANG, Y., GAO, H. Antibacterial activity and membrane-disruptive mechanism of 3-p-trans-coumaroyl-2-hydroxyquinic acid, a novel phenolic compound from pine needles of *Cedrus deodara*, against *Staphylococcus aureus*. **Molecules**, v. 21, n. 8, p. 1084, 2016.

XIA, N.; DAIBER, A.; FÖRSTERMANN, U.; LI, H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. **Br J Pharmacol**. v. 174, n. 12, p. 1633-1646, 2017.

YANG, S-C.; TSEG, C-H.; WANG, P-W.; LU, P-L.; WENG, Y-H.; YEN, F-L.; FANG, J-Y. Pterostilbene, a methoxylated resveratrol derivative, efficiently eradicates planktonic, biofilm, and intercellular MRSA by topical application. **Front Microbiol**. v. 8, p. 1103, 2017.